

Talla baja idiopática y uso de hormona de crecimiento: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Hernán García B.¹, Alejandro Martínez A.¹, Verónica Mericq G.²,
Gabriela Sepúlveda R.⁴, Patricio Romero M.¹ y Francisca Ugarte P.³

Consensus recommendations of The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes on Growth Hormone use in Idiopathic short stature

The diagnosis of idiopathic short stature (ISS) is common among patients with short stature, especially those with a height lower than 2 standard deviations (SD) of the mean. The diagnosis of ISS is considered in children with short stature in whom no recognizable causes are found after a proper evaluation by pediatric endocrinologists. The professional must perform a complete personal and family history, appropriate anthropometry and physical examination and confirm that general and specific laboratory studies including supraphysiological stimuli to measure growth hormone, are normal. Growth hormone (GH) treatment is safe and effective in patients with ISS. Its effects are very similar to those observed in other conditions that affect growth as Turner Syndrome and Small for Gestational Age Short Children. However, treatment is still controversial because ethical, psychological, social, cultural and economic issues, which are difficult to evaluate, must be taken into account. Individual patient differences and their family environment must also be considered. The hormone is more often indicated to fulfill parent or social environment needs rather than the wish of the patients. Although the treatment is safe, it is not free of complications and its results are often poorer than those expected by patients or their parents. The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes commissioned a panel of experts among its members, to generate a consensus document on ISS and the use of growth hormone, to provide information and recommendations to the Chilean community.

Key words: Idiopathic short stature, Growth hormone therapy.

¹Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Pediatría. Sección de Endocrinología Infantil.
²Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile y Depto. de Pediatría, Clínica las Condes.
³Endocrinología Infantil, Hospital Exequiel González Cortés. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.
⁴Psicóloga Clínica Infanto-Juvenil, PhD. Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile y Clínica Alemana de Santiago.

Correspondencia a:
Hernán García Bruce
Lira 85, 5to piso.
E-mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 25 de Mayo de 2010
Aceptado: 14 de Junio de 2010

Metodología del Consenso

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes preocupada por múltiples preguntas de sus socios encargó el año 2008 a 4 de ellos, endocrinólogos pediatras, la realización de un Consenso sobre Talla Baja Idiopática y su tratamiento con Hormona de Crecimiento (HC).

Inicialmente las tareas se dividieron en: a) revisión de la literatura disponible bajo el diagnóstico de TBI; b) recabar información sobre el uso de HC como tratamiento de la TBI; c) ahondar sobre los aspectos psicológicos asociados

a la talla baja, con especial mención a TBI y d) revisar los posibles efectos asociados al uso de HC como tratamiento de la TBI. El tema se centró en el diagnóstico de TBI, haciendo mención de otros diagnósticos sólo cuando era necesario al objetivo general.

El grupo se reunió periódicamente para exponer lo estudiado y consensuar la evidencia científica disponible. Dispusimos de la valiosa colaboración de una psicóloga para revisar los aspectos psicológicos asociados a la TBI y su posible tratamiento; hacia el final contamos con la colaboración de un médico becario de la especialidad, quien ayudó a integrar

Documento

todos los aspectos, reunir la bibliografía, y ayudar a terminar este documento. Estamos concientes que hemos hipertrofiado el área referente a los aspectos psicológicos, pero decidimos dejarlo en extenso, dada la poca información disponible sobre el tema.

Aspectos a considerar en el diagnóstico de Talla Baja Idiopática

La estatura muestra una herencia multifactorial. Tanto la estatura final como el “tempo” de crecimiento son altamente dependientes de factores genéticos.

Talla baja se define como estatura menor al percentil 3 o menor en 2 desviaciones estándar (DS) de la mediana para la edad y sexo según tablas apropiadas a esa población. En la clasificación actual se reconocen 3 grupos de causas de talla baja, las primarias, secundarias y la idiopática, en la cual su origen permanece desconocido después de una evaluación completa que en muchas ocasiones incluye pruebas de estímulo para HC¹. En algunos casos la TBI puede estar asociada a baja talla familiar o constitucional.

Esta definición fue recientemente confirmada por una revisión del Cochrane Database², por la European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE)³ y ratificada actualmente por un comité internacional de expertos⁴.

La talla adulta de los pacientes con TBI no tratados puede ser menor a la pronosticada, especialmente cuando se asocia a retraso constitucional^{1,2}, aunque se debe considerar que el cálculo del pronóstico de talla en niños con TBI es poco preciso.

Los niños con TBI corresponden a un grupo heterogéneo en los cuales el origen del compromiso de su talla no puede ser explicado completamente con los métodos disponibles a la fecha. Para consolidar el diagnóstico de TBI se deben cumplir los siguientes criterios⁴: a) haber presentado peso y talla adecuados para su edad gestacional al nacer; b) tener proporciones corporales normales; c) no existir evidencias de patologías sistémicas crónicas, endocrinológicas ni de orden psiquiátrico incluyendo algún trastorno emocional acentuado y e) debe tener una adecuada ingesta de alimentos. La velocidad de crecimiento en estos casos suele estar en nivel normal-bajo. En los pacientes catalogados como TBI no se considera necesario realizar RN cerebral excepto en los que se certifique un déficit de GH o exista sospecha de tumor cerebral⁴.

En ausencia de patologías o alteraciones detectables en la historia clínica y el examen físico, los exámenes bioquímicos están orientados a descartar enfermedad celiaca^{5,7}, hipotiroidismo, anemia, enfermedades inflamatorias crónicas, renales, y deficiencia de HC⁶. En menores de 3 años de edad se debe descartar además acidosis tubular renal⁸ y fibrosis quística. El porcentaje de patología médica que se encuentra en la mayoría de las series de pacientes es de alrededor de 5%⁹⁻¹¹.

Otra patología endocrina a descartar es el exceso de glucocorticoides, ya sea endógeno u exógeno. La deficiencia de

HC puede resultar en ocasiones difícil de sustentar. Muchos expertos plantean que la deficiencia de HC es un espectro, que varía desde una carencia total como el denominado “enanismo hipofisiario” hasta deficiencias muy marginales, difíciles de evidenciar, a pesar de estudios complejos. La deficiencia de HC debe ser sospechada en el período de la infancia ante la presencia de hipoglicemia, micropene o defectos de línea media, y en etapas posteriores, en pacientes con talla baja proporcionada, mala velocidad de crecimiento, IGF-I e IGFBP3 bajas. En estos pacientes se utilizan pruebas de estímulo para evaluar la secreción de HC y precisar el diagnóstico. Sin embargo, este es un método diagnóstico altamente cuestionado por varios motivos. Primero los valores son muy diferentes dependiendo del ensayo para determinar HC; actualmente se recomiendan técnicas del tipo de RIA con anticuerpos monoclonales o Inmunoquimioluminiscencia (ICMA) o inmunoradiométrico (IRMA), lo que es importante para analizar los resultados. Otro aspecto importante es que los métodos de estímulo podrían no remedar la secreción fisiológica del individuo. En pacientes que posean niveles bajos de IGF-I e IGFBP3, pero con niveles normales de HC se puede sospechar algún grado de resistencia a la acción de la HC, situación en las que pueden estar algunos pacientes catalogados como TBI. En aquellos individuos que posean niveles bajos sólo de IGF-I y normales de IGFBP3 como de HC, debe descartarse patología nutricional y hepática.

