

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina



TRABAJO FIN DE GRADO

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO
DE ORIGEN INCIERTO.

GROWTH HORMONE DEFICIENCY OF UNKNOWN ETIOLOGY.

Curso 2015/2016

Autor: FERNÁNDEZ VENTUREIRA, VÍCTOR

Director: Dr JESÚS MARÍA GARAGORRI OTERO

Dpto.: PEDIATRÍA

ÍNDICE

<u>Contenido</u>	<u>Página</u>
Introducción	1
Enfoque del paciente con talla baja	2
1. Definición de talla baja	2
2. Diagnóstico diferencial de talla baja	3
2.1. Talla baja idiopática	3
2.2. Talla baja patológica	4
2.2.1. Talla baja patológica armónica	4
2.2.1.1. Talla baja patológica armónica de inicio prenatal	5
2.2.1.2. Talla baja patológica armónica de inicio postnatal	6
2.2.2. Talla baja patológica disarmoniosa	10
3. Orientación diagnóstica y pruebas complementarias en talla baja	11
3.1. Antecedentes personales	11
3.2. Antecedentes familiares	11
3.3. Exploración física	12
3.4. Pruebas complementarias	13
Deficiencia de hormona de crecimiento	14
1. Hormona de crecimiento: Mecanismo de acción y funciones	14
2. Definición de deficiencia de hormona de crecimiento	15
2.1. Clasificación etiológica de deficiencia de hormona de crecimiento	16
2.2. Clínica de deficiencia de hormona de crecimiento	18
3. Orientación diagnóstica en deficiencia de hormona de crecimiento	19
3.1. Pruebas diagnósticas	20
3.2. Algoritmo diagnóstico	29
3.3. Conclusiones diagnósticas y controversias	30

4. Tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento	32
Tratamiento con hormona de crecimiento recombinante	33
1. Definición de hormona de crecimiento recombinante humana	33
2. Historia de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana	33
3. Criterios de utilización racional del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana en niños	35
3.1 Deficiencia clásica de hormona de crecimiento	36
3.2 Síndrome de Turner	37
3.3 Insuficiencia renal crónica, en niños en período prepuberal	37
3.4 Síndrome de Prader-Willi	38
3.5 Crecimiento intrauterino retardado (CIR)	38
3.6 Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX	39
4. Dosis inicial y ajuste de dosis	39
5. Seguimiento, eficacia y vigilancia del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante	40
6. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana: estudio GeNeSiS en España	41
6.1 Estudio GeNeSiS en España	41
6.2 Efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento	42
6.3 Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento	43
6.4 Conclusiones del estudio	44
Caso clínico	45
Bibliografía	52

INTRODUCCIÓN

El crecimiento y el desarrollo son los procesos fisiológicos más característicos de la infancia y de la adolescencia, haciendo referencia, en pediatría, al conjunto de cambios producidos en un niño desde que nace hasta que se convierte en un adulto. Su estudio y seguimiento son una parte esencial en la Medicina, debido a que son uno de los mejores espejos del estado de salud, ya sea individual o poblacional.

Se define crecimiento como aquel fenómeno cuantitativo que representa cambios en las dimensiones corporales, aumentando la talla y el tamaño de los diferentes segmentos anatómicos. Por otro lado, desarrollo hace referencia a aquel fenómeno cualitativo por el cual se produce una diferenciación de los órganos, una organización de sus estructuras y una adquisición de funciones, junto a su posterior perfeccionamiento hasta al alcanzar una plena capacidad funcional.

Tanto la talla adulta como la edad a la que ésta se alcanza están determinadas genéticamente. El crecimiento es una interacción de gran complejidad entre multitud de factores, de carácter endógeno o exógeno, donde intrínsecamente la herencia genética, la etnia, las funciones hormonales o las funciones metabólicas interaccionan con factores externos como la nutrición, el estilo de vida o el ejercicio físico. [1]

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no dibuja un trazado lineal, sino que en su curso se distinguen tres fases desde que se abandona el medio materno uterino. La lactancia se caracteriza por un crecimiento rápido durante los dos primeros años, con un aumento de, aproximadamente, 35-40 centímetros. Durante la infancia, la velocidad de crecimiento sigue un patrón relativamente constante en torno a los 5-7 centímetros anuales. En la pubertad se produce un estirón puberal hasta alcanzar la talla adulta, entre 8-12 centímetros al año en función de la edad y el sexo ([Tabla 1](#)). [6]

Tabla 1. Crecimiento normal durante las distintas etapas de la vida [3]

Período	Crecimiento en cm/año	Crecimiento en cm/mes
Primer año de vida	24-25 cm/año	2 cm/mes
Segundo año de vida	12-13 cm/año	1 cm/mes
Tercer año de vida	7-9 cm/año	0.7 cm/mes
4 a 10 años	5-6 cm/año	0.5 cm/mes
Prepuberal	3-4 cm/año	0.3 cm/mes
Pubertad	7-12 cm/año	0.7-1 cm/mes

La talla baja es, junto a la obesidad, uno de los principales motivos de consulta en Endocrinología Pediátrica. Además, el número de visitas está aumentando progresivamente debido a que en sociedades occidentales está cada vez más instaurada la conocida como “cultura del altismo”, basada en las creencias de que la talla alta se relaciona, de manera injustificada, con salud óptima y éxito social y económico.

La importancia del crecimiento y del desarrollo, por lo tanto, pone de manifiesto la necesidad de elaborar una correcta evaluación y valoración que permita una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica.

ENFOQUE DEL PACIENTE CON TALLA BAJA.

1. Definición de talla baja
2. Diagnóstico diferencial de talla baja
 - 2.1 Talla baja idiopática
 - 2.2 Talla baja patológica
 - 2.2.1 Talla baja patológica armónica
 - 2.2.1.1 Talla baja patológica armónica de inicio prenatal
 - 2.2.1.2 Talla baja patológica armónica de inicio postnatal
 - 2.2.2 Talla baja patológica disarmoniosa
 3. Orientación diagnóstica y pruebas complementarias en talla baja
 - 3.1 Antecedentes personales
 - 3.2 Antecedentes familiares
 - 3.3 Exploración física
 - 3.4 Pruebas complementarias

1. Definición de talla baja.

Se denomina talla baja a:

- Toda aquella talla situada por debajo de dos desviaciones estándar (-2 DE) para la edad y el sexo en relación a la medida de la población de referencia ([Figura 1](#))
- Toda aquella talla que aun estando en torno a dos derivaciones estándar para la población general, se sitúa más de dos desviaciones estándar por debajo del crecimiento correspondiente a su talla diana
- Toda aquella talla cuya predicción de talla adulta se encuentra más de dos desviaciones estándar por debajo de la talla diana
- Toda aquella talla cuya velocidad de crecimiento se mantiene persistentemente disminuida.

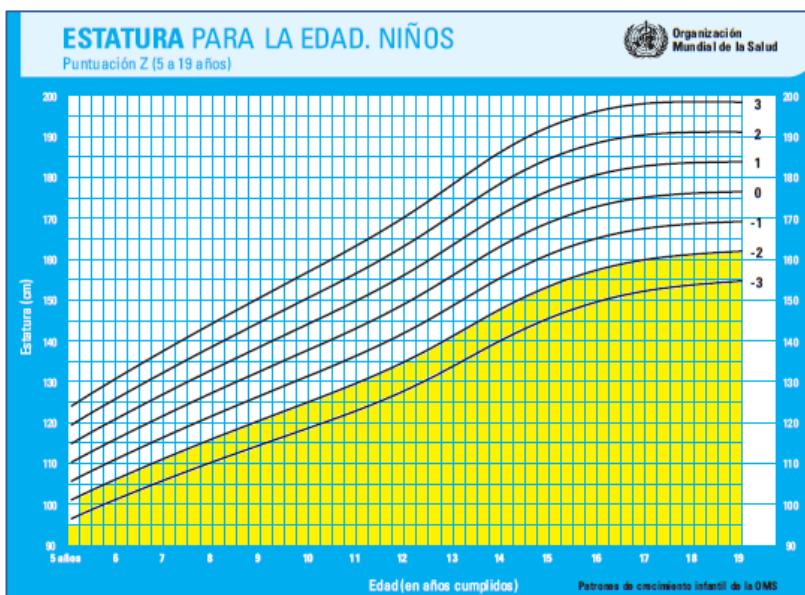


Figura 1. Curva de la estatura ajustada a la edad para niños de 5-19 años de edad. (OMS). Se encuentra coloreado el intervalo por debajo de -2DS.

No existe un consenso que establezca con claridad a qué denominar velocidad de crecimiento disminuida, pero se considera como potencialmente patológica a toda velocidad de crecimiento inferior a una desviación estándar (aproximadamente percentil 25) para la edad y el sexo, pero mantenida durante más de dos o tres años.

El retraso en el crecimiento puede ser la primera manifestación de distintos procesos patológicos subyacentes, ya sean congénitos o adquiridos. Cuanto mayor es la desviación de la talla con respecto a la media poblacional y al potencial genético de crecimiento familiar, mayor es la probabilidad de encontrar una patología oculta. Por otro lado, una talla baja puede conducir al desarrollo de alteraciones y daños en la salud mental del niño (como la afectación de su autoestima) debido a todas las connotaciones sociales que implican ser diferente al resto de compañeros de su misma edad. [2 y 4]

2. Diagnóstico diferencial de talla baja.

En la práctica clínica tradicional, los pacientes que presentan hipocrecimiento eran clasificados en dos grandes grupos etiopatogénicos, las variantes normales de talla baja (entre las que encontramos la talla baja familiar y el retraso constitucional del crecimiento) y los hipocrecimientos patológicos. Pero en la actualidad, predomina la división entre talla baja patológica y talla baja idiopática (Figura 2).

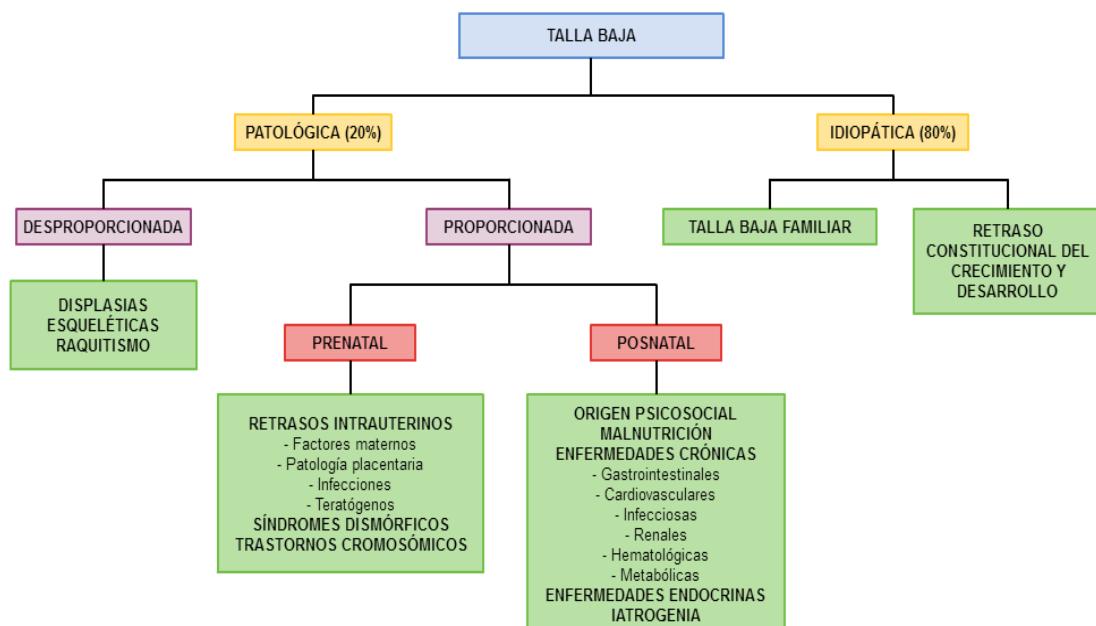


Figura 2. Clasificación de la talla baja. [6]

2.1 Talla baja idiopática (TBI).

Denominamos talla baja idiopática a todas aquellas situaciones de hipocrecimiento con etiopatogenia desconocida que cumplen unos determinados criterios:

- Longitud y peso normal para su edad gestacional al nacimiento
- Proporciones corporales normales para la edad
- Ausencia de enfermedad orgánica crónica
- Ausencia de trastorno psicoemocional

- Ingesta alimentaria adecuada
- No evidencia de deficiencia endocrina [5 y 10]

Bajo este término se engloban las antiguamente conocidas como variantes de la normalidad (VNTB), tallas bajas de inicio posnatal que se clasifican en talla baja familiar y en retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y la frecuente asociación entre ambas. Constituyen las causas más frecuentes de talla baja en la infancia, representando, aproximadamente, al 80% de los pacientes.

La talla baja familiar (TBF) se manifiesta en pacientes sanos con un peso y una longitud normales al nacer (en función de su edad gestacional) que presentan una talla por debajo de dos desviaciones estándar (-2SDS) para su edad, sexo y población de referencia. Presentan antecedentes familiares de talla baja, sus proporciones corporales son normales, siguen una velocidad de crecimiento normal con un inicio de la pubertad adecuado, una edad ósea concordante a su edad cronológica y un pronóstico de talla adulta baja, semejante a la talla diana. El diagnóstico se realiza por exclusión y es la propia evolución del paciente la que lo confirma. No se puede catalogar a estos pacientes únicamente por presentar antecedentes familiares de talla baja, sino que se requiere un estudio completo que descarte otras causas de crecimiento tratables.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) se describe como un enlentecimiento en el ritmo de maduración tras un período variable de evolución normal, genéticamente determinado por un comportamiento autosómico dominante, en pacientes con una longitud y pesos adecuados para su edad gestacional al nacer. En torno a los siete u ocho años de edad, la velocidad de crecimiento por debajo de la normalidad y se acompaña de un retraso en el inicio puberal de dos a cuatro años con respecto a la normalidad, coincidiendo con un retraso en la edad ósea (dos o tres años) con respecto a su edad cronológica. Al iniciar la pubertad, la progresión de caracteres sexuales y del crecimiento lineal sigue un ritmo normal. La talla final de estos pacientes es un concepto bastante controvertido, donde en un 10-20% de los casos, es normal o en los límites inferiores de la normalidad. [1 y 2]

2.2 Talla baja patológica.

La talla baja patológica representa alrededor del 20% de los casos de hipocrecimiento, englobando a todos aquellos casos de talla baja secundarios a un trastorno patológico que altera la capacidad intrínseca de crecimiento de los tejidos, sus mecanismos reguladores o el ambiente interno y emocional del niño. Desde un punto de vista etiopatogénico y diagnóstico, existe una subclasiación en función del análisis de las proporciones corporales (armónicas o disarmonicas).

2.2.1 Talla baja patológica armónica

Si las proporciones corporales son armónicas o proporcionadas para su edad, se estudian las causas etiopatogénicas en torno al momento de comienzo de la desviación del crecimiento.

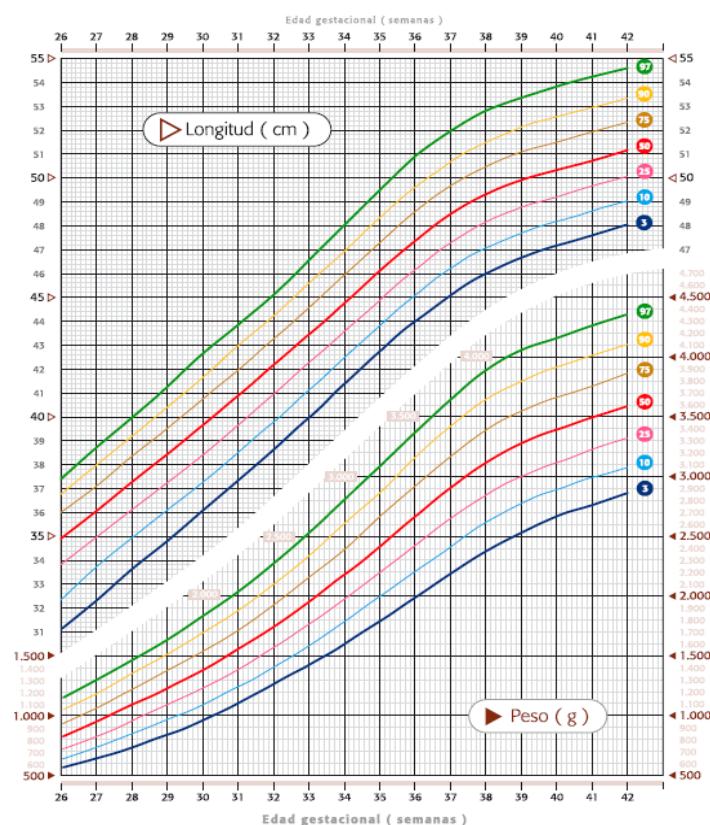
El estudio de los segmentos corporales se realiza mediante la evaluación del segmento superior corporal con respecto al segmento inferior. La medición del segmento superior (SS) se lleva a cabo mediante la cuantificación de la distancia entre vértebra y cóccix en los niños menores de dos años o de la talla en posición sentada en niños mayores de dos años. El segmento inferior (SI) corresponde a la distancia del borde superior de la síntesis pública al suelo o la diferencia entre su talla y la medida del segmento superior. La proporción SS/SI varía según la edad, el sexo o la raza, pero se estima que un niño es proporcionado cuando dicho cociente es de 1.7 en recién nacidos, mayor de 1 en niños menores de diez años, de 1 en niños de diez años y menor de 1 en mayores de diez años. [7]

2.2.1.1 Talla baja patológica armónica de comienzo prenatal:

- ❖ Retraso del crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional (PEG).

Se considera a un recién nacido como pequeño para su edad gestacional (PEG) cuando su peso y/o su longitud se encuentran, al menos, dos derivaciones estándar (2DS) por debajo de la medida establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional (Figura 3). Un tercio de los casos son consecuencia de factores fetales (cromosomopatías, anomalías congénitas o síndromes dismórficos) y los dos tercios restantes a factores maternos (como malnutrición o hábitos tóxicos entre otros) y utero-placentarios (como malformaciones uterinas).

Figura 3. Representación gráfica de los percentiles de peso y longitud ajustados a la edad gestacional del recién nacido. [11]



Su prevalencia corresponde, aproximadamente, al 4-7% de los recién nacidos de países desarrollados, pero es responsable del 20% de los adultos con baja talla.

La edad ósea suele estar retrasada pero la pubertad se inicia a una edad normal o ligeramente adelantada. La mayoría de los casos (entre el 80-90%) presentan una recuperación de su crecimiento, parcial o total, antes de los dos años de edad, alcanzando una talla final dentro de la normalidad. Pero, en aproximadamente el 10-20% de los pacientes, el retraso persiste por encima de los dos años, presentando la mitad una talla final baja.

❖ Síndromes dismórficos.

