

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### Niños con talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento: situación actual

González de Dios J<sup>1</sup>, González Rodríguez MP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

<sup>2</sup>CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, [javier.gonzalezdedios@gmail.com](mailto:javier.gonzalezdedios@gmail.com)

**Palabras clave en inglés:** systematic review; idiopathic short stature; human growth hormone: therapeutic use; treatment outcome.

**Palabras clave en español:** revisión sistemática; talla baja idiopática; hormona de crecimiento: uso terapéutico; resultado del tratamiento.

Fecha de recepción: 11 de abril de 2011 • Fecha de aceptación: 23 de abril de 2011

Fecha de publicación en Internet: 8 de junio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:55.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, González Rodríguez MP. Niños con talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento: situación actual. Evid Pediatr. 2011;7:55.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:55>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# Niños con talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento: situación actual

González de Dios J<sup>1</sup>, González Rodríguez MP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

<sup>2</sup>CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Referencia bibliográfica: Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342:c7157.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática reduce parcialmente el déficit de altura en la edad adulta, aunque la magnitud de la eficacia es inferior a la alcanzada en otras indicaciones para las que está autorizado este tratamiento. La respuesta individual al tratamiento es muy variable y se necesitan estudios adicionales para identificar la respuesta.

**Comentario de los revisores:** los niños con talla baja idiopática constituyen un porcentaje fijo en todas las poblaciones, por lo que siempre habrá un 2-3% de los niños con dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media y un 0,1% con tres DE por debajo de la media. Esta revisión sistemática de calidad obtiene que al administrarles hormona del crecimiento crecen unos 4 cm. A esto hay que unir los costes del tratamiento, la dificultad de cumplimiento y los posibles efectos secundarios (como alteraciones metabólicas y aparición de tumores en la vida adulta). Debido a ello, la prescripción de hormona de crecimiento en niños bajos (pero normales) se debe hacer con mucha precaución.

**Palabras clave:** revisión sistemática; talla baja idiopática; hormona de crecimiento: uso terapéutico; resultado del tratamiento.

## Children with idiopathic short stature and therapy with growth hormone: current situation

### Abstract

**Authors' conclusions:** growth hormone therapy in children with idiopathic short stature seems to be effective in partially reducing the deficit in height as adults, increasing adult height by about 4 cm, although the magnitude of effectiveness is on average less than that achieved in other conditions for which growth hormone is licensed. The individual response to therapy is highly variable, and additional studies are needed to identify the responders.

**Reviewers' commentary:** children with idiopathic short stature constitute a fixed proportion of the population, with about 2-3% of children 2 SD below the mean and 0.1% 3 SD below the mean. This high quality systematic review concludes that the administration of growth hormone in these children increases adult height by about 4 cm. Adding the cost of the therapy, the potential adverse effects (metabolic diseases and increased risk of malignancy into adult life) and difficulties for adequate adherence to the treatment, growth hormone therapy in short otherwise normal children, should be implemented with caution.

**Keywords:** systematic review; idiopathic short stature; human growth hormone: therapeutic use; treatment outcome.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar el impacto en la talla adulta del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) de los niños con talla baja idiopática (TBI).

**Diseño:** revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA).

**Fuentes de datos:** MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y las referencias bibliográficas de los estudios encontrados desde 1985 hasta abril de 2010.

**Selección de estudios:** ensayos clínicos (EC) aleatorizados y no aleatorizados sobre el uso de GH en TBI. Los criterios de inclusión fueron: talla baja (menor de dos desviaciones estándar [DE] de la media), pico de respuesta a GH > 10 µg/l, etapa

prepuberal, no tratamiento previo con GH y no morbilidad asociada que comprometiera el crecimiento (anomalías cromosómicas, síndromes dismórficos, enfermedades óseas, etc.).

**Extracción de datos:** la medida de eficacia principal (M1) fue la diferencia en la talla adulta (puntuación de DE o z score)\* entre niños tratados con GH y no tratados. Se definió como talla adulta cuando la velocidad de crecimiento era < 1,5 cm/año o la edad ósea era de 15 años en niñas y de 16 en niños. Se consideró como respuesta satisfactoria del tratamiento con GH una diferencia media en la talla adulta de 0,9 DE (6 cm), diferencia obtenida de los resultados del tratamiento con GH en niños pequeños para su edad gestacional tratados con GH<sup>1</sup>. Las medidas de eficacia secundaria fueron: la talla ganada desde la inclusión en el estudio hasta la talla adulta (M2) (con al menos ≥ 1 DE) y la diferencia entre la talla adulta y la talla media de los padres (M3) (con al menos ≥ 1 DE). El análisis global de los datos en el MA se realizó con un modelo de efectos fijos; cuando era estadísticamente significativo se utilizó también un modelo de efectos aleatorios<sup>\*\*</sup>. Se consideró la presencia de sesgo de publicación mediante el gráfico en embudo.

Resultados principales: se identificaron tres estudios aleatorizados (con 115 niños: 79 casos y 36 controles) y siete estudios no aleatorizados (con 477 niños: 181 casos y 296 controles).

En los EC aleatorizados el efecto global de M1, M2 y M3 fue el siguiente:

- En cuanto a la talla adulta final (M1), el grupo tratado alcanzó una talla adulta de -1,52 DE y el grupo no tratado de -2,30 DE, con una diferencia media de 0,65 DE (4 cm), intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,40 a 0,91,  $p < 0,001$ . Al comparar los grupos con diferentes dosis, los que recibieron 0,033 mg/kg/día tuvieron una diferencia de 0,5 DE (3 cm) y en los que recibieron 0,067 mg/kg/día fue de 0,7 DE (4,2 cm).
- En cuanto a la ganancia de talla (M2), en el grupo tratado fue de 1,20 DE (7,2 cm) y en el control 0,34 DE (2 cm), con una diferencia media de 0,79 DE (4,7 cm), intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,50 a 1,09,  $p < 0,001$ .
- En cuanto a la talla adulta corregida para la talla familiar (M3), la talla fue de -0,4 DE en el grupo tratado, y de -1,01 en el no tratado, con una diferencia media de 0,87 DE, IC 95%: 0,28 a 1,48,  $p = 0,004$ .

\* La puntuación DE (z score) representa la distancia entre la puntuación en bruto y la población media en unidades de la desviación estándar. Se calcula así: puntuación DE =  $(x - \text{media } x) / \text{SD}$ , donde x es la talla observada, el promedio de x es la media de esta talla a la edad correspondiente, y DS es la desviación estándar de la media. La calificación DE es negativa cuando la talla observada es menor de la media y positiva cuando es mayor.

\*\* El modelo de efectos aleatorios es más conservador que el de efectos fijos, pues incorpora la heterogeneidad estadística (en resultados, métodos y sesgo de publicación), calculada con  $I^2$  (estimando heterogeneidad leve si  $I^2 < 30\%$  e importante si  $I^2 > 50\%$ ).

En los EC no aleatorizados, el efecto global de M1 es 0,45 DE (3 cm), IC 95%: 0,18 a 0,73,  $p = 0,001$ ; y el M2 es 0,71 DE (5 cm), IC 95%: 0,42 a 0,99,  $p < 0,001$ .

**Conclusión:** el tratamiento con GH en niños con TBI reduce parcialmente el déficit de altura en la edad adulta, aunque la magnitud del efecto es inferior a la alcanzada en otras indicaciones para las que está autorizado este tratamiento. La respuesta individual es muy variable y se necesitan estudios adicionales para poder valorarla.

**Conflicto de intereses:** uno de los autores ha recibido honorarios por ponencias y consultorías realizadas a diferentes casas comerciales (Eli Lilly, Pfizer, Novo Nordisk, Merck-Serono y Ferring).