Las patologías endocrinológicas que producen talla baja se asocian a tallas más bajas, menor velocidad de crecimiento, peso aumentado y talla menor a la talla diana¹². La deficiencia de HC se descarta con pruebas de estímulo. El pico de HC varía con la edad de modo que en adolescentes es < 7 ng/mL¹³, en niños < 5 ng/mL¹⁴, y en recién nacidos < 10 ng/ml. Sin embargo, existen pacientes con niveles normales de HC que presentan alteraciones en la neurosecreción de esta hormona^{15,16}.

Existen algunas patologías del eje HC-efector, de difícil diagnóstico e inicialmente catalogadas como TBI: mutaciones heterocigotas del receptor de HC^{17,18}, déficit de STAT5b²², (anomalía post receptor de HC), mutaciones de la molécula de HC que la hacen poseer menor actividad biológica^{19,20}. Lo más probable es que algunos pacientes con TBI posean algún grado de resistencia a la acción de HC debido a mutaciones aún no identificadas de algunos de los factores de la vía de señalización intracelular²¹, HC con menor actividad biológica^{19,20,21} o mutaciones a nivel de segundos mensajeros como STAT5b²².

Cuadros genéticos que afecten el receptor de IGF-1^{23,24} o a su receptor, y mutaciones en el gen de la Unidad Ácido Lábil²⁵, no se consideran en el diagnóstico de TBI, pues producen retardo de crecimiento uterino y bajo peso al nacer, lo que es un criterio excluyente del diagnóstico de TBI.

Estos casos ilustran como en la medida que aumenta el conocimiento médico ha sido posible identificar la etiología de la talla baja en pacientes considerados previamente como TBI.

La maduración ósea no es de gran ayuda en los pacien-

tes con TBI ya que estos pueden tener edad ósea normal, atrasada, o inclusive levemente aumentada. La radiografía de carpo, de la mano no dominante, se utiliza extensamente para determinar la edad ósea de los pacientes estudiados por talla baja, ya que permite obtener información útil sobre la existencia o no de retardo en la maduración del cartílago de crecimiento. Se considera atraso de la edad ósea cuando ésta se sitúa -2 DS de la edad cronológica²⁶. Sin embargo, este método presenta limitaciones. Estas se pueden resumir en las opiniones de un grupo de expertos publicadas el año 1995², quienes concluyeron lo siguiente: “La maduración del cartílago de crecimiento no es exactamente equivalente con el grado de madurez biológica de un individuo; existe gran variabilidad al determinar la edad ósea de los pacientes; no se disponen de patrones actualizados de edad ósea y no existe una estricta correlación entre la talla final y la madurez esquelética”.

Después de considerar lo anterior y antes de clasificar a un paciente como TBI aún es necesario realizar el diagnóstico diferencial con algunos síndromes o alteraciones cromosómicas que pueden estar asociados a talla baja, para lo cual hay que extremar la observación y acuciosidad clínica ya que su fenotipo no siempre es evidente. Existe consenso que en mujeres con talla baja cuya causa no es aparente, se debe realizar cariograma para descartar síndrome de Turner.

En el caso de los varones con TBI, sólo se recomienda realizar cariograma en caso de alteraciones dismórficas, retraso del desarrollo psicomotor o alteraciones en los genitales. En aquellos niños sin dismorfias es controvertida la necesidad de este examen.

Se han descrito también mutaciones en distintos genes implicados en la talla que deben tenerse presente para el diagnóstico de TBI, como el gen Short Stature Homeobox (SHOX; OMIM *312865), presente en algunas series en 1% de los casos de TBI. En este caso puede asociarse a síndrome de Leri Weil con malformación de Madelung en el antebrazo. Es importante que esta alteración, al igual que las deformidades del carpo presentes en esta anomalía, pueden ser más evidentes durante la pubertad y no estar presentes en la infancia. El aumento de masa muscular y acortamiento mesomélico es un indicador de alta sospecha.

Otros síndromes, a veces no tan evidentes, son el síndrome de Noonan (OMIM, #163950); delección del 22q11 (OMIM, # 163950); pseudohipoparatiroidismo (OMIM, # 103580), así como algunas displasias esqueléticas proporcionadas, entre otros.

Aspectos psicosociales a considerar en niños con talla baja y uso de HC

El impacto de la talla baja en el funcionamiento psicosocial del niño y adolescente ha motivado múltiples estudios con resultados muy controvertidos.

Tradicionalmente la talla baja se ha percibido como una desventaja desde el punto de vista psicosocial; sin embar-

go, los estudios que dieron origen a esta visión se realizaron entre los años 60 y 80 del siglo pasado en pacientes portadores de panhipopituitarismo²⁷, acondroplasia²⁸ y otras enfermedades^{27,29-31}; algunos tienen importantes defectos metodológicos con claros sesgos en la selección de la muestra, heterogeneidad de patologías incluidas, metodología basada habitualmente en encuestas dicotómicas que suelen inducir respuestas, ausencia de valoración de aspectos familiares y psicosociales concomitantes, así como carencia de entrevista personal.

Preguntas tales como: ¿es la talla baja una enfermedad que requiera ser tratada?³², o frases como “tratar o no tratar, ese es el dilema”^{33,34}, o “el tratamiento de la talla baja en niños sanos: aspectos éticos y endocrinología cosmética”³⁵, hechas por distintos autores, demuestran lo complejo y no resuelto del tema.

Hemos revisado la literatura existente respecto al impacto psicosocial de la talla baja idiopática en niños y adolescentes, la motivación de padres y pacientes por recibir tratamiento y los efectos del tratamiento con HC en ellos, resaltando algunos aspectos sociales y culturales actuales que inciden en esta área.

La mayoría de los estudios realizados para evaluar el impacto psicosocial de la talla baja, utilizan cuestionarios dirigidos a evaluar aspectos como apariencia física, habilidades y talentos, bienestar psicológico, relaciones con familiares y sus pares, y problemas conductuales o emocionales; otros usan escalas dicotómicas con adjetivos bipolares (ej: alerta o lento, vital o pasivo, torpe o ágil, etc) y otros, entrevistas semiestructuradas o cuestionarios de calidad de vida, perfiles de autopercepción o pruebas perceptivas, utilizando figuras y siluetas. Muchas de estas evaluaciones han sido aplicadas a padres y pacientes, en busca de aclarar el real impacto de la talla baja. En algunas de ellas se puede adivinar el interés de la industria farmacéutica en las conclusiones positivas de estos estudios.