Existen diversos cuadros sindrómicos, la mayoría de etiología genética/génica (como el síndrome de Russell-Silver, el síndrome de Noonan o el síndrome de Prader-Willi, entre otros) que presentan como una de sus principales manifestaciones clínicas, una talla baja. Son entidades que se caracterizan por compartir un conjunto de malformaciones, tanto mayores como menores, junto a un grado variable de retraso mental.

❖ Cromosomopatías.

Dentro de las cromosomopatías, merecen especial mención el síndrome Down (trisomía del par 21) y el síndrome de Turner (45 XO) en cuanto a talla baja nos referimos. Ante cualquier niña con talla baja de etiología desconocida, aun en ausencia de cualquier rasgo sindrómico, es necesaria la realización de un cariotipo. [1 y 6]

2.2.1.2 Talla baja patológica armónica de comienzo postnatal

❖ Hipocrecimiento de origen psicosocial.

El síndrome de carencia afectiva o retraso de crecimiento psicosocial hace referencia a una serie de trastornos que afectan fundamentalmente al crecimiento, desarrollo y comportamiento infantil. Engloba a todos los casos de pacientes con estatura baja o con retraso puberal que experimentan una carencia afectiva y/o abuso psicosocial, para el cual no existe otra explicación.

Actualmente no hay una única teoría, convincente, que explique como un problema psicológico manifieste cambios somáticos, orgánicos y biológicos de tanta importancia.

- Hipótesis nutricional: Se fundamenta en la creencia de que la ingesta inadecuada de nutrientes es el elemento inicial desencadenante.
- Hipótesis malabsortiva: Se basa en la conocida relación entre los aspectos psíquicos del individuo, el sistema nervioso central y la funcionalidad gastrointestinal.
- Hipótesis endocrino-metabólica: Diversos autores consideran que factores hormonales ejercen una acción sobre el metabolismo intermedio que puede llegar a modificar el crecimiento orgánico. En algunos niños, puede llegar a producir un déficit en la producción de GH.

- Hipótesis psiconeuroendocrina: Los mismos neurotransmisores monoamídicos implicados en trastornos del carácter están involucrados en la regulación neuroendocrina. En los niños sometidos a estrés crónico, se produce un mecanismo de inhibición, inicialmente a nivel hipotalámico, que cuando persiste va a tener una traducción biológica con hipoproducción de los péptidos hipotalámicos y sus mediadores (bajos niveles de triptófano, melatonina y serotonina). [8]

En 1967, se publicó un artículo en la revista *New England Journal of Medicine* que describía cómo la privación afectiva podía desencadenar hipopituitarismo durante la infancia. Se estudiaron a trece niños (diez varones y tres mujeres) con edades comprendidas entre los tres y los once años de edad, que presentaban un hipocrecimiento marcado, diagnosticado de hipopituitarismo idiopático.

Todos los pacientes tenían en común la presencia de carencias afectivas de origen familiar. Sus familias compartían una serie de patrones de comportamiento, entre los que destacaban la vivencia de separaciones o divorcios, continuos conflictos maritales, padres con hábito enólico, promiscuidad y relaciones extramaritales, padres que nunca estaban en el hogar o desatendían a sus hijos, maltratos físicos o pobreza entre otros. Los niños manifestaban hábitos de comportamiento similares, como una polifagia y polidipsia evidente, bebían agua del retrete, robaban comida, jugaban solos, eran tímidos e introspectivos, presentaban un retraso en el lenguaje, eran inmaduros para su edad, encopresis, esteatorrea o continuos vómitos. Su peso al nacer era normal para su edad gestacional en la mayoría de los casos. También, destacaba la presencia de un abdomen protuberante, una edad ósea retrasada y una disminución del tono muscular.

A estos pacientes no se les administró medicación ni terapia psicológica. Su único tratamiento fue la internalización hospitalaria durante una temporada bajo un ambiente hogareño y confortable. Progresivamente, estos niños, empezaron a evitar conductas de comportamiento inadecuadas, eran cada vez más felices y más extrovertidos y mejoraron en su desarrollo del lenguaje y su madurez. Experimentaron un destacable crecimiento recuperador, tanto en peso como en altura, igualando percentiles normales para su edad, sin necesidad de tratamiento farmacológico sustitutivo. [9]

❖ Hipocrecimiento de origen nutricional.

En países desarrollados, la malnutrición es, generalmente, secundaria a patologías crónicas, dietas inadecuadas en cantidad o composición y a trastornos de la conducta alimentaria, en los que existe un aporte insuficiente de macronutrientes (malnutrición calórico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En la malnutrición calórico-proteica, una inadecuada ganancia ponderal suele acompañarse de una alteración en el ritmo de crecimiento en uno o dos años, junto a un retraso de la maduración ósea y de la pubertad como adaptación a la disminución de nutrientes, mediada por el sistema hormonal (como el eje GH-IGF). Pero también, déficits aislados de micronutrientes,

como calcio, fósforo y algunos oligoelementos (yodo, hierro, cobre, cromo y zinc), son capaces de producir retraso en el crecimiento.

❖ Hipocrecimiento de enfermedades crónicas.

Determinadas enfermedades de carácter crónico durante la infancia pueden producir alteraciones en el crecimiento normal del niño, incluso cualquier patología con cierta intensidad y duración. Su efecto en la talla, en ciertas ocasiones, puede ser de menor relevancia que el problema base (considerándose un síntoma añadido), pero en otras, puede suponer una gran alteración del ritmo de crecimiento, pudiendo llegar a ser durante años el único síntoma de la enfermedad subyacente.

Se calcula que en torno a un 10-15% por ciento de los hipocrecimientos son secundarios a enfermedades crónicas, aunque es un porcentaje infravalorado pero que, probablemente, está aumentado por la mayor supervivencia de muchas de estas patologías.

Entre los múltiples factores etiopatogénicos implicados, destaca la malnutrición, las alteraciones metabólicas, los efectos secundarios terapéuticos, las infecciones sobreañadidas y, posiblemente, el trastorno psicológico que dichas patologías implican.

El patrón de crecimiento es prácticamente similar en todas ellas. Con la aparición de la enfermedad, se manifiesta un enlentecimiento de mayor o menor intensidad del ritmo de crecimiento que se acompaña de un retraso en la maduración ósea y del inicio puberal. Si se resuelve la enfermedad, se puede producir un crecimiento recuperador ("catch-up") que de manera total o parcial permita alcanzar la talla final estimada previamente. Pero este mecanismo compensatorio está fuertemente relacionado con la edad de inicio, la gravedad, la duración, la etiología y la patogenia de la enfermedad, existiendo menos probabilidades de recuperación en el crecimiento cuanto más precoz, grave y prolongada sea.

• Enfermedades gastrointestinales.

Existe una cierta asociación entre patologías crónicas del aparato digestivo, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca o la fibrosis quística, y el retraso del crecimiento, debido a la situación de malnutrición que todas ellas implican.

• Enfermedades cardiopulmonares.

Los problemas respiratorios suponen, aproximadamente, una cuarta parte de las visitas al pediatra. Entre las enfermedades respiratorias que se asocian a un retraso de crecimiento hay que destacar al asma crónica severa y a la fibrosis quística. El mecanismo patogénico que relaciona al asma no está del todo aclarado, pero se especula con el aumento de la demanda energética que se asocia a un mayor trabajo respiratorio, con la alteración del sueño y su relación con la secreción de GH y con el tratamiento con corticoides. La fibrosis quística, por otro lado, produce malnutrición, junto a excesivas pérdidas energéticas y a una mayor demanda consecuente.

- Enfermedad hepática.

Las hepatopatías implican, por un lado, desnutrición por malabsorción de grasas, a las que se añade anorexia, disminución de la síntesis proteica o hipoglucemia entre otras. Por otro lado, la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que tiene lugar en el hígado, afecta secundariamente, así mismo, al eje hormonal de la hormona de crecimiento.

- Enfermedad hematológica.

La anemia crónica severa, sea cual sea su origen (por ejemplo ferropénicas, hipoplásicas, hemolíticas), está relacionada con un retraso de crecimiento. La hipoxia tisular, el mayor gasto energético por el sistema cardiovascular, mayores demandas por el aumento de la hematopoyesis o la implicación del hierro en diversos procesos enzimáticos del crecimiento tisular, podrían ser los responsables de dicho retraso.

- Insuficiencia renal crónica.

La talla final del adulto alcanzada por pacientes que desarrollan una insuficiencia renal crónica durante su infancia es considerablemente inferior a la estimación previa. Los defectos de concentración, la acidosis tubular renal, las pérdidas iónicas o la acidosis que producen, podrían ser las responsables. Las tubulopatías crónicas y las nefropatías intersticiales y glomerulares crónicas también pueden condicionar un hipocrecimiento en el niño.

- Infecciones crónicas e inmunodeficiencias.

Las infecciones crónicas o recurrentes son responsables de la ingesta insuficiente de nutrientes y del aumento de sus necesidades energéticas. En países subdesarrollados, los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente con focalidad gastrointestinal, actúan de la misma manera que el estado de desnutrición añadido a su situación. En países desarrollados, las infecciones recurrentes son poco frecuentes, pero cuando producen una alteración en el ritmo normal de crecimiento, suelen reflejar la existencia de malformaciones anatómicas o inmunodeficiencias subyacentes. En estos niños, se puede dar, también, un posible crecimiento recuperador una vez superada la infección.

- Metabolopatías.

Multitud de errores congénitos del metabolismo se asocian a hipocrecimiento, mediante una síntesis deficitaria de metabolitos esenciales o el aumento de sustancias tóxicas que se depositan en órganos como el hueso y diferentes glándulas endocrinas. [6]

❖ Hipocrecimiento en las enfermedades endocrinológicas.

El retraso del crecimiento también está relacionado con trastornos en los diferentes ejes de las hormonas encargadas del crecimiento del niño. Por ello, situaciones de déficit o de insensibilidad de hormona de crecimiento, de hipotiroidismo, de hipercortisolismo, de diabetes mellitus, el exceso de esteroides sexuales o un pseudohipoparatiroidismo, entre otras, están implicados en la disminución del ritmo normal de crecimiento.

2.2.2 Talla baja patológica disarmonica

Si las proporciones corporales están desproporcionadas, la exploración se orienta hacia la detección de signos de raquitismo o de displasias óseas.

❖ Displasias esqueléticas.

Las displasias esqueléticas representan anomalías primarias del hueso y del cartílago, de base genética y herencia variable, que dan lugar a una talla baja disarmonica o desproporcionada. Son patologías raras, pero su incidencia se encuentra, hoy en día, en torno a los 2-5 niños/ 10.000 recién nacidos vivos. La mayoría pueden ser detectadas intraútero mediante la exploración ecográfica sistemática, pero otras, en el momento del nacimiento o posteriormente.

Se clasifican en osteodisplasias (si afectan a la consistencia e integridad del hueso) y en condrodisplasias (si afectan a la estructura ósea y cartilaginosa). Actualmente existen más de trescientas formas clínicas en función del fenotipo, de las características radiológicas y de la forma de herencia.

Las displasias óseas se caracterizan por una talla baja extrema con una historia familiar muy sugerente (la mayoría se transmiten con herencia autosómica dominante), proporciones corporales anormales y alteraciones de las extremidades. El hipocrecimiento y la desproporción son debidos a un acortamiento, generalmente, de las extremidades (como acondroplasia, hipocondroplasia o discondrosteosis de Leri-Weill), del tronco (como mucopolisacaridosis o displasia espondiloepifisaria) o de ambas (como la displasia metatrópica).

Las manifestaciones clínicas más características son el hipocrecimiento mesomélico (acortamiento de antebrazos y parte inferior de las piernas), cubitus valgo, deformidad de Madelung (incurvación y acortamiento del radio con subluxación dorsal del extremo distal del cúbito, triangulización de los huesos del carpo y fusión prematura de las epífisis), acortamiento de metacarpianos y metatarsianos, paladar ojival, desarrollo anormal de las orejas, micrognatia y cuello corto. Las formas fenotípicas son continuas, abarcando desde severas tallas bajas desproporcionadas a formas muy leves de talla baja o normal, armónica o disarmonica. La talla final en adultos será en torno a ciento 145 centímetros en mujeres y 155 centímetros en varones, alcanzando el cincuenta por ciento una talla entre los límites de la normalidad, pero siendo entre 5 y 15 centímetros inferior a la alcanzada por sus hermanos sanos.

❖ Raquitismo.

El raquitismo es una desmineralización deficiente del hueso o del tejido osteoide durante la fase de crecimiento que desencadena un hipocrecimiento desproporcionado como consecuencia de la presencia de malformaciones óseas. Su etiología se debe a un déficit de vitamina D, ya sea por una exposición insuficiente a los rayos ultravioletas de la luz solar, a un aporte inadecuado de vitamina D, una absorción deficitaria o una pérdida excesiva de calcio y/o fósforo. [1,2 y 6]

3. Orientación diagnóstica y pruebas complementarias en talla baja.

La evolución inicial de todo paciente que consulta por hipocrecimiento incluye, como en cualquier otra patología, una historia clínica detallada y un examen clínico complementario, al que debe añadirse una valoración auxológica, la determinación de la maduración ósea y el análisis del patrón de crecimiento a partir de los datos obtenidos ([Figura 4](#)). [1]

3.1 Antecedentes personales.

- La información obstétrica de la gestación materna (como semanas de gestación, número de fetos, patologías maternas, hábitos tóxicos o nutrición), el crecimiento intrauterino del feto (medidas y datos ecográficos durante todo el embarazo) y transcurso del parto (como si fue instrumental, la presentación, la posición, la actitud, la presencia de complicaciones).
- El peso, la longitud y el perímetrocefálico al nacer.
- El estado nutricional desde el nacimiento (lactancia materna o artificial).
- La evaluación del desarrollo psicomotor.
- Los antecedentes patológicos.
- La existencia de problemas psicológicos, sociales, familiares o escolares.

3.2 Antecedentes familiares.

- La talla y fenotipo de los padres y los hermanos (valorada por el equipo médico en consulta)
- La edad de desarrollo de los padres (como la aparición de caracteres sexuales secundarios o la menarquia de la madre).
- Los antecedentes patológicos de posible carácter hereditario.

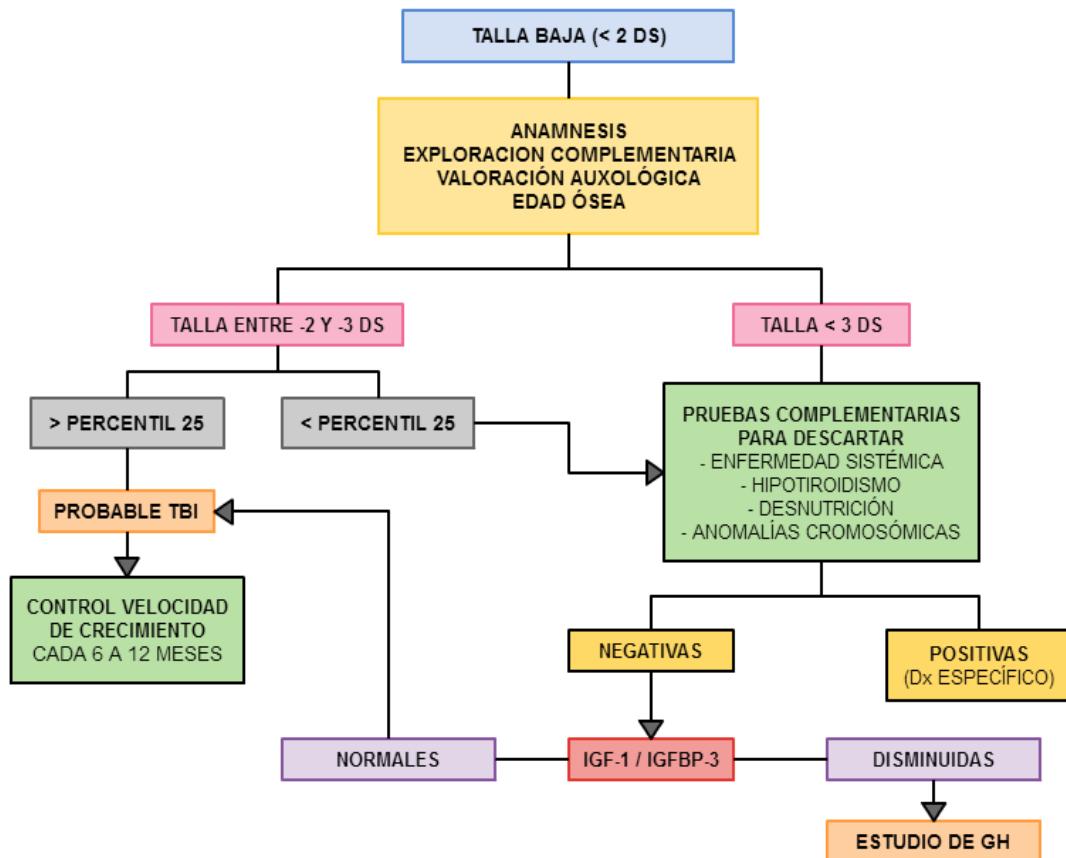


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de pacientes con talla baja. [3]

3.3 Exploración física.

- Evaluación auxológica. Se miden parámetros antropométricos como el peso, la longitud (en menores de dos años) o la talla (en mayores de dos años), la envergadura, el perímetro cefálico, la talla con el paciente sentado o la medida de los segmentos corporales.
- Se deben tener en cuenta tanto el percentil y las derivaciones estándar de la talla, como la talla diana (TD varón: talla del padre + talla de la madre + 13/2 y TD mujer: talla del padre + talla de la madre - 13/2). Estas medidas están estandarizadas en tablas y graficas actualizadas de referencia poblacional en función del género.
- Determinación de la velocidad de crecimiento (en centímetro al año), que debe incluir un período entre seis meses y un año, empleando curvas y tablas de referencia poblacional. Independientemente de la talla, una velocidad de crecimiento disminuida (inferior a un percentil diez) es indicación de un estudio etiológico sobre dicho retraso del crecimiento.
- Valoración nutricional y determinación del Índice de Masa Corporal (IMC: peso/altura²).
- Valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez.
- Evaluación detallada por aparatos y sistemas.

3.4 Exploraciones complementarias

La realización de pruebas complementarias viene determinada por el análisis de los parámetros auxológicos, la evolución del crecimiento, los datos recogidos en la historia clínica y la exploración física detallada, y nos dirige hacia un posible diagnóstico etiopatogénico. Se utilizan diferentes pruebas en función de la patología a descartar:

Enfermedades crónicas:

- Hemograma, metabolismo del hierro y velocidad de sedimentación globular
- Bioquímica básica (creatinina, potasio, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina)
- Equilibrio ácido base
- Análisis de orina (pH, glucosa, proteínas)
- Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomisio e inmunoglobulinas A totales

Enfermedades endocrinológicas:

- Cortisol libre en orina
- TSH y hormona tiroidea T4 libre
- IGF-1 e IGFBP-3
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral

Cromosomopatías:

- Cariotipo

Displasias óseas:

- Serie ósea si desproporción de segmentos corporales en la exploración

En todo paciente con talla baja, se debe realizar una radiografía de mano y muñeca izquierda para determinar la edad ósea. Se emplean los atlas de Greulich y Pyle y el cálculo pronóstico de la talla adulta con el método de Bayley-Pinneau. Se considera normal aquella edad ósea concordante con más o menos un año respecto a la edad cronológica del paciente.

