

Tratamiento con Hormona de Crecimiento en pacientes con déficit de hormona de crecimiento, talla baja idiopática, mutación gen SHOX, pequeños para edad gestacional y síndrome de Turner

Growth Hormone treatment in children with Growth Hormone deficiency, idiopathic short stature, SHOX gene mutation, small for gestational age and Turner syndrome

Mariana Griffero González^a, Diego González Navarrete^b, Francisco Tolosa Navarro^c, Patricia López Cuevas^d, Fernando Rodríguez Convertino^d, Rossana Román Reyes^d

^aEndocrinología Infantil, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bEstudiante de Medicina, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

^cFarmacia Clínica, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^dInstituto de Investigaciones Materno Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Recibido: 7 de septiembre de 2023; Aceptado: 18 de enero de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El uso de GH mejora la estatura en múltiples patologías, con diferente efectividad según el diagnóstico, edad de inicio, dosis utilizada y adherencia. En Chile no existen series reportadas sobre el uso de GH en hospitales públicos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio muestra el efecto de GH en pacientes pediátricos atendidos en el sistema público de salud, con talla baja secundaria a diversas patologías, con las dificultades de la realidad local (inicio tardío de tratamiento y problemas de adherencia por costo económico) por un periodo de 10 años. Se observó que los pacientes con DHC, TBI, mutación SHOX y PEG mejoraron significativamente su talla, sin eventos adversos severos asociados

Resumen

La hormona de crecimiento (GH) es efectiva para mejorar la estatura en varias condiciones. **Objetivo:** describir la evolución de un grupo de niños que recibieron GH en un centro terciario entre 2012-2022. **Pacientes y Método:** estudio descriptivo, retrospectivo. Se analizó el impacto en la talla después del uso de GH con puntaje Z según etiología, edad de inicio y edad ósea. Se incluyeron pacientes menores de 15 años al inicio del tratamiento y que recibieron GH por al menos 12 meses, con diagnósticos de déficit de GH (DHC), talla baja idiopática (TBI), pequeños para edad gestacional (PEG), Haploinsuficiencia SHOX (SHOX) y síndrome Turner (ST). La estatura se expresó como puntaje Z para edad y sexo, según curvas NCHS. **Resultados:** 145 niños recibieron GH. Se excluyeron

Palabras clave:

Hormona del Crecimiento;
Talla Baja Idiopática;
Proteína SHOX;
Recién Nacido
Pequeño para la Edad Gestacional;
Síndrome de Turner

60 pacientes por administración irregular, datos incompletos, menos de 12 meses de GH, cambio de hospital, y comorbilidades asociadas. Se analizaron 73 pacientes, 23 DHC, 15 TBI, 20 PEG, 9 pacientes SHOX y 6 ST. Se observó una mejoría significativa en la estatura (puntaje Z para edad y sexo) en los pacientes PEG (ganancia de $1,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$), DHC ($1,1 \pm 1,0$; $p < 0,001$), TBI ($1,1 \pm 0,8$; $p < 0,001$) y SHOX ($0,8 \pm 0,7$; $p = 0,007$). En ST se observó una mejoría no estadísticamente significativa ($0,7 \pm 0,8$; $p = 0,085$). En DHC, el inicio antes de los 3 años mostró una ganancia de $1,9 \pm 1,1$ vs. $0,7 \pm 0,6$ ($p = 0,083$) y en TBI el inicio con edad ósea menor a 9 años la aumentó en $1,7 \pm 0,5$ vs. $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Eventos adversos: 27/73 (37%) cefalea, 18/73 (24%) dolor en extremidades inferiores, 1/73 (1,5%) mareos, 1/73 (1,5%) escoliosis, 1/73 (1,5%) epifisiolisis y 1/73 (1,5%) recidiva craneofaringioma. **Conclusiones:** Los niños con DHC, TBI, mutación SHOX y PEG mejoraron significativamente su estatura, destacando en DHC y TBI la importancia del tratamiento precoz. El tratamiento fue bien tolerado en los 5 grupos analizados.

Abstract

Growth hormone (GH) is effective in improving height in several conditions. **Objective:** To describe the evolution of a group of children who received GH in a tertiary center between 2012-2022. **Patients and Method:** Descriptive, retrospective study. We analyzed the impact on height after GH use with Z-score according to etiology, age at onset and bone age. Patients under 15 years old at baseline and receiving GH for at least 12 months, with diagnoses of GH deficiency (GHD), idiopathic short stature (ISS), small for gestational age (SGA), SHOX Haploinsufficiency (SHOX) and Turner syndrome (TS) were included. Height was expressed as Z-score for age and sex, according to NCHS curves. **Results:** 145 children received GH. Sixty patients were excluded due to irregular administration, incomplete data, less than 12 months of GH, change of hospital, and associated comorbidities. Seventy-three patients were analyzed, 23 GHD, 15 ISS, 20 SGA, 9 SHOX and 6 TS patients. Significant improvement in height (Z-score for age and sex) was observed in SGA (1.4 ± 0.8 gain; $p < 0.001$), GHD (1.1 ± 1.0 ; $p < 0.001$), ISS (1.1 ± 0.8 ; $p < 0.001$) and SHOX (0.8 ± 0.7 ; $p = 0.007$) patients. In TS, a non-statistically significant improvement was observed (0.7 ± 0.8 ; $p = 0.085$). In GHD, onset before 3 years showed a gain of 1.9 ± 1.1 , vs 0.7 ± 0.6 ($p = 0.083$) and in ISS onset with bone age less than 9 years increased it by 1.7 ± 0.5 vs 0.5 ± 0.5 ($p < 0.001$). Adverse events: 27/73 (37%) headache, 18/73 (24%) lower extremity pain, 1/73 (1.5%) dizziness, 1/73 (1.5%) scoliosis, 1/73 (1.5%) epiphysiolysis and 1/73 (1.5%) craniopharyngioma recurrence. **Conclusions:** Children with GHD, ISS, SHOX mutation and SGA significantly improved their height, highlighting in GHD and ISS the importance of early treatment. Treatment was well tolerated in the 5 groups analyzed.

Keywords:

Growth Hormone;
Idiopathic Short
Stature;
SHOX Protein;
Small for Gestational
Age;
Turner Syndrome

Introducción

La regulación del crecimiento requiere una compleja interacción entre múltiples factores, destacando entre ellos el eje somatotropo, las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales y el estado nutricional. La hormona de crecimiento es producida en la hipófisis y actúa en múltiples líneas celulares, tejidos y órganos, destacando su rol en la producción hepática de factores de crecimiento, principalmente IGF-1, el cual estimula la osificación endocondral de los huesos largos permitiendo el crecimiento lineal¹.

La talla baja durante la infancia es un motivo de consulta frecuente y puede deberse a alteraciones en el estado nutricional, enfermedades sistémicas, medicamentos, déficits hormonales y enfermedades genéticas². Con el avance de la tecnología en los últimos años cada vez se describen más genes involucrados en la regulación de los distintos procesos intracelulares y

del cartílago de crecimiento². La talla baja severa puede generar impacto en la calidad de vida y en el desarrollo psicosocial, el cual puede prevenirse o atenuarse en casos seleccionados con una terapia oportuna con hormona de crecimiento³.

La hormona de crecimiento es una terapia de alto costo, efectiva para mejorar la estatura en varias patologías. En sus inicios, su uso se encontraba limitado al tratamiento de pacientes con déficit de hormona de crecimiento y la única fuente disponible era la recolección a través de purificación de glándulas hipofisarias humanas. La introducción de la hormona de crecimiento recombinante en 1985 permitió ampliar la disponibilidad y disminuir los riesgos asociados, aumentando los estudios clínicos sobre el uso de hormona de crecimiento en patologías sin déficit de hormona de crecimiento⁴. En algunos de estos trastornos se ha probado su eficacia y actualmente el tratamiento cuenta con la aprobación de diferentes entidades regulato-

rias, destacado los pacientes con talla baja secundaria a enfermedad renal crónica, los pequeños para edad gestacional sin crecimiento compensatorio, síndrome de Turner y Haploinsuficiencia del gen SHOX (4). En Chile, la talla final en niñas con síndrome de Turner sin tratamiento corresponde a $138,2 \pm 7 \text{ cm}^5$. En publicaciones internacionales se ha demostrado que un tratamiento oportuno y prolongado puede mejorar la estatura en la mayoría de los casos, con una ganancia variable entre 5-15 cm^6 .

En cuanto a los eventos adversos asociados a la terapia con GH, estos se relacionan con su efecto directo en el crecimiento, su acción anti-insulina y su actividad celular proliferativa, sin embargo, los estudios han demostrado un perfil de seguridad que permite su uso desde edades tempranas de la vida con una adecuada supervisión^{4,7}.

El acceso al tratamiento con GH es limitado por su alto costo. En Chile sólo se cuenta con cobertura económica para un número limitado de pacientes que la requieren, existiendo un programa del Ministerio de Salud iniciado el año 2007 que asegura el tratamiento en pacientes pediátricos con déficit de GH. Además, los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa 4 y 5, menores de 15 años, al ser parte de las garantías explícitas en salud (GES), tienen cobertura para el tratamiento con GH cuando se asocia a compromiso de estatura⁸.

El objetivo del presente estudio fue describir la evolución de la estatura en un grupo de niños con diversas patologías, que recibieron tratamiento con GH en un hospital público, entre los años 2012-2022.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo, retrospectivo por revisión de registros clínicos, previa aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central y de la Universidad de Chile.

Para el reclutamiento de los pacientes que recibieron GH, se revisó la base de datos de pacientes evaluados en el policlínico de Endocrinología infantil entre los años 2010 y 2022, los registros de farmacia clínica, asistente social y el laboratorio de biología molecular.

Se incluyeron aquellos pacientes menores de 15 años al momento de iniciar tratamiento y que recibieron GH por al menos 12 meses. Se excluyeron a pacientes con adherencia irregular (menos del 70% del tiempo recibiendo GH al año), comorbilidades que impidían analizar los datos, seguimiento en otro centro y ausencia de registros clínicos completos al inicio de tratamiento.

La estatura se expresó como puntaje Z (Z) para la edad y sexo, basados en las curvas NCHS⁹. Para el análisis se utilizó una base de datos anonimizada y se

calculó el cambio de estatura en puntaje Z entre la talla previo al inicio de tratamiento y la talla al último control con GH. Además, en aquellos pacientes cuyo dato estuviera disponible se analizó su talla final. Para el análisis estadístico se utilizó el software GraphPad Prism 9.

Resultados

Se identificaron 145 niños que recibieron GH entre los años 2010 y 2022. Se excluyeron 60 pacientes por administración irregular por motivos económicos y/o mala adherencia ($n = 26$), datos de inicio de tratamiento no disponibles ($n = 9$), menos de 12 meses de GH ($n = 12$), seguimiento en otro centro ($n = 10$) y comorbilidades asociadas que impidieron interpretar los resultados ($n = 3$).

Se analizaron 73 pacientes: 23 déficit de GH (DHC), 15 talla baja idiopática (TBI), 20 pequeños para edad gestacional (PEG), 9 Haploinsuficiencia de gen SHOX (SHOX) y 6 síndrome Turner (ST). Otras indicaciones fueron síndrome de Prader-Willi ($n = 3$), síndrome de Noonan ($n = 3$), síndrome Silver-Russell ($n = 2$), pubertad precoz central ($n = 2$), osteogénesis imperfecta ($n = 1$) y condrodisplasia metafisaria de Schmid ($n = 1$). Estos no fueron incluidos en el análisis por su baja frecuencia.

En cuanto a los 73 pacientes incluidos, presentaban una media de edad previo inicio de GH de $7,8 \pm 3,8$ años, 34 eran de sexo femenino y el 72% ($n = 53$) se encontraban prepuberales (tabla 1).

Al evaluar la respuesta a GH en los 5 grupos analizados se observó una mejoría significativa en la estatura en los pacientes PEG (ganancia de puntaje Z de $1,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$), DHC ($1,1 \pm 1,0$; $p < 0,001$), TBI ($1,1 \pm 0,8$; $p < 0,001$) y SHOX ($0,8 \pm 0,7$; $p = 0,007$). En el grupo de pacientes con ST se observó una mejoría no estadísticamente significativa ($0,7 \pm 0,8$; $p = 0,085$) (figura 1).

Dentro del grupo con DHC, no se observó una diferencia significativa en la ganancia de estatura entre aquellos con déficit múltiple de hormonas hipofisarias ($Z 1,1 \pm 1,0$) y el grupo con déficit aislado de GH ($Z 0,9 \pm 1,0$; $p = 0,578$). Además, al analizar la respuesta tras 1 año de tratamiento ambos grupos mostraron la misma ganancia de estatura ($Z 0,6 \pm 0,7$ y $0,6 \pm 0,5$ respectivamente). Finalmente, al evaluar la diferencia entre aquellos que recibieron tratamiento por un mayor periodo de tiempo, iniciando la administración antes de los 3 años, éstos mostraron una tendencia a presentar mayor ganancia de estatura en puntaje Z de $1,9 \pm 1,1$, recibiendo tratamiento por un periodo de $7,8 \pm 2,8$ años en comparación con aquellos que iniciaron con más de 3 años, que presentaron una ganancia de

Tabla 1. Características de pacientes analizados

	DHC (n = 23)	PEG (n = 20)	TBI (n = 15)	SHOX (n = 9)	ST (n = 6)
Edad cronológica (media y DE)	7,7 ± 4,5	7,1 ± 3,7	9,8 ± 2,9	7,0 ± 3	7,1 ± 3,6
Menos de 5 años	8 (35%)	9 (45%)	1 (7%)	2 (22%)	1 (17%)
5-9 años	6 (26%)	7 (35%)	5 (33%)	5 (56%)	3 (50%)
10-15 años	9 (39%)	4 (20%)	9 (60%)	2 (22%)	2 (33%)
Género (F/M)	12/11	9/11	3/12	4/5	6/0
Estadio puberal					
Tanner I	18	15	7	7	6
Tanner II	2	4	2	0	0
Tanner III	2	0	6	1	0
Tanner IV	0	1	0	1	0
Tanner V	1	0	0	0	0
Estatura inicial (Puntaje Z ± DE)	-2,5 ± 0,9	-2,9 ± 0,7	-2,8 ± 0,6	-2,4 ± 0,8	-2,8 ± 0,7
Estatura al último control con GH (Puntaje Z ± DE)	-1,4 ± 1,1	-1,5 ± 0,7	-1,7 ± 0,7	-1,6 ± 1,0	-2,1 ± 0,8
Tiempo de tratamiento (años)	5,5 ± 2,7	4,6 ± 3,1	3,8 ± 2,4	4,1 ± 2,3	3,2 ± 2

Se muestra la edad cronológica, el género y el estadio puberal previo inicio de tratamiento con GH, la estatura inicial y al último control, además del tiempo de tratamiento. F: femenino, M: masculino, GH: hormona de crecimiento, DHC: déficit hormona crecimiento, PEG: pequeño para edad gestacional, TBI: talla baja idiopática, SHOX: Haploinsuficiencia gen SHOX, ST: síndrome Turner. DE: desviación estándar.

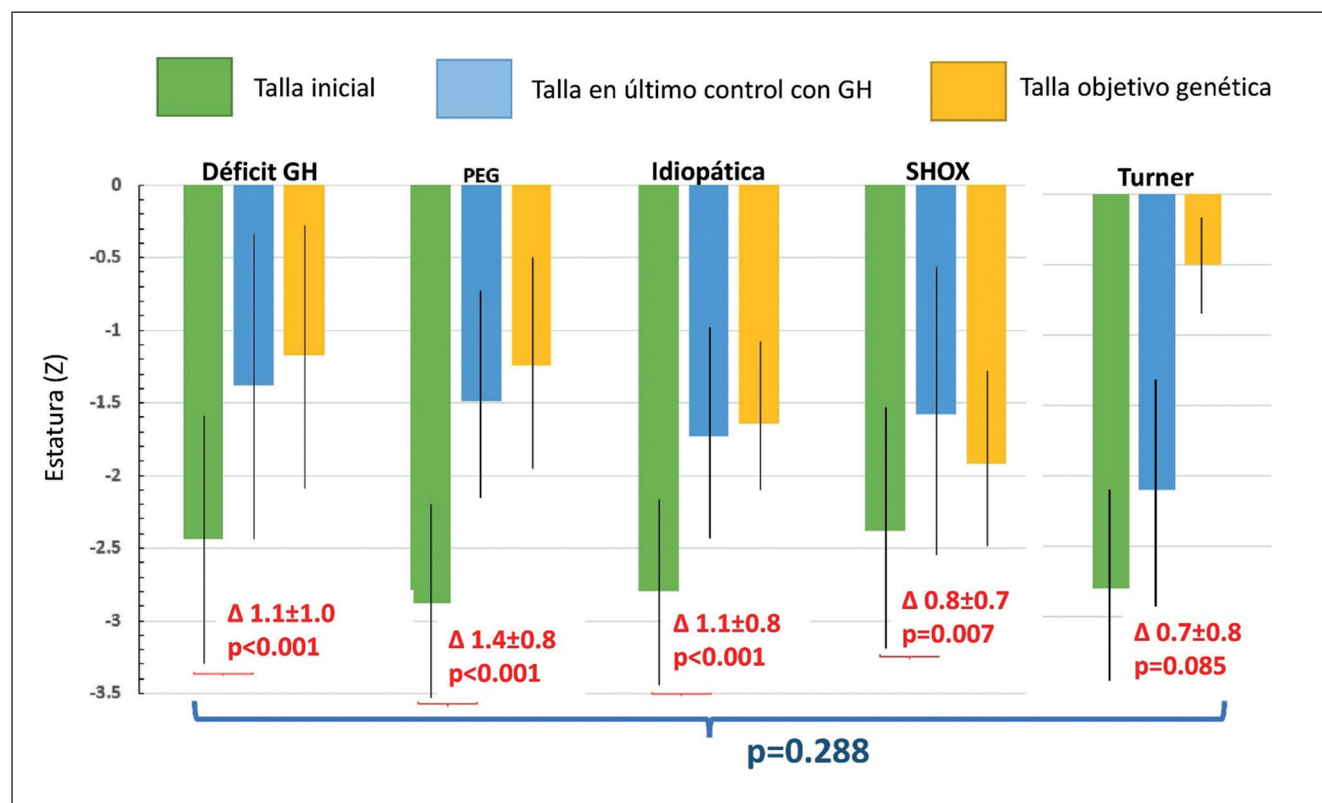


Figura 1. Comparación de Z de Talla previo inicio de tratamiento, al último control con GH y Talla parental. Al evaluar la respuesta a GH en los 5 grupos analizados se observó una mejoría significativa en la estatura en los pacientes PEG (ganancia de puntaje Z de $1,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$), DHC ($1,1 \pm 1,0$; $p < 0,001$), TBI ($1,1 \pm 0,8$; $p < 0,001$) y SHOX ($0,8 \pm 0,7$; $p = 0,007$). En el grupo de pacientes con ST se observó una mejoría no estadísticamente significativa ($0,7 \pm 0,8$; $p = 0,085$).

Z $0,7 \pm 0,6$, tras $5,3 \pm 2,6$ años de terapia ($p = 0,083$) (figura 2).

Dentro del grupo con talla baja idiopática, aquellos que iniciaron tratamiento con edad ósea menor a 9 años tuvieron una mejor respuesta, con una ganancia de puntaje Z de $1,7 \pm 0,5$, en comparación al grupo con edad ósea mayor a 9 años, con un aumento de estatura de Z $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), la cual se mantiene al evaluar la respuesta al primer año de tratamiento con una ganancia de puntaje Z de $0,9 \pm 0,3$ en aquellos pacientes

que iniciaron tratamiento antes de los 9 años y $0,4 \pm 0,4$ en los mayores de 9 años ($p = 0,035$) (figura 3).

En cuanto a la evaluación de talla cercana a la final, se logró analizar a 2 grupos, el primero consistió en 8 pacientes con DHC, que recibieron una media de tratamiento de $4,5 \pm 3$ años y lograron una ganancia de estatura de puntaje Z de $1,0 \pm 1,0$ ($p = 0,03$). El segundo incluyó a 7 pacientes PEG, que recibieron una media de tratamiento de $6,2 \pm 3,1$ años y lograron una mejoría en la talla de puntaje Z de $0,7 \pm 0,9$ ($p = 0,069$) (figura 4).

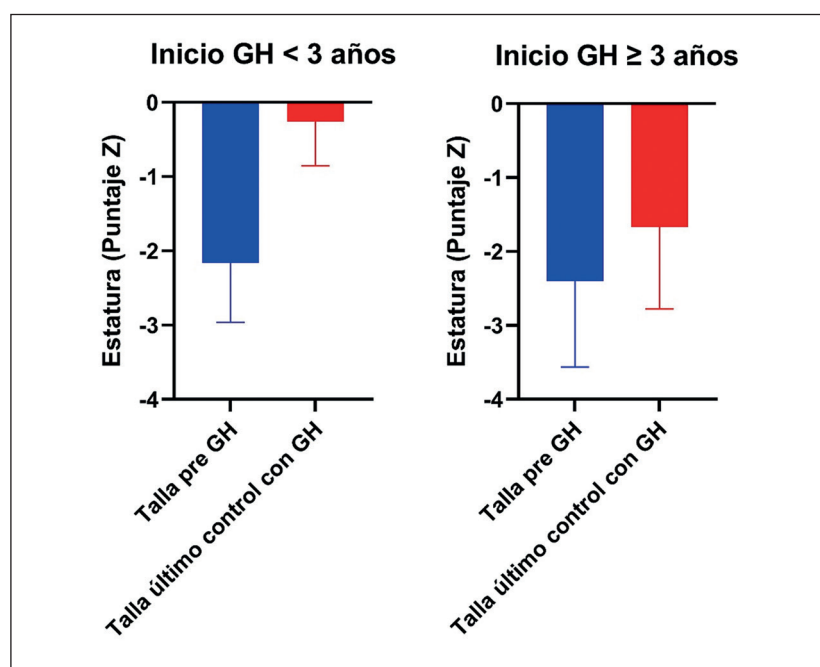


Figura 2. Cambio de estatura (puntaje Z) previo inicio de GH y al último control con GH, en el grupo con DHC que inició tratamiento antes y después de los 3 años de edad. Aquellos que iniciaron la administración antes de los 3 años, mostraron una tendencia a presentar mayor ganancia de estatura en puntaje Z de $1,9 \pm 1,1$, recibiendo tratamiento por un periodo de $7,8 \pm 2,8$ años vs. aquellos que iniciaron con más de 3 años, que presentaron una ganancia de $0,7 \pm 0,6$, tras $5,3 \pm 2,6$ años ($p = 0,083$).

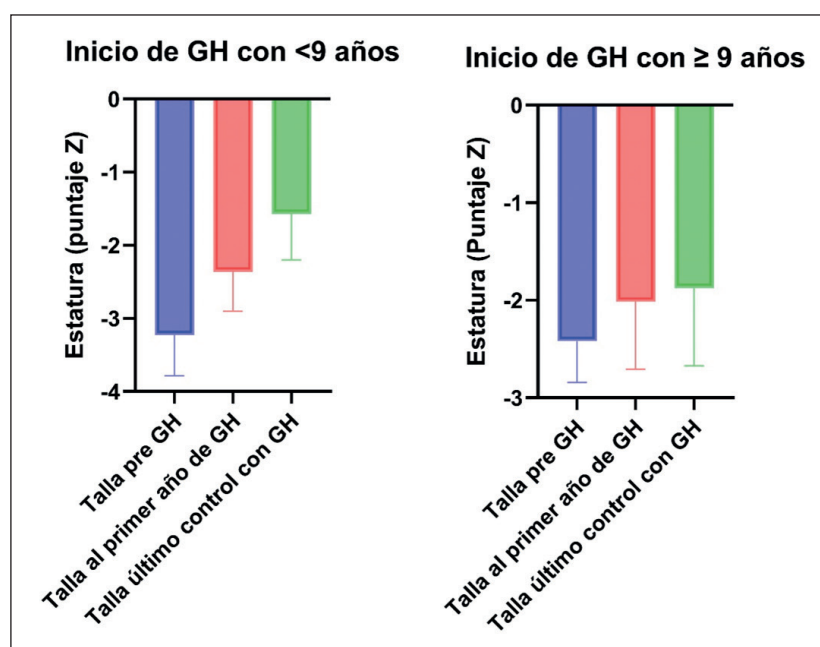


Figura 3. Cambio de estatura (puntaje Z) en pacientes con TBI, previo inicio de GH, al año de tratamiento y al último control con GH, según edad ósea previo inicio de tratamiento. Aquellos que iniciaron tratamiento con edad ósea menor a 9 años tuvieron una mejor respuesta, con una ganancia de puntaje Z de $1,7 \pm 0,5$, en comparación al grupo con edad ósea mayor a 9 años, con un aumento de estatura de $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), la cual se mantiene al evaluar la respuesta al primer año de tratamiento con una ganancia de puntaje Z de $0,9 \pm 0,3$ en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 9 años y $0,4 \pm 0,4$ en los mayores de 9 años ($p = 0,035$).

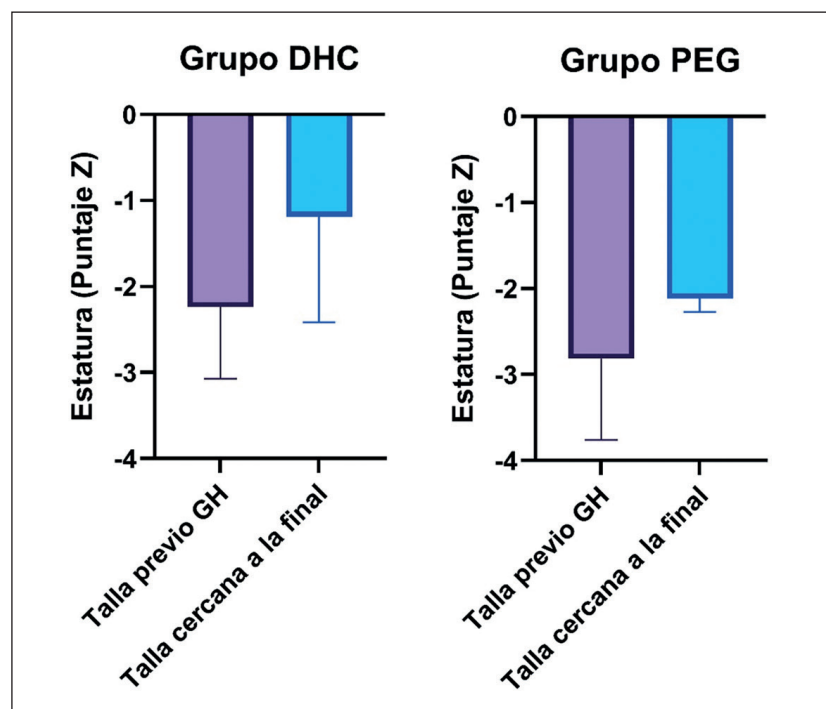


Figura 4. Cambio de estatura (Puntaje Z) previo inicio de GH y con talla cercana a la final, en el grupo con DHC y PEG. Los pacientes con DHC, que recibieron una media de tratamiento de $4,5 \pm 3$ años, lograron una ganancia de estatura de puntaje Z de $1,0 \pm 1,0$ ($p = 0,03$). Los pacientes PEG, que recibieron una media de tratamiento de $6,2 \pm 3,1$ años, lograron una mejoría en la talla de puntaje Z de $0,7 \pm 0,9$ ($p = 0,069$).

Los eventos adversos registrados fueron en general leves. Se registró cefalea en 27/73 (37%), dolores inespecíficos en extremidades inferiores en 18/73 (24%) y sólo 1 paciente reportó mareos. Otros eventos adversos reportados fueron 1/73 (1,5%) escoliosis, 1/73 (1,5%) epifisiolisis y 1/73 (1,5%) una recidiva tumoral de craneofaringioma. Este paciente tenía antecedente de 3 recidivas previo al inicio de GH y tras 5 meses del inicio de tratamiento presenta nueva recaída, recibiendo radioterapia y suspendiendo transitoriamente la administración de GH. Por su buena evolución, tras 4 meses de finalizar el manejo oncológico a 1 año desde el diagnóstico de la recidiva tumoral, reinicia GH por 5 años sin nuevas complicaciones.

Discusión

Esta serie muestra una mejoría significativa en la talla de la mayoría de los pacientes analizados que recibieron tratamiento con GH, reflejando la realidad local y mostrando resultados similares a los descritos previamente en la literatura, considerando estudios realizados en centros de salud en condiciones de la vida real.

La ganancia de estatura en el grupo con DHC de $1,1 \pm 1,0$ en puntaje Z, tras $5,5 \pm 2,7$ años de tratamiento fue similar a la reportada en la literatura por el grupo de Ben Ari et al.¹⁰ el año 2021 en Israel, que tras un periodo de tratamiento con GH de 3 años presentaron una ganancia de estatura de $1,09 \pm 0,91$ SDS.

En la presente serie, la ganancia de estatura se mantiene al evaluar a los que alcanzaron una talla cercana a la final, que tras recibir tratamiento por un periodo de $4,5 \pm 3,1$ años presentaron una ganancia de talla en puntaje Z de $1,0 \pm 1,0$, lo que sería equivalente en población chilena a 7 cm, muy similar a la publicada por el grupo de Rivera- Hernández et al.¹¹ en pacientes con DHC evaluados en México, que recibieron tratamiento por un periodo de $4,16 \pm 1,5$ años y mostraron una ganancia de estatura en puntaje Z de $1,0 \pm 0,6$.

En cuanto al grupo PEG, el trabajo de Al Shaikh et al.¹² publicado el 2020, en Egipto, mostró una ganancia de estatura similar al presente estudio de Z 1,46, tras aproximadamente 3 años de tratamiento y el grupo de Ballerini et al.¹³ del 2017, en Argentina, de Z 1,1 tras 2 años de tratamiento, comparado con esta serie en que se observó una ganancia puntaje Z de $1,4 \pm 0,8$ tras un periodo de tratamiento de $4,6 \pm 3,1$ años.

Destaca en los resultados de esta serie una ganancia mayor de estatura en el grupo PEG en comparación con el grupo con DHC. Sin embargo, el grupo deficitario presentó una respuesta con mayor variabilidad individual, con sujetos que ganaron hasta Z 2,7 y otros, que, al último control con tratamiento, mostraban un deterioro en su talla en Z 0,4, especialmente en el grupo con diagnóstico de déficit aislado de hormona de crecimiento. Esta diferencia se invierte al evaluar los grupos que llegaron a una talla cercana a la final, en que el grupo PEG mostró una menor ganancia de es-

tatura en puntaje Z de $0,7 \pm 0,9$ ($p = 0,069$) tras un periodo de tratamiento de $6,2 \pm 3,1$ años.

En cuanto al grupo con TBI, en el trabajo publicado por Ben Ari et al.¹⁰, los pacientes que recibieron tratamiento con GH por un periodo de 3 años mostraron una ganancia de estatura de $Z 0,96 \pm 0,57$, similar a los datos del presente estudio con una ganancia de puntaje Z de $1,1 \pm 0,8$ tras un periodo de tratamiento $3,8 \pm 2,4$ años.

En el grupo de pacientes con síndrome de Turner y Haploinsuficiencia del gen SHOX se observó una ganancia similar en estatura, que, si bien fue levemente mayor en el grupo con mutación de gen SHOX, se acerca a lo descrito considerando que ambas entidades comparten una fisiopatología común^{6,14,15}.

El presente estudio considera la experiencia real en un solo centro pediátrico público de referencia por un periodo prolongado de tiempo. Sin embargo, cuenta con las limitaciones de un estudio de carácter retrospectivo, con dificultades en el seguimiento y la imposibilidad de evaluar adherencia a tratamiento en forma más objetiva.

Conclusiones

Los pacientes pediátricos con DHC, PEG, TBI y SHOX tuvieron una mejoría significativa en su estatura tras recibir tratamiento con hormona de crecimiento. Las pacientes con síndrome de Turner mostraron una mejoría de estatura, pero esta no fue estadísticamente significativa.

Dentro del grupo con DHC, aquellos que iniciaron tratamiento antes de los 3 años mostraron una tendencia a una mejor respuesta, en forma similar a los pacientes con talla baja idiopática que iniciaron trata-

miento antes de los 9 años de edad ósea. Esto recalca la importancia de una atención oportuna y el inicio de tratamiento precoz para obtener mejores resultados, considerando, que a menor edad, el costo del tratamiento es menor al utilizar dosis bajas de hormona de crecimiento.

Los eventos adversos presentados fueron principalmente cefalea de baja intensidad y dolores inespecíficos en extremidades inferiores, que en su mayoría no requirieron suspender tratamiento y se resolvieron en forma espontánea, por lo que el tratamiento fue bien tolerado en los 5 grupos analizados.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14. doi: 10.1159/000471876. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28437784.
- Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(4):458-63. doi: 10.1097/MOP.0000000000001033. PMID: 34101704; PMCID: PMC8428552.
- Stagi S, Scalini P, