


# Endocrinología infantil

Vol. 1 N° 2, Julio 2020

- 
- **Tratamiento con Hormona de Crecimiento en los Niños**
  - **Guías de Tratamiento para la Deficiencia de Hormona de Crecimiento en Adultos y Adolescentes en Transición**
  - **Oxandrolona para Mejorar la Estatura Final en el Síndrome de Turner**
  - **Aplicaciones Móviles para la Monitorización del Crecimiento**
  - **Estado de Vitamina D y Respuesta al Tratamiento con Hormona de Crecimiento**
  - **La Resiliencia en Pacientes con Trastornos del Crecimiento**

# Tratamiento con Hormona de Crecimiento en los Niños



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy**

de Wit J, Deeb A, Savage O y colaboradores

integrantes de Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Bajos; Mafraq Hospital, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos; William Harvey Research Institute, Londres, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology** 11(4):329-340, Nov 2019

## Introducción

La hormona de crecimiento (GH) producida por la hipófisis humana se ha utilizado para promover el crecimiento de los niños con baja talla por más de 25 años, hasta que, a mediados de los ochenta, se introdujo la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para el tratamiento de la deficiencia de GH y otros trastornos de crecimiento sin deficiencia de GH, entre los que se incluye la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Turner y la baja talla en niños pequeños para la edad gestacional (PEG).

La capacidad de secretar GH endógena y las diferencias en la sensibilidad a la GH administrada en niños con insuficiencia de crecimiento derivada de diferentes enfermedades, significa que el tratamiento varía según factores como el diagnóstico, el sexo y la edad del paciente al inicio de la administración de GH. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento es alta en pacientes con deficiencia grave de GH, en contraste con aquellos con resistencia grave a la GH (síndrome de Laron), en los que la secreción de GH es alta y la respuesta a la GH administrada es muy baja o inexistente. Otros cuadros clínicos como el síndrome de Prader-Willy y la disfunción neurosecretora de GH, tienen buena sensibilidad a la GH, pero una secreción disminuida. Por su parte, los pacientes con baja talla idiopática, insuficiencia renal crónica o PEG presentan una secreción de GH levemente reducida o normal y una capacidad de respuesta variable. Cuando la sensibilidad a la GH disminuye, particularmente en pacientes con PEG, síndrome de Turner y baja talla idiopática, generalmente se requieren dosis más altas de GH.

En este artículo se exponen las conclusiones de la Junta Asesora convocada en Dubai en diciembre de 2017 con el objetivo de abordar los problemas del tratamiento con GH a corto y largo plazo, en niños con problemas de crecimiento debido a diferentes causas.

La capacidad de secretar GH endógena y las diferencias en la sensibilidad a la GH administrada en niños con insuficiencia de crecimiento derivada de diferentes enfermedades, significa que el tratamiento varía según factores como el diagnóstico, el sexo y la edad del paciente al inicio de la administración de GH.

## Genética de la baja talla

La altura en el adulto es un rasgo poligénico en el que la contribución genética es aproximadamente del 80%. Sin embargo, se han identificado múltiples defectos monogénicos en los genes que codifican proteínas con funciones clave en la secreción y acción de la GH que se asocian con la falla del crecimiento. Las mutaciones de genes que no son críticas para el crecimiento, y aquellas que son heterocigotas o que simplemente deterioran la función del producto genético, pueden ocasionar baja talla aislada, mientras que las mutaciones que causan una pérdida grave de la función afectan a genes críticos que provocan displasias esqueléticas concomitantes con la falla del crecimiento.

Desde una perspectiva diagnóstica, el análisis genético, usando secuenciación de un solo gen o secuenciación de Sanger y, más recientemente, la secuenciación de nueva generación o del exoma completo, ha logrado avances en el diagnóstico de causas específicas de baja talla, lo que permite que el tratamiento se dirija con mayor precisión. Los trastornos del eje GH-factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) son menos prevalentes que los trastornos ge-

néticos causados por anomalías de genes involucrados en defectos del desarrollo de la hipófisis, la acción de la GH y anomalías en los mecanismos intracelulares, de regulación paracrina y de formación de matriz cartilaginosa.

## Tratamiento con GH: objetivos y predicción de la respuesta

La terapia con GH exógena en los pacientes con baja talla debe ser eficaz, segura, amigable y costo-efectiva, de manera que se aporte la mayor eficacia con una dosis individualizada (la menor posible) dependiente del diagnóstico y de los predictores de la respuesta de crecimiento. El crecimiento inducido debería aumentar el puntaje de desviación estándar (SDS, *standard deviation score*) de altura, para lograr un SDS de altura adulta cercano al SDS de altura objetivo genético (basado en la altura parental media). El objetivo para pacientes con una disminución del SDS del IGF-1 es lograr el tratamiento con una dosis de GH que produzca el aumento del IGF-1 dentro del rango normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia de crecimiento no debida a deficiencia de GH y con SDS del IGF-1 normal, se pueden requerir niveles elevados de IGF-1 asociados con dosis más altas de GH para obtener una altura aceptable.

No existe consenso sobre la definición de un buen indicador de respuesta al tratamiento con GH y, si se toma un valor de corte relativamente bajo, más del 50% de los pacientes pueden definirse como respondedores deficientes. Hay varios factores que afectan la respuesta, como enfermedad concomitante, insensibilidad inesperada a la GH, mala adherencia al tratamiento y diagnóstico incorrecto.

La predicción de la respuesta al tratamiento se realiza mediante varios modelos. La velocidad media de estatura prevista con una dosis estándar de 0.3 mg/kg/semana es de aproximadamente 2 cm/año y es mayor en los niños con deficiencia de GH, en comparación con los varones PEG y con las niñas con síndrome de Turner. El factor principal para los niños con deficiencia de GH es la gravedad de la alteración, mientras que para las niñas con síndrome de Turner y los niños nacidos PEG es la dosis de GH por kilogramo de peso corporal por semana. Los modelos predictivos también se pueden usar para la respuesta de crecimiento a largo plazo. Los factores que influyen en la estatura adulta se muestran en la Tabla 1.

La respuesta del primer año al tratamiento con GH se correlaciona fuertemente con el aumento de la estatura adulta y, por lo tanto, el cambio en el SDS de talla debe evaluarse formalmente al

La respuesta del primer año al tratamiento con GH se correlaciona fuertemente con el aumento de la estatura adulta y, por lo tanto, el cambio en el SDS de talla debe evaluarse formalmente al final del primer año de terapia con GH.

**Tabla 1.** Factores predictivos de la estatura adulta con el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con baja estatura debido a varias causas.

		Deficiencia GH	Baja talla idiopática	Síndrome de Turner	Pequeño para la edad gestacional
Predictores	R <sup>2</sup> (varianza en el crecimiento explicada por factores combinados)	0.60	0.64	0.67	0.70
Edad	Inicio de GH	-	-	-	
	Inicio de pubertad			+	
	Duración GH	+			+
Nacimiento	Nacimiento peso (P) o altura (A)	+	(PN)		+
Talla	Inicio de GH	+	+	+	+
	Promedio de altura parental	+	+	+	+
Terapia con GH	Dosis o número de inyecciones	+		+	
Capacidad secretora de GH	Concentración pico de GH estimulada	-			
Respuesta al primer año	Cambios en el SDS de talla o en el índice de respuesta	+	+	+	+
Síndrome de Silver-Russell					-

GH; hormona de crecimiento; SDS, puntaje de desviación estándar; PN, peso al nacimiento; AN, altura al nacimiento. Los signos (+) y (-) indican si la influencia es positiva o negativa, respectivamente.

final del primer año de terapia con GH. Alternativamente, la dosis de GH se puede individualizar ajustándola de acuerdo con el nivel sérico de IGF-1.

## Tratamiento con GH en diferentes enfermedades

El inicio del tratamiento con GH a una edad temprana es un factor clave para una buena respuesta, independientemente de la causa de la baja talla, y, siempre que sea posible, debe iniciarse la terapia antes de la pubertad (inclusive en algunos casos se retrasa la pubertad mediante fármacos). La gravedad de la deficiencia de GH es un factor importante en la tasa de respuesta. Los niños con enfermedad más grave y pico de GH estimulado muy bajo tienen mayor respuesta a la terapia con GH. En las niñas con síndrome de Turner, la dosis recomendada de GH es generalmente de alrededor de 50 µg/kg/día. En los niños con baja talla relacionada con el hecho de ser PEG, aproximadamente el 90% mostrará una recuperación en su crecimiento dentro de los primeros 2 a 3 años de vida y el tratamiento con GH puede ser necesario en quienes no recuperan el crecimiento.