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

1. Hormona de crecimiento: Mecanismo de acción y funciones.
 2. Definición de deficiencia de hormona de crecimiento
 - 2.1 Clasificación etiológica de deficiencia de hormona de crecimiento
 - 2.2 Clínica de deficiencia de hormona de crecimiento
 3. Orientación diagnóstica en deficiencia de hormona de crecimiento
 - 3.1 Pruebas diagnósticas
 - 3.2 Algoritmo diagnóstico
 - 3.3 Conclusiones diagnósticas y controversias
 4. Tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento
-

1. Hormona de Crecimiento: Mecanismo de acción y funciones

En el proceso del crecimiento, el eje de la hormona del crecimiento (GH) asume el papel de mayor importancia, en colaboración con otros sistemas hormonales (como las hormonas tiroideas, la insulina, el cortisol o los esteroides sexuales). Cualquier alteración en su funcionamiento, ya sea de origen hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o por disminución periférica de su sensibilidad, puede repercutir en el crecimiento.

La hormona de crecimiento o somatotropa es un polipéptido de 191 aminoácidos dispuestos en una única cadena con dos puentes disulfuros que unen las cisteínas de las posiciones 53 y 182 con las respectivamente localizadas en las posiciones 165 y 189. Presenta un peso molecular de 22.000 KDa y se sintetiza en las células somatotropas de la hipófisis anterior. El gen encargado de la regulación de la secreción de GH se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, y requiere la presencia de un factor de transcripción de origen hipofisario, proteína Pit-1, que también controla la activación del gen de la prolactina y de la fracción beta de la TSH. [12]

La producción y liberación de GH está regulada por dos neurohormonas hipotalámicas. Su estimulación depende del factor hipotalámico liberador de GH o GHRH (originada en el núcleo arcuato) y su inhibición de la somatostatina (originada en el núcleo paraventricular). La hormona de crecimiento tiene un patrón de secreción pulsátil. Como media, existen unos seis episodios de secreción diaria, con niveles séricos más altos durante la noche, coincidiendo con la tercera y cuarta fase del sueño, pero con niveles muy bajos entre cada episodio, menores a 1-2 ng/ml (Figura 5). La secreción varía a lo largo de la vida, siendo los picos más altos y de mayor amplitud durante la pubertad, pero está presente desde el desarrollo fetal. El ciclo “vigilia-sueño”, el estrés, el estado nutricional o el sexo son factores influyentes en dicha secreción pulsátil.

En función de su mecanismo de acción, la GH puede actuar directamente sobre el cartílago de crecimiento o a través de factores peptídicos de crecimiento (factores de crecimiento similares a la insulina o IGF). Se conocen dos factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-2), de 230-290 aminoácidos y muy ricos en cisteína, y hasta seis proteínas transportadoras, siendo las más estudiadas la IGF-BP1 e IGF-BP3). La IGF-1 es producida en la mayoría de los tejidos, aunque es el hígado en lugar de mayor producción, y solo un 0.1 por ciento viaja de forma libre. Las concentraciones de IGF-1

aumentan con la edad, alcanzando su pico máximo en la pubertad con un posterior descenso. Están relacionados con la nutrición, siendo elevados en la obesidad y bajos en la desnutrición.

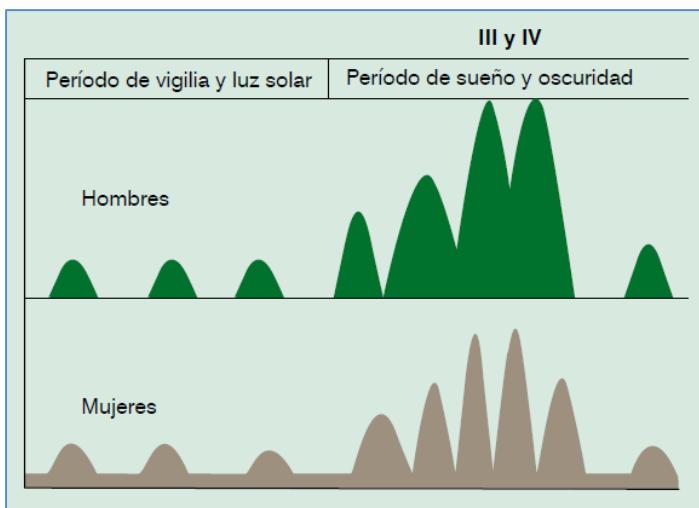


Figura 5. Patrón de secreción pulsátil de la hormona de crecimiento. [3]

Las acciones de esta hormona son muy numerosas. Durante la infancia, la hormona de crecimiento representa el principal factor en la estimulación del crecimiento somático. También actúa sobre el metabolismo intermedio, al estimular el anabolismo proteico y la lipólisis. Promueve un mayor aporte de aminoácidos a los tejidos, facilitando la biosíntesis y disminuyendo el catabolismo proteico, manteniendo un notable efecto anabolizante sobre tejidos de muy variada estirpe, como hueso, cartílago, músculo, hígado, corazón, pulmones, intestino, páncreas o glándulas suprarrenales. El crecimiento óseo dependiente del cartílago de crecimiento es longitudinal, mediante un alargamiento diafisario (gran multiplicación de condrocitos con una intensa síntesis de proteoglicanos), mientras que el crecimiento en espesor se produce por crecimiento perióstico. [13]

2. Definición de Deficiencia de hormona de crecimiento.

La deficiencia de la hormona de crecimiento (GHD) es una causa poco frecuente pero de gran importancia en la talla baja infantil, constituyendo el 5% de los casos, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 caso/ 4.000 habitantes. Su correcto diagnóstico reside en la importancia de su tratamiento con hormona de crecimiento sustitutiva, muy eficaz en los casos bien diagnosticados pero con mal resultado en aquellos equivocados. Por otro lado, un diagnóstico falso implica un tratamiento muy duradero de inyecciones subcutáneas diarias, un gasto significativo (en torno a los 10.000 euros al año) y la exposición innecesaria a unos efectos adversos medicamentosos potenciales.

Cuando se produce una alteración en la síntesis, en la secreción o en la acción periférica y en los mediadores (como la IGF) de la hormona de crecimiento, la consecuencia será un hipocrecimiento. En función del nivel donde se produzca la alteración, podemos determinar cinco grupos etiológicos. [13 y 14]

2.1 Clasificación etiológica de deficiencia de hormona de crecimiento

❖ Déficit idiopático.

En la mayoría de las ocasiones, el déficit de hormona de crecimiento es de origen desconocido. La incidencia real no se conoce, pero podría corresponder en torno al ochenta por ciento de todos los déficits de GH. En ciertas situaciones, se encuentra relacionado con la presencia de antecedentes patológicos en el período perinatal, como lo son la presentación de nalgas, el parto instrumental, la presencia de hemorragias vaginales durante la gestación o el sufrimiento fetal agudo.

Dentro de este grupo se incluye el síndrome de la silla turca vacía primario, caracterizado por una invaginación intraselar de la aracnoides a través del diafragma selar, que cubre, en condiciones normales, a la hipófisis. Este síndrome debuta clínicamente entre los tres y cinco años de edad, y suele asociarse a anomalías congénitas bien definidas como la picnodisostosis o el síndrome de Noonan. Las manifestaciones endocrinológicas consisten en un panhipopituitarismo o un déficit aislado de diferentes hormonas, siendo el más frecuente el déficit de hormona de crecimiento. [1]

❖ Déficit genético.

El conocimiento científico ha avanzado significativamente en el estudio de los defectos hereditarios durante los últimos años. El único criterio necesario para sospechar en él, es la presencia de un déficit grave de hormona de crecimiento, describiéndose tres formas hereditarias en el déficit aislado de GH en función del tipo de herencia por el que se transmiten.

A. El tipo I, de herencia autosómica recesiva, es la variante más frecuente y más grave. Los pacientes presentan, generalmente, una longitud normal o ligeramente inferior a la normal al nacimiento, pero su patrón de crecimiento comienza a disminuir en torno a los seis meses de edad extrauterina, dando lugar a un hipocrecimiento proporcionado, acompañado de una cara redondeada, una voz aguda y un aumento de la grasa subcutánea.

Dentro de este grupo, existe una subclasiación en tipo IA y IB. En la primera de ellas, una delección homocigota en el gen estructural de la GH (GH1) origina un déficit total, cuyos valores circulantes son indetectables (tanto en condiciones basales como tras estimulación). Se acompaña de títulos elevados de anticuerpos anti-GH, impidiendo una correcta respuesta al tratamiento sustitutivo. El tipo IB origina un déficit parcial, lo que le permite responder a la administración terapéutica exógena.

B. El tipo II sigue un patrón de herencia autosómico dominante, y su clínica se diferencia del tipo I en la ausencia de voz aguda y en una mayor tendencia a desarrollar hipoglucemias. Se han descrito alteraciones monoalélicas de secuencias reguladoras que producen una pérdida del axón 3 del gen GH1 en el ARN mensajero maduro. El tratamiento sustitutivo es eficaz al no presentar anticuerpos anti-GH.

C. El tipo III es el menos frecuente y se rige por un patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X. Manifiesta una carencia parcial, por lo que responde al tratamiento sustitutivo. La clínica se caracteriza por una talla baja y una predisposición a padecer infecciones de repetición debido a un defecto inmunitario de hipogammaglobulinemia severa. Podría deberse a la alteración del gen BTK localizado en Xq21.3-q22 y/o de un gen contiguo implicado en la expresión de la hormona de crecimiento. [15]

La deficiencia de hormona de crecimiento puede combinarse con el déficit de otras hormonas tróficas hipofisarias (ACTH, TSH, FSH, LH y PRL), siguiendo un patrón de transmisión hereditario muy variable. En todos los casos descritos, su origen reside en mutaciones que afectan a distintos factores de transcripción hipofisarios implicados tanto en la regulación del desarrollo fetal de las distintas líneas celulares anterohipofisarias como en el control transcripcional del gen GH1:

- POU1F1 (PIT1) en el brazo corto del cromosoma 3 (3q11). Se transmite de forma autosómica recesiva o dominante y asocia un déficit de GH, PRL y TSH.
- PROP1 en el brazo largo del cromosoma 5. Codifica un factor de transcripción que, durante el desarrollo de la hipófisis, se expresa de manera exclusiva en células que expresan el gen POU1F1 posteriormente, codificando una deficiencia combinada de GH, PRL, TSH, LH y FSH mediante un patrón de transmisión autosómico recesivo.
- LHX4 en el brazo largo del cromosoma 1 (1q25). Mediante un patrón hereditario autosómico dominante se transmite un fenotipo de talla baja y alteraciones en la glándula pituitaria y cerebro asociadas a anomalías en la silla turca y una deficiencia combinada de GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH.
- HESX1 en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21.2-21.1). Se ha descrito con herencia autosómica dominante en pacientes con atrofia óptica congénita, hipoplasia de la hipófisis anterior y defectos en la línea media. [15]

❖ Déficit secundario a lesión hipotalamohipofisarias.

La alteración del eje hipotálamo-hipófisis puede ser de origen congénito, como malformaciones del sistema nervioso central (displasia septoóptica, holoprosencefalia o disgenesia hipofisaria entre otras), o bien secundario a lesiones adquiridas, como tumores (craneofaringioma o germinoma), histiocitosis, traumatismo craneoencefálico grave o tras radioterapia craneal.

❖ Alteraciones en la secreción de hormona de crecimiento.

Se origina una secreción alterada o disminuida de la secreción de GH al alterar su control neurorregulador, llevado a cabo por la hormona hipotalámica estimuladora (GHRH) y por la acción inhibidora de la somatostatina, estando a su vez reguladas por diversos neurotransmisores.

En el ser humano, se detectan habitualmente entre cuatro y ocho picos secretorios a lo largo del día. Los niveles de GH interpuso se sitúan en torno a 0.5-1 ng/ml, ascendiendo hasta 20 ng/ml durante los picos. En este tipo de déficit de GH, los valores en condiciones basales son normales, conociéndose como un déficit "no clásico", que no se manifiesta con la clínica clásica pero que presenta talla baja y responde al tratamiento con hormonas sustitutivas.

En determinadas situaciones patológicas, la disminución de la secreción hormonal es de carácter reversible, normalizándose al desaparecer el factor causal (como ocurre en la obesidad extrema, el tratamiento con corticoides o la enfermedad de Cushing).

❖ Alteración en el mecanismo de acción de la hormona de crecimiento.

Un defecto molecular en el receptor de la hormona de crecimiento produce una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1 en el hígado, pese a una función hipofisaria normal. Dentro de este grupo, destaca el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento, conocido como síndrome de Laron, enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una resistencia primaria a la GH. Los niveles de GH circulante son elevados pero los niveles de GHBP son muy bajos o indetectables y los de IGF-1 están disminuidos. La mayoría de los defectos son consecuencia de mutaciones en los axones que codifican el dominio extracelular del receptor de la GH, destacando en los axones 3, 4, 5 y 6. La única terapia eficaz en estos pacientes es la administración de IGF-1 recombinante. [1]

2.2 Clínica de deficiencia de hormona de crecimiento.

La manifestación clínica más evidente que lleva al paciente a consultar al pediatra es el retraso del crecimiento, al ser, generalmente, niños con una talla inferior a dos desviaciones estándar. La velocidad de crecimiento también se encuentra disminuida, presentando, en la mayoría de los casos, una talla normal al nacimiento. Esto es debido a que la hormona de crecimiento no es esencial para el crecimiento intrauterino.

Los pacientes con déficit primario de hormona de crecimiento congénito o de origen neonatal, presentan unos rasgos fenotípicos característicos, entre los que destacan la obesidad troncular con extremidades delgadas, facies con cabeza redonda, cara corta y ancha, hueso frontal prominente, raíz nasal hundida en "silla de montar", pliegues nasolabiales bien desarrollados, macizo facial pequeño ("cara de muñeca") con mandíbula y mentón hipoplásicos e infantiles, manos y pies pequeños, uñas con crecimiento lento, piel fina o voz aguda y chillona que se mantiene después de la pubertad. No se acompaña de retraso mental, pero los niños afectos acaban volviéndose tímidos y retraídos.

Así mismo, estos niños presentan un retraso en la dentición (cuyo inicio normal se encuentra en torno a los seis meses de edad), con una estructura final apiñada, y en el cierre de las fontanelas (cuyo cierre normal es entorno al primer o segundo mes de edad para la fontanela posterior y entre los nueve y dieciocho meses para la fontanela anterior), junto a un retraso en la maduración ósea.

Existen otros síntomas asociados dependientes de la edad del paciente. En neonatos, es frecuente la aparición de episodios de hipoglucemia y/o de ictericia. Los genitales suelen estar poco desarrollados para su edad, asociándose en varones a la presencia de micropene o de criptorquidia y en niñas, a una hipoplasia de clítoris y de labios menores. En niños mayores, es frecuente el retraso en el desarrollo puberal, siendo típica la ausencia de vello facial, axilar o púbico.

En las situaciones en las que el déficit hormonal es debido a lesiones orgánicas hipotalámico-hipofisarias (como lesiones traumáticas del tallo hipofisario, procesos expansivos intraselares, hipofisitis o neoplasias), el niño es normal hasta que se produce la alteración. Poco a poco aparecen y se intensifican las manifestaciones observadas, la mayoría de menor intensidad, en la forma idiopática de retraso de crecimiento, asociándose a la clínica propia del déficit de otras hormonas hipofisarias implicadas. La atrofia de la corteza suprarrenal, del tiroides y de las gónadas produce adelgazamiento, astenia, sensibilidad al frío, letargo mental y ausencia de sudación. No se produce el desarrollo sexual o éste retrocede si ya hubiera empezado. Existe cierta tendencia a la hipoglucemia y al coma. Algunos niños sufren diabetes insípida precoz, que tiende a mejorar con la destrucción progresiva de la adenohipófisis. Si el origen de la lesión es un tumor expansivo, aparecen síntomas como cefalea, vómitos, trastornos visuales, patrones patológicos del sueño, disminución del rendimiento escolar, convulsiones, poliuria o cese del crecimiento. En los niños con craneofaringiomas, son frecuentes los defectos del campo visual (hemianopsia bitemporal), la atrofia óptica, el edema papilar y la parálisis de nervios craneales. [13]

3. Orientación diagnóstica en deficiencia de hormona de crecimiento

La valoración de la reserva de hormona de crecimiento es un proceso complejo. En la actualidad, el criterio más aceptado, ante la sospecha de un déficit de GH, se basa en la necesidad de una valoración clínica rigurosa del paciente, previa a la evaluación bioquímica.

Por lo tanto, las bases para un correcto diagnóstico de la talla baja infantil son el patrón de crecimiento, una historia clínica completa y una exploración física detallada. Si los datos recogidos sugieren un déficit de hormona de crecimiento, la determinación de las concentraciones de IGF-1 y de IGFBP-3 son las pruebas iniciales. Cuando el origen es congénito y severo, el diagnóstico es alcanzado con facilidad. Pero el problema reside en los casos menos obvios, y aunque en nuestro medio se acepta la necesidad de dos pruebas de estimulación para confirmar el diagnóstico, existe un acuerdo en que dicha estrategia no siempre conduce a la mejor actitud para afrontar el tratamiento de un niño con talla baja. Es por ello, por lo que la utilidad de las pruebas complementarias se justifica solo cuando el objetivo es confirmar una sospecha diagnóstica, sin sustituir nunca a los datos recogidos en una historia clínica completa.

Antes de aplicar pruebas diagnósticas, se debe conocer en qué pacientes utilizarlas. Se ha elaborado una guía que determina las situaciones en las sospechar de una deficiencia de hormona de crecimiento:

- Talla baja severa, definida como una altura por debajo de -3 DE de la media poblacional.
- Altura inferior a -1.5 DE de la altura media de los padres.
- Altura inferior a -2 DE de la media poblacional con una velocidad de crecimiento anual por debajo de -1 DE por debajo de la media poblacional

para su edad cronológica, o un descenso de la velocidad de crecimiento anual superior a 0.5 DE en niños mayores de dos años de edad.

- Sin presentar talla baja, una disminución de la velocidad de crecimiento anual por debajo de -2 DE de la media poblacional o inferior a -1.5 DE mantenida a lo largo de dos años.
- Signos sospechosos de lesión intracraneal.
- Signos sospechosos de déficit múltiple de hormonas hipofisarias.
- Síntomas y signos neonatales de déficit de hormona de crecimiento. [16]

3.1 Pruebas diagnósticas.

❖ Concentraciones aleatorias de hormona de crecimiento.