Autopercepción e imagen corporal en el niño y adolescente con talla baja

Los estudios de Erling A y cols³⁶, al comparar la autopercepción mediante encuestas autoadministradas en niños con insuficiencia de HC, talla baja idiopática vs grupo control sano, encontraron que los con déficit de HC tenían una percepción más negativa de su apariencia corporal en relación a la muestra normal; sin embargo, los niños con TBI no presentaban esta evaluación negativa, por lo que los resultados no podrían atribuirse a la baja estatura per se, planteando que la constitución corporal con menor masa muscular y distribución centrípeta de la grasa, así como mayores experiencias de matonaje y/o rechazo, podrían explicar esta percepción negativa. Kranzer³⁷, al comparar niños que consultaron por talla baja vs aquellos con talla baja no referidos y niños normales, encontró que los niños referidos tenían significativamente mayores problemas de conducta que los no referidos,

Documento

quienes, a su vez, no se diferenciaban del grupo control; esto nuevamente demuestra que la talla en sí no es el elemento central y que otros factores estarían participando. Otros estudios concuerdan en que los niños con talla baja idiopática presentan funcionamiento psicosocial normal y que las alteraciones en esta área han sido inapropiadamente atribuidas a la estatura^{35,31,40}.

Visser-van Balen³⁸, demuestra que los padres de niños con talla baja que consultan y solicitan tratamiento, perciben a sus hijos bajos con problemas de sociabilización, de atención y problemas de internalización (ansiedad, depresión); asimismo, la mayoría de los padres demuestra preocupación por el futuro de sus hijos bajos especialmente en cuanto a encontrar trabajo y a casarse; sin embargo, la autopercepción de los adolescentes bajos de este mismo estudio, revela en cambio que ellos se perciben como más persistentes, tranquilos, diligentes y concentrados. La evaluación de estos pacientes no mostró diferencias en cuanto a inteligencia respecto de la media normal y que los problemas de internalización eran reactivos a estresores psicosociales y no a características estables de la personalidad. Los estudios de Hunt⁴¹ por otra parte, confirman que la talla en sí no es el factor determinante, sino que la satisfacción personal con la talla actual, sería lo que más se asocia con el desarrollo psicosocial.

Aspectos socioculturales y talla baja

A la estatura se le ha asignado importancia en el estatus y expectativas de trabajo, especialmente en USA, en que incluso la intención de voto ha sido relacionada con la percepción de altura de los políticos⁴². Sin embargo, si bien la primera impresión está influenciada por la estatura al momento de buscar trabajo, esta tiene poco efecto en el desempeño laboral posterior⁴³. Otros autores señalan que los adultos, respecto de la estatura, piensan que los sujetos más altos disfrutaban de ventajas sociales⁴⁴ y asignan a los bajos características negativas como ser más inseguros, sumisos e incompetentes y refieren que los altos se sienten cómodos en todas las situaciones vs los bajos que en situaciones de inicio se perciben disconformes; sin embargo, hay estudios que revelan que la autoestima no aumenta en hombres con la altura y que incluso disminuye en mujeres⁴⁵. Asimismo, se ha comunicado una relación positiva entre salario y estatura en USA, con US \$600 por cada 2,5 cm⁴⁶. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen fallas metodológicas, son realizados en poblaciones reducidas y no son extrapolables a otras culturas.

En niños y adolescentes con talla baja idiopática hay estudios que revelan que se ven a sí mismos como más altos que lo que son en realidad⁴⁷, asignan como altura promedio ideal a valores inferiores a los que asignan los altos, lo que demuestra que el juicio de altura está determinado por la estatura de quien está juzgando. Un estudio³⁸ demuestra que los niños y adolescentes que optan por tratarse por talla baja, presentan grandes expectativas respecto de la ganancia de talla con el tratamiento, sin esperar cambios en su funcionamiento psicosocial, a diferencia de sus padres que al perci-

birlos con desventajas psicosociales y dudas respecto de su desempeño futuro, esperan mejorar sus oportunidades.

Las expectativas de los padres y de los propios adolescentes, respecto de su estatura se ha visto afectada por los cambios culturales observados durante los últimos 20 años, en que la imagen corporal ha adquirido una importancia desproporcionada. Lasch⁴⁸, ha señalado que el impacto de la denominada cultura postmoderna del narcisismo, ha dado lugar a un hombre que es producto del individualismo, centrado en sí mismo, competitivo, con fuertes necesidades de aprobación y aclamación centradas en el valor del propio cuerpo. Asimismo, Gergen⁴⁹ señala que el individuo se ha visto despojado de las huellas tradicionales de la identidad (basadas en la reflexión, la intencionalidad, el reconocimiento y la coherencia de la persona a través del tiempo y los cambios corporales evolutivos), lo que lo lleva a modelar y cambiar su cuerpo en forma artificial en busca de una gratificación sin trascendencia.

Factores de riesgo y protectores de alteraciones psicosociales en niños con talla baja

Al preguntarse ¿por qué algunos niños y adolescentes con talla baja tienen un adecuado desarrollo psicosocial y otros tienen problemas?, se analizan los factores de riesgo y protectores.

Los principales factores de riesgo de alteraciones en el desarrollo psicosocial en niños con TBI, señalados por varios autores^{39,40,50,51}, son coexistencia de enfermedad y/o discapacidad, rechazo social, "bullying", culto del rejuvenecimiento, sobreprotección y falta de autonomía. Sin embargo, muchos de estos factores de riesgo psicosocial podrían tener más que ver con la valoración social negativa de la baja estatura que con las conductas específicas señaladas⁴⁰.

Los factores protectores se relacionan con elementos personales como la satisfacción individual con la estatura, el temperamento y la personalidad, factores sociales como un apoyo familiar adecuado con padres afectuosos y que se muestran satisfechos con la altura de sus hijos y con las estrategias desarrolladas por el niño para defenderse de eventos adversos. Estos factores permitirían una mejor adaptación, resiliencia, y desarrollo psicosocial⁵⁰.

La organización de la personalidad parece ser un factor central en niños y adolescentes expuestos a situaciones de riesgo. Si bien los estresores y factores de riesgo para niños con talla baja son conocidos, el ajuste psicológico es el resultado de un interjuego de factores de riesgo, protectores, y otras variables⁴⁰.

Efectos del tratamiento con HC en el funcionamiento psicosocial

Visser-van Balen⁵², en un estudio con cuestionarios y entrevista semiestructurada, comparó un grupo de adultos jóvenes con talla baja idiopática o secundaria a PEG, después

de 5 años de la suspensión del crecimiento, con un grupo no tratado, encontrando que la ganancia en talla había sido en promedio 2,3 cm y que no había diferencias en los aspectos psicosociales evaluados (circunstancias sociales, estresores relacionados a la estatura, cuestionario de funcionamiento psicosocial, de competencias y bienestar global, escala de ansiedad). En el grupo tratado, en forma inesperada, encontraron que una talla final más baja se asoció en forma significativa con mayor autopercepción de bienestar y menos rasgos de ansiedad.