## Tratamiento de los pacientes con respuesta escasa

Es importante identificar la respuesta de crecimiento deficiente al tratamiento con GH, por lo que es necesario conocer la etiología correcta de la insuficiencia de crecimiento y, según esta, administrar la dosis de GH adecuada, preferiblemente con una predicción anticipada de la respuesta. Se debe evaluar la respuesta al final del primer año y determinar el crecimiento con precisión. Si la respuesta es insuficiente, se debe establecer el diagnóstico primario y verificar la dosis. Si la respuesta es muy baja, entonces se debe considerar la interrupción del tratamiento con GH, particularmente en los diagnósticos de deficiencia no debidos a GH. Los autores del presente artículo plantean un límite de respuesta baja o muy baja en el cambio en el SDS de estatura en niños prepúberes, y consideran que un cambio en el primer año < 0.3 SDS es insuficiente. Una respuesta deficiente después de la confirmación del diagnóstico puede requerir un aumento de la dosis de GH.

En todos los casos en los que la respuesta a la administración de GH no es adecuada, se debe evaluar la adherencia escasa al tratamiento cuando se ha confirmado la causa de la deficiencia y se han excluido otras comorbilidades. Desde el principio de la administración de GH se debe evaluar la adherencia del paciente y su adecuada aplicación en cada consulta médica. Los niveles del SDS del IGF-1 pueden dar una indicación de la adherencia, pero no es un examen de rutina y no proporciona una respuesta definitiva. La monitorización electrónica de las inyecciones de GH se puede hacer mediante el dispositivo de inyección Easypod™ y del sistema Easypod Connect.

Se debe evaluar la respuesta al final del primer año y determinar el crecimiento con precisión. Si la respuesta es insuficiente, se debe establecer el diagnóstico primario y verificar la dosis.

## Conclusiones

El tratamiento con GH para el crecimiento deficiente puede promover el crecimiento en niños pequeños y obtener beneficios clínicos en la talla, tanto a corto como a largo plazo. La mejor respuesta a la administración de la GH la tienen los individuos con deficiencia de GH, en comparación con niños con trastornos sin deficiencia de GH, como el síndrome de Turner o PEG. El tratamiento con GH es individualizado y debe tener en cuenta el diagnóstico y los factores que predicen la respuesta de crecimiento, como la edad, la gravedad de la deficiencia de GH y el déficit de la estatura genética objetivo.



# Guías de Tratamiento para la Deficiencia de Hormona de Crecimiento en Adultos y Adolescentes en Transición



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care**

de Yuen KCJ, Biller BMK, Hoffman AR y colaboradores

integrantes de Barrow Pituitary Center, Barrow Neurological Institute and St. Joseph's Hospital and Medical Center, University of Arizona College of Medicine and Creighton School of Medicine, Phoenix, Arizona; Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 42 páginas, fue editado por **Endocrine Practice** 25(11):1191-1232, 2019

## Introducción

La deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos (DGH) se presenta por la reducción de la secreción de la hormona de crecimiento (GH) por parte de la hipófisis anterior. La DGH está asociada con varias anomalías metabólicas. En los adultos, la DGH puede contribuir al aumento de la morbilidad cardiovascular.

Establecer un diagnóstico correcto es esencial antes de considerar la terapia de reemplazo con GH humana recombinante (rhGH), que ha demostrado beneficios al revertir muchas de las anomalías metabólicas asociadas con la DGH. Dado que el diagnóstico de DGH en adultos puede ser complejo, se recomiendan pruebas de estimulación con GH en función de las circunstancias individuales del paciente y el uso de valores de corte de GH apropiados.

Hoy en día existe controversia con respecto al uso apropiado del tratamiento con rhGH en adultos con DGH, debido al alto costo de la terapia, la administración diaria de inyecciones, la falta de conocimiento de algunos médicos acerca de las indicaciones y los beneficios de la rhGH en adultos, la dificultad para realizar con seguridad pruebas de estimulación con GH en consultorios médicos y las preocupaciones sobre la existencia de efectos adversos a largo plazo. Además, todavía hay una idea errónea por parte de algunos con respecto a la diferencia entre la verdadera DGH en adultos (es decir, una secreción de GH más baja de lo normal para la edad y el sexo) frente a la disminución fisiológica de la secreción de GH endógena debida al envejecimiento.

Dado que el diagnóstico de DGH en adultos puede ser complejo, se recomiendan pruebas de estimulación con GH en función de las circunstancias individuales del paciente y el uso de valores de corte de GH apropiados.

La *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) ha detallado previamente los beneficios y la utilización de la terapia de reemplazo de rhGH en adultos y pacientes jóvenes en transición de servicios de atención pediátrica a servicios de atención para adultos (en adelante denominados pacientes de "transición") con DGH.

En los primeros estudios se utilizaron dosis de rhGH en regímenes de reemplazo que tuvieron en cuenta el peso corporal o el área de superficie corporal, y los ajustes de dosis se basaron en los resultados de la composición corporal teniendo como consecuencia la retención de líquidos producida por la rhGH. Actualmente se recomienda el tratamiento individualizado con rhGH que utiliza estrategias de titulación de dosis dirigidas a la normalización del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) sérico según la sensibilidad a la GH, y que tiene en cuenta la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y otras características básicas. Los ajustes de dosis basados en los niveles de IGF-1 sérico mejoran la eficacia del tratamiento, la composición corporal, la calidad de vida y la adherencia del paciente, y reduce los efectos secundarios a corto y largo plazo.

El objetivo principal de la terapia con rhGH en niños es promover el crecimiento para normalizar la estatura adulta final, mientras que para pacientes adultos, el objetivo del tratamiento es revertir las consecuencias metabólicas adversas de la deficiencia hormonal y mejorar la calidad de vida. Debido a que los objetivos son diferentes, la transición a la estatura adulta final representa

una coyuntura importante para la reevaluación de la DGH, la continuación del reemplazo de rhGH en la edad adulta para los pacientes que permanecen con DGH y la planificación de la implementación de seguimiento a largo plazo para aquellos con GH suficiente.

Las presentes pautas, patrocinadas por la AACE y el *American College of Endocrinology* (ACE), incluyen recomendaciones basadas en la evidencia con respecto a la identificación, la detección, la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento para los individuos con diversas causas de DGH y para pacientes con DGH de inicio en la infancia en transición a la atención en la adultez.

## Metodología

Los científicos se centraron en identificar los problemas y las necesidades clínicas más relevantes que enfrenta el endocrinólogo clínico. El formato de estas directrices se basa en preguntas clínicas específicas y relevantes. Las recomendaciones (etiquetadas con “R”) son calificaciones que se asignan a aquellas con mejor nivel de evidencia (MNE) basadas en el nivel de evidencia (NE) de mayor calidad. El proceso que lleva a una recomendación final y a una calificación no es rígido, sino que incorpora una integración compleja de factores objetivos y subjetivos dada por expertos y destinada a reflejar la toma de decisiones clínicas óptimas en la vida real, las opciones y la individualización de la atención (Tabla1).

**Tabla 1.** Guía de protocolo de práctica clínica de la *American Association of Clinical Endocrinologists 2017* - Calificación de la evidencia paso a paso.

Descriptor numérico	Descriptor semántico	Descriptor de metodología
<b>Evidencia fuerte</b>		
1 (1)	ECA	Estudio controlado y aleatorizado
1 (1)	MECA	Metanálisis de solo estudios aleatorizados
<b>Evidencia intermedia</b>		
2 (2)	MNECA	Metanálisis que incluye ensayos prospectivos no aleatorizados o ensayos controlados de casos
(2 nuevo)	NMA	Metanálisis en red
2 (2)	NECA	Estudios controlados no aleatorizados
2 (2)	ECP	Estudio de cohorte prospectivo
2 (2)	ERCC	Estudio retrospectivo de casos y controles
2 (nuevo)	EACC	Estudio anidado de casos y controles
2 (3, reasignado)	ET	Estudio transversal
2 (3, reasignado)	EE	Estudio epidemiológico
2 (nuevo)	EEA	Estudio de extensión abierto
2 (nuevo)		Estudio de análisis <i>post-hoc</i>
<b>Evidencia débil</b>		
3 (nuevo)	CD	Ciencia de descubrimiento CD
3 (3)	ECON	Estudio económico
3 (3)	IC	Informe de caso
3 (nuevo)	PRECLIN	Estudio preclínico
3 (nuevo)	IB	Investigación básica IB
4(4)	NE	Sin evidencia
4 ( nuevo)	O	Otro

ECA, estudio controlado y aleatorizado; MECA, metanálisis de solo estudios aleatorizados; MNECA, metanálisis que incluye ensayos prospectivos no aleatorizados o ensayos controlados de casos; NMA, metanálisis en red; NECA, estudios controlados no aleatorizados; ECP, estudio de cohorte prospectivo; ERCC, estudio retrospectivo de casos y controles; EACC, estudio anidado de casos y controles; ET, estudio transversal; EE, estudio epidemiológico; EEA, estudio de extensión abierto; EAPH, estudio de análisis *post-hoc*; CD, ciencia de descubrimiento; ECON, estudio económico; IC, informe de caso; PRECLIN, estudio preclínico; IB, investigación básica; NE, sin evidencia; O, otro.