La determinación aleatoria de los niveles séricos de hormona de crecimiento en el período neonatal nos permite realizar un diagnóstico de deficiencia de GH cuando están por debajo de 7 ng/mL. Esto es debido a que las concentraciones en sangre son muy elevadas durante este período, siendo superiores a 20 ng/mL, aunque disminuyen a lo largo de las primeras semanas de vida. Esta hipersomatropinemia neonatal es, probablemente, debida a una disminución en los niveles de IGF-1 y/o a un incremento en los niveles de estrógenos en las primeras 24 a 48 horas.

Fuera del período neonatal, la medición de su concentración al azar no tiene valor clínico significativo al presentar una secreción pulsátil y a que la mayor parte de los pulsos hormonales ocurren durante la noche. Esta situación hace necesario el empleo de pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento mediante estímulos fisiológicos o farmacológicos. [3]

❖ Secreción pulsátil espontánea de hormona de crecimiento.

Esta prueba requiere el empleo de una bomba automatizada de extracción sanguínea que permita la recogida de muestras en cantidades e intervalos pequeños, con el objetivo de detectar la mayoría de pulsos hormonales. Los intervalos no deben de ser mayores de 20-30 minutos durante un mínimo de 12-24 horas, lo cual implica ingreso hospitalario (Figura 6).

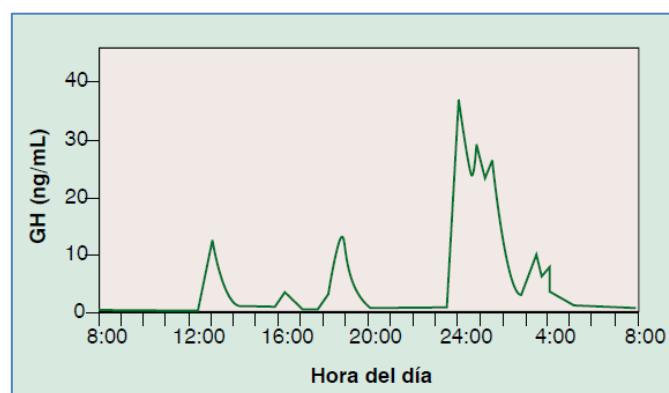


Figura 6. Patrón de secreción pulsátil de la hormona de crecimiento. [3]

La deficiencia neurosecretora de GH se define como un perfil secretor espontáneo anormal (una reducción tanto del número de pulsos hormonales como de su amplitud) en presencia de una concentración baja de IGF-1 en un niño con parámetros auxológicos compatibles, un retraso óseo de al menos dos años con respecto a su edad cronológica y una prueba de estimulación normal.

La utilidad de esta prueba ha sido cuestionada por la baja reproductibilidad del patrón de secreción, incluso en la misma persona, existiendo una variabilidad en torno al 40% al realizar la prueba en tres o cuatro días consecutivos. Esta prueba solo permite identificar al 57% de los pacientes con deficiencia de GH clasificados como tal en pruebas de estimulación, por lo que su sensibilidad es baja. Estas limitaciones, sumadas a la complejidad técnica y al coste de la prueba, no la hacen una herramienta práctica de rutina.

❖ Hormona del crecimiento urinaria.

En orina, se secretan pequeñas cantidades de GH, en torno al 0.05% de la concentración total circulante a lo largo del día. Su cuantificación, así como la interpretación de los resultados, es compleja, debido a la gran variabilidad inter e intraindividual y a la influencia de la función renal.

❖ Niveles basales de IGF-1.

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) o somatomedina C se sintetiza en el hígado en función de la concentración de hormona de crecimiento y es transportado por la circulación sanguínea unido a proteínas específicas (IGFBP).

La principal ventaja de su determinación radica en que mantiene niveles circulantes basales constantes durante todo el día (su vida media es mucho mayor), lo cual hace que su determinación aleatoria sea de gran utilidad, teniendo en cuenta que los valores varían según la edad y el sexo ([Tabla 2](#)). Sus niveles son inferiores durante la etapa neonatal, pero muy elevados durante la pubertad.

Tabla 2. Valores de referencia de IGF-1 [3]

Grupo de edad	Niños (ng/ml)	Niñas (ng/ml)
0-2 años	19-78	15.3-119
3 a 5 años	14-154	34-112
6 a 8 años	44-130	44-266
9 a 11 años	30-113	90-294
12 a 14 años	74-373	102-486
15 a 17 años	53-450	125-579

Es considerada la mejor herramienta para el diagnóstico de déficit de GH. Valores bajos de IGF-1, ajustados en función del sexo y la edad, son suficientes para hacer el diagnóstico en pacientes que tienen con alta sospecha clínica. Se recomienda la determinación de IGF-1 como un primer paso para el diagnóstico de deficiencia de GH en pacientes con talla baja y baja velocidad de crecimientos, cuando sus valores son inferiores a -1 DE sin la presencia de otras causas etiológicas.

La determinación de estas concentraciones presentan ciertas limitaciones, debido a que pueden verse aumentadas o disminuidas (medicación, desnutrición o diferentes patologías) ([Tabla 3](#)).

Tabla 3. Situaciones clínicas en las que se observan niveles anormales de IGF-1 e IGFBP-3 [17]

Significativamente disminuidos	Deficiencia GH (incluyendo disfunción neurosecretrora y retraso de crecimiento psicosocial) GH bioinactiva Deficiencia del receptor de GH (síndrome de Laron) Título significativo de anticuerpos anti-GH Malnutrición, malabsorción Insuficiencia hepática Enfermedad grave (por ej., enfermedad inflamatoria sistémica, enfermedad maligna, sepsis, caquexia) Traumatismo importante (incluido el quirúrgico) Tumores productores de IGF-2
Moderadamente disminuidos	Diabetes mellitus Hipotiroidismo Deficiencia parcial de GH Deficiencia de GH en presencia de obesidad importante (por ej., síndrome de Prader-Willi) Deficiencia de GH después de tratamiento oncológico Deficiencia parcial del receptor de GH Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (IGF-1 bajo con IGFBP-3 elevado)
Moderadamente elevados	Adrenarquia prematura Síndrome de Cushing, exceso de glucocorticoides Obesidad importante Talla alta constitucional Otras enfermedades renales que no sean insuficiencia renal crónica (IGFBP-3 elevado)
Elevados significativamente	Acromegalia, gigantismo hipofisario Insuficiencia renal crónica (IGF-1 normal, IGFBP-2 elevado) Pubertad precoz

❖ Niveles basales de IGFBP-3.

Esta proteína es el principal transportador de la IGF-1. Su síntesis depende directamente de la acción de la GH y mantiene concentraciones séricas constantes a lo largo del día. Su determinación tiene una especificidad del 85% y una sensibilidad del 64% en mayores de diez años y del 84% en menores, por lo que excepcionalmente un niño sano tendrá niveles bajos en sangre, aunque valores normales no excluyen una deficiencia parcial de GH ([Tabla 4](#)).

Los niveles de IGFBP-3 se ven aumentados por la hormona de crecimiento, la prolactina, la insulina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los andrógenos y los estrógenos a dosis bajas, y se ven disminuidos por los estrógenos a dosis elevadas, la desnutrición, la insuficiencia hepática y las enfermedades sistémicas.

Tabla 4. Valores de referencia de IGFBP-3 [3]

Edad (años)	Niños (ng/ml)	Niñas (ng/ml)	Edad (años)	Niños (ng/ml)	Niñas (ng/ml)
0 a 1	1030-3090	1030-3090	9 a 10	2190-5190	2660-7740
1 a 2	1100-3620	1100-3620	10 a 11	1800-7060	2690-7200
2 a 3	1200-3990	1200-3990	11 a 12	2000-5470	2300-7740
3 a 4	1400-4250	1400-4250	12 a 13	1820-6990	1800-8410
4 a 5	1630-3150	1630-3150	13 a 14	2400-7330	2000-7110
5 a 6	2000-4230	2000-4230	14 a 15	1700-6940	2600-7320
6 a 7	2000-4210	2000-4210	15 a 16	2100-7170	2400-5980
7 a 8	1250-6350	2060-6530	16 a 18	2590-7280	2000-6470
8 a 9	2300-5050	2560-5530			

❖ Estudios genéticos.

Los grandes avances en la biología molecular permiten el diagnóstico preciso de los déficits de hormona de crecimiento de origen genético, posibilitando la detección de mutaciones en los genes PROP1, POU1F1, HESX2 o LHX3.

Existen una serie de indicios clínicos que hacen sospechar de una anomalía en estos genes, como son un inicio precoz de retraso del crecimiento, antecedentes familiares positivos, prueba de neuroimagen no patológica, una talla superior a 3 DE por debajo de la media poblacional o una respuesta extremadamente baja a las pruebas de estimulación de la secreción de GH y niveles muy bajos de IGF-1 y de IGFBP-3.

❖ Neuroimagen.

La presencia de una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis evidencia el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento. La resonancia magnética (RMN) cerebral es de utilidad ante la sospecha clínica de tumores intracraneales, displasias u otras anomalías estructurales y del desarrollo. Las alteraciones estructurales son más comunes en pacientes con deficiencia hormonal combinada o con panhipopituitarismo y en los que presentan déficit severo de GH, que en aquellos con una deficiencia aislada.

La triada característica observada en estos pacientes es: la presencia de una hipófisis anterior hipoplásica o ausente, un tallo hipofisario ausente o truncado y una hipófisis posterior ectópica. Otras anomalías incluyen tumores del eje hipotálamo-hipófisis como craneofaringiomas, displasias septo-ópticas, hipoplasias o agenesias del cuerpo calloso, holoprosencefalia, engrosamiento del tallo hipofisario (presente en la histiocitosis de células de Langerhans y germinoma) o la presencia de la silla turca vacía.

La tomografía axial (TAC) cerebral es útil para definir de forma inicial algunos tumores y anomalías óseas. Las calcificaciones intracraneales, frecuentes en casos de craneofaringioma, pueden ser vistas en una radiografía simple de cráneo.

❖ Pruebas de estímulo farmacológico de la secreción de hormona de crecimiento.

Tradicionalmente, las pruebas de estimulación se han dividido en pruebas de tamización o selección (como la estimulación con ejercicio, clonidina o levodopa) y pruebas de confirmación diagnóstica o de certeza (como la estimulación con arginina, insulina o glucagón). Ambas se basan en que los receptores alfa-adrenérgicos estimulan la secreción de GH y los beta-adrenérgicos los inhiben, por lo que se emplean en esta prueba fármacos alfa-agonistas y beta-antagonistas. Las pruebas con estímulos físicos incluyen el sueño y el ejercicio, pero en gran medida han sido abandonados como pruebas diagnósticos por su falta de reproductibilidad.

A inicios de la década de 1960, se empezaron a emplear por primera vez pruebas de estimulación de GH, en las que se consideraba como deficiencia si el pico alcanzado era inferior a 5 ng/l, pero este punto de corte ha ido aumentando hasta 7 y 10 ng/l. Existe cierta incertidumbre en cuanto a la falta de reproductibilidad de estas pruebas y su marcada variabilidad entre los individuos de acuerdo con su edad y género.

Del mismo modo, la ausencia de una prueba diagnóstica “gold standard” conduce a una arbitrariedad en cuanto a especificar los puntos de corte, lo que no siempre permite diferenciar un individuo sano de aquel con deficiencia parcial o con alteración de la función secretora hormonal.

A. Consideraciones generales previas a la realización de la prueba de estimulación: [17]

- Los pacientes deben de ser monitorizados estrechamente por un personal de experiencia.
- Se debe realizar entre las 8:30 y las 10:30 horas, tras un ayuno nocturno normal (no superior a ocho horas) con ingesta libre de agua.
- El paciente, en condiciones ideales, debe haber orinado y defecado antes de iniciar la prueba.
- Se coloca un catéter venoso con el paciente en decúbito supino y se deja al paciente en reposo al menos treinta minutos antes del inicio de la prueba.
- La vía venosa se mantiene permeable con suero salino fisiológico (nunca con suero glucosado ni mixto).
- Los líquidos administrados durante la prueba no deben aumentar la volemia de manera significativa.
- Debe evitarse cualquier situación de estrés.
- Los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo deben encontrarse eutiroideos en el momento de la realización de la prueba.

B. Protocolo de realización de las pruebas de estimulación ([Tabla 5](#)): [17]

B.1. Test de hipoglucemia inducida por insulina.

Al inducir hipoglucemia a nivel hipotalámico, se disminuye la secreción de somatostatina, lo que estimula a los receptores alfa-adrenérgicos, produciendo un episodio agudo de liberación de GH. Se administran por vía endovenosa 0.1-0.15 UI/kg de peso de insulina regular, realizando determinaciones sanguíneas de glucosa y GH en los 30 minutos previos y en el momento del inicio de la prueba y en los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos posteriores. Se reduce la dosis a 0.05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en déficits de ACTH. La prueba es valorable cuando la glucemia disminuye un 50% respecto a la glucemia basal, cuando es inferior a 40 mg/dl o cuando aparece clínica hipoglucémica. La hipoglucemia sintomática debe tratarse con bolos de 2 cc/kg de peso de dextrosa al 10%. Si se sospecha de hipopituitarismo, puede requerirse un bolo de hidrocortisona.

La prueba no es de uso rutinario en niños, en especial en menores de cinco años, y está contraindicada ante la presencia de antecedentes de convulsiones o de crisis de hipoglucemia. Sin embargo, es considerada la prueba de mayor sensibilidad y especificidad, con una exactitud para predecir la deficiencia de GH que oscila entre el 85%, si el punto de corte es 10 ng/ml, y del 100%, si el punto de corte es 3 ng/ml.

B.2. Test de clonidina (2.[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline).

Es un agente alfa-2 adrenérgico que estimula la secreción de GHRH. Se administra, por vía oral o subcutánea, 0.075 mg/m² de clonidina si el paciente es menor de diez años o 0.15 mg/m² si es mayor de diez años, tomando muestras sanguíneas en los 30 minutos previos y en el momento del inicio de la prueba y en los 30, 60, 90, 120 y 150 minutos posteriores.

Puede producir somnolencia moderada o profunda en todos los pacientes durante la prueba e hipotensión ortostática en algunos casos. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, se debe inyectar naloxona a una dosis de 0.01 mg/kg peso. Se debe vigilar la presión arterial durante la prueba e incluso las doce horas posteriores a la prueba o media hora tras la normalización de la tensión en aquellos que han sufrido un episodio de hipotensión.

B.3. Test de Levodopa (L-3,4-Dihidroxifenilalanina).

Posee una acción alfa-adrenérgica que estimula la liberación de GHRH. Se administran, por vía oral, 125 mg de L-Dopa si el paciente pesa menos de 15 kg, 250 mg si pesa entre 15 y 35 kg o 500 mg si su peso es superior a 35 kg. Se toman muestras sanguíneas media hora antes y en el momento del inicio de la prueba, así como los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores. Es relativamente segura en niños, pero puede producir náuseas, vómitos, vértigos, cefalea que persisten varias horas después de su aplicación. Esta prueba presenta alta incidencia de falsos negativos.

B.4. Test de propanolol.

Se administran, por vía oral, 0.5 mg/kg de peso de propanolol con un máximo de 40 mg totales. Tras una hora y media de reposo se realizan 20-30 minutos de ejercicio intenso de forma regular (bicicleta ergonómica o "subir-bajar" escaleras). Se toman muestras sanguíneas media hora previa y en el momento del inicio de la prueba así como a los 90 y 110 minutos posteriores. Esta prueba está contraindicada en pacientes asmáticos.

B.5. Test con Arginina HCl (Clorohidrato de Arginina).

Se administran, por vía endovenosa, 0.5 g/kg de peso (con un máximo de 30 g totales) en una infusión de 10% de argidina HCl en NaCl al 0'9% a ritmo constante durante 30 minutos. Se toman muestras media hora antes de la prueba, en el momento del inicio y los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores. Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión.

B.6. Test de Arginina HCl más insulina.

Se realiza el test de Arginina HCl y una hora después de administra insulina al paciente. Se toman muestras sanguíneas media hora antes y en el momento del inicio de la prueba junto a los 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120 y 150 minutos posteriores. Puede provocar náuseas.

B.7. Test de Glucagón.

El glucagón induce hiperglucemia con una concomitante liberación de insulina, por lo que la disminución moderada de la glucemia estimula la secreción de GH. Por otro lado, el glucagón inhibe la secreción de somatostatina.

Se administran, por vía intramuscular o subcutánea, 0.1 mg/kg de peso con un máximo de 1 mg total, y se toman muestras sanguíneas en la media hora previa a empezar y en el momento del inicio de la prueba y posteriormente a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Es considerado como seguro en niños pequeños. Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Se puede combinar con propanolol, administrando por vía oral 0.75 mg/kg de peso a las 2 horas.

B.8. Test de Ornitina HCl (Clorohidrato de ornitina).

Se administran, por vía subcutánea, 12 g/m² o por vía endovenosa en una infusión de Ornitina HCl al 6.25% en 0.9% de NaCl a ritmo constante durante 30 minutos. Se toman muestras sanguíneas la media hora previa y en el momento del inicio de la prueba y los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos posteriores. Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos.

B.9. Test de GHRH.

Se administran 1 µg/kg de peso en un bolus por vía intravenosa de GHRH. Se toman muestras sanguíneas la media hora previa y en el momento del inicio de la prueba, junto a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos posteriores. Existe gran variabilidad en la respuesta de la GH debido a las fluctuaciones del tono somatostatinérgico endógeno. Inhibidores de la somatostatina endógena como la piridostigmina se han usado concomitantemente para mejorar la respuesta y disminuir la variabilidad. En términos generales es bien tolerada. Puede producir rubor facial transitorio, deseo intenso de micción y sensación de sabor metálico.

Tabla 5. Pruebas de estimulación de GH [17]

Estímulo	Procedimiento y dosis	Muestras	Observaciones
Insulina regular	0.1-0.15 UI/kg de peso (reducir a 0.05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria). Por vía intravenosa	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemias. Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemias.
Clonidina (2-[2,6-diclorifenil]-amino-2-imidazoline)	<10 años: 0.075 mg/m ² >10 años: 0.15 mg/m ² Por vía subcutánea o por vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 minutos	Produce somnolencia e hipotensión. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0.01 mg/kg peso).
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxifenilalanina)	<15 kg de peso: 125 mg <35 kg de peso: 250 mg >35 kg de peso: 500 mg Por vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede producir náuseas, vómitos, vértigos, cefalea. Presenta alta incidencia de falsos negativos
Propanol + ejercicio	1. Propanolol: 0.5 mg/kg de peso (máximo 40 mg) oral 2. Reposo 3. A la 1 y ½ horas, realizar 20-30 minutos de ejercicio intenso regular (bicicleta ergométrica o subir-bajar escaleras)	-30, 0, 90, 110 minutos	Contraindicado en pacientes asmáticos
Arginina HCl (Clorohidrato de Arginina)	0.5 g/kg de peso (máximo 30 g), por vía intravenosa: 10% argidina HCl en NaCl 0.9% a ritmo constante durante 30 minutos	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión
Arginina HCl + Insulina	Se hace test de Arginina HCl y 60 minutos después de administra insulina	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 minutos	Puede provocar náuseas
Glucagón	0.1 mg/kg de peso (máximo 1 mg) por vía intramuscular o subcutánea	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Puede combinarse con propanolol (0.75 mg/kg de peso por vía oral a las 2 horas del glucagón)
Ornิตina HCl (Clorohidrato de ornitina)	12 g/m ² por vía subcutánea u Ornítina HCl 6.25% en 0.9% de NaCl a ritmo constante por vía intravenosa durante 30 minutos	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos
GHRH	1 µg/kg de peso en un bolus por vía intravenosa	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico.