Ross y cols⁵³, en un estudio controlado y doble ciego de tratamiento con HC en niños de 9 a 16 años, con talla baja idiopática, durante 4 años, encontró que al inicio del estudio no tenían alteraciones psicosociales detectables por los instrumentos utilizados, que en los primeros 2 años no habían diferencias en conducta ni en el perfil del concepto de sí mismo, pero, sin embargo, los problemas en internalización (ansiedad/depresión) y externalización (agresividad/oposición) disminuyeron a los años 3 y 4 en el grupo tratado vs el grupo placebo; no encontraron diferencias entre los grupos en competencias sociales o académicas o autoestima en ningún momento del estudio.

Los resultados de las investigaciones son coincidentes en no otorgar ventajas psicosociales comparativas a los pacientes tratados con HC por TBI, vs los que no se trataron. Esto plantea consideraciones éticas en relación al tratamiento médico, que estaría determinado más por necesidades de los padres, que por necesidades de los niños y por excesivas expectativas de logros en una talla adulta que podrían no cumplirse, lo que puede generar importantes frustraciones y favorecer la falta de integración de una imagen corporal realista respecto a la propia identidad.

Organización de la personalidad en el niño y adolescente con talla baja

Los elementos centrales a considerar en la organización de la personalidad son la adaptación y la identidad, aspectos que permiten equilibrio y estabilidad a pesar de las permanentes transformaciones a las cuales la persona se enfrenta a través del proceso evolutivo, y en su interacción con el medio. El proceso de adaptación⁵⁴ implica la incorporación de elementos externos a las imágenes de sí mismo, de la realidad y de otros, las cuales deben transformarse y acomodarse en relación a las experiencias en la realidad, permitiendo un desarrollo personal coherente.

Por otra parte, la construcción de la identidad personal es un proceso activo que nos da la posibilidad de ser reconocidos y de reconocer a otros como seres únicos, inmersos en un contexto social y cultural, con continuidad en el tiempo⁵⁵⁻⁵⁷.

Los factores estresores, externos o internos, frente a situaciones adversas tales como la valoración personal y/o social negativa de la talla baja, pueden llevar a dificultades en la organización de la personalidad en niños y adolescentes, dando lugar a percepciones poco realistas de sí mismos y a

alteraciones en los procesos de diferenciación e integración de la identidad. Si bien los estresores y factores de riesgos para niños con talla baja son conocidos, el ajuste psicológico es el resultado de un interjuego de factores de riesgos, protectores, vulnerabilidad y otras variables.

Las experiencias individuales en las respuestas de enfrentamiento inmediato pueden ser conceptualizadas en términos de: la definición de la experiencia (como un reto, una oportunidad o una amenaza), la respuesta al desafío (en términos de planificación y de adaptación frente a la resignación o la aceptación) y de la adaptación *versus* desadaptación⁵⁸.

Tratamiento con HC en pacientes con TBI

Ya en 1983 un comité de expertos apoyados por el NI-CHD enfocado a usos y abusos de HC concluyó lo siguiente "...existe la necesidad urgente de protocolos que determinen el efecto de la HC en niños con baja estatura que no poseen deficiencia de HC, comparado con un grupo control tratado con placebo, los cuales deberían ser seguidos hasta que alcanzasen su estatura final". Ya en 1987 se aprobó el uso de HC biosintética para deficiencia de HC pediátrica en dosis creciente, inicialmente 0,18 mg/kg/sem (3 días por semana), luego en 1994 de 0,30 mg/kg/sem (3 a 6 días por semana), luego en 1997 fue 0,30 mg/kg/sem (6 ó 7 días por semana). Después se han aprobado por la FDA, en base a beneficios variables pero demostrables en estatura, las siguientes indicaciones: en 1996 para ser utilizada en el síndrome de Turner y posteriormente las siguientes indicaciones pediátricas: insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi, Pequeño para la edad gestacional no recuperado, síndrome de Noonan y traumatismos craneanos. En el 2003 la FDA aprobó el uso de HC en el tratamiento de la TBI.

Desde ese momento han surgido numerosas interrogantes, no todas ellas respondidas, tales como: esta nueva indicación, ¿va a obviar el estudio de un niño con talla baja; ¿podría abrir una puerta a usos inapropiados? y también sobre los aspectos éticos involucrados en torno a la estatura necesaria para indicar el tratamiento. En definitiva surge la duda razonable sobre la validez de tratar a pacientes cuya baja estatura no está relacionada con una enfermedad definida, especialmente en los casos asociados a talla baja familiar. Por ello su uso en TBI aún no es universal y se continúa el estudio de riesgos y beneficios asociados a la terapia.

Argumentos utilizados para indicar el tratamiento de la baja estatura

Independiente de la causa de la talla baja se arguye que esta presentaría en la niñez desventajas potenciales en el área psicológica como burlas, "bullying", exclusión, pérdida de independencia y sobreprotección, todas las cuales son situaciones que, de existir, carecen de una repercusión psicológica real como se ha señalado en el capítulo de aspectos psicológicos en este documento. Se ha llegado a mencionar que en la vida adulta los sujetos bajos presentan aislamiento

Documento

social, disminución en tasas de matrimonios, percepción de baja competencia, límites de estatura para ciertos trabajos, impacto en tareas diarias y de seguridad en automóviles, todo lo cual sólo tiene bases anecdóticas y no se sustenta en evidencia científica.

¿Por qué razón los pacientes con TBI podrían ser candidatos a terapia con GH?

La magnitud de la deficiencia de crecimiento en ellos suele ser equivalente a la de otros desordenes de crecimiento sin deficiencia de HC, como síndrome de Turner o PEG no recuperado, en los cuales la indicación del tratamiento es más universalmente aceptada.

Sin tratamiento estos niños no alcanzan la estatura que genéticamente les corresponde (talla diana). Los pacientes con TBI asociado a talla baja familiar terminan con pérdida de talla final con respecto a su talla diana de > 2 cm en varones y > 1 cm en mujeres afectadas. En TBI asociado a maduración tardía la pérdida es aún mayor, siendo en promedio 8,1 cm en varones y 6,9 cm en mujeres.

Ha sido bien demostrado que la respuesta al tratamiento con HC en niños con TBI es similar a la de otras causas de baja estatura con gravedad similar y que esta respuesta es clínicamente significativa. El hecho de no identificar una etiología no debiera justificar exclusión del tratamiento.

Como se ha señalado, algunos pacientes con TBI corresponden a cierto tipo de deficiencias del eje HC-IGF-1 no detectadas con los actuales exámenes disponibles, pero que se pueden beneficiar con el tratamiento.

