

Utilización de la hormona del crecimiento en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme en el periodo 2010-2014.

Rafael Espino Aguilar, Rafael López Alfaro, Luis Fernando López-Canti Morales.
Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Avda. de Bellavista, s/n, 41014 Sevilla.

Autor para correspondencia: Rafael López Alfaro: rafael.lopezalfaro@gmail.com

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar la utilización de hormona del crecimiento (GH) por indicaciones, edad de inicio y sexo en la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur, cuyo hospital de referencia es el Hospital de Valme, en el periodo 2010-2014. Se comparan los resultados y las tendencias con los datos de la comunidad autónoma de Cataluña.

Métodos: Estudio descriptivo. Se han obtenido los datos de la base de datos del programa de tratamiento con hormona del crecimiento del Servicio Andaluz de Salud. La información recabada es edad al inicio del tratamiento, sexo, indicación diagnóstica y año de autorización para el inicio del tratamiento.

Resultados y conclusiones: se aprobaron un total de 131 tratamientos durante el periodo de estudio. La incidencia media de tratamiento es de 40,38/100.000 niños, la incidencia acumulada de 201,92/100.000. Los tratamientos con GH se han reducido en un 35,86% durante el periodo estudiado. La edad media al inicio fue de 10,48 años, y se aprecia una disminución de un 6,74% de la edad de inicio de terapia, lo cual es un dato positivo. El 71% de los pacientes fueron varones y el 29% mujeres. El predominio masculino es probablemente debido a la mayor incidencia de retraso constitucional del crecimiento y pubertad en este sexo. El déficit de GH constituye el 84,7% de los tratamientos, los niños pequeños para la edad gestacional un 13,7%, siendo estas las indicaciones fundamentales, el resto son indicaciones excepcionales. Los datos del estudio son concordantes con los recogidos en la CC.AA. de Cataluña.

Palabras clave: hormona del crecimiento, utilización medicamentos, talla baja, enanismo hipofisario, recién nacido pequeño para la edad gestacional.

Growth hormone utilization in Nuestra Señora de Valme University Hospital during 2010-2014 period.

Purpose: The aim of this study is to analyze growth hormone (GH) utilization in the Pediatrics Unit of Southern Seville area, whose reference hospital is Valme Hospital. The period of study includes from 2010 to 2014. Results and trends are compared with data from Catalonia autonomous community.

Methods: Descriptive analysis. Data was obtained from the growth hormone treatment program database from the Andalusian Health Service. The information collected were age at the beginning of treatment, gender, diagnostic indication and year of treatment authorization.

Results and conclusions: 131 treatments were approved during the study period. The average treatment incidence is 40,38/100.000 children, the accrual incidence is 201,92/100.000. GH treatments have been reduced in a 35,86% during the period. The average age at the beginning of the treatment was 10,48 years, and there has been a 6,74% decrease in this period, which is a positive fact. 71% of patients are male, and 29% female. This male predominance is probably due to the higher incidence of constitutional delay in growth and puberty in this gender. GH deficit makes the 84,7% of all treatments, small for gestational age children make a 13,7%, being both indications the main indications for GH therapy, the rest are very uncommon indications. Data from this study agree with Catalanian data.

Key words: Drug utilization, growth hormone, isolated growth hormone deficiency, small for gestational age.

Recibido: 20-07-2015 Aceptado: 14-09-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(2):13-21

Antecedentes y objetivos

Desde que la hormona del crecimiento se aisló por primera vez en 1956 tras extraerla de hipófisis humanas, se ha usado como tratamiento para déficits de GH en niños. Durante décadas, la GH extraída de hipófisis humanas fue el único tratamiento de estos pacientes, que estaban expuestos al posible riesgo de contraer la encefalopatía de Creutzfeld-Jacobs a través del extracto de GH humana, además de cierta ineficacia y reducida disponibilidad del tratamiento.

Finalmente en 1985, gracias a las técnicas de recombinación genética y a partir de *E. coli*, se logra sintetizar y producir una GH de estructura y secuencia idéntica a la natural, muy segura y que permitió una disponibilidad ilimitada de la hormona. Con este nuevo avance las indicaciones del tratamiento con GH en la edad pediátrica aprobadas por los organismos competentes se ampliaron progresivamente y fue delimitándose su uso hasta la actualidad [1].