C. Interpretación de resultados.

- El punto de corte más frecuentemente aceptado para definir entre insuficiencia y suficiencia en la respuesta hipofisaria es 10 ng/ml. Pero conforme al consenso de la Sociedad de Investigación de la Hormona de Crecimiento, la Sociedad Endocrina Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, se debe utilizar el nuevo Estándar Internacional de la OMS (IS 98/574), en el que el valor de referencia normal es superior a 6.7 ng/ml.
- Se requieren al menos dos pruebas de estimulación alteradas, asociadas a una talla baja y a una disminución de la velocidad de crecimiento para diagnosticar a un paciente con una deficiencia de hormona de crecimiento. Una respuesta adecuada a una o dos pruebas de estimulación farmacológica en estos pacientes no descarta el diagnóstico.
- Los pacientes con agenesia del tallo pituitario, con lesión selar o supraselar, o con hipófisis ectópica en el contexto de una clínica sospechosa de deficiencia de GH, no necesariamente requiere una prueba de estimulación para el diagnóstico.
- Las pruebas de estimulación son opcionales cuando existe una evidente alteración en el crecimiento acompañada de otras deficiencias hormonales en aquellos pacientes con antecedentes de irradiación o cirugía en la región hipotálamo-hipofisaria.
- Las pruebas de estimulación no son necesarias en aquellos pacientes con indicación clara de recibir tratamiento con GH sustitutiva, como lo son el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader-Willis y niños con baja talla que presentan antecedentes de ser pequeños para la edad gestacional al nacer.

D. Limitaciones de las pruebas de estimulación: [17]

- i. Producen un alto grado de estrés y molestias. El estrés inespecífico que precede a las pruebas puede elevar los niveles basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo.
- ii. Son potencialmente peligrosas. Todos estos agentes farmacológicos condicionan unos efectos colaterales (como náuseas, somnolencia o hipotensión). Se han descrito casos graves de hipoglucemia inducida por insulina y por sobredosificación de arginina.
- iii. Los límites de corte que definen la normalidad han pasado de 2.5 ng/ml a 7-10 ng/ml, sin justificación, solo en relación a la disponibilidad del tratamiento recombinante de GH.
- iv. No se ha podido definir un patrón ideal con el que poder comparar los resultados obtenidos en las diferentes pruebas de estimulación, dificultando la definición de especificidad y sensibilidad de las pruebas. Esto se debe a la inconsistencia de la definición de déficit de GH, la arbitrariedad de los puntos de corte de normalidad y a la variabilidad de las poblaciones estudiadas.

- v. Existe una falta de homogeneidad en la respuesta del mismo paciente ante dos estímulos diferentes. Es decir, ante un estímulo concreto, la respuesta puede situarse bajo los rangos de normalidad, pero ante otra prueba estar sobre ellos.
- vi. Existen pocos datos sobre la respuesta a estas pruebas en niños con velocidad de crecimiento normal.
- vii. Existe una amplia variabilidad metodológica según los distintos centros, ya sea en las dosis o en los intervalos de extracción sanguínea.
- viii. Se observa variabilidad en la cuantificación de la GH en función del método utilizado.
- ix. Las pruebas de estimulación pueden verse influenciadas por ciertos factores, que deben ser considerados, como la edad, obesidad, hipotiroidismo, medicación concomitante (como tratamientos con glucocorticoides o drogas psicotrópicas) y el estrés (como por ejemplo, la privación psicosocial).
- x. Las pruebas conllevan un coste significativo en material y tiempo dedicado a su realización.

3.2 Algoritmo diagnóstico.

Cuando la sospecha clínica es de alteración del eje de la hormona de crecimiento, se debe de estudiar la funcionalidad del eje GH-IGF1 a través de las pruebas diagnósticas específicas, para poder aplicar el tratamiento más eficaz en cada caso ([Tabla 6](#) y [Figura 7](#)).

Tabla 6. Evaluación por el laboratorio del eje GH-IGF-1 [1 y 3]

Diagnóstico	GH (secreción espontánea)	GH (prueba de estimulación)	IGF1	IGFBP3
Déficit de GH	↓	↓	↓	↓
Déficit parcial de GH	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓
Resistencia a la GH	↑	↑	↓	↓
Resistencia a la IGF-1	↑	↑	↑	↑
GH bioinactiva	N	N	↓	↓
Disfunción neurosecretora de la secreción de GH	↓	N	↓	N / ↓
Talla baja por enfermedad sistémica	N	N	N / ↓	N / ↓
Talla baja por deficiencia nutricional	N / ↑	N	N / ↓	N / ↓
Niños normales con talla baja	N	N	N / ↓	N

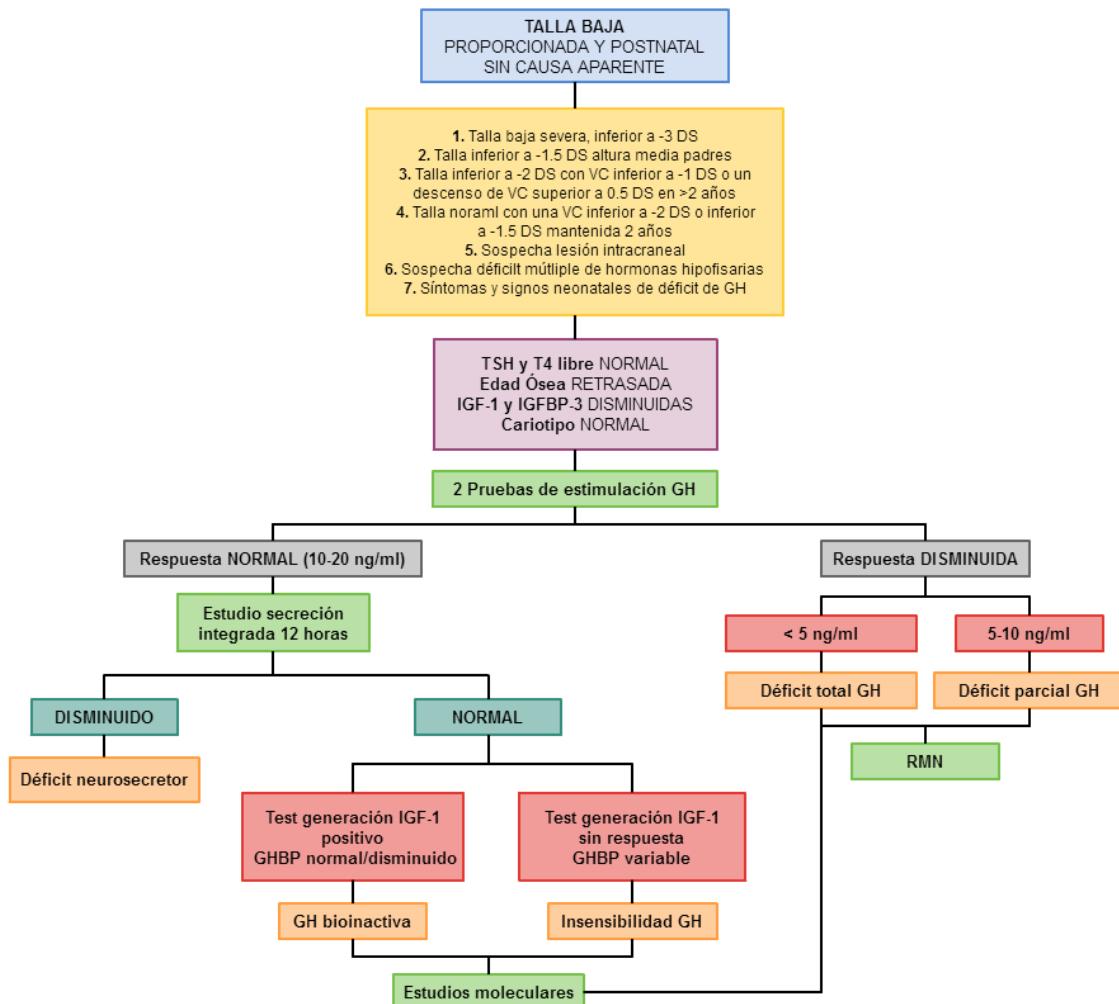


Figura 7. Algoritmo diagnóstico ante sospecha de alteración eje Hormona Crecimiento [16]

3.3 Conclusiones diagnósticas y sus controversias.

El diagnóstico de la deficiencia de GH se ha basado en la ausencia de respuesta a dos pruebas de estimulación, en lo que ha laboratorio se refiere, pero la validez de tal criterio se cuestiona cada vez más. La mejor demostración de que no existe una prueba "gold standard" y la falta de consenso en los puntos de corte, es la existencia de más de 6.000 artículos en la literatura sobre el diagnóstico bioquímico del déficit de GH y la presencia de al menos 34 tipos de pruebas de estimulación de GH con 189 protocolos de combinación diferentes. La prueba diagnóstica ideal sería aquella que fuese altamente reproducible, que generase un estímulo potente de secreción de GH y que tuviera un perfil de seguridad favorable.

En 1996, *E. Ghigo et al* llevaron a cabo un estudio donde compararon diez pruebas de estimulación de GH diferentes en 472 niños sin déficit de hormona de crecimiento. Las concentraciones máximas medias de GH variaron de 9.7 a 61.8 ng/ml. Todas las pruebas de estimulación, excluyendo las combinadas, clasificaron como déficit de GH de manera incorrecta a algunos niños. El establecimiento de 7 ng/ml como punto de corte, mostraba unas tasas de falsos positivos entre el 8.9% y el 23.7%, dependiendo de la prueba utilizada. Estos porcentajes aumentaban cuando el corte se aplicaba en 10 ng/ml, con tasas entre 14.9% y 49%. Además de la variabilidad entre las pruebas de estimulación, su reproductibilidad es muy pobre.

En 1998, en Inglaterra, se demostró que había una gran variabilidad (en torno al 25%) de las concentraciones de GH en función de la técnica de laboratorio empleada. La heterogeneidad molecular de dicha hormona, junto a la variabilidad de técnicas para su determinación y al efecto de las proteínas transportadoras, provoca diferencias significativas en función del laboratorio donde se realiza. La detección mediante inmunoensayos que emplean técnicas moleculares con autoanticuerpos monoclonales que detectan el epítopo de la hormona, puede verse alterada por la presencia de las proteínas transportadoras. El 50% de la hormona de crecimiento viaja por el suero unida a proteínas, lo que infravalora su medida. Esta variabilidad puede producir un diagnóstico incorrecto entre el 21% y el 57% de los casos.

La determinación de la concentración de hormona de crecimiento mediante la espectrometría de masas tiene el potencial de evitar muchos de los problemas asociados a los inmunoensayos, al reconocer la masa del elemento y no su epítopo. Se ha demostrado que su medida es independiente de la concentración sérica de las proteínas transportadoras de GH, y, a diferencia de los anteriores, tiene la capacidad de establecer una concentración reproducible y sostenible de corte.

Wagner realizó en 2014 una revisión de los puntos de corte diagnósticos de deficiencia en la concentración de GH en seis inmunoensayos comerciales disponibles en la actualidad, y en una determinación mediante espectrometría de masas en 52 niños con baja talla sin déficit de GH y 44 niños diagnosticados y tratados con GH. Los resultados pusieron de manifiesto que para cada técnica diagnóstica el punto de corte en la concentración de GH era distinto ([Tabla 7](#)).

Tabla 7. Puntos de corte límite para el diagnóstico de DGH en diferentes inmunoensayos y espectrometría de masas [18]

Ensayo	Punto de corte (ng/ml)
Immulite 2000 (Siemens)	7.77
AutoDELFIA (Perkin-Elmer)	7.44
Espectrometría de masas T12	7.43
iSYS (IDS)	7.09
Liasion (DiaSorin)	6.25
Espectrometría de masas T6	5.48
Dxi (Beckman Coulter)	5.15
ELISA (Mediagnost)	5.14
BC-IRMA (Beckman Coulter)	4.32

Durante la pubertad, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas conduce a un aumento en la concentración de esteroides sexuales en sangre, lo que aumenta la amplitud de los pulsos de GH, la concentración de IGF-1 y el tamaño de la adenohipófisis. En el período peripuberal, los niños con retraso en el inicio de la pubertad pueden manifestar una disminución de la velocidad de crecimiento y baja talla. En estos pacientes, las pruebas diagnósticas de hormonas secretoras están alteradas, pero al repetirse están normales. El tratamiento con estrógenos o testosterona antes de las pruebas de estimulación de GH ha demostrado que aumenta la concentración hormonal en los picos de secreción, reduciendo la tasa de falsos positivos entre el 5 y el 39% en pacientes prepuberales. Pero esta actitud tiene controversias porque aunque unos la apoyan (entorno a un tercio y la mitad de los pediatras), otros defienden que el estímulo del pico de GH es breve y que posteriormente retorna a concentraciones inferiores a la normalidad, produciendo un fracaso en su crecimiento. Los protocolos a favor proponen una inyección intramuscular de 100 mg de testosterona durante 7-10 días antes de la prueba para

los niños y la administración oral de estrógeno (10-20 microg de etinilestradiol) durante las 48-72 horas previas a la prueba en niñas. [18]

4. Tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento

El principal objetivo del tratamiento en niños con déficit de hormona de crecimiento es la normalización precoz de la talla, para conseguir que el paciente alcance una talla adulta lo más normal posible. El uso terapéutico de la hormona de crecimiento recombinante ha aumentado exponencialmente durante los últimos veinte años, debido a su mayor seguridad y accesibilidad, y a sus, cada vez mayores, indicaciones terapéuticas. El tratamiento sustitutivo puede mejorar la situación clínica de los pacientes durante la infancia y la adolescencia, al alcanzar tallas individuales óptimas, evitando, de ese modo, sus consecuencias fisiológicas y psicológicas. Por otro lado, desde mediados de la década de los noventa, también se emplea dicho tratamiento en adultos con deficiencia hormonal con la intención de mejorar la actividad cardíaca y muscular, el lipograma y la composición corporal. [19]

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA

1. Definición de hormona de crecimiento recombinante humana
 2. Historia de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana
 3. Criterios de utilización racional del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana en niños
 - 3.1 Deficiencia clásica de hormona de crecimiento
 - 3.2 Síndrome de Turner
 - 3.3 Insuficiencia renal crónica, en niños en período prepuberal.
 - 3.4 Síndrome de Prader-Willi.
 - 3.5 Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
 - 3.6 Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX.
 4. Dosis inicial y ajuste de dosis
 5. Seguimiento, eficacia y vigilancia del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante
 6. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana: estudio GeNeSiS en España
 - 6.1 Estudio GeNeSiS en España
 - 6.2 Efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.
 - 6.3 Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento
 - 6.4 Conclusiones del estudio
-

1. Definición de hormona de crecimiento recombinante humana

La somatotropina recombinante es una hormona glucoprotéica de origen DNA recombinante, producida por la expresión citoplasmática directa de una cepa bacteriana de *Escherichia coli* a partir de los 24 primeros aminoácidos de la hormona de crecimiento humana madura.

La bacteria *Escherichia coli* produce GH humana recombinante en forma de agregados insolubles en el citoplasma, denominados cuerpos de inclusión, al introducir un vector de expresión que contenga un promotor fuerte y una secuencia codificante de la hormona de crecimiento humana. También, puede ser secretada al espacio periplásmico, si al vector se le inserta una secuencia señal, o al medio de cultivo, si se le añade una secuencia codificante de proteínas que permeabilizan la membrana exterior. En función de la estrategia de producción, se llevan a cabo una serie de pasos (solubilización, extracción periplásmica o cultivo) hasta obtener hormona lista para ser purificada para eliminar contaminantes de las etapas anteriores.

Estudios “*in vitro*”, preclínicos y clínicos, demuestran que la hormona de crecimiento recombinante es terapéuticamente equivalente a la humana y comparten características farmacocinéticas similares.

2. Historia de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana

En 1958, Maurice S. Raben extrajo hormona de crecimiento de la hipófisis de cadáveres, mediante un método de extracción con ácido acético, y la administró, por primera vez, a un paciente de 17 años que medía 127 cm, aproximadamente, no

presentaba signos puberales, y había sido diagnosticado de enanismo de origen hipofisario (posteriormente denominado infantilismo hipofisario). Su velocidad de crecimiento se multiplicó por cinco en un período de diez meses, aumentando unos cinco centímetros su talla. *Raben* publicó en la revista "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" (JCEM) los resultados obtenidos, iniciando una nueva era en el tratamiento de pacientes diagnosticados de déficit de GH, los cuales eran previamente tratados con hormona de crecimiento de origen animal sin éxito.

En un principio, la obtención de GH se hacía mediante la extracción de hipófisis humanas en cadáveres, previa conservación en acetona o por congelación. Con el paso de los años, se introdujeron modificaciones, como la congelación a temperaturas más bajas o la utilización de filtraciones con geles que garantizaban una mayor purificación (obteniendo GH monomérica superior al 95%) y una mayor seguridad en su uso.

Durante las décadas de los sesenta y setenta, la poca disponibilidad de hormona de crecimiento restringió el uso a un número muy reducido de situaciones clínicas, con criterios diagnósticos muy restrictivos. Pero en 1979, *Goeddel* obtuvo mediante la ingeniería genética, GH biosintética a partir de la bacteria *Escherichia coli*, la cual fue utilizada por primera vez en niños con déficit de GH en 1991 con resultados equitativos con la administración de GH biológica. Esto supuso el fin de las limitaciones de suministro, permitiendo una disponibilidad casi ilimitada, posibilitando la administración de dosis mayores en inyecciones subcutáneas diarias e, incluso, ampliando el espectro de indicaciones para su uso.

En 1985, la Food and Drug Administration (FDA) fue informada del caso de un adulto joven tratado veinte años antes con hormona de crecimiento obtenida de la hipófisis de cadáveres, que había fallecido por una enfermedad de Creutzfeld-Jacob. Esta patología consistía en un trastorno neurológico progresivo caracterizado por disartria, demencia y ataxia, cuya etiología procedía de priones virales constituidos por partículas proteicas sin DNA. La aparición de otros tres casos idénticos, provocó la retirada de la GH en EEUU y en algunos países europeos, sustituyéndose por la hormona biosintética con radical de metionina.

En 1985, se obtuvo una segunda generación de GH biosintética de 191 aminoácidos a partir de la bacteria *Escherichia coli*, expresándose en el citoplasma o en el espacio periplásmico de la célula. Pero posteriormente, se produjo a partir de células de mamíferos la tercera generación, que se excreta directamente en su forma nativa al medio de cultivo celular, evitando la necesidad de un proceso de lisis celular o de la ruptura de la pared bacteriana para recuperar la molécula, evitando los contaminantes ([Figura 8](#)).

En 1985, el Ministerio de Sanidad y Consumo autorizó el empleo de este medicamento en España, exclusivamente para las indicaciones terapéuticas en las que su eficacia estaba probada. Se incluyó dentro de los dispensables con cargo a los presupuestos de la Seguridad Social debido a su elevado precio, requiriendo el cumplimiento de una serie de premisas específicas (como ser diagnosticado en un hospital de la Seguridad Social, un informe clínico del especialista hospitalario, especificando el diagnóstico y avalando la necesidad de tratamiento o un visado de la inspección médica en las recetas prescritas). Pese a estas exigencias, se identificó un notable crecimiento en su prescripción, que no se ajustaba a la incidencia estimada de casos en la población, superando en 1989 en cinco veces la prescripción media de otros países occidentales.

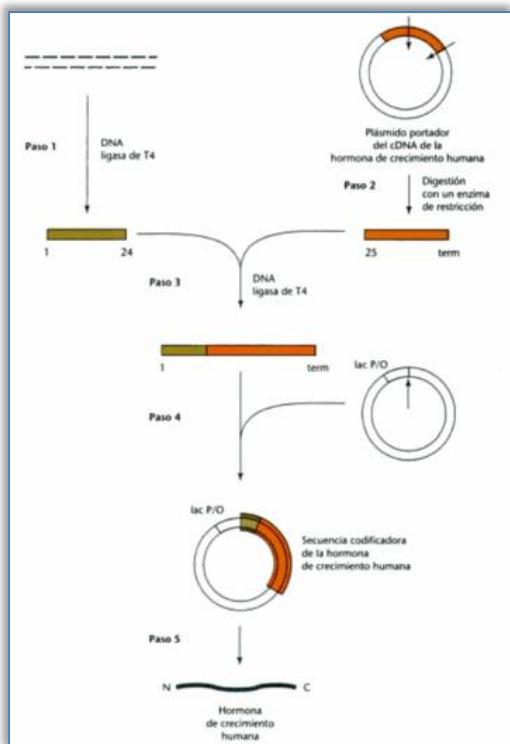


Figura 8. Expresión de la hormona de crecimiento humana en *E.coli*.

Paso 1: Se sintetizan y ligan varios oligonucleótidos solapantes complementarios. Una hebra del fragmento corto de DNA resultante contiene la secuencia codificadora de los primeros 24 aminoácidos de la GH humana madura (tras la eliminación del péptido señal N-terminal). **Paso 2:** Se dirige un plásmido recombinante que contiene cDNA de GH humana completo (no expresada) con enzimas de restricción que liberan un fragmento que contiene la secuencia codificadora completa de la GH a partir del residuo 24. **Paso 3:** Se liga el fragmento sintético y el fragmento que contiene la secuencia codificadora completa de la GH humana. **Paso 4:** Se liga el nuevo fragmento en un sitio de restricción situado cerca del lado 3' de la región promotor-operador de lactosa clonada e un plásmido. **Paso 5:** Se introduce el plásmido recombinante resultante en bacterias en las que se puede inducir la síntesis de GH por IPTG, un inductor del operón lactosa. [21]

En 1989, se creó el Comité Asesor del INSALUD en Cataluña para la utilización de hormona de crecimiento. Estaba constituido por profesionales con experiencia en el tratamiento, pertenecientes a hospitales gestionados por el INSALUD (Instituto Nacional de la Salud), cuya labor era informar y asesorar sobre el correcto uso de dicha hormona sintética. Todos los tratamientos con hormona de crecimiento tenían que ser autorizados por el Comité mediante un protocolo de utilización llevado a cabo el facultativo especialista, junto a un protocolo de seguimiento y continuidad. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó la creación de comités similares en el resto de las Comunidades Autónomas. [20]

3. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios mediante el Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento ha elaborado una serie de criterios de cumplimentación obligatoria para la autorización del tratamiento. Desde su aprobación el 30 de mayo de 2008, las indicaciones terapéuticas oficialmente aprobadas son toda aquella talla baja patológica consecuencia de:

- Déficit clásico o defecto de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Insuficiencia renal crónica, en niños en período prepuberal.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
- Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX.
- Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos (debida a un proceso orgánico o a una alteración morfológica del eje hipotálamo-hipofisario, con coexistencia de al menos otro déficit hormonal hipofisario, excepto prolactina, adecuadamente sustituido previamente a la valoración del tratamiento con GH)

3.1 Déficit clásico de hormona de crecimiento [22]

A. Criterios de inclusión (Tabla 8)

- Criterios auxológicos:
 - Talla baja: Inferior a -2 DE o por debajo de -1 DE de la talla media parenteral y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE.
 - Velocidad de crecimiento disminuida: Por debajo de P10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.
 - Retraso de la maduración ósea: En más de 1 año, en relación a la edad cronológica, salvo en el excepcional caso de asociación a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.
 - Recién nacido: En caso de manifestación clínica de déficit de GH en época neonatal (hipoglucemia), no es necesario cumplir criterios auxológicos
- Determinaciones analíticas:
 - Test farmacológicos de secreción de GH: Se realizarán al menos dos test farmacológicos de secreción de GH, con distintos estímulos, indicando el estadio puberal. En aquellos pacientes en edad puberal y sin signos de gonadarquía, sólo se considerarán negativas las pruebas de secreción de GH, si han sido realizadas tras primación esteroidea (varones con propionato de testosterona 25 mg/día I.M. durante 5 días y mujeres con etinilestradiol 100 mcg/día durante 3 días).
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP-3
 - Marcadores de enfermedad celíaca
 - Estudio de genética molecular
- Pruebas complementarias. Una vez confirmado el déficit de GH, se realizará una Resonancia Magnética de la zona hipotálamo-hipofisaria

B. Criterios de exclusión

- Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión
- Enfermedad crónica o sistémica
- Displasia ósea
- Diabetes mellitus insuficientemente controlada
- Procesos tumoral activo
- Enfermedad aguda en fase crítica
- Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de tratamiento con GH
- Edad ósea adulta

C. Dosis recomendada. La dosis se calcula en función del peso (0.025-0.035 mg/kg de peso/día), excepto en casos de obesidad, que se calcula en función de la superficie corporal (0.7-1.0 mg/m²SC/día).

D. Medicamentos autorizados. Genotropin®, Humatropin®, Norditropin®, Saizen®, Zomacton®, Nutropin® y Omnitropin®.

Tabla 8. Déficit clásico de hormona de crecimiento

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Criterios auxológicos	
<ul style="list-style-type: none"> Talla baja: Inferior a -2 DE o por debajo de 1 DE de la talla media parenteral y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE. Velocidad de crecimiento disminuida: < P10, durante un mínimo de 6 meses. Retraso de la maduración ósea (>1 año), excepto en pubertad precoz central secundaria a radioterapia. Recién nacido: En caso de manifestación clínica de déficit de GH en época neonatal (hipoglucemias), no es necesario cumplir criterios auxológicos 	<ul style="list-style-type: none"> Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión Enfermedad crónica o sistémica Displasia ósea Diabetes mellitus insuficientemente controlada Procesos tumoral activo Enfermedad aguda en fase crítica Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de tratamiento con GH Edad ósea adulta
Determinaciones analíticas:	
<ul style="list-style-type: none"> Test farmacológicos de secreción de GH: Mínimo dos test con distintos estímulos, indicando el estadio puberal. Pacientes en edad puberal y sin signos de gonadarquía, requieren primación esteroidea previa (varones con propionato de testosterona 25 mg/día I.M. durante 5 días y mujeres con etinilestradiol 100 mcg/día durante 3 días). T4 libre IGF-1 e IGFBP-3 Marcadores de enfermedad celíaca Estudio genético molecular 	
Pruebas complementarias: Una vez confirmado el déficit de GH, se realizará una Resonancia Magnética de la zona hipotálamo-hipofisaria	

3.2 Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico caracterizado por talla corta, disgenesia gonadal con infantilismo sexual pterigium colli, disminución del ángulo cubital, implantación baja del cuello y monosomía parcial o total del cromosoma X. Su prevalencia al nacimiento es de 1 cada 2000-5000 recién nacidos vivos mujeres.

- Criterios de inclusión ([Tabla 9](#))
- Criterios de exclusión
- Dosis recomendada. Se calcula en función de la superficie corporal (1.4 mg/m²SC/día).
- Medicamentos autorizados. Genotropin®, Humatropin®, Norditropin®, Saizen®, Zomacton®, Nutropin® y Omnitropin®.

Tabla 9. Síndrome de Turner

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Diagnóstico de Síndrome de Turner mediante estudio citogenético	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión
Edad ≥ 2 años de vida	Enfermedad crónica o sistémica
Criterios auxológicos:	Diabetes mellitus insuficientemente controlada
<ul style="list-style-type: none"> Velocidad de crecimiento disminuida: < P10, durante un mínimo de 6 meses. 	Procesos tumoral activo
Determinaciones analíticas:	Enfermedad aguda en fase crítica
<ul style="list-style-type: none"> T4 libre y anticuerpos antitiroideos IGF-1 e IGFBP-3 Glicohemoglobina Marcadores de enfermedad celíaca 	Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de tratamiento con GH
	Edad ósea adulta

3.3 Insuficiencia renal crónica

- Criterios de inclusión ([Tabla 10](#))
- Criterios de exclusión

- C. Dosis recomendada. Se ajusta en función de los kilogramos de peso (0.045-0.050 mg/kg/día) o en función de la superficie corporal (1.4 mg/m²/día).
- D. Medicamentos autorizados. Genotropin®, Humatropin®, Norditropin®, Saizen®, Nutropin® y Omnitropin®.

Tabla 10. Insuficiencia Renal Crónica

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
IRC con un filtrado glomerular <50%	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
Edad ≥ 2 años de vida	Patología cardiovascular severa.
Tratamiento crónico de diálisis (peritoneal o hemodiálisis)	Osteopatía severa.
Situación prepupal	Diabetes mellitus manifiesta.
Criterios auxológicos:	Enfermedad maligna activa.
<ul style="list-style-type: none"> - Talla baja patológica: 2DE por debajo de la talla media para la edad cronológica o por debajo de 1DE de la talla media parental - Velocidad de crecimiento disminuida: < P10, durante un mínimo de 1 año - Retraso de la maduración ósea (> 1 año) 	Trasplante renal.
Determinaciones analíticas:	
<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP-3 	

3.4 Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética compleja, causada por diferentes mecanismos genéticos (síndrome de genes contiguos) que resultan de la ausencia física o funcional de genes expresados a partir del cromosoma 15 paterno y que no pueden ser complementados al estar silenciados en el cromosoma 15 materno. Su incidencia es de aproximadamente 1 por cada 10000 recién nacidos vivos. Estos pacientes se caracterizan por talla baja, hipotonía muscular, hiperfagia y tendencia a la obesidad.

- A. Criterios de inclusión ([Tabla 11](#))
- B. Criterios de exclusión
- C. Dosis recomendada. Se ajusta en función de la superficie corporal (1.0 mg/m²SC/día), sin excederse de 2.7 mg/día.
- D. Medicamentos autorizados. Genotropin® y Omnitropin®.

Tabla 11. Síndrome de Prader-Willi

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Diagnóstico del Síndrome de Prader-Willi mediante estudio de genética molecular	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
Edad ≥ 2 años de vida	Obesidad mórbida (peso >150% del peso ideal).
Determinaciones analíticas:	Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.
<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP-3 - Test de tolerancia a la glucosa - Densitometría ósea o impedanciometría - Informe radiológico de la estática de la columna dorso lumbar postero-anterior - Glicohemoglobina - Polisomnografía nocturna 	<ul style="list-style-type: none"> Escoliose ≥ 200 Apnea del sueño. Hipertrofia obstructiva amigdalo-adenoidea. Criterios de exclusión referidos en el defecto de GH

3.5 Crecimiento intrauterino retardado (CIR)

- A. Criterios de inclusión ([Tabla 12](#))
- B. Criterios de exclusión

- C. Dosis recomendada. Se ajusta en función de los kilogramos de peso (0.035-0.067 mg/kg/día).
- D. Medicamentos autorizados. Genotropin®, Humatropin®, Norditropin®, Saizen® y Omnitropin®.

Tabla 12. Crecimiento intrauterino retardado (CIR)

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Criterios auxológicos:	
- Longitud y/o peso al nacer < 2DE	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
- No haber tenido recuperación de crecimientos a los 4 años de vida	Inicio de la pubertad.
- Talla < -2.5DE en el momento de la solicitud y <-1DE ajustada a la talla media parental	Síndrome de Silver Russell y cualquier otro cuadro sindrómico.
Determinaciones analíticas:	
- T4 libre	Intolerancia hidrocarbonada.
- IGF-1 e IGFBP-3	Diabetes mellitus.
- Glucemia basal e insulinenia basal	Resistencia insulínica.
- Glicohemoglobinemia	Pacientes tratados con análogos de GnRH.
- Lipidograma	Los casos de gestación múltiple serán evaluados de forma individualizada.
- Presión arterial	

3.6 Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX

- A. Criterios de inclusión ([Tabla 13](#))
- B. Criterios de exclusión
- C. Dosis recomendada. Se ajusta en función de los kilogramos de peso (0.045-0.050 mg/kg/día).
- D. Medicamentos autorizados. Humatropin®.

Tabla 13. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Diagnóstico mediante estudio de genética molecular de la mutación del gen SHOX en la región PAR1	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
Edad ≥ 2 años de vida	Enfermedad crónica o sistémica.
Criterios auxológicos:	Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- Talla inferior al límite de -2DE	Proceso tumoral activo.
- Velocidad de crecimiento reducida: < P10, durante un mínimo de 6 meses	Enfermedad aguda en fase crítica.
Determinaciones analíticas:	Patología asociada al retraso del crecimiento no resuelta
- T4 libre	Edad ósea adulta.
- IGF-1 e IGFBP-3	
- Glicohemoglobina	

4. Dosis inicial y ajuste de dosis

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante es muy variable, incluso dentro de los pacientes diagnosticados de déficit de GH. Esta variabilidad puede ser debida al diferente grado de deficiencia hormonal, a problemas en su cumplimiento o a la diversa capacidad de respuesta tisular a dicha hormona.

Aunque la dosis recomendada de tratamiento se encuentra fijada por los Comités Asesores, son pocos los endocrinólogos que usan una dosis fija de GH. La mayoría emplean un enfoque de dosificación basado en los datos auxológicos, lo que justifica empezar por el límite inferior de dosis, dentro del rango terapéutico, e ir aumentando la dosis en función de la respuesta del paciente, valorando la concentración de IGF-1.

5. Seguimiento, eficacia y vigilancia del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante

En pacientes diagnosticados con déficit de GH en tratamiento, se debe realizar un seguimiento anual de los siguientes parámetros:

- A. Datos auxológicos:
 - Talla y peso
 - Velocidad de crecimiento
 - Edad ósea actualizada
 - Predicción de talla adulta, si es realizable
 - Estadio puberal
 - Gráfica de talla
- B. Datos analíticos:
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP-3

Los criterios de eficacia del tratamiento farmacológico con Hormona de Crecimiento recombinante en edad infantil son:

- Normalización de los valores de IGF-1
- Tras el primer año de tratamiento, la velocidad de crecimiento debe haber aumentado 3 cm/año con respecto a la del año anterior al tratamiento.
- En el segundo año de tratamiento, la velocidad de crecimiento debe de ser como mínimo de 6 cm/año.
- A partir del tercer año de tratamiento, la velocidad de crecimiento debe de ser adecuada para su edad, sexo y desarrollo puberal.

Aunque no se han demostrado efectos adversos importantes en el tratamiento con GH recombinante, se deben vigilar ciertos aspectos:

- Sensibilidad a la insulina. Se ha descrito una disminución de la sensibilidad a la insulina durante el tratamiento con GH. Aunque no se ha probado que aumente el riesgo de diabetes mellitus en adultos, sí que se ha observado un aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en niños con factores de riesgo asociados.
- Función tiroidea. La GH incrementa la conversión periférica de hormona tiroidea, aumentando la concentración sérica de T3 y disminuyendo la de T4, lo que puede manifestar un hipotiroidismo.
- Epifisiolisis de cadera. Se trata de un deslizamiento epifiso-metafisario, generalmente progresivo, que se relaciona íntimamente con patologías previas en el cartílago de crecimiento. Origina característicamente una deformidad en coxa vara.
- Hipertensión intracranal benigna. En pacientes con cefalea grave o recidivante, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda la realización de un fondo de ojo que descarte el edema papilar. Ante la confirmación de su diagnóstico, se debe de suspender el tratamiento.
- Anticuerpos anti-GH. Se debe de sospechar su formación ante paciente con ausencia de respuesta al tratamiento no justificada.
- Muerte repentina en pacientes con síndrome de Prader-Willi con antecedentes de obstrucción de vías respiratorias altas, apneas del sueño o infecciones respiratorias de repetición. Se aconseja combinar el tratamiento con una dieta hipocalórica.
- Escoliosis en pacientes con síndrome de Turner.

- En pacientes con insuficiencia renal crónica, se debe de suspender el tratamiento ante un trasplante renal, debido a que aumenta el riesgo de rechazo.
- Riesgo de cáncer. Aunque no hay pruebas definitivas, el efecto anabólico y mitogénico de la GH, junto al efecto antiapoptótico de la IGF-1, podría incrementar el riesgo de neoplasia, así como promover el crecimiento de tumores presentes, por lo que se recomienda no iniciar el tratamiento ante la presencia de neoplasia activa. [24]

La duración del tratamiento con hormona de crecimiento es un aspecto bastante individualizado. Depende tanto del pediatra como de la familia y el niño (hay que recordar que son inyecciones subcutáneas diarias). En general, se suspende el tratamiento cuando la velocidad de crecimiento es de 1.2 a 1.5 cm/año, siempre guiándose por el control radiográfico de la edad ósea.

6. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSiS en España [23]

6.1 Estudio GeNeSiS en España

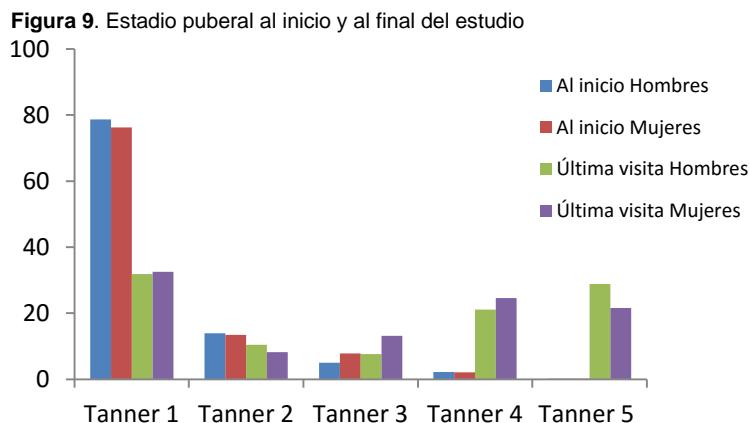
Desde la introducción de la GH recombinante humana en 1985, se han llevado a cabo multitud de estudios que han mostrado la baja frecuencia de efectos adversos graves consecuentes a su administración, especialmente, con las dosis aprobadas en la actualidad. Por otra parte, es cierto que en un pequeño número de pacientes se han notificado casos de hipertensión intracranal, escoliosis y deslizamiento de la epífisis femoral.

En 2015, se elaboró un estudio a partir de los datos obtenidos en el estudio GeNeSiS en España, el cual es un estudio observacional y prospectivo realizado en más de 17.000 pacientes procedentes de 30 países distintos desde 1999. Su principal objetivo fue examinar la seguridad y la efectividad a largo plazo del tratamiento con GH (Humatrop®) en pacientes pediátricos con baja talla.

En España, participaron 56 centros con servicio de Endocrinología pediátrica, examinando los datos de más de mil niños desde 1999 hasta un corte realizado en 2012. El estudio GeNeSiS en nuestro país contó con 1.294 niños (44% mujeres y 56% hombres), de los cuales el 85% no había recibido tratamiento previo con GH y el 14% ya lo estaban recibiendo en ese momento, siendo 27 pacientes rechazados por no estar recibiendo el tratamiento o no tener suficiente información sobre ello. Entre los diagnósticos que motivaron el tratamiento con GH en los 1.267 niños, el déficit de GH representaba el mayor porcentaje, el 78.1%, siendo de etiología idiopática en el 65.3% de todos los niños tratados. El segundo grupo diagnóstico en mayor frecuencia, lo ocupaban los niños PEG con un 10.9%, seguidos por la deficiencia de SHOX en el 5.8%.

La media de edad en el momento de inclusión en el estudio era de 9.8 años, encontrándose el 45.2 % en el rango de edad comprendido entre 10 y 15 años. La mayoría de ellos, el 75%, no habían iniciado la pubertad (90% en estadio Tanner menor o igual a 2) al inicio del estudio, pero el 57.6% de los varones y el 59.3% de las mujeres habían alcanzado un estadio Tanner mayor o igual a 3 en la visita final

(Figura 9). Se sabe que la eficacia de GH es mayor a edades más tempranas y en estadio prepuberal.



La media de la dosis del tratamiento en el momento de la inclusión en el estudio fue 0.22 mg/kg/semana (0.32 mg/kg/semana en pacientes diagnosticados de síndrome de Turner), manteniéndose en 0.23 mg/kg/semana durante el primer año sin observar cambios evidentes.

La media de la duración del tratamiento fue de 2.8 años, y del seguimiento de estos pacientes fue de 2.4 años, siendo superior a 4 años en 326 niños (alcanzando el máximo período de seguimiento en 10.5 años). En 348 pacientes se interrumpió el tratamiento: 264 al alcanzar la talla final o una talla/VC/edad ósea predefinida, 35 por decisión del médico, 32 por decisión del paciente o sus progenitores, 15 por falta de eficacia y 2 por acontecimientos adversos.

6.2 Efectividad del tratamiento con GH en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

Se analizaron los datos auxológicos de 262 pacientes con déficit de GH (36.26% mujeres y 63.74% hombres) que no habían recibido tratamiento con GH antes de iniciar el estudio y se les realizó un seguimiento de al menos 4 años, para analizar los datos evolutivos recogidos (Tabla 14). Al inicio del estudio presentaban una edad media de 9.8 años y una SDS media talla de -2.48 DS.

- La velocidad de crecimiento aumentó de una media inicial de 4.3 cm/año al inicio del estudio a una media de 9 cm/año al final del primer año y de 5.5 cm/año en el cuarto año.
- La SDS de la velocidad media de crecimiento al inicio del estudio se encontraba en -1.3 DS por debajo de la media poblacional y aumentó hasta +2.9 DS en el primer año, manteniéndose elevada hasta el cuarto año.
- La ganancia media en la SDS talla fue de 0.64 DS el primer año de seguimiento, manteniéndose positiva hasta el cuarto año con 0.15DE.
- La SDS talla - SDS talla diana al inicio del estudio era de -1.51 DS, alcanzando valores medios de -0.89 DS el primer año y de -0.21 DS el cuarto año.

Tabla 14. Datos auxológicos evolutivos durante el seguimiento a 4 años de un grupo de pacientes con déficit de GH sin tratamiento previo con GH (N=262)

Datos auxológicos	Inicio del estudio	Primer año de seguimiento	Cuarto año de seguimiento
VC media (cm/año)	4.3 (IC 95%: 4.1 a 4.6)	9.0 (IC95%: 8.7 a 9.4)	5.5 (IC 95%: 5.2 a 5.8)
SDS de la VC media (DE)	-1.3 (IC 95%: -1.5 a -1.1)	2.9 (IC 95%: 2.6 a 3.2)	0.8 (IC 95%: 0.5 a 1.0)
SDS talla - SDS talla diana (DE)	-1.51 (IC 95%: -1.63 a -1.39)	-0.89 (IC 95%: -0.99 a -0.78)	-0.21 (IC 95%: -0.32 a -0.10)

Además, se evaluó el efecto del tratamiento con GH en la talla final en 253 pacientes diagnosticados de déficit de GH (53.75% mujeres y 46.25% hombres) hubieran estado o no tratados a inicio del estudio con GH. En estos pacientes, la SDS talla final se aproximó a su talla diana, con un déficit medio respecto a la misma de 0.09 DS (Tabla 15).

Tabla 15. Datos de la talla final en niños españoles con déficit de GH con o sin tratamiento previo con GH en el momento de inclusión en el estudio (N=253)

Parámetro	Media (IC 95%)
Edad en la que se alcanza la talla final (años)	16.4 (16.2 a 16.6)
Tiempo de tratamiento con GH (años)	4.3 (4.0 a 4.6)
Última VC antes de alcanzar la talla final (cm/año)	2.5 (2.3 a 2.8)
SDS talla final (DE)	-1.21 (-1.31 a -1.10)
Ganancia en la SDS talla final (DE)	1.22 (1.11 a 1.33)
SDS talla final - SDS talla diana (DE)	-0.09 (-0.20 a -0.02)

6.3 Seguridad del tratamiento con GH

El análisis de seguridad incluyó a 1.284 niños (44.63% mujeres, 54.83% hombres y 0.54% no especificado) que recibieron tratamiento con GH durante su estudio. La media de la duración del tratamiento fue 2.5 años.

Entre los 1.143 pacientes que tenían más de una visita de seguimiento, se notificaron 121 acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) en 93 niños, el 8.1% de todos los pacientes. Pero de todos los acontecimientos adversos, 25 fueron considerados por los investigadores como posiblemente relacionados con GH, en 23 niños, en el 2.0% de la muestra. Entre estos acontecimientos, podemos reflejar artralgias (0.3%), escoliosis (0.3%), ginecomastia (0.2%), hipertensión intracraneal benigna (0.1%), desarrollo óseo anómalo (0.1%), neoplasia coroidea (0.1%), epifisiolisis (0.1%), fatiga (0.1%), cefalea (0.1%), hipoglucemia (0.1%), hipotiroidismo (0.1%), hematoma en el lugar de inyección (0.1%), elevación de IGF-1 (0.1%), deformidad de rodilla (0.1%), cifosis (0.1%), lipoatrofia (0.1%), nevus melanocítico (0.1%), osteocondrosis (0.1%), papiledema (0.1%) y operación vascular (0.1%).

En 7 pacientes se notificaron AAST neoplásicos específicos no considerados en relación al tratamiento, a excepción de un paciente de 8.4 años tratado durante 0.3 años que fue diagnosticado de nevus melanocítico, no considerado grave.

En 7 pacientes (0.6% de la muestra) se notificaron al menos un acontecimiento adverso grave (AAG), de los cuales solo 2 fueron considerados como posiblemente relacionados con el tratamiento de GH, una malformación vascular neoplásica en la capa coroidea del ojo izquierdo en una niña de 13.5 años diagnosticada de déficit aislado idiopático de GH que había recibido tratamiento durante 0.9 años, y una epifisiolisis en un niño de 14.6 años con deficiencia de hormonas hipofisarias (incluyendo deficiencia de GH) por hipófisis posterior ectópica.

Dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. El primero en interrumpirlo tras 1.6 años fue un varón de 11.9 años diagnosticado de déficit de GH secundario a un meduloblastoma, por sospecha de neoplasia de médula espinal y oclusión de una derivación ventricular peritoneal, ambos procesos considerados graves y no relacionados con GH. El segundo fue un varón de 16.5 años, diagnosticado de déficit idiopático de GH, que suspendió el tratamiento tras 3.4 años al ser diagnosticado de resistencia insulínica, no considerada en relación al tratamiento con GH.

6.4 Conclusión del estudio

Este estudio proporciona datos sobre la utilización del tratamiento de GH a largo plazo en una amplia cohorte de pacientes pediátricos en España, demostrando que el tratamiento es efectivo para mejorar el déficit de talla en pacientes diagnosticados con deficiencia de GH, de acuerdo con los resultados internacionales, sin mostrar problemas de seguridad importantes durante su seguimiento.

En este análisis, la evaluación de la efectividad de GH se realizó en pacientes diagnosticados de déficit de GH, con especial interés en los que no habían recibido dicho tratamiento previamente. Durante el primer año de tratamiento la velocidad de crecimiento aumentó más del doble, reduciéndose posteriormente pero manteniendo valores hasta el cuarto año de seguimiento siempre por encima del valor anterior. La SDS de talla mostró un aumento progresivo, partiendo de una media de -2.5 DS antes del tratamiento y llegando a -1.2 después de cuatro años. Cuando se evaluó la talla final de estos pacientes, su SDS de talla final fue -1.21, considerándose dentro del intervalo de talla normal poblacional. La diferencia alcanzada entre la SDS de talla final con respecto a la SDS de talla diana fue de -0.09.

Con respecto al número de efectos adversos notificados en los pacientes durante las visitas de seguimiento, solo hubo dos acontecimientos adversos graves que los investigadores consideraron probablemente relacionados con el tratamiento con GH. Estos acontecimientos adversos fueron una malformación vascular coroidea del ojo izquierdo, tratado quirúrgicamente, y un episodio de epifisiolisis. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos no considerándose relacionados con el tratamiento, como son el mal funcionamiento de una derivación ventrículo-peritoneal y una neoplasia de la médula espinal en un paciente, y el desarrollo de resistencia insulínica en el otro.

La propia naturaleza observacional del estudio, su tratamiento abierto y los resultados en función de los investigadores son las limitaciones del estudio, pero es considerado representativo de la práctica habitual. De todos modos, en España, todos los casos que requieren tratamiento con GH son analizados y valorados por Comités Asesores.

CASO CLÍNICO.

Motivo de consulta.

Varón de 10 + 6/12 años de edad que acude a consulta por presentar un retraso en la velocidad de crecimiento en comparación con el resto de compañeros de su misma edad. Su madre refiere una velocidad de crecimiento de, aproximadamente, 1.5 centímetros/año desde los últimos tres años, coincidiendo con el fallecimiento del padre del niño.

Antecedentes familiares de interés.

Padre: fallecido a los 56 años de edad de un infarto agudo de miocardio. No otros antecedentes médicos destacables. Nacionalidad: Rumanía. Talla: 175 centímetros (según refiere la madre).

Madre: 33 años de edad. No antecedentes médicos destacables. Nacionalidad: Rumanía. Talla: 153 centímetros. Menarquia: 13-14 años.

Hijo único. No otros antecedentes familiares destacables.

Antecedentes personales de interés.

Parto eutóxico. 38 semanas de edad gestacional. Peso al nacer: 2400 gramos (-1.89 SDS). Longitud al nacer: 49 centímetros (-0.28 SDS). No signos ni síntomas de endocrinopatía u otras enfermedades. Velocidad de crecimiento previa normal. Calendario vacunal adecuado. Buen apetito y adecuada alimentación. Ciclo vigilia/sueño normal. Realiza una adecuada actividad física. Nacionalidad: Rumanía. Residente en España desde los cinco años de edad junto a su familia. Vive en un ambiente familiar idóneo junto a su madre y su nuevo marido.

Exploración física.

Peso: 25 kilogramos. Talla: 128.6 centímetros. Índice de Masa Corporal (IMC): 15.11 (-1.07 SDS). Buen estado general. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Exploración abdominal: abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación. Exploración genital: testes con un volumen de 3 cc, pene circuncidado de aspecto normal (estadio Tanner 1).

Curvas y tablas de crecimiento (Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, Bilbao). [25]

- Curva de talla ajustada a la edad ([Figura 10](#)). Percentil: 8'1 (-1.98 SDS).
- Curva de peso ajustada a la edad ([Figura 11](#)). Percentil: 11'5 (-1.45 SDS).

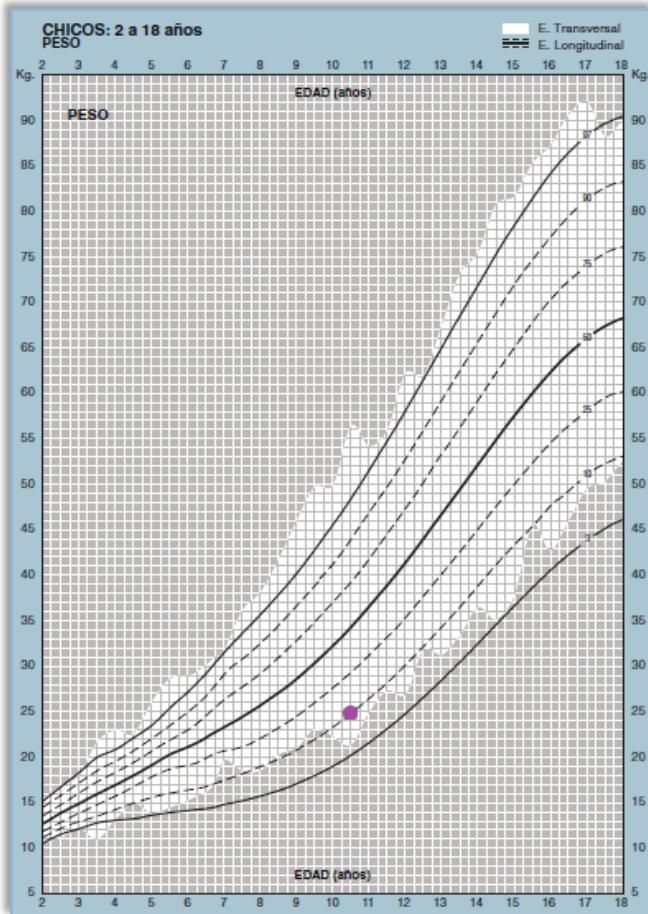


Figura 10. Curva de peso ajustada a la edad (Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, Bilbao).

- Edad: $10 + 6/12$ años
- Peso: 25 kilogramos
- Percentil: 11'5
- SDS: -1.45

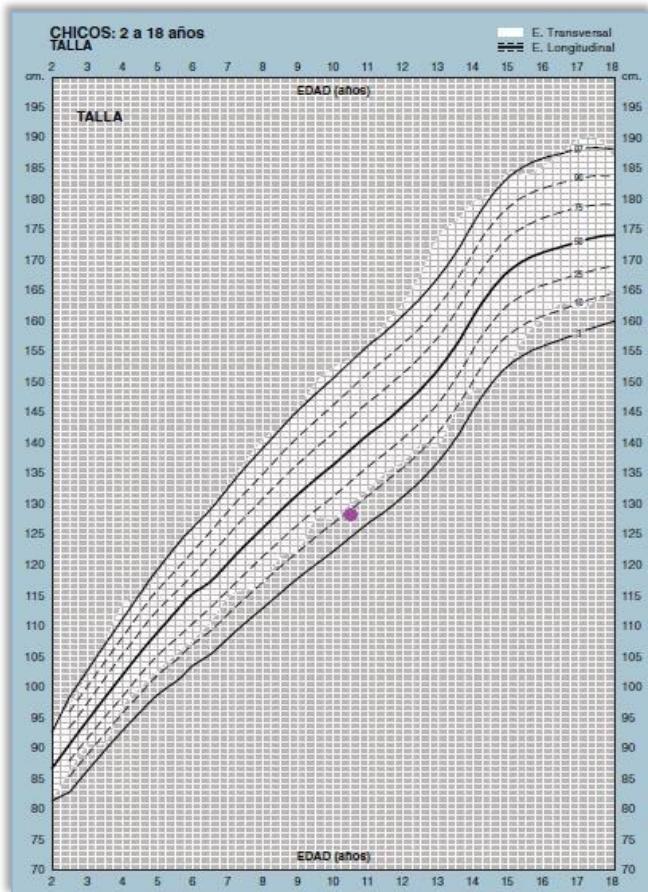


Figura 11. Curva de talla ajustada a la edad (Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, Bilbao).

- Edad: $10 + 6/12$ años
- Talla: 128.6 centímetros
- Percentil: 8'1
- SDS: -1.98

Impresión diagnóstica.

Nos encontramos ante un caso de talla baja proporcionada de origen postnatal. El paciente de 10 + 6/12 años de edad experimenta desde hace tres años (iniciándose con 7 años de edad) una disminución en la velocidad de crecimiento, previamente normal, coincidiendo en el tiempo con el fallecimiento de su padre (posible desencadenante psico-afectivo).

Presenta una talla situada en -1.98 SDS, y un peso situado en -1.45 SDS, presentando una talla diana familiar, aproximadamente, de 170.5 centímetros.

Evolución clínica.

1. En primer lugar, se realiza una radiografía anteroposterior del carpo izquierdo que define una edad ósea de 7 años de edad, según el atlas de Greulich y Pyle, lo cual significa un retraso de tres años de edad con respecto a su edad cronológica.
2. El estudio sanguíneo refleja un hemograma sin alteraciones, una bioquímica general normal, exceptuando un colesterol total de 245 mg/dL (normal 100-200 mg/dL) y un resultado negativo en anticuerpos contra reticulina (IgA), contra gliadina (tanto IgA como IgG) y contra endomisio (IgA).

La normalidad de estos parámetros permiten descartar la presencia de un estado de malnutrición, ya sea primaria (escaso aporte nutricional) o secundaria (enfermedades gastrointestinales), y de enfermedades crónicas hepáticas, hematológicas o infecciosas, entre otras.

3. Para descartar alteraciones endocrinológicas se solicita el estudio de los principales ejes hormonales relacionados con el crecimiento, como lo son la función tiroidea y el eje de la hormona de crecimiento.

TSH	3.33 microU/mL	(0.34-5.6 microU/mL)
T4 libre	0.86 ng/dL	(0.61-1.12 ng/dL)
IGF1	110 ng/mL	(143-693 ng/mL)
IGF1-BP3	3.91 microgr/mL	(2.7-8.9 microgr/mL)

La función tiroidea se encuentra entre los rangos de normalidad por lo que podemos descartar una talla baja de etiología hipotiroidea. Con respecto al eje de la hormona de crecimiento, se puede apreciar una disminución de los niveles de IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C) en sangre.