Resultados del tratamiento con HC en Talla Baja Idiopática

Las investigaciones realizadas para probar la eficacia de HC en TBI tienen larga data y se inician entre los años 1964 a 1971. Varios protocolos han demostrado su efectividad en TBI para mejorar estatura adulta. El aumento de velocidad de crecimiento y estatura final es influenciado por la dosis (se han utilizado entre 0,17- 0,47 mg/kg/sem)⁵⁹⁻⁶⁴ duración de la terapia, frecuencia de administración y factores moleculares individuales que modulan la absorción, metabolización y respuesta a HC. El grado y predictibilidad de respuesta para el caso individual es incierto. Dos estudios de la década de los noventa, comunicaron estaturas finales mayores que las calculadas al inicio del tratamiento y sólo un estudio reportó una mayor proporción de sujetos con estaturas finales mayores que la talla diana³². Otro, más reciente, en 80 niños con TBI, no deficientes, tratados con HC mostró un incremento de la estatura calculada vs la final de $5,0 \pm 5,1$ cm en varones y $5,9 \pm 5,2$ cm en mujeres, aunque muy pocos sujetos alcanzaron su estatura diana⁶⁵. Es importante recordar que en estudios no controlados como estos, la ganancia estatural atribuida a HC puede estar sobreestimada ya que la mayoría de los niños no tratados con TBI puede mostrar un aumento espontáneo de crecimiento en el curso de los años. Un meta

análisis de estudios controlados y no controlados sugiere un promedio de ganancia de ≈ 1 cm por año de terapia con HC⁵⁹.

Un estudio importante, el único con un grupo control tratado con placebo por una duración promedio de 4,4 años, a pesar de administrar una dosis baja y una frecuencia menor de HC (0,22 mg/kg/semana 3 veces/semana) demostró un aumento promedio de la estatura final de $3,7 \pm 1,2$ cm equivalente a 0,5 DS⁶⁶. Otro estudio, más reciente, utilizando distintas dosis de HC, observó mayor respuesta con dosis mayores (0,24 vs 0,37 mg/kg/semana) con mejoría en la estatura adulta sobre la calculada al inicio de la terapia que fue desde 5,4 a 7,2 cm, dependiendo de la dosis; este estudio sirvió como base para que la Food and Drug Administration (FDA) en EE.UU. en el 2003 aprobara el uso de rhHC en el tratamiento de la TBI. Los autores, en forma arbitraria, proponen tratar sólo individuos con estatura menor a $-2,25$ DS bajo el promedio para edad y sexo o con predicción estatural menor a 150 cm en mujeres y 160 cm en varones.

En una investigación controlada, realizada en Suecia⁶³ se compara un grupo control histórico con 2 grupos de talla baja idiopática en que se administra HC en diferentes dosis: 33 vs 67 microgr/k/día (equivalente a 0,23 y 0,47 mg/k/sem); después de un promedio de $5,9 \pm 1,1$ años se observó una ganancia en estatura final en los controles de $0,2 \pm 0,7$ DS, vs los tratados que ganaron $1,3 \pm 0,7$ DS (≈ 8 cm) con una diferencia entre las dos dosis de 0,3 DS a favor de la dosis mayor.

Podemos concluir que existen suficientes evidencias de la utilidad de HC para aumentar la talla adulta en niños con TBI, semejante a lo observado en otras condiciones que afectan el crecimiento, pero con amplia variabilidad en la respuesta.

Aún así, su uso en esta situación permanece siendo controvertido. Existe debate sobre la necesidad de tratar niños con padres bajos, cuya velocidad de crecimiento es normal; o niños cuyo pronóstico de talla está sobre la estatura señalada. Asimismo, se debe aclarar si el objetivo del tratamiento con HC es lograr una estatura adulta normal o la máxima alcanzable. A su vez, el umbral para definir candidatos a terapia es bastante aleatorio y las dosis recomendadas son variables.

Potenciales dificultades de la terapia con rhHC

Un tratamiento a largo plazo con administración parenteral diaria puede tener dificultad para lograr una buena adherencia. Un tratamiento breve de HC o una terapia interrumpida por mala adherencia no son efectivos. La falta de factores pronósticos claros de respuesta a la terapia y la variabilidad individual en la respuesta requieren de reevaluación costo-beneficio periódica. Por ello la decisión de tratamiento y la mantención del mismo debe ser individualizada.

Sugerencias de vigilancia y seguimiento a pacientes con TBI en terapia con rhHC

Existe consenso en que la evaluación de seguridad en estos pacientes no es diferente a las de otros pacientes en terapia con HC⁶⁵. Se recomienda:

Evaluación clínica cada 3-6 meses para determinar estatura y velocidad de crecimiento; se considera una buena respuesta cuando en el primer año de tratamiento encontramos un delta de talla de 0,3-0,5 DS, aumento de velocidad de crecimiento > 3 cm/año respecto a la previa al tratamiento o $>$ de $+ 1$ DS⁴. Si esto no se cumple en el primer año de tratamiento se considera al individuo con TBI como no respondedor y habría que reevaluar la indicación de tratamiento.

Realizar monitorización semestral o al menos anual de IGF-1, IGFBP-3, T4 libre, TSH, glicemia e HbA1C; Monitorizar y ajustar dosis de HC de acuerdo a los valores de IGF-1, procurando que estén en rangos normales. Disminuir dosis, y ajustar dieta según los valores de glicemia, más aún en presencia de antecedentes familiares de Diabetes tipo 2. Es importante recordar que la HC induce resistencia a insulina por su efecto gluconeogénico, a pesar de lo cual su efecto final en la composición corporal es beneficioso al disminuir la masa grasa.

Es habitual encontrar niveles de insulina mayores a los previos al comenzar el tratamiento, debido a esta resistencia fisiológica a la misma, facilitada por la HC, pero si el paciente tiene una adecuada capacidad secretora de las células beta no debiera significar riesgo y no necesitaría controlar sistemáticamente los niveles de insulina, aunque sí los de glicemia.

Controlar la edad ósea para efectos comparativos y predicción de talla con frecuencia de acuerdo a la necesidad.

Manejo de riesgos farmacológicos con el uso de rhHC

Resulta importante establecer un programa adecuado de información y educación para el paciente y su familia; que incluya farmacovigilancia y cumplimiento de las indicaciones médicas.

Indicar y monitorear cuidadosamente cuando existen condiciones preexistentes como: escoliosis; lesiones de piel, tumores, hipotiroidismo, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión intracraneana, otitis media u otros desordenes auditivos y antecedentes de epifisiolisis de cadera, entre otros.

Factores que pueden afectar la respuesta

Desgraciadamente no existen factores predictivos de la respuesta a corto plazo. A largo plazo los mayores beneficios se relacionan con la dosis, duración del tratamiento y estatura media parental.

Impacto de la HC sobre el hueso

Estudios realizados en la década pasada en niños con retraso constitucional del crecimiento (RCC) comparados con otros con talla baja familiar sin tratamiento, mostraron que adultos con historia de RCC presentaban osteopenia, medida por DMO radial y de columna⁶⁶, planteando que el tiempo en que ocurre la pubertad es un factor determinante en la mine-

ralización ósea en la etapa adulta.

Un estudio español realizado por Moreira-Andres y cols⁶⁷ también comparó niños con RCC con un grupo con talla baja familiar, encontrando que la mineralización ósea de columna lumbar, medida por densitómetro DEXA, tanto al analizar por edad cronológica como al corregir por edad ósea era significativamente menor en los RCC, diferencia que se manifestó en ambos sexos. Ellos plantean que los pacientes con RCC tendrían una predisposición inherente a presentar osteopenia que se manifestaría incluso antes del inicio puberal.

El efecto del tratamiento con HC en la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar en niños con RCC (talla ≤ -2 DS, y valores normales de IGF-1 e IGFBP-3 y HC), ha sido estudiado. La DMO previa al inicio de tratamiento con HC es significativamente menor en RCC vs el grupo control de talla normal; con el tratamiento la DMO lumbar aumenta significativamente durante el primer año alcanzando los valores normales al año de tratamiento y aumentando posteriormente a ritmo normal.

Estos antecedentes son válidos en los casos de TBI asociada a retardo constitucional del crecimiento, sin embargo no se ha demostrado lo mismo en la TBI sin esta asociación. Estudios con tratamientos a corto plazo no demuestran estos efectos en mejoría de DMO lumbar. Otros autores han descrito aumento transitorio de fosfatasas alcalinas óseas con el inicio de tratamiento HC en adultos. Estudios de seguimiento hasta la edad adulta en pacientes con talla baja idiopática, sin déficit hormonal, tratados con HC, demuestran que al suspender el tratamiento entre los 16 y 21 años, la DMO de columna lumbar no difiere de la de grupos controles sanos ni de los pacientes con TBI que no recibieron tratamiento.

Efectos secundarios de la HC

La HC hipofisiaria humana durante 25 años se consideró segura hasta que en 1985 se comprobó que fue agente de transmisión de la encefalopatía esponjiforme mortal (Creutzfeldt Jacob)^{68,69}. Afortunadamente este riesgo no existe con la HC derivada de ADN recombinante (rhHC), cuya amplia experiencia durante más de 30 años ha sido alentadora⁷⁰⁻⁷⁴. Han surgido preocupaciones sobre las complicaciones latentes que claramente requieren seguimiento y valoración. Éstos seguimientos han sido facilitados por las bases de datos establecidas por los fabricantes de HC, en particular Genentech (NCGS) y Pharmacia (KIGS)^{71,75,76}.

Los efectos adversos más comunes reportados en KIGS y otros registros con más de 40.000 pacientes enrolados como NCGS, que representan en conjunto más de 119.000 años/tratamiento, en general corresponden sólo a coincidencias temporales, como infección respiratoria alta (n: 1100), cefalea (n: 537), otitis media (n: 483), faringitis, infección viral, influenza, convulsiones/epilepsia (n: 274) gastroenteritis, fiebre y fracturas óseas, todos ellos con la misma prevalencia que la población normal.

Documento

Dentro de los efectos adversos cuyo origen podría relacionarse o atribuirse al uso de HG estos mismos registros señalan: cefalea: 0,7%, convulsiones: 0,34%, artralgias: 0,22%, edema: 0,02%, Osgood Schlatter: 0,02%, escoliosis: 0,05%, desplazamiento de epifisis femoral: 0,03%, todos con prevalencia similar o muy discretamente mayor a la de la población general.

Analizando en grueso lo comunicado en estas 2 grandes series (NCGS y KIGS) la HC aparece como un medicamento muy seguro.

Posibles efectos más graves del tratamiento con HC

Para analizar los posibles efectos más deletéreos del uso de HC, nos centraremos en Cáncer, Resistencia a insulina y Diabetes.

Cáncer: Hay algunas evidencias de mayor incidencia de cáncer en ciertas condiciones asociadas con aumento de HC o de IGF 1 en seres humanos. Como ejemplo clínico, los pacientes con acromegalia presentan más tumores especialmente Ca de colon; también, adultos con IGF 1 elevada presentan mayor incidencia de cáncer de próstata, colorectal y mama^{77,78}, y los individuos más altos tienen mayor incidencia de cáncer epitelial. Por otra parte, se ha demostrado que un polimorfismo en el gen de la HC con reducción de HC e IGF 1 está inversamente asociado con cáncer de colon⁸¹. Experimentos *in vitro* muestran que células tumorales de cáncer de próstata en cultivo expresan receptores de IGF-1 y se replican en respuesta a IGF-1⁸². La pregunta es entonces: ¿pueden los altos niveles de IGF-1 que acompañan las dosis más altas de HC durante un período de la vida ser responsables o aumentar el riesgo de tumores en el largo plazo? Hay acuerdo en considerar que el riesgo dependerá de la magnitud de la elevación así como del tiempo de exposición. Dado que los pacientes deficientes de HC tienen niveles bajos de IGF-1 y con el tratamiento estos se normalizan, probablemente el riesgo sea muy bajo en ellos, pero podría ser algo más alto en niños con TBI cuyos niveles de IGF-1 iniciales son normales. La evidencia epidemiológica otorga un aumento del riesgo con valores de IGF-1 sobre el tercer cuartil con una exposición acumulativa a IGF-1 en una media de 60 años. En los pacientes con TBI la exposición es mucho más breve. Por otra parte, los individuos mantienen sus percentiles de IGF-1 durante la vida, no así los niños tratados con HC cuyos niveles vuelven a lo normal al suspender el tratamiento.

Aun considerando que el aumento de IGF-1 por períodos más bien breves pudiera influir en el desarrollo de ciertos tumores malignos, con la monitorización de los niveles de IGF-1 durante el tratamiento, como actualmente se aconseja, se evitaría esta situación.

La cantidad de neoplasias de novo reportadas en KIGS, no difiere de la propia de la población general, y algunas de ellas ocurrieron en individuos portadores de síndromes genéticos con mayor propensión a tumores.

Respecto de la recurrencia de tumores del Sistema Nervioso Central en pacientes tratados con HC, se observa que

ésta no es mayor que la de no tratados, pero se describe un Riesgo Relativo de 2,2 (IC: 1,3-3,5) de desarrollar un segundo tumor sólido principalmente meningioma, en especial en sujetos que reciben irradiación craneal⁸³.

Respecto a la leucemia se ha visto que excluyendo pacientes con riesgo conocido de ella, la incidencia de la enfermedad es comparable a la de la población general⁸⁴.

Hay sólo un estudio que demuestra una mayor incidencia de cáncer en 1.848 pacientes que recibieron HC de origen pituitario durante su infancia entre 1959 y 1985⁸⁵, en el Reino Unido. Comparados con la incidencia de cáncer en la población general se observó un mayor riesgo de cáncer de colon que sólo correspondía a 2 casos (esperado: 0,25). Aún así, se recomienda aumentar la vigilancia de grandes cohortes de niños tratados con HC, y de hecho se han sugerido algunas estrategias para optimizar el uso de HC en relación al riesgo de cáncer tales como averiguar previamente la historia de cáncer familiar (ej: mutación BRCA1), considerar la duración esperada de la exposición; sopesar los beneficios para la estatura; periódicamente replantearse la ecuación riesgo/beneficio y monitorización individual de la dosis de HC para mantener concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 en niveles medios normales para la edad y sexo.

Riesgo de Diabetes o Intolerancia a la Glucosa

Otro riesgo planteado en el tratamiento con HC es la elevación de insulina y la potencial elevación ulterior de la glicemia. En un estudio de 23.333 niños tratados con HC en UK⁸⁶, 43 presentaron alteraciones del metabolismo de la glucosa, 11 con Diabetes tipo 1, 18 con Diabetes tipo 2 (DM2) y 14 con Intolerancia a la Glucosa. Se concluyó que sólo en DM2 la incidencia fue 6 veces mayor que la de la población normal y esta no mejoró al suspender la HC. Por lo tanto, se puede suponer que la HC tiene el potencial de acelerar el debut de DM2 en individuos predispuestos. Sin embargo, los casos de prediabetes o intolerancia a la glucosa mejoran al suspender la HC.

Recomendaciones del tratamiento con HC y vigilancia de los efectos adversos en TBI:

1. En lo posible no usar HC en pacientes con tumores previos. Suspender ante la evidencia de cáncer activo.
2. Suspender el tratamiento ante cefalea, vómitos o alteraciones visuales y evaluar fondo de ojo y/o imagen del SNC para descartar hipertensión endocraneana.
3. Vigilar tolerancia a la glucosa, especialmente en niños obesos o con antecedentes familiares de DM2.
4. Ajustar la dosis según los niveles de IGF-1.
5. Prestar atención a cojera o dolor de rodillas o caderas. (epifisiolisis de cadera) más frecuente de ver en crecimientos muy rápidos.
6. Vigilar la aparición de escoliosis; a pesar que HC no aumentaría su incidencia, es posible que la mayor velocidad de crecimiento acelere su aparición.

Después del total de la evidencias comentadas las recomendaciones para el uso de HC en TBI son las siguientes:

1. La HC es un buen tratamiento; en las dosis aprobadas tiene muy pocas complicaciones, pero un alto costo.
2. Su efecto sobre el crecimiento en niños sin deficiencia de HC como es TBI está bien demostrado y es de alrededor de 1 cm/año de uso, aunque con respuesta individual variable.
3. Los efectos adversos son escasos, pero potencialmente podrían aumentar a mayores dosis empleadas en las nuevas indicaciones como síndrome de Turner, PEG, insuficiencia renal y TBI.
4. Evaluación cada 3 a 6 meses para estatura y velocidad de crecimiento, monitorización semestral de IGF-1, IGFBP-3, T4 libre, TSH, glicemia, y HbA1C. En individuos con susceptibilidad familiar y/o obesidad, con mayor riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2, agregar Test de tolerancia a la Glucosa oral.
5. Controlar edad ósea para efectos comparativos y predicción de talla.
6. Los efectos adversos sobre el sistema ortopédico se pueden vigilar y detectar precozmente, lo mismo que la hipertensión endocraneana benigna.
7. A pesar que no se ha demostrado un mayor riesgo de cáncer en niños tratados con HC se recomienda vigilarlos durante el tratamiento con niveles de IGF 1 (e IGFBP 3), los cuales deben estar en nivel normal.
8. Abstenerse de promover falsas expectativas que pueden frustrar más al paciente y su familia.
3. Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, Lindgren CM, Voight BF, Perry JR, et al. 2007. A common variant of HMG2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet* 39: 1245-1250.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al, on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. 2008. 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* 93 (11): 4210-4217.
5. Price DA. 1996. Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Hormone Research* 45: 59-63.
6. Preece MA. 2000. Disorders of Growth. In: Ledingham JGG; Warrall DA; editors. *Concise Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press.
7. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. 2004. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 89: 882-883.
8. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, et al. 2003. Evaluation of failure to thrive: diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics* 112: e463.
9. Donaldson MDC, Paterson W. 1998. Abnormal growth: definition pathogenesis, and practical assessment. In: C.J.H. Kelnar, M.O. Savage, H. Stirling and P. Saenger, Editors, *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*, Chapman & Hall, London.
10. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. 1994. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 125: 29-35.
11. Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. 1992. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. *BMJ* 305: 1400-1402.
12. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. 1994. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. Comment in: *Arch Dis Child* 7: 354.
13. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, Muinck Keizer-Schrama SM de, Verkerk PH, Wit JM, et al. 2010. Developing an evidence-based guideline for the referral of short stature. *Arch Dis Child* (in press).
14. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. 2005. Consensus statement on the management of the growth hormone treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 152: 165-170.
15. Walenkamp MJE, Wit JM. 2006. Genetic disorders in the growth hormone-IGF-I axis. *Horm Res* 66: 221-230.
16. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. 1984. Growth hormone neurosecretory dysfunction, A treatable cause of short stature. *JAMA* 251: 2223-2230.
17. Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE. 1986. Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion *J Clin Endocrinol Metab* 63: 709-716.
18. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. 1997. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 131: S51-55.

Conclusiones

El uso de HC en Talla Baja Idiopática sigue siendo un tema controvertido que requiere prudencia y evaluación caso a caso para su indicación, sin crear falsas expectativas al paciente y su entorno.

Existe mucha evidencia que apoya su uso y seguridad, pero no debe ser indicado en forma indiscriminada. Uno de los principales inconvenientes que tiene este tratamiento es su alto costo económico. La evidencia científica, en este momento, sólo nos permite concluir lo que hemos señalado. No podemos aventurar juicios más definitivos hasta disponer de estudios controlados con seguimiento a largo plazo que permitan conocer la talla final y las posibles complicaciones tardías del tratamiento con HC.

El tratamiento con HC en TBI, en el futuro nos debería permitir conocer nuevos métodos diagnósticos para predecir mejor cuales son los pacientes con TBI que responderán y más se beneficiarán con este tratamiento.

Referencias

1. Ranke MB. 1996. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 45 (Suppl. 2): 64-66.
2. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. 2007. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, p. CD004440.

Documento

19. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. 1995. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med.* 333: 1093-1098.
20. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. 1996. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr J* 43: S27-32.
21. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L, et al. 2004. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 1068-1075.
22. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, Pratt, et al. 2003. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med.* 349: 1139-1147.
23. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. 2003. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 349: 2211-2222.
24. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, et al. 2005. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 4679-4687.
25. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. 2004. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 350: 570-577.
26. Greulich WW, Pyle SJ. 1959. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* (2nd ed.), Stanford University Press, California.
27. Abbott D, Rotnem D, Genel M, Cohen DJ. 1982. Cognitive and emotional functioning in hypopituitary short-statured children. *Schizophr Bull* 8: 310-319.
28. Holmes CS, Hayford JT, Thompson RG. 1982. Personality and behavior differences in group of boys with short stature. *Child Health Care* 11: 61-64.
29. Holmes CS, Karlsson JA, Thompson RG. 1985. Social and school competencies in children with short stature: longitudinal patterns. *J Dev Behav Pediatr* 6: 263-267.
30. Pollitt E, Mopney J. 1964. Studies in psychology of dwarfism. I Intelligence quotient and school achievement. *J Pediatr* 64: 415-421.
31. Money J, Pollitt E. 1966. Studies in the psychology of dwarfism. II Personality maturation and response to growth hormone treatment in pituitary dwarfs. *J Pediatr* 66: 381-390.
32. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. 1994. Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 94: 832-840.
33. Lantos J. 1994. Ethic and GH: where have we seen and where are we going? In: Stabler B, Underwood LE, editors. *Growth, stature and adaptation*. Chapel Hill: University of North Carolina.
34. Rosenbloom AL, Alves C, Cleveland WW, Eidson M, González-Mendoza LE, Pérez-Rodríguez JE, et al. 1990. Height screening in the community. The commercialization of growth. The role of the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 29 (5): 288-292.
35. Voss L, Sandberg D. 2004. The psychosocial burden of short stature: evidence against. *Eur J Endocrinol* 151 S29-33.
36. Erling A, Wiklund I, K Albertsson Wikland. 2002. Psychological functioning in boys of short stature: effects of different level of growth hormone secretion. *Acta Pediatr* 91: 966-971.
37. Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, Diamond FB Jr, Watson M. 2000. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and non-referred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 136: 96-102.
38. Visser-Van Balen H, Geenen R, Kamp G, Huisman J, Wit J, Sinnema G. 2005. Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: a questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatr* 5: 15.
39. Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. 2004. Height and social adjustment: Are extremes a cause for concern and action?. *Pediatrics* 114: 744-750.
40. Voss L. 2001. Short normal and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14: 701-711.
41. Hunt L, Hazen RA, Sandberg DE. 2000. Perceived *versus* measured height. Which is the strongest predictor of psychosocial functioning? *Horm Res* 53: 129-138.
42. Kassarian HH. 1963. Voting intentions and political perception. *J Psychol* 56: 181-213.
43. Gowin EB. 1927. *The executive and his control of men*. New York: Macmillan.
44. Martel LF, Biller HB. 1987. *Stature and stigma: The biopsychosocial development of short males*. Lexington, MA: DC Heath.
45. Hensley WE. 1963. Gender, self-esteem and height. *Percept Mot Skills* 56: 235-238.
46. Frieze JH, Olson JE, Good DC. 1990. Perceived and actual discrimination in the salaries of males and female managers. *J Appl Soc Psychol* 20: 46-67.
47. Ward CD. 1967. Own height, sex and liking in the judgement of heights of others. *J personality* 35: 381-401.
48. Lasch C. 1999. *La cultura del narcisismo*. Editorial Andrés Bello, Santiago.
49. Gergen Kenneth J. 2003. *El yo saturado*. Editorial Paidós Ibérica, Barcelona.
50. Erling A. 2004. Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems?. *Eur J Endocrinol* 151: S36-39.
51. Voss L, Mulligan J. 2000. Bullying in school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort. *Br Med J* 320: 612-613.
52. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. 2007. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr* 96: 715-719.
53. Ross J, Dandberg D, Rose S, Leschek EW, Baron J, et al. 2004. Psychosocial adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4873-4878.
54. Piaget J. 2000. *La equilibración de las estructuras cognitivas. Problema central del desarrollo*. Siglo veintiuno editores, México.
55. Sepúlveda G. 2006. *Desarrollo psicológico en la edad juvenil: Construcción de la identidad personal hacia la autonomía*. En

- Psiquiatría del adolescente, Editores Mario Valdivia, M. Isabel Condeza. Editorial Mediterraneo Ltda., Santiago.
56. Erickson E. 1971. *Identidad, Juventud y crisis*. W. W. Norton and Company, Inc. New York.
 57. Ricoeur P. 1996. *Si mismo como otro*. Siglo veintiuno España editores, SA, España.
 58. Michael R. 2006. Chapter 2: "The Promotion of Resilience in the Face of Adversity", pages 26-52. In: "Families Count: Effects on Child and Adolescent Development". Edited by Alison Clarke-Stewart & Judy Dunn. The Jacobs Foundation Series on Adolescence. Cambridge University press. USA.
 59. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. 2002. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 230-240.
 60. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche R. 1999. Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height of Children with Idiopathic Short Stature. *N Engl J Med*. 340: 502-507.
 61. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle J, Quigley ChA, Chipman J, et al. 2004. Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height in Peripubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3140-3148.
 62. Wit JM, Rekers-Mombarg L, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. 2005. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. *The Journal of Pediatrics* 146, Issue 1, Pages 45-53.
 63. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. 2008. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4342-4350.
 64. Keni J, Cohen P. 2009. Optimizing Growth Hormone Dosing in Children with Idiopathic Short Stature. *Horm Res* 71 (Suppl 1): 70-74.
 65. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. 2003 Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 143: 415-421.
 66. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, et al. 1992. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 326: 600-604.
 67. Moreira-Andrés MN, Cañizo FJ, De la Cruz FJ, Gómez-de la Cámara A, Hawkins FG. 1998. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *European Journal of Endocrinology* 139: 271-277.
 68. Fradkin JE. 1993. Creutzfeldt-Jacob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist* 3: 108-114.
 69. Buchanan CR, Preece MA, Milner RDG. 1991. Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jacob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United States. *BMJ* 302: 824-828.
 70. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. 2000. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 1035-1044.
 71. Wilton P. 1999. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In Ranke MB, Wilton P (eds). *Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Year's Experience*. Heidelberg-Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag, pp 349-364.
 72. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. 1998. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm Res* 49 (suppl 12): 41-57.
 73. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. 1996. Safety of recombinant DNA-derived growth hormone (rhGH): the National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1704-1710.
 74. Cowell CT, Dietsch S. 1995. Adverse events during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 8: 243-252.
 75. Wilton PM. 1999. *Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years Experience*. Heidelberg-Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag.
 76. Blethen SL. 1995. Complications of growth hormone therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 7: 466-471.
 77. Orme SM, McNally Richard JQ, Cartwright RA, Beltchev PE. 1998. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2730-2734.
 78. Pollak M. 2001. Insulin-like Growth Factors and Prostate Cancer. *Epidemiol Rev* 23: 1: 59-66.
 79. Shalet SM, Brennan BM, Reddingius RE. 1997. Growth Hormone Therapy and Malignancy. *Horm Res* 48 (Suppl 4): S29-32.
 80. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. 1998. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet* 9113: 1393-1396.
 81. Marchand LL, Donlon T, Seifried A, Kaaks R, Rinaldi S, Wilkens LR. 2002. Association of a Common Polymorphism in the Human GH1 Gene with Colorectal Neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 94: 454-460.
 82. Khandwala HM, Cutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend K. 2000. The Effects of Insulin-Like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth. *Endocr Rev* 21 (3): 215-244.
 83. Rutter, Meilan M, Rose Susan R. 2007. Long-Term endocrine sequelae of childhood cancer. *Current Opinion in Pediatrics* 19 (4): 480-487.
 84. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. 1997. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: Review and reanalysis. *J Pediatr* 131: Issue 1, Supplement: 32-36.
 85. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. 2002. Risk of Cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959 a 1985 a cohort study. *Lancet* 27; 360: 273-277.
 86. Demiroglu H, Özcebe O, Barista I, Dündar S, Eldem B. 2000. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355: 610-613.