**Fuente de financiación:** no existe.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la TBI es un diagnóstico de exclusión, tras haberse descartado otras enfermedades y para el que se mantiene la controversia sobre el tratamiento con GH para aumentar la velocidad de crecimiento y la estatura final. La FDA aprobó en el año 2003 su utilización en la TBI con una talla  $\leq 2,25$  DE para sexo y edad (percentil 1,2), y en los que la predicción de talla es menor que la considerada normal en la vida adulta (160 cm en hombres y 149,9 en mujeres). En el año 2008, la International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society también ha considerado su utilización<sup>2</sup>. En España, el Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento no incluye esta indicación<sup>3</sup>.

Aunque en el año 2007 se publicó una RS de la Colaboración Cochrane<sup>4</sup>, el estudio presentado actualiza el tema.

**Validez o rigor científico:** la metodología del MA sigue la propuesta PRISMA<sup>5</sup> y cumple los criterios de calidad para este tipo de estudios. Se realiza MA independiente para los tres EC aleatorizados (de calidad moderada-baja y solo uno comparado con placebo) y los siete EC no aleatorizados. A diferencia de la RS del año 2007<sup>4</sup> se clasifica la calidad de los EC, lo que tiene importancia en el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Cabe considerar que los datos pueden verse afectados por distintos sesgos (la TBI puede constituir un cajón de sastre con diferentes diagnósticos, las diferentes dosis de GH empleadas, el pequeño tamaño muestral de los estudios individuales), si bien la heterogeneidad se ha valorado con  $I^2$ . Otras limitaciones son las pérdidas en los EC y el posible sesgo de publicación (y no publicación de estudios con resultados negativos).

**Importancia clínica:** la talla ganada por el tratamiento con GH en la TBI es de 4 cm de media en los EC aleatorizados y de 3 cm en los EC no aleatorizados. La ganancia de talla fue inferior a la considerada como objetivo para valorar la eficacia

del tratamiento en las tres variables de resultado consideradas, no alcanzando ni la diferencia de talla adulta de 6 cm (0,9 DE) propuesta para valorar la eficacia del tratamiento con GH en los niños pequeños para su edad gestacional. Por ello, los autores establecen un grado de recomendación bajo. En los niños tratados, la talla alcanzada continúa siendo más baja que en la población del mismo sexo y edad. La controversia continúa y tiene que ponderarse con los riesgos (reales, como la disminución de la sensibilidad a la insulina, o hipotéticos, como el incremento de neoplasias a largo plazo) y los costes (20 000 € por año de tratamiento o 27 000 € por cm ganado). Esto unido a que no hay estudios que demuestren una mejora en la calidad de vida o en la adaptación psicosocial. Por todo ello, los resultados de este estudio no modifican los publicados en *Evidencias en Pediatría* hace tres años<sup>6</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** con las pruebas disponibles, la utilización de GH en los niños con TBI no está justificada. Además, la utilización de GH en la TBI no está autorizada en España ni en Europa por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. En determinados casos, con tallas más bajas y peor pronóstico (como tallas de  $-3$  DE: 143,5 cm en chicas o 154,6 cm en chicos) podría hacerse una valoración cuidadosa con la familia, informando de las pruebas disponibles acerca del balance entre ventajas e inconvenientes (ganancia de talla descrita, duración del tratamiento con inyecciones diarias, posibles efectos secundarios) y conociendo que no es un tratamiento cubierto actualmente por el sistema sanitario español.

**Conflicto de intereses de los autores de comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124:e519-31.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL et al.; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4210-7.
3. 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. 2003. Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. [en línea] [fecha de consulta: 20-III-2011]. Disponible en: <http://www.spao.info/archivos/Indicaciones%20hormona%20del%20crecimiento.pdf>
4. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la baja talla idiopática en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.
6. Sánchez-Andrade R, González Rodríguez MP. ¿Hay que tratar a los niños con talla baja idiopática con hormona de crecimiento? *Evid Pediatr*. 2008;4:27.