## Preguntas y recomendaciones

En esta actualización se incluyen 357 citas, de las cuales 51 (14%) son NE 1 (fuerte), 168 (47%) son NE 2 (intermedio), 61 (17%) son NE 3 (débil) y 77 (22 %) son NE 4 (sin evidencia clínica).

### ¿Qué es la DGH del adulto?

- Se debe considerar DGH en adultos con antecedente de enfermedad hipotalámica-hipofisaria (Grado B; MNE 2). **Es posible diagnosticar DGH en la infancia (DGH de inicio en la infancia [II-DGH]) o en la adultez (DGH de inicio en la edad adulta [EA-DGH]) (Grado B; MNE 2). Las causas más comunes de II-DGH y EA-DGH son la DGH idiopática aislada y los tumores hipotalámico-hipofisarios y sus tratamientos;** por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de DGH en estos pacientes (Grado B; basado principalmente en la opinión del comité de expertos).
- En los últimos años se han descrito otras causas de DGH, como lesión cerebral traumática (LCT), hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico e infecciones en el sistema nervioso central; sin embargo, la precisión diagnóstica y de las pruebas de estimulación con GH junto con la eficacia al tratamiento, no se han estudiado de forma adecuada (Grado C; MNE 2).

### ¿Existe alguna diferencia entre II-DGH y EA-DGH?

- Existen diferencias en las características fenotípicas dado que la II-DGH ocurre durante los años de desarrollo; por lo tanto, los adultos con II-DGH han tenido mayor duración de DGH que sus contrapartes con EA-DGH. El médico debe saber diferenciarlas (Grado A; MNE 1).

### ¿Cómo debe ser la transición de los pacientes pediátricos con II-DGH a los servicios de atención para adultos?

- La transición es un período vulnerable en el que los adolescentes pueden abandonar el seguimiento médico. **Existe evidencia de que la morbimortalidad aumenta en los individuos jóvenes después de la transición de los servicios pediátricos a los servicios para adultos.** Los pediatras deben comenzar de forma temprana a aconsejar a los pacientes y cuidadores sobre el potencial de una transición futura, y colaborar con los endocrinólogos de adultos de forma estrecha para facilitar una transición fluida (Grado C; MNE 2).

### ¿Cuáles son los beneficios de continuar el reemplazo de rhGH en pacientes

- Los adultos con II-DGH causada por tumores cerebrales deben ser seguidos de cerca durante la transición, ya que tienden a tener menor densidad mineral ósea, microarquitectura ósea deteriorada y más anomalías en la composición corporal y marcadores de riesgo cardiovascular que aquellos con EA-DGH (Grado A; MNE 1).
- Reanudar la terapia de reemplazo de rhGH en pacientes con DGH persistente confirmada durante el período de transición después de lograr la estatura final (Grado A; MNE 1).

### ¿En qué paciente se deben hacer pruebas para el diagnóstico de la DGH adulta?

- Las pruebas de estimulación con GH deben realizarse según el contexto clínico individual en quien se tenga sospecha clínica razonable de DGH, y con la intención de iniciar tratamiento con rhGH si se confirma el diagnóstico (Grado D; basado en la opinión de expertos).
- En algunos pacientes, el diagnóstico de DGH se puede realizar sin la necesidad de hacer pruebas de estimulación con GH (Grado C; MNE 3).
- En pacientes con  $\leq 2$  deficiencia de hormona pituitaria (PHD), los niveles bajos de IGF-1 en suero ( $< -2.0$  puntaje de desviación estándar [SDS, *standard deviation score*]) no son suficientes para hacer el diagnóstico; por lo tanto, se recomienda realizar una prueba de estimulación con GH (Grado B; MNE 4; actualizado por consenso basado en la opinión de expertos).

- Después que se complete el crecimiento longitudinal en pacientes en transición con DGH aislada y enfermedad orgánica hipotálamo-hipofisiaria, el número de pruebas de estimulación con GH debe guiarse por el grado de sospecha clínica de DGH (Grado B; MNE 4; actualizado por consenso basado en la opinión de expertos).
- Para continuar con el reemplazo de rhGH en la edad adulta, se recomienda volver a realizar pruebas de estimulación con GH en la mayoría de los pacientes en transición, especialmente en aquellos con DGH aislada idiopática y SDS de IGF-1 sérico  $< 0$ , cuando el crecimiento longitudinal está completo y al menos un mes después de la interrupción de la terapia pediátrica con rhGH (Grado A; MNE 1).
- Se recomienda volver a evaluar a los pacientes que, en un principio, son suficientes para GH en el período de transición o en la edad adulta, para descartar DGH tardía (Grado B; MNE 2).
- La LCT y la hemorragia subaracnoidea pueden causar DGH transitoria, por lo que las pruebas de estimulación con GH deben realizarse solo al menos 12 meses después del evento (Grado B; MNE 2).

### ¿Cuál prueba debe efectuarse para el diagnóstico de DGH en el adulto?

- Los niveles aleatorios de GH e IGF-1 séricos no se pueden usar solos para hacer el diagnóstico de GHD en adultos. Se deben realizar pruebas de estimulación con GH para confirmar el diagnóstico, con la excepción de ciertas subpoblaciones (Grado B; MNE 4; actualizado por consenso basado en la opinión de expertos).
- Las pruebas de estimulación con GH solo deben realizarse después de que todas las demás PHD se hayan reemplazado de manera óptima (Grado C; MNE 4; actualizado por consenso basado en la opinión de expertos).
- **La prueba de tolerancia a la insulina (ITT, *insulin tolerance test*) sigue siendo el estudio de referencia para establecer el diagnóstico de DGH en adultos, utilizando un valor de corte de GH máximo de 5 mg/l.** Para los adultos con sospecha de DGH y si la ITT está contraindicada, se pueden considerar la prueba de estimulación con glucagón (GST, *glucagon stimulation test*) y la prueba de estimulación de macimorelina (Grado B; MNE 1).
- Para los pacientes en transición se puede utilizar la ITT (usando un valor de corte de GH  $\leq 5.0$  mg/l); si la prueba está contraindicada, utilizar GST o prueba de estimulación de macimorelina (Grado C; MNE 2).
- Las pruebas de arginina (ARG) y levodopa (L-DOPA) tienen baja sensibilidad y especificidad en adultos y en pacientes en transición con sospecha de DGH; no se recomienda su utilización (Grado B; MNE 2).

### ¿Cómo es el inicio y la monitorización del reemplazo con rhGH?

- No hay evidencia de que una rhGH comercial sea más ventajosa que otra (Grado D).
- Para realizar los ajustes de dosis de rhGH, utilizar IGF-1 sérico como biomarcador (Grado A; MNE 1).
- Individualizar la dosificación de rhGH independientemente del peso corporal. Comenzar con una dosis baja y aumentar gradualmente hasta normalizar los niveles séricos de IGF-1, con el objetivo principal de minimizar los efectos secundarios (Grado A; MNE 1).
- **Los objetivos del tratamiento deben ser: la respuesta clínica, evitar los efectos secundarios y apuntar a los niveles séricos de IGF-1 que están en el rango de referencia ajustado por edad (SDS de IGF-1 entre -2 y +2)** (Grado D; basado en la opinión del comité de expertos).
- Utilizar dosis iniciales más altas de rhGH (0.3 a 0.4 mg/día) en adultos jóvenes no diabéticos  $< 30$  años, y en mujeres en tratamiento con estrógenos orales (Grado A; MNE 1).