Actualmente todas las preparaciones de GH en el mercado proceden exclusivamente de la ingeniería genética, la mayoría producidas por *E. coli*. Su posología sigue siendo asunto de debate, aunque la mayoría de los ensayos indican que debe administrarse vía subcutánea al menos una vez al día antes del sueño nocturno, remediando el patrón fisiológico. Recientemente están en estudio formas *depot* del fármaco, para reducir los inconvenientes de las inyecciones diarias, que parece que dan resultados comparables y perfil de efectos secundarios similares. La dosis de GH usada en cada paciente difiere y depende de la edad, género y enfermedad [2,3].

Las reacciones adversas de la terapia con GH son en su mayoría reacciones locales a la inyección que no conllevan la suspensión del tratamiento. Otros también frecuentes como fiebre, vómitos, náuseas y dolor de cabeza son autolimitados y bien tolerados por el paciente. Estos son dos veces más frecuentes en pacientes obesos. Otros efectos menos frecuentes como edema periférico o síndrome del túnel del carpo son

atribuidos a la retención de fluidos. También poco frecuentes han sido casos de hipertensión intracraneal transitoria, ginecomastia y epifisiolisis de cadera. Aunque ha habido preocupación por el posible aumento de incidencia de neoplasias con el tratamiento con GH, estudios de cohortes recientes han demostrado que no se produce dicho aumento de riesgo. Con respecto al metabolismo de la glucosa, aunque induce cierta elevación de los niveles de insulina, aun están por demostrar los efectos a largo plazo del tratamiento [4].

Actualmente hay seis indicaciones subsidiarias de tratamiento con hormona del crecimiento en España, que han sido aprobadas por la FDA (Food and Drugs Administration, en EE.UU.) y la EMA (European Medicines Agency) y están resumidas en la Tabla I, junto con los criterios de inclusión y exclusión, y el rango de dosis para cada indicación. Hay dos indicaciones no aprobadas en Europa que si están aprobadas por la FDA, el síndrome de Noonan y la talla baja idiopática, y por tanto no se tratarán en este estudio.

Los objetivos de este estudio son:

1. Analizar la utilización de hormona del crecimiento en las diferentes indicaciones, edad de inicio y sexo en la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme en el periodo 2010-2014.
2. Estudiar las posibles variaciones de tendencias durante el citado periodo.
3. Comparar los datos con otras series de tratamiento de características similares (Comunidad autónoma de Cataluña) de cuyos datos disponemos.

Material y métodos

Estudio descriptivo de los 131 expedientes de tratamiento depositados en el Programa de Gestión de Tratamientos con Hormona de Crecimiento del Servicio Andaluz de Salud durante los años 2010 a 2014, con el permiso otorgado por el Comité de Ética de la Investigación Sevilla Sur.

Consiste en un estudio post-autorización de tipo observacional y carácter retrospectivo. Los datos obteni-

dos han sido edad, sexo, indicación diagnóstica y año de autorización del tratamiento para cada paciente. Los resultados se expresan como edad media al comienzo del tratamiento, porcentaje de pacientes por sexo y año, número de pacientes por indicación y año e incidencia de tratamiento e incidencia acumulada por cada 100.000 niños.

La población en estudio pertenece al Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Ofrece cobertura sanitaria al área sur de la provincia de Sevilla, con una población de referencia de aproximadamente 350.000 habitantes durante el periodo estudiado. La población de menores de 14 años fue de 18,8% en 2011, y va en descenso desde 1996 que constituía el 20,9% de la población total, congruente con el envejecimiento progresivo de la Comunidad Autónoma Andaluza y de España. Por tanto, consideramos la población pediátrica de referencia de este estudio es de un total aproximado de 65.000 niños.

Los datos de la población de referencia del Área Sanitaria y la proporción de población pediátrica se han obtenido y calculado de las Memorias de Actividad del Hospital de Valme de estos años. Se ha realizado una aproximación de las cifras de población de referencia de los años 2012 y 2014 debido a la falta de registro de estos datos y los cálculos para extraer la población pediátrica se basan en el porcentaje de población menor de 14 años de 2011 y la tasa de disminución de esta proporción en los últimos 15 años [5,6,7].

Los resultados se contrastan con el Informe de Actividades del año 2011 publicado por el Consejo Asesor sobre la utilización terapéutica de la hormona del crecimiento y sustancias relacionadas, del Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña [8]. Su población de referencia son aproximadamente 1.300.000 niños, siendo unos 65.000 niños la del presente estudio. Por tanto, los datos se pueden contraponer pero con prudencia, teniendo en cuenta que hay indicaciones minoritarias de tratamiento con GH que por su baja incidencia pueden no aparecer en los resultados. Además, se debe considerar que el Hospital Universitario de Valme no cuenta con algunos servicios que pueden desviar algunos pacientes hacia otros hospitales, como en el caso de niños con insuficiencia renal crónica.