4. Cifras de IGF1 mantenidas por debajo del intervalo de normalidad (cinco meses después continuaban en 104 ng/mL) nos orientan hacia una alteración del eje de hormona de crecimiento por lo que se realizan dos pruebas de estimulación de GH para su valoración ([Tabla 16 y 17](#)).

- A. Se realiza el test de clonidina mediante su administración vía oral de 0'15 mg/m². Los resultados no alcanzan los 10 ng/mL, siendo su valor máximo 5,19 ng/mL a los 90 minutos de su administración.

Tabla 16. Test de clonidina

Tiempo	HGH (ng/mL)
0'	0'29
30'	2'76
60'	1'39
90'	5'19
120'	3'33
150'	1'19
180'	3'2

- B. Se realiza el test de hipoglucemia insulínica mediante vía intravenosa 0'1 UI/kg de peso, cuyos resultados no alcanzan los 10ng/mL. La glucemia debería alcanzar el doble de sus valores al inicio de la prueba.

Tabla 17. Test de hipoglucemia insulínica

Tiempo	HGH (ng/mL)	Glucosa (mg/dL)
0'	0.23	86
15'	1.42	26
30'	1.25	54
45'	0.83	54
60'	1.55	66
90'	3.22	77
120'	3.08	84

5. Ante el diagnóstico de Déficit de Hormona de Crecimiento con dos pruebas de estimulación de GH deficitarias (test de clonidina y test de hipoglucemia insulínica), en un paciente de 11 + 6/12 años (en el momento del diagnóstico), en estadio prepuberal con testes próximos a 4 cc, una altura de 132.3 centímetros (-2.15 SDS), un peso de 27 kilogramos (-1.6 SDS), una velocidad de crecimiento de 3.7 centímetros/año y un retraso en la edad ósea de cuatro años (según radiografías anteroposteriores del carpo izquierdo de control durante su evolución clínica hasta dicho momento), se solicita al Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento la indicación de tratamiento con hormona recombinante de GH. ([Tabla 18](#)).

Tabla 18. Evolución clínica antes de iniciar tratamiento con Hormona de Crecimiento.

Fecha de consulta	Edad Cronológica	Talla	Peso	Velocidad Crecimiento
Diciembre 2010	10 + 6/12 años	128.6 cm (-1.98 SDS)	25 kg (-1.45 SDS)	"1.5 cm/año"
Junio 2011	11 + 0/12 años	131 cm (- 2.3 SDS)	25.700 kg (-1.6 SDS)	2.4 cm/6 meses
Diciembre 2011	11 + 6/12 años	132.3 cm (-2.15 SDS)	27 kg (-1.6 SDS)	3.7 cm/año
Junio 2012	12 + 0/12 años	134.6 cm (-2.25 SDS)	27.900 kg (-1.69 SDS)	3.6 cm/año
Diciembre 2012	12 + 6/12 años	136 cm (-2.45 SDS)	30 kg (-1.72 SDS)	3.8 cm/año
Junio 2013	13 + 0/12 años	138.1 cm (- 2.42 SDS)	30.300 kg (-1.78 SDS)	3.5 cm/año

6. Tras la aprobación de la indicación del tratamiento con GH por el Comité Asesor para Hormona de Crecimiento, se inicia tratamiento con Humatrop® (somatotropina) con una dosis de 1'1 mg/día. (Tabla 19).

Tabla 19. Evolución clínica después de iniciar tratamiento con Hormona de Crecimiento

Fecha de consulta	Edad Cronológica	Talla	Peso	Dosis
Julio 2013	13 + 1/12 años	139 cm (-2.39 SDS)	32 kg (-1.69 SDS)	1.1 mg/día
Septiembre 2013	13 + 3/12 años	141.6 cm (-2.22 SDS)	33.200 kg (-1.7 SDS)	1.3 mg/día
Marzo 2014	13 + 8/12 años	148.2 cm (-1.74 SDS)	37.200 kg (-1.64 SDS)	1.5 mg/día
Agosto 2014	14 + 2/12 años	154 cm (-1.3 SDS)	42.100 kg (-1.35 SDS)	1.7 mg/día
Febrero 2015	14 + 7/12 años	159.4 cm (-0.99 SDS)	46.400 kg (-1.09 SDS)	1.8 mg/día
Septiembre 2015	15 + 2/12 años	165 cm (-0.64 SDS)	51.500 kg (-0.9 SDS)	2 mg/día
Marzo 2016	15 + 8/12 años	167.8 cm (-0.49 SDS)	57.200 kg (-0.63 SDS)	2 mg/día

7. Desde el inicio del tratamiento con Humatrop® (somatotropina) el paciente ha crecido 28'8 centímetros en 31 meses. De una talla con SDS de -2.39 al inicio del tratamiento, el paciente ha evolucionado a un SDS de -0.49 en la actualidad. De la misma manera, su peso que en un inicio era de -1.69 SDS, ahora es de -0.63 SDS. La dosis del tratamiento con Hormona de Crecimiento se ha ido aumentando progresivamente desde una dosis inicial de 1'1 mg/día hasta una dosis actual de 2 mg/día (Figura 11, 12 y 13).

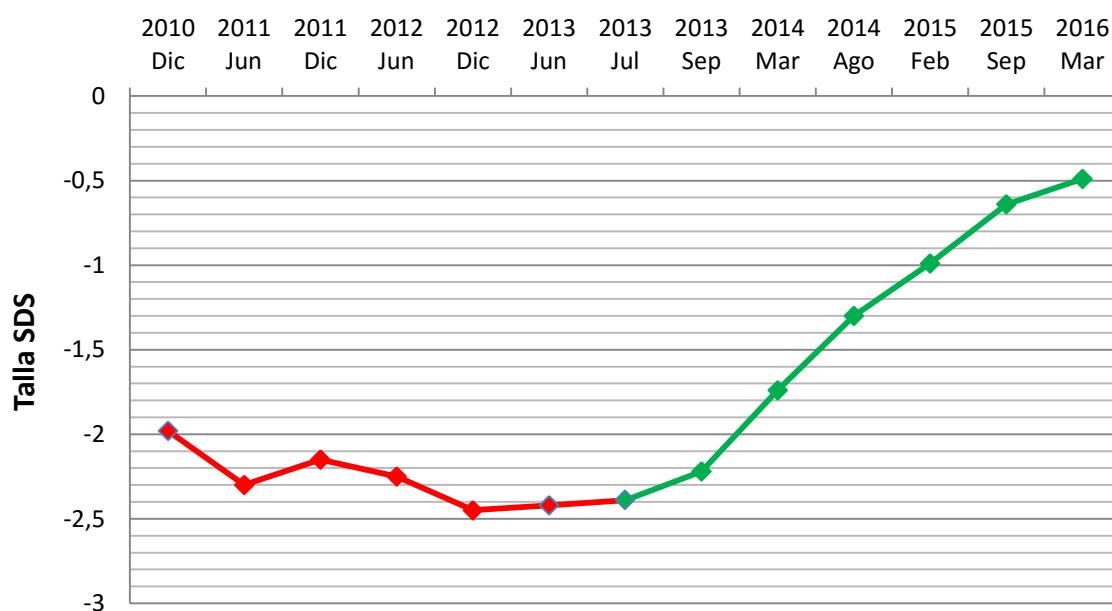


Figura 11. Gráfica de la evolución de la talla en SDS: sin rhGH en color rojo y con rhGH en color verde.

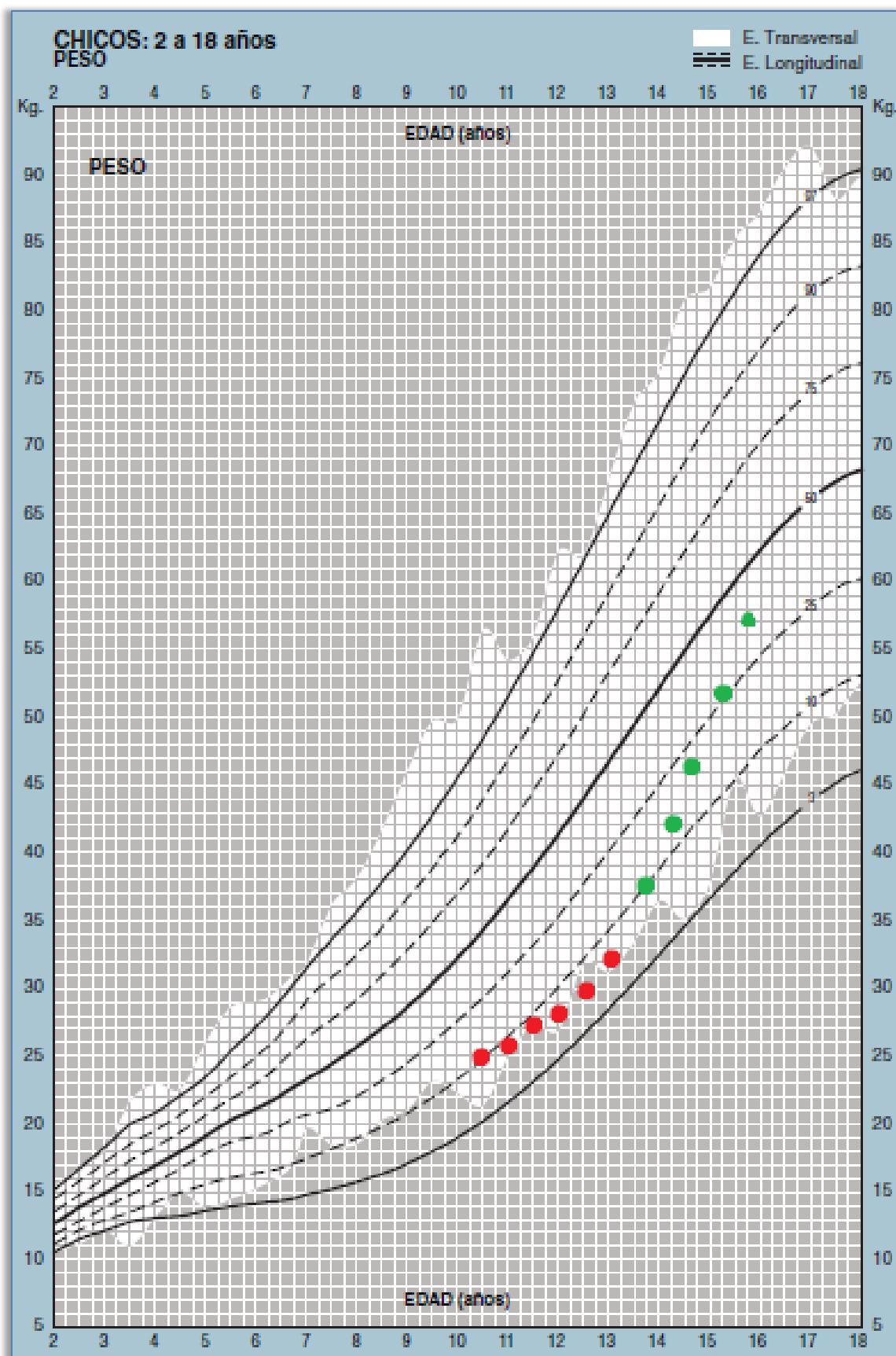


Figura 12. Curva representativa de la evolución en peso (Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, Bilbao). Color rojo antes de iniciar tratamiento con GH y color verde tras su inicio.

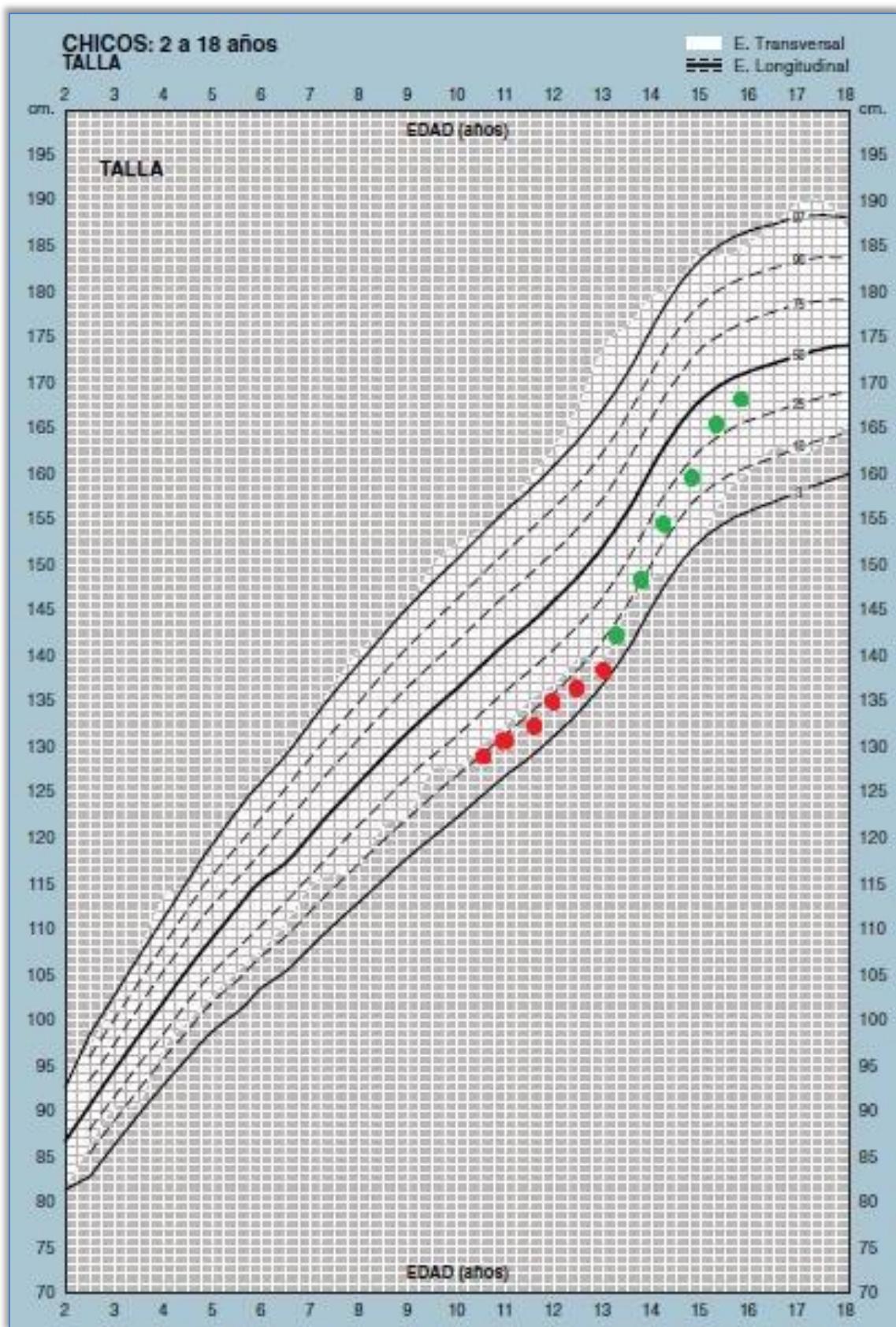


Figura 13. Curva representativa de la evolución en talla (Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, Bilbao). Color rojo antes de iniciar tratamiento con GH y color verde tras su inicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas-Rodríguez P. El niño con talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011; 1: P. 236-254.
2. Muñoz-Calvo MT, Pozo-Román J. Talla baja. *ADOLESCERE.* 2014; 2(2): p. 29-44.
3. Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-Gonzalez V, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio.* 2009; 15(11-12): p. 511-531.
4. Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Abordaje de la talla baja. En AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015.* Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 85-94.
5. Garagorri JM, Bueno-Lozano G. Tallas bajas y variantes de la normalidad. En: Bueno M. *Crecimiento y desarrollo humano y sus trastornos 2º ed.* 1996: p. 135-149.
6. Castro-Feijoo, Pombo M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. *Endocrinología y nutrición.* 2003; 50(6): p. 50-70.
7. Rojas-Gabulli MI. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. *Paediatrica.* 2000; 3(1): p. 22-26.
8. Fernández-García JM. Hipocrecimiento de origen psicológico. En: *Hipocrecimiento.* Palma de Mallorca; Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1999. p.113-125.
9. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. *New England Journal of Medicine.* 1967; 276 (23): p. 1271-1283.
10. Ferrández-Longás A. Hipocrecimiento por déficit de GH o sus mediadores. En: *Hipocrecimiento.* Palma de Mallorca; Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1999. p. 99-112.
11. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Almar J, Salcedo S et al. Estudio transversal español de crecimiento. 2008; I.- Valores de peso y longitud en 9.362 (4.884 varones, 4.478 niñas) recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr.* Barcelona. 2008; 68: p. 544-51.
12. Mendoza-Patiño N. 1. *Farmacología médica.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.
13. Gracia-Bouthelier R, Portellano-Pérez JA, Mateos-Mateos R, Asensio-Monge I, Díaz-Lázaro J, García-Fraile M et al. Avances en el déficit de hormona del crecimiento. 1.1. Ed. Díaz de Santos; 1998.

14. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPaped. *Curso de Actualización Pediatría 2010*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 55-64.
15. Campos A, Argente J. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona de crecimiento. *An Pediatr Contin.* 2004; 2(1): p. 31-35.
16. Lechuga-Campoy JL, Lechuga-Sancho AM. Estudio funcional del eje hipotálamo-hipófiso-somatotropo. En: *Técnicas de Imagen y Exploraciones Funcionales en patología endocrinológica del niño*. La Toja (Pontevedra); Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2002. p. 155-171.
17. Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1(1): p. 41-47.
18. 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(1): p. 96-100.
19. García-Mayor RV. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(5): p. 193-198.
20. García-Comas L, Conde-Olasagasti JL. Uso terapéutico de la hormona de crecimiento en el INSALUD. *Medicina Clínica.* 1998; 111(14): p.1-8.
21. Devlin TM. *Bioquímica*. 2. 3. Barcelona: Ed. Reverté; 2000.
22. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Comité asesor para la hormona de crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. [en línea] Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHCninos020908.pdf>
23. Luzuriaga-Tomás C, Oyarzabal-Irigoyen M, Caveda-Cepas E, Vázquez-Salvi LA, García-Pérez LE. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSiS en España. *An Peadiatr.* 2016; 84: p. 139-147.
24. Rabanal-Tornero M. Tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento. *Butlletí d'informació terapéutica.* 2011; 22(7): p. 39-44.
25. B. Sobradillo, A. Aguirre, U. Aresti, A. Bilbao, C. Fernández-Ramos, A. Lizarraga, H. Lorenzo, L. Madariaga, I. Rica, I. Ruiz, E. Sánchez, C. Santamaría, JM. Serrano, A. Zabala, B. Zurimendi, M. Hernández. Curvas y tablas de crecimiento. (Estudio longitudinal y transversal) Fundación Faustino Orbeozgo. Bilbao 2004. ISBN: 84-607-9967-0