- Después de comenzar la terapia con rhGH, seguir a los pacientes a intervalos de 1 a 2 meses inicialmente, e incrementar la dosis de rhGH de 0.1 a 0.2 mg/día en función de los objetivos. Una vez logradas las dosis de mantenimiento, el seguimiento se hace a intervalos de 6 a 12 meses (Grado A; MNE 1).
- **Al reiniciar la terapia con rhGH en pacientes en transición, se puede considerar reanudar la rhGH al 50% de la dosis utilizada en la infancia. Los niveles séricos de IGF-1 deben controlarse para evitar exceder el límite superior del rango normal (IGF-1 > 2 SDS).** La dosis debe modificarse en función de la respuesta clínica, los niveles séricos de IGF-1, los efectos secundarios y las consideraciones individuales del paciente (Grado D; según la opinión del comité de expertos).
- En pacientes en transición, se recomiendan mediciones anuales de estatura, peso, IMC y circunferencia de cintura y cadera. Medir la densidad mineral ósea y los lípidos en ayunas después de suspender la terapia con rhGH como evaluación inicial y, posteriormente, cada 2 a 3 años y cada año, respectivamente (Grado D; basado en la opinión del comité de expertos).
- **Realizar imágenes de resonancia magnética (RM) basales en pacientes con cualquier remanente de tumor posquirúrgico en la región hipotalámica-hipofisaria antes de iniciar la rhGH,** y RM periódicas durante la terapia con rhGH (Grado C; MNE 4; actualizado por consenso basado en la opinión de expertos).
- Las interacciones de GH con otros ejes hormonales hipofisarios pueden afectar los niveles de glucocorticoides y hormona tiroidea; por lo tanto, estas hormonas deben controlarse (Grado B; MNE 1).
- La duración de la terapia de reemplazo con rhGH aún no está clara. Si los pacientes experimentan efectos beneficiosos sobre la calidad de vida y mejoras objetivas en la bioquímica, la composición corporal y la densidad mineral ósea, el tratamiento con rhGH puede continuar indefinidamente (Grado B; MNE 2).

**¿Se puede utilizar la rhGH durante la concepción y el embarazo?**

- Aunque existen estudios que respaldan el uso de rhGH mientras se busca la fecundación y luego durante el embarazo, sin hallazgos adversos sobre la madre o el feto, aún se necesitan más datos sobre la seguridad de la rhGH, por lo que **no se recomienda su uso rutinario en este tipo de pacientes con DGH** (Grado C; MNE 3).

**¿Cuáles son los efectos secundarios con rhGH?**

- Puede presentarse retención de líquidos con las consecuencias que esto genera. Los efectos secundarios se observan durante el inicio y el aumento de la dosis de rhGH y, generalmente, responden a la reducción de dosis o a la suspensión del tratamiento. Se recomiendan dosis más bajas de rhGH en pacientes obesos y adultos mayores que, de forma habitual, son más susceptibles a los efectos secundarios del reemplazo de rhGH (Grado A; MNE 1).
- Evitar el uso de altas dosis de rhGH para minimizar el riesgo de efectos secundarios y tratar de mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango de referencia de laboratorio, ajustado por edad (Grado A; MNE 1).

**¿Qué tan seguro es el tratamiento a largo plazo con rhGH?**

- Si la diabetes se genera durante el tratamiento con rhGH, o si se considera la terapia con rhGH en pacientes con diabetes concurrente, se sugiere el uso de dosis bajas de rhGH y el ajuste de los fármacos antidiabéticos. Si la diabetes preexistente empeora durante la terapia con rhGH, es razonable iniciar o aumentar las dosis hipoglucemiantes o suspender el uso de rhGH y optimizar el tratamiento de la diabetes antes de considerar reanudar la terapia con rhGH (Grado B; MNE 1).

- El tratamiento con rhGH en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna activa (que no sea cáncer de piel de células basales o escamosas) o retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa activa está contraindicado (Grado B; MNE 2).
- **El tratamiento con rhGH debe realizarse con precaución en pacientes con antecedentes familiares fuertes de cáncer** (Grado B; MNE 2).

**¿Se recomienda utilizar rhGH para el deporte o el envejecimiento?**

- En los Estados Unidos, la distribución o la comercialización no autorizadas de GH para mejorar el rendimiento deportivo o para tratar el envejecimiento es ilegal (Grado A; MNE 1).

**¿Cuáles son los nuevos desarrollos en este campo?**

- Se cree que la frecuencia de las inyecciones diarias es uno de los principales factores que contribuyen a la falta de adherencia a la terapia con rhGH y, actualmente, se cuenta con preparaciones semanales de GH de acción prolongada (LAGH, *long-acting growth hormone*), pero muchas siguen en estudio y no están disponibles en muchos países (Grado C).

## Conclusión

Con la dosis adecuada de reemplazo con rhGH, muchas características de la DGH en adultos son reversibles y los efectos secundarios del tratamiento pueden minimizarse. Las recomendaciones enfatizan la importancia de considerar evaluar a los pacientes con un nivel razonable de sospecha clínica de DGH y tener precaución al interpretar los niveles séricos de GH y de IGF-1. El tratamiento debe ser individualizado y con una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos específicos para cada paciente.

# Oxandrolona para Mejorar la Estatura Final en el Síndrome de Turner



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Oxandrolone and Timing of Pubertal Induction on Final Height in Turner Syndrome: Final Analysis of the UK Randomised Placebo-Controlled Trial**

de Gault EJ, Cole TJ, Donaldson MD y colaboradores

integrantes de University of Glasgow College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Glasgow; Policy and Practice Programme, Institute of Child Health, Londres, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 3 páginas, fue editado por **Archives of Diseases Childhood**, 2019.

## Introducción

El estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo *UK Turner*, realizado entre 1999 y 2013 en el Reino Unido, comparó el tratamiento de estimulación del crecimiento en niñas con síndrome de Turner (ST). Los objetivos fueron evaluar el impacto en la talla de la administración de oxandrolona 0.05 mg/kg/día (dosis máxima 2.5 mg) frente a placebo, a partir de los 9 años, y retrasar la inducción de la pubertad producida por estrógenos a los 12 años o a los 14 años, en niñas con ST que estaban en tratamiento con una dosis estándar de hormona de crecimiento (GH). El análisis intermedio de 2011 mostró un gran efecto de la oxandrolona y menor efecto de la inducción puberal tardía en la estatura final. El propósito del presente estudio fue informar los resultados del nuevo análisis en el que todas las pacientes han alcanzado la estatura final.

Los objetivos fueron evaluar el impacto en la talla de la administración de oxandrolona 0.05 mg/kg/día (dosis máxima 2.5 mg) frente a placebo, a partir de los 9 años, y retrasar la inducción de la pubertad producida por estrógenos a los 12 años o a los 14 años.

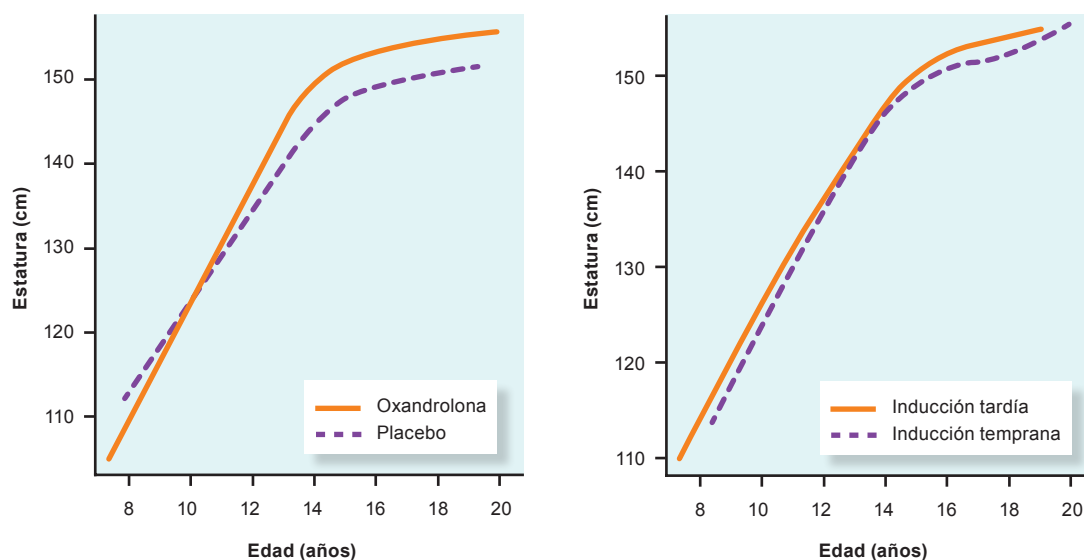
## Metodología

El protocolo del estudio incluyó, al principio, 106 niñas (de las cuales quedaron 92) con ST, que se aleatorizaron para recibir tratamiento con GH a dosis estándar de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana, equivalente a 55 µg/kg/día. A los 9 años se hizo la primera asignación al azar para recibir oxandrolona 0.05 mg/kg/día (dosis diaria máxima 2.5 mg) (n = 55) o placebo (n = 51) hasta lograr la estatura final. La segunda asignación al azar (n = 60) se realizó a los 12 años en niñas con niveles de hormona foliculoestimulante sérica > 10 µg/l (lo cual refleja insuficiencia ovárica significativa), para recibir estrógenos en forma de etinilestradiol, a los 12 o 14 años. Las niñas que recibieron etinilestradiol a los 12 años (E12) tomaron 2 µg diarios durante 1 año, seguido de 4 µg diarios durante el segundo año y cuatro aumentos mensuales –a 6, 8 y 10 µg– durante el tercer año. Las otras niñas recibieron placebo durante dos años y, luego, etinilestradiol a los 14 años (E14), con el mismo esquema de incremento. A los 15 años se inició el tratamiento con progesterona. Las niñas mayores de 12.25 años se denominaron “grupo tardío” y recibieron etinilestradiol a los 14 años. El criterio de valoración primario fue la estatura final, definida como la velocidad de crecimiento > 1 cm/año y edad ósea ≥ 15.5 años.

La estatura se evaluó con el *Standard Deviation Score* (SDS) y el análisis final de las 92 niñas se llevó a cabo utilizando el modelo de *Super-Imposition by Translation And Rotation* (SITAR), mediante el cual se ajustaron las curvas promedio en cada una de las cuatro ramas de tratamiento.

## Resultados

Al final de la aleatorización primaria, 43 niñas recibieron oxandrolona y 49, placebo. A los 12 años se incluyeron 56 niñas para una segunda asignación al azar, de las cuales 28 recibieron estrógenos y 28 recibieron placebo hasta los 14 años. Diecinueve niñas estaban en el grupo tardío y 17 no requirieron inducción puberal con estrógenos. La estatura final media (DE; desviación estándar) fue de 151.8 (6.3) cm, casi idéntica al del análisis interino realizado en 2011 (151.8 [6.4] cm). El cambio en el SDS de estatura final fue mayor para las 24 niñas que



**Figura 1.** Curvas de estatura según el modelo *Super-Imposition by Translation And Rotation* (SITAR), resumidas por rama de estudio para la aleatorización 1 (oxandrolona *versus* placebo desde los 9 años) (panel izquierdo) y la aleatorización 2 (etinilestradiol para inducción puberal a los 12 años *versus* 14 años) (panel derecho).

recibieron oxandrolona: +0.7 SDS para las aleatorizadas a E14 (n = 13) y +0.6 SDS para las aleatorizadas a E12 (n = 11).

Las curvas ajustadas en los grupos oxandrolona/placebo y E12/E14 se observan en la Figura 1. El análisis SITAR mostró que la oxandrolona aumentó el tamaño/amplitud de crecimiento ( $p = 0.02$ ) y la velocidad de crecimiento ( $p < 0.001$ ). El E14 mostró un retraso casi significativo en el tiempo ( $p = 0.07$ ) y tuvo un efecto negativo en la velocidad ( $p = 0.0005$ ). La oxandrolona mostró un aumento significativo en la estatura final en 4.1 cm (IC 95%: 1.6 a 6.6, n = 92;  $p = 0.002$ ), pero más bajo en comparación con los 4.55 cm de estatura final en el análisis de 2011. El efecto de retrasar la inducción puberal de 12 a 14 años (E14) no fue significativo: 2.7 cm (IC 95%: -0.8 a 6.1, n = 56;  $p = 0.13$ ) en comparación con 3.75 cm anteriormente.

La oxandrolona mostró un aumento significativo en la estatura final en 4.1 cm.

## Discusión

El efecto positivo de la oxandrolona en la estatura final en el ST está en consonancia con lo observado en otros estudios realizados en diferentes países. Aunque el análisis de 2011 sugirió que retrasar la inducción puberal con etinilestradiol oral de 12 a 14 años proporcionaba un beneficio significativo, en el presente análisis, la diferencia de 2.7 cm no se consideró significativa. Una posible explicación para la disminución del efecto al iniciar la inducción puberal a los 14 años es que la oxandrolona y el estrógeno en las intervenciones de 12 años alentaron un crecimiento más acelerado. Aunque la inducción puberal tardía podría tener un efecto positivo en la estatura final, actualmente existe poca información para retrasar la inducción puberal más allá de los 12 años.

## Conclusión

Los autores confirmaron el efecto beneficioso de la oxandrolona sobre la estatura final en niñas con ST. Por el contrario, retrasar la inducción puberal más allá de los 12 años no mejora significativamente la estatura final. La opción de retrasar la inducción de la pubertad en niñas con ST con diagnóstico tardío (por ejemplo, después de los 12 años) en las que la baja estatura es una preocupación importante, debe discutirse con la familia.

# Aplicaciones Móviles para la Monitorización del Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Content Analysis of Apps for Growth Monitoring and Growth Hormone Treatment: Systematic Search in the Android App Store**

de **Fernández-Luque L, Labarta JI, Palmer E, Koledova E**

integrantes de **Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar; Salumedía Labs, Sevilla, España; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **JMIR Mhealth Uhealth** 8(2):e16208, 2020

## Introducción

La utilización de aplicaciones móviles en temas de salud está creciendo rápidamente, lo que puede dificultar la evaluación de la calidad y las características de cada una. La mayor demanda y disponibilidad de aplicaciones móviles de salud resalta la importancia de las revisiones periódicas para identificar las áreas que tengan necesidades específicas y preocupaciones insatisfechas. Es esencial que en el desarrollo de estas aplicaciones participen los médicos para evitar información que no esté basada en la evidencia. Las aplicaciones tienen que ser seguras y mantener la confidencialidad de los usuarios.

Es esencial que en el desarrollo de estas aplicaciones participen los médicos para evitar información que no esté basada en la evidencia.

Con respecto a las aplicaciones utilizadas en endocrinología, una evaluación concluyó que la mayoría tiene deficiencias en cuanto a la calidad, el contenido, la seguridad de los datos y la privacidad. Varias de las aplicaciones tienen integrado el concepto de autocontrol, por ejemplo, en los casos de individuos con hipertensión o con diabetes llevan un registro de las cifras de presión arterial o de los valores de glucemia, respectivamente.

La monitorización del crecimiento es un indicador de desarrollo físico saludable, ya que la restricción del crecimiento y la baja talla se consideran signos relativamente tempranos de enfermedad. En la población pediátrica, se puede identificar cuadros clínicos tratables en niños pequeños aparentemente sanos, mediante un seguimiento adecuado del crecimiento. El diagnóstico precoz de los trastornos del crecimiento es esencial para el pronóstico, y debería ser el objetivo principal de los endocrinólogos pediátricos. La monitorización también es importante en niños con deficiencia de la hormona de crecimiento (GH), en niños pequeños para su edad gestacional o en aquellos con síndromes que requieren tratamiento con GH, ya que ayuda a identificar la alteración de manera temprana –lo que mejora el pronóstico–, predecir los resultados del crecimiento y evaluar la adherencia y la respuesta al tratamiento. Los profesionales de la salud pueden monitorizar el crecimiento de los niños a través de plataformas en la *web*. La monitorización automatizada del crecimiento, en las que los algoritmos están integrados en los registros de salud electrónicos, es más eficiente que la monitorización estándar, con mayor tasa de derivación a especialistas y mayor diagnóstico de los trastornos del crecimiento. Se ha demostrado que la prevalencia de la baja talla patológica entre los niños referidos aumentó del 5.9% al 13.4% con esta forma de control. El objetivo de esta revisión es evaluar las aplicaciones móviles que monitorizan el crecimiento y el tratamiento con GH, con el fin de proveer información a los profesionales de la salud, los cuidadores y los pacientes.

## Metodología

Los autores realizaron una búsqueda semiautomática utilizando el motor de búsqueda de aplicaciones *42 Matters*, complementado por una búsqueda manual (con la palabra “crecimiento”) de aplicaciones de crecimiento utilizando la herramienta de búsqueda *web* de *Android App*

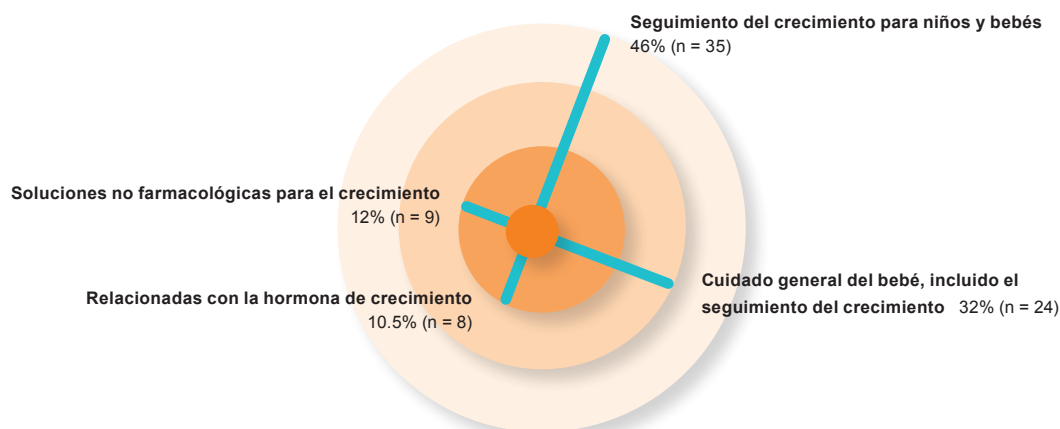


Store (Google Play) en las categorías médicas y de salud. Las aplicaciones fueron calificadas por su relevancia para la monitorización del crecimiento y clasificadas por dos evaluadores independientes, quienes le adjudicaron un puntaje “relevante” (1) si la aplicación era específica para la monitorización del crecimiento o el tratamiento con GH, o un puntaje “no relevante” (0) si no lo era. El nivel de acuerdo entre los dos evaluadores se midió mediante un puntaje inter-evaluadores usando el coeficiente kappa de Cohen. Las calificaciones fueron: < 0.20, escaso; 0.21-0.40, justo; 0.41-0.60, moderado; 0.61-0.80, bueno; 0.81-1.00, muy bueno. Luego, tres evaluadores independientes clasificaron las aplicaciones según la descripción de la aplicación, y completaron el formulario de categorización de la siguiente manera: público objetivo, tipo de aplicación, presencia de médicos/referencias científicas y aspectos adicionales incluidos en la aplicación. Todos los análisis se informaron de forma descriptiva.

## Resultados

En total, 76 aplicaciones fueron calificadas como relevantes para la monitorización del crecimiento o el tratamiento con GH. El nivel de acuerdo entre los evaluadores se midió para la búsqueda semiautomatizada y fue muy alto ( $\kappa = 0.97$ ). El público objetivo para el 87% de las aplicaciones fueron pacientes y familiares, seguidos por profesionales de la salud en un 11% y de 3% para ambas poblaciones. Las aplicaciones en la categoría “herramientas de seguimiento del crecimiento para niños y bebés” se recuperaron con mayor frecuencia (46%), seguidas de las aplicaciones “generales para el cuidado del bebé” (32%), “soluciones no farmacológicas para el crecimiento” (12%) y las “relacionadas con la hormona de crecimiento” (11%). En general, el 25% de las aplicaciones rastrear una ubicación precisa (Figura 1).

El público objetivo para el 87% de las aplicaciones fueron pacientes y familiares.



**Figura 1.** Porcentaje de aplicaciones en cada categoría de herramienta de crecimiento (los porcentajes se redondearon hacia arriba o hacia abajo, por lo tanto, no totalizan el 100%).

## Discusión

Este estudio es el primero en mapear y comprender el tipo de aplicaciones actualmente disponibles relacionadas con la monitorización del crecimiento. La mayoría de las aplicaciones para el control del crecimiento son generales para el cuidado del bebé e incluyen algunas herramientas de seguimiento del crecimiento. Las aplicaciones de seguimiento del crecimiento para niños y bebés también fueron notorias, mientras que hubo menos aplicaciones referentes al tratamiento no farmacológico y con GH. Los pacientes y cuidadores fueron el público objetivo de la gran mayoría de las aplicaciones, y el resto se dirigió a profesionales de la salud o a ambas poblaciones. Casi una cuarta parte de las aplicaciones para el control del crecimiento rastrear la ubicación precisa, lo que plantea posibles preocupaciones en términos de priva-

cidad. Dos tercios de las aplicaciones no eran relevantes. Una alta proporción de aplicaciones tenía como objetivo el crecimiento en niños y bebés, alineándose con la etapa en la que el crecimiento depende principalmente de la nutrición (generalmente hasta los 4 años).

Es necesario educar a los usuarios y profesionales de la salud sobre la alfabetización digital en salud y cómo evaluar la confiabilidad de las aplicaciones mediante herramientas que evalúen la calidad y permitan la configuración de privacidad. Como se muestra en este análisis y otros estudios, hay pocas aplicaciones que incluyan la educación y los vínculos entre usuarios y profesionales de la salud.

Con los trastornos del crecimiento es esencial optimizar la prestación de atención médica a través de aplicaciones, ya que los pacientes pasan mucho tiempo administrándose el tratamiento por sí mismos, sin el apoyo profesional. Todos los usuarios de aplicaciones de crecimiento deben recibir información educativa que incluya la importancia de alcanzar los objetivos del tratamiento con GH durante la infancia: normalización de la estatura lo antes posible, mantenimiento de la velocidad de la estatura normal y logro de la talla normal del adulto coincidente con la estatura de los padres.

La baja adherencia al tratamiento en la administración de la GH es un factor importante que determina la reducción del crecimiento y el aumento de los costos de salud. Los desarrolladores deberían utilizar las aplicaciones creadas por organismos científicos y profesionales, como la aplicación *“grow on the go”*, como modelo estándar, con la validación de expertos en auxología para la precisión y adecuación de las tablas de crecimiento.

## Conclusión

Este estudio calificó el tipo de aplicaciones actualmente disponibles para la monitorización del crecimiento o el tratamiento con la GH, que se pueden usar como base para evaluaciones más detalladas de la calidad de la aplicación. La popularidad de las aplicaciones de cuidado para niños y las aplicaciones para la monitorización del crecimiento deberían proporcionar un gran canal para una posible intervención en la salud infantil en el futuro.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siicsalud.com

Casi una cuarta parte de las aplicaciones para el control del crecimiento rastrearon la ubicación precisa, lo que plantea posibles preocupaciones en términos de privacidad.

# Estado de Vitamina D y Respuesta al Tratamiento con Hormona de Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Vitamin D Status and Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency**

De Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ y colaboradores

integrantes de Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Navarra; Department of Pediatrics, Navarra Hospital Complex, Pamplona, España

El artículo original fue editado por *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020

## Introducción

La vitamina D es una hormona pleiotrópica ya que, además de participar en el metabolismo óseo y la homeostasis del calcio y el fósforo, tiene acciones extraesqueléticas. La principal fuente de vitamina D es la luz solar, lo que podría explicar las variaciones estacionales de esta vitamina y que sus valores sean mayores durante el verano.

Se ha descrito una interacción entre el factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) y la vitamina D. Según algunos investigadores, el IGF-1 sérico se eleva después del aporte suplementario de vitamina D, e incluso, el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) aumenta las concentraciones de vitamina D; en contraste, otros autores han descrito que la concentración de vitamina D disminuye durante el tratamiento con GH. En niños sanos se ha señalado mayor crecimiento en los meses de verano, sin conocerse aún el mecanismo. Algunos autores también informaron que la variación estacional de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) podría estar relacionada con la respuesta de crecimiento durante el tratamiento con GH.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en niños prepúberes con deficiencia aislada de la GH (DGH) y analizar si el tratamiento con GH modifica tanto las variaciones estacionales como los niveles de vitamina D. Los autores asumieron que la deficiencia de vitamina D podría condicionar la respuesta de crecimiento a la terapia con GH durante los primeros dos años de dicho tratamiento.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en niños prepúberes con deficiencia aislada de la GH (DGH) y analizar si el tratamiento con GH modifica tanto las variaciones estacionales como los niveles de vitamina D.

## Metodología

El estudio retrospectivo se realizó en 98 niños prepúberes (niñas, n = 60) con DGH, con edad comprendida entre 4.1 y 8.9 años, que recibieron tratamiento con GH. La monitorización se realizó mediante la tasa de crecimiento, teniendo en cuenta parámetros como estatura, peso, índice de masa corporal (IMC) y velocidad de crecimiento (VC), así como por pruebas de sangre –calcio, fósforo, IGF-1, 25(OH)D y hormona paratiroidea (PTH)– después de un ayuno nocturno, al momento del diagnóstico y luego cada seis meses, hasta los 24 meses de tratamiento. Se contó con un grupo control (247 niños sanos, de edades comprendidas entre 3.8 y 9.7 años). Los resultados se mostraron como puntaje de desviación estándar (SDS, *standard deviation score*). Todos los pacientes de la muestra habían nacido a término, con valores promedio de peso de  $3107.1 \pm 443.4$  g y de estatura  $49.6 \pm 1.7$  cm apropiados para la edad gestacional. Ninguno de los participantes tenía diagnóstico previo de enfermedad que pudiera afectar la salud o el crecimiento óseo, y tampoco había recibido ningún medicamento (fármacos antiepilépticos o glucocorticoides), vitamina D o suplementos de calcio. Se excluyeron los individuos con deficiencia hormonal hipofisaria múltiple. Además, ningún paciente del grupo de DGH recibió suplementos de vitamina D durante los 24 meses de tratamiento con GH. Para definir hipovitaminosis D se siguieron los criterios de la *Endocrine Society* de EE.UU.

En el análisis estadístico, los resultados se mostraron como porcentajes (%) y medias (M), con el correspondiente SDS. Se utilizaron las pruebas de *chi* cuadrado, la ANOVA o de Kruskal-Wallis

y de Pearson o Spearman cuando fue necesario. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

No hubo diferencias significativas en la deficiencia de vitamina D entre los grupos control (12.5%) y de DGH (15.3%) antes de comenzar el tratamiento. En ambos grupos, los niveles más bajos de 25(OH)D correspondieron a la primavera y alcanzaron niveles máximos en el verano; por otro lado, los niveles más bajos de PTH correspondieron al verano y alcanzaron un valor máximo en primavera. No hubo correlación entre los valores de 25(OH)D y de IGF-1 entre los grupos antes de iniciar el tratamiento con GH; sin embargo, se observó una correlación negativa ( $p < 0.01$ ) entre los niveles de 25(OH)D y PTH.

La tasa de crecimiento, el IGF-1 y la PTH aumentaron ( $p < 0.05$ ) durante el tratamiento con GH, pero no hubo diferencias significativas en los niveles de calcio, fósforo y 25(OH)D. No se registraron diferencias significativas en la tasa de crecimiento o en los niveles de IGF-1, calcio y fósforo en relación con las estaciones a lo largo del tratamiento con GH. No hubo correlación entre los valores de 25(OH)D y de IGF-1 durante la terapia con GH. En cada control programado, los pacientes con deficiencia de vitamina D mostraron una tasa de crecimiento más baja ( $p < 0.05$ ), en comparación con los niños con insuficiencia o suficiencia de vitamina D (Tabla 1).

No hubo diferencias significativas en la deficiencia de vitamina D entre los grupos control (12.5%) y de DGH (15.3%) antes de comenzar el tratamiento.

**Tabla 1.** Tasa de crecimiento y características bioquímicas a lo largo del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) basada en el estado de la vitamina D.

Tratamiento con GH	Deficiencia de vitamina D	Insuficiencia de vitamina D	Suficiencia de vitamina D	p*
<b>A los 6 meses</b>	<b>(n = 15)</b>	<b>(n = 31)</b>	<b>(n = 50)</b>	
VC (cm/año)	8.3 ± 1.5	10.4 ± 1.6	10.2 ± 1.7	0.017
SDS de la VC	3.65 ± 1.62	5.75 ± 2.18	5.51 ± 2.75	0.016
IGF-1 (µg/l)	195.5 ± 99.4	206.2 ± 95.1	198 ± 63.1	0.837
Ca (mg/dl)	9.9 ± 0.6	9.8 ± 0.3	9.8 ± 0.3	0.648
P (mg/dl)	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.3	5.2 ± 0.3	0.218
25(OH)D (ng/ml)	17.1 ± 1.1	24.8 ± 2.1	34.9 ± 4.8	0.001
	43.1 ± 15.3	36.6 ± 10.5	28.6 ± 9.3	0.010
<b>A los 24 meses</b>	<b>(n = 14)</b>	<b>(n = 33)</b>	<b>(n = 49)</b>	
VC (cm/año)	5.56 ± 1.47	6.91 ± 1.58	6.65 ± 1.14	0.005
SDS de la VC	-0.32 ± 1.2	1.23 ± 1.59	1.19 ± 1.17	0.001
IGF-1 (µg/l)	217.2 ± 86.1	227.6 ± 79.1	223.1 ± 65.2	0.724
Ca (mg/dl)	9.8 ± 0.3	9.7 ± 0.3	9.8 ± 0.2	0.465
P (mg/dl)	4.7 ± 0.2	4.9 ± 0.4	4.8 ± 0.3	0.316
25(OH)D (ng/ml)	15.8 ± 3.4	24.1 ± 3.1	31.8 ± 3.1	0.001
	41.7 ± 18.4	36.3 ± 10.9	31.7 ± 7.0	0.035

VC, velocidad de crecimiento; SDS, puntaje de desviación estándar; IGF-1, factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina; Ca, calcio; P, fósforo; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; PTH, hormona paratiroidea.

\*Prueba de Kruskal-Wallis.

## Discusión

La prevalencia de hipovitaminosis D (insuficiencia o deficiencia) en niños prepúberes afectados por DGH es similar a la de los niños sanos. No hubo diferencias significativas en las variaciones estacionales de las concentraciones de vitamina D entre ambos grupos; también, el contenido corporal de vitamina D aumenta en verano y disminuye a lo largo de los meses de otoño e invierno hasta la primavera, cuando esa concentración alcanza un nadir. Los resultados muestran que la terapia con GH, al menos durante los dos años iniciales, no modifica el contenido orgánico de vitamina D o sus variaciones estacionales, y que un estado deficiente de vitamina D sí podría condicionar la respuesta al tratamiento hormonal.

El crecimiento longitudinal depende de la integridad del eje GH/IGF-1, ya que este complejo tiene una acción directa sobre las células del cartílago al estimular la génesis de los osteoblastos en las placas de crecimiento de los huesos largos. Por otro lado, la vitamina D está involucrada en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo y, por lo tanto, en los procesos de crecimiento óseo y mineralización.

Los autores no encontraron relación entre los niveles de 25(OH)D y de IGF-1 en ninguno de los dos grupos al inicio del estudio. La velocidad de crecimiento aumentó más del doble en el primer año, y la velocidad de crecimiento anual superó los 6 cm en el segundo año de tratamiento. Tampoco se registraron cambios significativos en los valores promedio de calcio, fósforo y 25(OH)D durante todo el tratamiento con GH. Sin embargo, los valores promedio de los niveles de PTH se mantuvieron significativamente aumentados, en comparación con los basales, a lo largo del período de seguimiento. Estos datos parecen contradecir la hipótesis de que los efectos del eje GH/IGF-1 sobre la vitamina D son independientes de la PTH. Por otro lado, los resultados mostraron una correlación negativa entre la PTH y los niveles de 25(OH)D, lo que sería congruente con el mecanismo de retroalimentación fisiológica de la vitamina D en la secreción de PTH. Esta elevación secundaria de los niveles de PTH activaría la hidroxilación renal de 25(OH)D con el objetivo de mantener los niveles de calcio constantes, pero, en última instancia, produce actividad osteoclástica y, por lo tanto, mayor riesgo de perder densidad mineral ósea, de presentar placas de crecimiento defectuosas y, potencialmente, restricción del crecimiento. Esta eventualidad sugiere que los niños con DGH también podrían beneficiarse del aporte suplementario de vitamina D, además del tratamiento con GH, para normalizar los niveles de PTH y evitar sus efectos nocivos sobre la mineralización ósea.

Los resultados muestran que la terapia con GH, al menos durante los dos años iniciales, no modifica el contenido orgánico de vitamina D o sus variaciones estacionales, y que un estado deficiente de vitamina D sí podría condicionar la respuesta al tratamiento hormonal.

## Conclusión

El tratamiento con GH, al menos durante los primeros dos años, no modifica los niveles de vitamina D o su variación estacional. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D podría condicionar la respuesta a la terapia con GH, por lo que la monitorización de los niveles de vitamina D debe considerarse como parte de la evaluación de rutina de los niños en tratamiento con GH.



# La Resiliencia en Pacientes con Trastornos del Crecimiento



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Clinician's Role in Promoting Resiliency for Individuals and Families with Growth Anomalies**

de Silverman HD, Grunauer M

integrantes de University of Arizona College of Medicine, Phoenix, EE.UU.; School of Medicine, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Growth Hormone & IGF Research** 51:34-37, 2020

## Introducción

Los estudios clínicos son contradictorios frente al tema de la relación entre la baja talla grave y los problemas psicológicos y conductuales significativos en los niños. Para algunos niños, la deficiencia de crecimiento es incapacitante, por lo que requieren asesoramiento y apoyo; en caso de no mejorar, es necesario implementar la terapia adecuada.

Los objetivos del presente artículo, basado en una presentación, fueron definir y discutir la resiliencia; revisar de forma sucinta la literatura sobre la asociación entre la baja talla y los problemas psicológicos y conductuales significativos de los niños, y proporcionar herramientas para promover la resiliencia. El artículo está centrado en la manera de lograr los objetivos desde la perspectiva del autor como médico de familia.

## Resiliencia

La resiliencia puede definirse como un patrón de adaptación positiva en el contexto de adversidades pasadas o presentes, o como el conjunto de recursos internos, competencias sociales y estrategias culturales que permiten a las personas no solo sobrevivir, sino también recuperarse, o incluso prosperar, después de eventos estresantes y aprovechar la experiencia para mejorar su futuro.

No se trata de no sentir dolor o tristeza ante un hecho, la resiliencia no es un rasgo que las personas tienen o no tienen, sino que implica comportamientos, pensamientos y acciones que se pueden aprender y desarrollar.

## La resiliencia aplicada a niños con baja talla

Los ponentes hicieron dos preguntas a profesores y estudiantes de medicina, la primera referida a si los estudios muestran problemas significativos psicológicos y comportamentales asociados con los niños con baja talla, y la segunda, sobre el reciente estudio de endocrinólogos pediatras en el que el 25% confirma que el bienestar emocional de los niños y los adultos con baja talla está comprometido "siempre" o "con frecuencia".

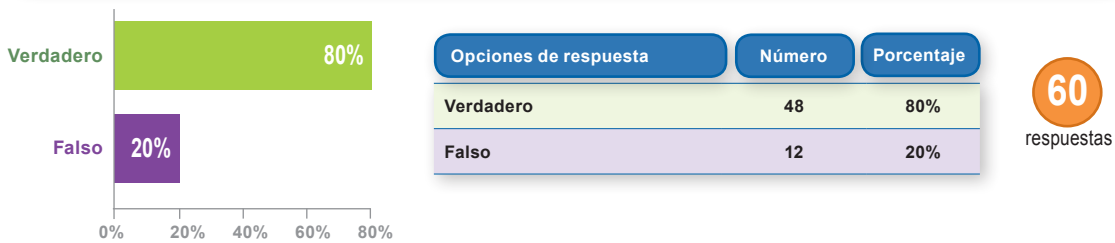
La mayoría (80%) de los encuestados indicaron que creían que "los estudios muestran problemas significativos de comportamiento y psicológicos asociados con niños con baja estatura", mientras que los resultados se dividieron equitativamente con respecto a la segunda pregunta (Figura 1).

La literatura sobre este tema es escasa, dado que la mayoría está enfocada al tratamiento de este cuadro. De los estudios revisados se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- La suposición implícita de que los factores estresantes relacionados con la estatura, como las burlas o la juvenilización, están asociados con alteraciones psiquiátricas. En cambio, lo que se ha observado en muestreos de individuos de baja talla basados en la clínica, es que tales experiencias no diferencian a los jóvenes de baja estatura no patológica de los demás, ni alteran la adaptación.

"Los estudios muestran problemas significativos de comportamiento y psicológicos asociados con niños con baja estatura."

## Los estudios muestran problemas significativos psicológicos y conductuales asociados con los niños con baja talla



## Estudio reciente de endocrinólogos pediatras que muestra que el 25% confirma que el bienestar emocional de los niños y los adultos con baja talla está comprometido “siempre” o “con frecuencia”

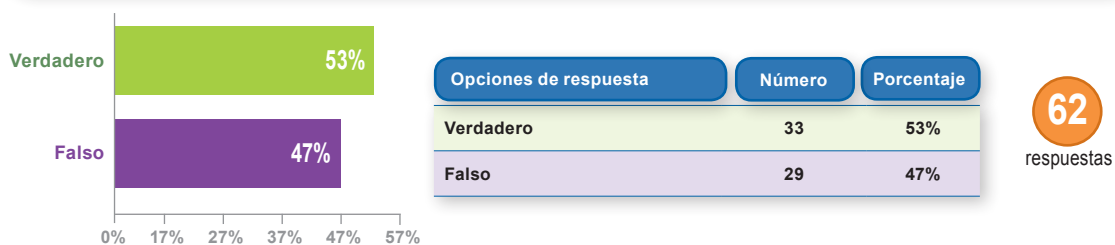


Figura 1. Respuestas del auditorio a las preguntas sobre la relación entre baja talla y alteraciones psicológicas.

- Aunque los niños de baja talla en un estudio presentaron niveles más altos de victimización autopercebida entre pares, no diferían de sus pares de talla normal en los resultados sociales, emocionales y de comportamiento.
- Existen varios estudios con resultados variables y contradictorios sobre las consecuencias psicológicas asociadas con el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños con baja talla.

La literatura sugiere una posible falta de coincidencia entre la percepción de la prevalencia de problemas conductuales y psicológicos, y los estudios que sugieren que tales inconvenientes no son tan profundos ni tan frecuentes. A pesar de esto, los autores consideran que puede haber algunos niños para quienes el problema de crecimiento es incapacitante.

### Percepción y sesgo

Es posible explicar los estereotipos negativos relacionados con la baja estatura por medio del impacto de los sesgos cognitivos, principalmente el de “la ilusión de enfoque que ocurre cuando se hace un juicio sobre un objeto o categoría completa con la atención enfocada en un subconjunto de esa categoría, por lo que el subconjunto asistido se sobrevalora en relación con el subconjunto desatendido”. Al suponer que la mayoría de los individuos creen que la baja estatura se asocia con múltiples características negativas, se deduce que las evaluaciones de la calidad de vida de un individuo que se enfoca en este rasgo serían demasiado negativas.

Hay tres cosas que los médicos deben saber sobre la discapacidad: la capacidad se refiere a la suposición de que el cuerpo capaz “normal” es mejor que el cuerpo con forma anormal; que las personas sin discapacidad suponen que la calidad de vida que experimentan los individuos con discapacidad es inferior a la que ellos mismos informan y que estar discapacitado no implica necesariamente tener que sufrir, presentar dolor o tener una enfermedad.

### Estrategias para promover la resiliencia

Como experto, el endocrinólogo pediátrico tiene el potencial de impactar significativamente sobre las percepciones del paciente y su familia frente al diagnóstico de baja talla, así como

sobre las decisiones de tratamiento. Varias estrategias para promover la resiliencia en pacientes de baja estatura y sus familias incluyen:

- realizar una evaluación psicosocial integral;
- recomendar estrategias psicológicas para abordar directamente los desafíos sociales predecibles vinculados con la baja estatura;
- desalentar la expectativa de que la estatura más alta se asocia con una mejora en la calidad de vida;
- discutir la eficacia del tratamiento en términos del grado de certeza y la magnitud de los efectos.

Los autores reconocen las limitaciones de tiempo en entornos clínicos, por lo que los enfoques se pueden llevar a cabo en múltiples visitas.

## Conclusión

Conocer, respetar y abordar los factores que los padres y el paciente usan para tomar sus decisiones de tratamiento tiene el potencial de promover la resiliencia en los pacientes y sus familias. Este enfoque de la atención clínica puede servir para promover la resiliencia en los médicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**

Arias 2624  
(C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 702-1011  
www.siicsalud.com

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio 2020. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.