Resultados

El total de expedientes pediátricos aprobados en el periodo 2010-2014 en la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme fue de 131.

Edad de inicio del tratamiento

La edad media de los pacientes a los que se autorizó la terapia hormonal fue de 10,48 años, quedando representada su evolución en la Gráfica I. Su disminución a lo largo del periodo es de un 6,74%.



Gráfica I

Distribución por sexo

Durante el periodo 2010-2014 el balance de tratamientos aprobados fue: 93 casos autorizados en varones (71%) y 38 en mujeres (29%). La evolución de los porcentajes se observa en la Gráfica II.



Gráfica II

Indicaciones por diagnóstico

Del total de 131 tratamientos iniciados en el periodo, 111 fueron autorizados para tratamiento de déficit de GH, 18 para pequeño para edad gestacional, 1 para alteración en el gen SHOX y 1 para síndrome de Prader-Willi (Gráfica III). En la población en estudio no se han tratado ningún paciente con síndrome de Turner ni con insuficiencia renal crónica, a pesar de su inclusión en la lista de indicaciones de tratamiento con GH del Servicio Andaluz de Salud. La Gráfica IV refleja el cambio anual de las proporciones en los tratamientos.

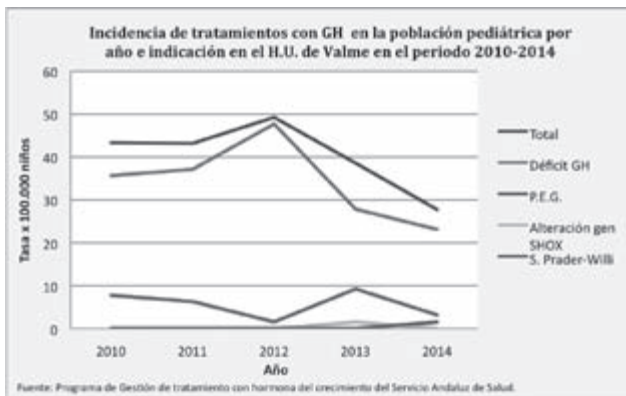
Con el análisis del conjunto de datos y aplicándolos a la población pediátrica del Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur obtenemos la incidencia de tratamiento con hormona del crecimiento y su evolución temporal, expuestos en la tabla II y en la gráfica V.



Gráfica III



Gráfica IV



Gráfica V

Discusión

Edad de inicio del tratamiento

La tendencia es descendente en la edad de autorización e inicio del tratamiento hormonal, con una disminución de 6,74% en el periodo estudiado (Gráfica I). El tratamiento más precoz es claramente favorable para el paciente, ya que permite alcanzar tallas más altas que si el inicio de la terapia es más tardío, especialmente en el déficit de GH, la indicación mayoritaria [9]. Probablemente este dato favorable indique una actuación más efectiva a la hora de detectar a los niños con talla baja en atención primaria y remitirlos a la unidad de endocrinología pediátrica del hospital, donde los protocolos diagnósticos bien implantados permiten un inicio precoz y por tanto la consecución de resultados más beneficiosos para el niño.

Si comparamos nuestra media poblacional, 10,48 años, con los datos obtenidos del Informe de Actividad de 2011 de la Generalidad de Cataluña, constatamos la coincidencia con dicha comunidad en cuanto a edad de inicio, que en Cataluña predomina entre los 10-12 años y cuya media aproximada para 2011 fue de 10,56 años [8].

Distribución por sexos

La distribución por sexos (Gráfica II) muestra una evidente mayoría de varones en la población tratada, con un 71% en el total del periodo. Si valoramos la evolución temporal de la proporción entre varones y mujeres

podemos apreciar el aumento del porcentaje de mujeres tratadas, que ha aumentado un 6,36% durante el total del periodo, con una media de 1,59% de aumento anual. Aun así, se mantiene la ventaja masculina en la población en estudio. El predominio del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) que existe en varones puede ser la causa de esta desproporción. Sabiendo que la indicación predominante en nuestro estudio es el déficit de GH, y que estos niños varones con RCCD pueden dar una respuesta patológica en los test de estimulación de GH, se puede descifrar el origen de esta desproporción. Esta situación diferencial con respecto al sexo femenino se debe a que en los varones la activación del eje somatotropo en la pubertad parece estar condicionado a la primación por los esteroides sexuales, no siendo así en mujeres. Esta cuestión es aún objeto de estudio y sus mecanismos últimos son desconocidos.

De este modo, la afluencia de niños varones con tallas muy alejadas de su carril de crecimiento esperable y sin desarrollo puberal, cuyos resultados son positivos en los test de GH, constituyen la raíz del predominio masculino observado en nuestro estudio. Aún así, los estudios que se han llevado a cabo para evaluar la respuesta de estos niños con RCCD al tratamiento con GH han revelado cierta ganancia estatural que podría hacer recomendable el tratamiento hormonal en este subgrupo de pacientes, aunque se precisa mayor investigación en este campo [10-13].

Indicaciones por diagnóstico

La incidencia total de tratamientos con GH aprobados durante los años 2010 a 2014 es de una media de 40,38/100.000 niños, en el informe de la Generalidad de Cataluña indica una incidencia de 39,54/100.000 niños tratados nuevos para el año 2011. La incidencia acumulada en el periodo es de 201,92 por cada 100.000 habitantes menores 14 años, siendo 211,64 en la comunidad catalana.

En cuanto a la evolución temporal de los tratamientos, se advierte una disminución de la incidencia de tratamiento, pues se reduce en un 35,86% desde el inicio del periodo, año 2010, hasta el 2014, aunque el descenso no ha sido constante (Gráfica V). Los datos de Cataluña también revelan una reducción en el número de tratamiento y su incidencia de un 44,57% desde 2009 hasta 2011, que es el límite del informe [8].

Déficit de hormona del crecimiento

Fue la primera indicación aprobada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1985. La falta total o parcial de GH es una causa infrecuente de talla baja en menores de 15 años, de 1:4000 a 1:10000 niños. El déficit puede ser idiopático, genético, u orgánico.

El diagnóstico del déficit de GH en la infancia es un proceso complejo que requiere de una sólida experiencia profesional, una amplia evaluación clínica y auxológica en combinación con pruebas bioquímicas

del eje GH-IGF-1 y radiológicas. Los criterios para la aprobación del tratamiento por los Comités asesores no son uniformes pero de forma general se aceptan los requeridos por el Ministerio de Sanidad (Tabla I), basados principalmente en guías de consenso editadas previamente [14]. En el Servicio Andaluz de Salud son similares a éstos, salvo que actualmente se exige respuesta patológica a dos test de estímulo, de los cuales al menos uno es farmacológico, con un pico de corte de 7,4 ng/ml.

Esta patología es con diferencia el grupo más amplio de pacientes tratados, un 84,7% en el total del periodo (Gráfica III), además se mantiene en la evolución temporal (Gráfica IV) como la indicación mayoritaria de tratamiento con GH en la población.

Según la bibliografía, la incidencia de esta patología es de 10-25/100.000 niños y en nuestro estudio asciende a una media de 34,21/100.000 niños durante el periodo. Sin embargo, algunos estudios hablan de un sobrediagnóstico del déficit ya que entre un 25-75% de los casos de déficit de GH son reversibles y el conjunto de criterios y test diagnósticos no son suficientemente específicos. Así, hay un considerable porcentaje de niños de talla baja con resultados positivos para el déficit de la hormona que al ser reevaluados algunos meses después dan un resultado normal de secreción de GH. Por tanto, el consenso para un diagnóstico preciso es aún un reto [15-16].

La proporción en Cataluña de déficit de GH es cercana, 75,81% en 2011, por tanto también es la indicación fundamental de esta terapia hormonal. Según este estudio, la incidencia de tratamiento para déficit de GH es de 28,66/100.000 niños, algo menor que en nuestra población. La incidencia acumulada en nuestro estudio es de 171,07/100.000 niños, siendo 142,63/100.000 en Cataluña [8].

Niños pequeños para la edad gestacional

El siguiente grupo en orden de importancia son los niños pequeños para la edad gestacional (P.E.G.), aquellos recién nacidos con un peso y/o longitud menor a dos desviaciones estándar de la media de los recién nacidos de su población para su edad gestacional y sexo. El 90% sufrieron un retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU). Se cree que en estos niños se produce una "reprogramación" metabólica y hormonal que hace que se adapten a la situación de déficit, especialmente mediante la insulinoresistencia, pero también posiblemente mediante resistencias en el eje somatotropo [3]. Estos niños tienen más riesgo de síndrome metabólico y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, e incluso problemas cognitivos y conductuales.

Los niños P.E.G. conforman el 2,5% de los recién nacidos en nuestro medio, y en torno a un 80-90% de los niños PEG experimentan una recuperación o "catch up" del ritmo del crecimiento en los primeros meses, pero esta recuperación es improbable si se da

posteriormente a los dos años de edad, por lo que un 50% de los niños que no recuperan talla en los primeros años serán adultos con una talla final baja. Algunos estudios señalan que hasta el 20% de la población adulta con talla baja han sido niños con retraso del crecimiento intrauterino [17].

El tratamiento con GH se aprobó en 2001 por la FDA y en 2003 por la EMA y los criterios de inclusión y exclusión están recogidos en la Tabla I.

Los ensayos clínicos realizados han mostrado que el tratamiento con GH es seguro y eficaz con mejoría concomitante de los problemas psicológicos e incluso del coeficiente intelectual, aunque se desconoce si prevendrá y/o mejorará las alteraciones metabólicas que a largo plazo pueden aparecer [3,17].

En nuestro estudio del Hospital Universitario de Valme, este grupo niños P.E.G. constituye el 13,7% del total de tratamientos aprobados por el Comité Asesor. Aunque este subgrupo de pacientes ha sufrido moderadas variaciones durante los años estudiados, se mantiene como segunda indicación fundamental en la terapia con hormona del crecimiento gracias a los protocolos de detección y derivación de los niños con talla baja a la unidad de endocrinología pediátrica (Gráfica IV). La incidencia de tratamiento durante los años 2010 a 2014 fue de media de 5,55/100,000 niños aunque con variaciones amplias (Gráfica V). En el informe de actividades de la Generalidad de Cataluña se muestra la similitud con nuestra población: el porcentaje de niños P.E.G. tratados fue de 19,53% para 2011 y similar en años previos, y la incidencia de tratamiento es de 6,45/100.000 en 2011 pero con tendencia a la disminución desde 2005 (fue aprobada como indicación en 2003).

Según los datos estadísticos de incidencia de niños P.E.G. que no han recuperado estatura, en torno a 100/100.000- 250/100.000 niños podrían ser subsidiarios de la terapia con GH. La incidencia acumulada estimada en nuestro estudio para el año 2014 es de 27,74/100.000 niños y en el informe de Cataluña señala una prevalencia de 36,73/100.000 niños tratados. Por consiguiente, podemos suponer que actualmente hay una gran proporción de niños P.E.G. susceptibles de ser tratados que no reciben terapia hormonal [8].

Alteraciones del gen SHOX

El gen SHOX (Short Stature HOmeoboX Containing Gene) se localizan en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los brazos cortos de los cromosomas X e Y, y codifica un factor de transcripción que actúa sobre el crecimiento longitudinal del esqueleto. Mutaciones o deleciones en heterocigosis originan haploinsuficiencia que conduce a talla baja y a otras anomalías esqueléticas responsables de la discondrosteosis de Léri-Weill (LWD) mientras que mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuestas ocasionan la forma severa de displasia mesomélica de Langer (LMD).

Tabla I
INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO.

INDICACIÓN	FDA	EMA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	DOSIS (mg/kg/día)
Déficit de GH	1985	1985	Criterios auxológicos: - Talla baja < - 2 SDS ó predicción talla adulta <1 SDS talla diana - VdeC < P10 para su EO, durante 6 meses - Retraso de la EO > 1 año, en relación a la EC - Recién nacido: en caso de manifestación clínica de déficit de GH en época neonatal (hipoglucemia), no es necesario cumplir los criterios anteriores. Determinaciones analíticas: - Dos test farmacológicos distintos de secreción de GH: respuesta normal GH > 8 ng/ml si el ensayo es monoclonal o 10 ng/ml en ensayo policlonal. Indicar el estadio puberal* - TSH, T4 libre - IGF1 e IGFBP3 - Marcadores de enfermedad celíaca - Estudio de genética molecular (en su caso) Pruebas complementarias: RM de la zona hipotálamo-hipofisaria	- Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión. - Enfermedad crónica o sistémica. - Displasia ósea. - Diabetes mellitus insuficientemente controlada. - Proceso 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	0.025-0.05
Insuficiencia Renal Crónica	1993	1995	IRC definida como FG < 50 % o tratamiento crónico de diálisis (peritoneal o hemodiálisis) EC > 2 años Eutiroidismo Criterios auxológicos: talla baja < - 2 SDS para su edad cronológica o velocidad de crecimiento < P25 mantenida durante un mínimo de un año (tras estabilización metabólica)	Patología cardiovascular severa Osteopatía severa Diabetes mellitu Trasplante renal funcionante con VC > P 25	0.045-0.05
Síndrome de Turner	1996	1996	- Síndrome confirmado genéticamente (Cariotipo) - Talla < P10 ó VdeC < P25	- Incumplimiento de los criterios de inclusión	0.039-0.067
Síndrome de Prader-Willi	2000	2000	Confirmación genética del Síndrome > 2 años de EC EO < 12 años en niñas y < 14 años en niños	- Obesidad mórbida (IMC > 4SDS) - Historia de apnea obstructiva del sueño - Niveles de IGF-1 > 2SDS	0.025-0.037
Pequeño para Edad Gestacional	2001	2003	Longitud y/o peso al nacimiento < -2 SDS para la EG No presentar a los 4 años de edad recuperación del crecimiento y encontrarse por debajo de - 2.5 SDS de talla Talla < -1 SDS a talla diana. VdeC < +0.5 SDS para la EC	Incumpliendo de uno de los criterios de inclusión Pubertad Cuadro sindrómico Alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonado Enfermedad neoplásica activa Pacientes tratados con análogos de GnRH. Otras causas orgánicas causantes de hipocrecimiento	0.035-0.045
Alteraciones del gen SHOX	2006	2007	Confirmación genética de alteración del gen SHOX EC > 2 años Talla < 2 SDS VdeC < P25 durante 6 meses	Incumplimiento de los criterios de inclusión	0.045-0.05

* En 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: varones con propionato de testosterona 25 mg/día/IM durante 5 días y mujeres con etinilestradiol 100 mcg/día, 3 días.

Abreviaturas: VdeC: Velocidad de Crecimiento; EO: Edad Ósea; EC: Edad Cronológica; EG: Edad Gestacional; SDS: Standard Deviation Score; IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

TABLA II

Incidencia de tratamientos con GH por cada 100.000 niños según indicaciones

Año	Incidencia 2010	Incidencia 2011	Incidencia 2012	Incidencia 2013	Incidencia 2014	Incidencia acumulada
Incidencia Total	43,28	43,10	49,27	38,51	27,76	201,92
Déficit GH	35,55	36,94	47,73	27,72	23,13	171,07
P.E.G.	7,72	6,16	1,54	9,24	3,08	27,74
Alteración gen SHOX	0	0	0	1,54	0	1,54
S. Prader-Willi	0	0	0	0	1,54	1,54

La alteración del gen SHOX es causa de talla baja en un elevado porcentaje de paciente con alteraciones antropométricas y hallazgos clínicos característicos, pero sólo en un 2,8% de los casos de talla baja idiopática, por lo que Rappold (2007) ha propuesto un sistema de puntuación para seleccionar los pacientes para realizar el estudio genético (Tabla III). El tratamiento con GH, aprobado en 2006 (FDA) y 2007 (EMA), ha mostrado buenos resultados [3,18-19].

En Valme entre los años 2010 y 2014 tan sólo ha habido un caso de alteración en el gen SHOX tratado con GH, siendo el 0,8% del total de indicaciones. En el informe catalán, el porcentaje es aún menor. De este modo, la incidencia de tratamiento en nuestra población es de 0,31/100.000 niños como media. El difícil y costoso diagnóstico de este trastorno genético recientemente descubierto puede ser la causa de su limitado número en las series de tratamiento con GH. Sin embargo, conociendo que estas alteraciones podrían afectar, según varios estudios, a 1:2000 niños y un 2,4-2,8% del total de niños con talla baja idiopática, mucho más incluso que el déficit de GH, nos encontraríamos en una situación de infradiagnóstico e infratratamiento para esta patología. Probablemente la mayoría de estos niños queden clasificados como talla baja idiopática, especialmente cuando no tienen hallazgos clínicos o alteraciones morfológicas características [8,18].

Síndrome de Prader-Willi

Por otro lado, el síndrome de Prader-Willi está provocado por la ausencia o alteración funcional de los genes que se expresan en el cromosoma 15 paterno (15q 11-13) y que sufren el fenómeno de imprinting o impronta génica por lo que la información genética no puede ser suplementada por el homólogo materno. Tiene una incidencia de 1/15000-25000 recién nacidos vivos. El cuadro clínico incluye dismorfia facial, hipogonadismo, talla baja, hipotonía, retraso mental así como disfunción hipotalámica que resulta en obesidad con ataques de hiperfagia. Estos pacientes tiene un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis entre otros.

Aproximadamente el 90% de los niños con SPW pre-

sentan talla baja por déficit de GH, IGF-1 e IGFBP3 asociando alteración en la composición corporal, con un aumento de masa grasa y disminución de masa muscular, así como alteraciones en el perfil lipídico, similar a lo que ocurre a los niños con déficit de GH. La indicación fue aprobada en 2000 tanto en Estados Unidos como en Europa. Los criterios de inclusión y exclusión están en el cuadro 1 [3]. Los resultados obtenidos hasta el momento son alentadores, si bien se debe acompañar el tratamiento con medidas higiénico-dietéticas y de apoyo psicológico. No sólo produce recuperación de la velocidad de crecimiento y consecución de una talla normal, sino que mejora el perfil lipídico y aumenta la masa magra y la densidad mineral ósea [3,4,20].

Ha habido casos de muertes al iniciar la terapia con GH, en los cuales se han identificado como causa el deterioro de la función respiratoria en pacientes muy obesos, con apnea obstructiva del sueño y con infecciones respiratorias, que constituyen hoy en día contraindicaciones en el tratamiento (Tabla I).

TABLA III

Sistema de puntuación para la identificación de pacientes candidatos a presentar defectos del gen SHOX. Rappold (2007)		
Hallazgo clínico	Criterio	Puntuación
Relación envergadura de brazo/talla	< 96.5 %	2
Relación altura sentado/altura	> 55.5 %	2
Índice de masa corporal	> percentil 50	4
Cúbito valgo	Presente	2
Antebrazo corto	Presente	3
Arqueamiento del antebrazo	Presente	3
Hipertrofia muscular aparente	Presente	3
Dislocación del cúbito en el codo	Presente	5
Total		24
Se realizaría estudio genético si la puntuación es >7		

La proporción de pacientes tratados con GH que sufren el síndrome de Prader-Willi es 0,8%, que corresponde al único caso que ha habido durante el tiempo estudiado. Así, la incidencia de tratamiento en la población de referencia es de 0,31/100.000, siendo una indicación inhabitual de tratamiento. En Cataluña en el año 2011 la proporción es de 1,35%, e incluso menor en años anteriores, por lo que también supone un grupo excepcional de tratamiento en esta comunidad, cuya incidencia de tratamiento es de 0,69/100.000 niños. La prevalencia del síndrome de Prader-Willi es aproximadamente 4-6,5/100.000 niños, por tanto, podemos interpretar que hay un infratratamiento de la talla baja en los pacientes con este síndrome [8,20].

Otras indicaciones

De las indicaciones aprobadas en España para iniciar tratamiento con GH hay dos de las que no hay casos en el Hospital Universitario de Valme de 2010 a 2014: insuficiencia renal crónica y síndrome de Turner.

El retraso del crecimiento en el niño con insuficiencia renal crónica es muy común y precoz y de patogénesis multifactorial. El tratamiento con GH aprobado por la FDA en 1993 y por la EMA dos años más tarde, debe ofrecerse a los niños con un retraso en el crecimiento resistente a una adecuada optimización de los factores metabólicos, nutricionales e hidroelectrolíticos, junto con un uso minimizado de corticoides [3,21].

En el Hospital Universitario de Valme no contamos con unidad de trasplante pediátrico por lo tanto los niños con estas patologías se derivan a su hospital de referencia, siendo esta la razón de que no haya niños tratados para esta indicación en el programa de gestión del tratamiento con GH del Hospital. En el informe de la Generalidad de Cataluña la insuficiencia renal constituye una indicación infrecuente de terapia hormonal con GH, el 1, 43%, y con una incidencia también baja, de 0,84/100.000 niños [8].

El Síndrome de Turner es la monosomía parcial o total del cromosoma X es la alteración cromosómica más frecuente en el sexo femenino y su prevalencia se estima 1:2500-3000 recién nacidas vivas. La talla baja aparece en el 100% de los casos siendo el hallazgo más frecuente del síndrome. Debe considerarse el estudio del cariotipo ante toda niña con $<-2DS$ de talla. La velocidad de crecimiento se enlentece desde los primeros años de vida y se intensifica en la adolescencia al unirse al déficit de hormonas sexuales a causa de la disgenesia gonadal. El hipocrecimiento se debe a la haploinsuficiencia del gen SHOX localizado en el brazo corto del cromosoma X, unido a otros factores.

Desde 1996 está autorizada la GH en el tratamiento del hipocrecimiento asociado al Turner. Un aspecto fundamental en el tratamiento del ST es la inducción de la pubertad [3,21].

No se han dado casos de Turner tratados con GH en nuestra población de referencia en el periodo 2010-

2014. Aspecto llamativo, dado que a toda niña con un percentil menor de 3 se le realiza un cariotipo, como es preceptivo. En Cataluña es una indicación marginal, con un 1,39% del total de tratados, y una incidencia de tratamiento de 0,30/100.000 niños en 2011 y que ha ido disminuyendo su proporción en el conjunto de tratados [8].

Conclusiones

- La edad media al inicio de tratamiento es 10,48 años, y la tendencia es descendente en el periodo estudiado, que consideramos un dato positivo en la actuación para el tratamiento de la talla baja.
- Predominan los tratamientos en varones, un 71%, probablemente debido a una mayor incidencia de retraso constitucional del crecimiento en este sexo.
- Existe un descenso del número de tratamientos nuevos con hormona del crecimiento en el periodo estudiado de un 35,86%, especialmente en 2013 y 2014.
- Las indicaciones fundamentales de tratamiento con hormona del crecimiento en la población de referencia del Hospital Universitario de Valme son el déficit de hormona del crecimiento, un 84,7%; y el recién nacido pequeño para la edad gestacional, un 13,7%, siendo el resto casos excepcionales.
- Estimamos que existe un conjunto de niños P.E.G. de tamaño considerable en base a la literatura, pendientes de tratar con hormona de crecimiento y que no llegan a la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital, por razones que desconocemos.
- Nuestros datos están en consonancia con el Informe de Actividad del Comité Asesor de Utilización Terapéutica de Hormona del Crecimiento y sustancias relacionadas de Cataluña del año 2011.

Bibliografía

1. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Immune Endocr Metabol Disord Drug Targets*. 2002; 2: 27-52.
2. Kemp SF, Fielder PJ, Attie KM, Blethen SL, Reiter EO, Ford KM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristic of a long-acting growth hormone (GH) preparation (Nutropin Depot) in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3234-40.
3. Espino R, Gálvez MI. Indicaciones y terapéutica con hormona del crecimiento. En: *Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico*. Madrid: Panamericana; 2013. p. 31-40.
4. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Berdnarska-Czerwinska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep*. 2007; 59: 500-16.
5. Hospital Universitario de Valme. Memoria 2013 área de gestión sanitaria sur de Sevilla. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2014. Disponible en: <http://www.ahvalme.org/agsss/>

6. Hospital Universitario de Valme. Memoria área hospitalaria de Valme 2011. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2014. Disponible en: <http://www.ahvalme.org/agsss/>
7. Hospital Universitario de Valme. Memoria 2010 área hospitalaria de Valme. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2014. Disponible en: <http://www.ahvalme.org/agsss/>
8. Consell Assessor sobre la utilització terapèutica de l'hormona de creixement i substàncies relacionades. Informe d'activitats: any 2011. Barcelona: Generalitat de Catalunya Departament de Salut; 2012.
9. Cutfield W, Landberg A, Albertsson WK, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88: 72-5.
10. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocr Metab.* 2012; 16(5): 698-705.
11. Krajewska-Siuda E, Malecka-Tendera E, Krajewski-Siuda K. Are short boys with constitutional delay of growth and puberty candidates for rGH therapy according to FDA recommendations?. *Horm Res.* 2006; 65: 192-6.
12. Jessup SK, Dimaraki EV, Symons KV, Barkan KL. Sexual dimorphism of growth hormone (GH) regulations in humans: Endogenous GH-releasing hormone maintains basal GH in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10): 4776-80.
13. Racine MS, Symons KV, Foster CM, Barkan AL. Augmentation of growth hormone secretion after testosterone treatment in boys with constitutional delay of growth and adolescence: Evidence against an increase in hypothalamic secretion of growth hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7): 3326-31.
14. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3990-3.
15. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: 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.
16. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014; 35: 376-432.
17. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1070-4.
18. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (Short Stature Homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(3): 1402-6.
19. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G; SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 219-28.
20. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, Kimonis V, Scheimann A, Terrazas N, Driscoll DJ. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 687-95.
21. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1230-42.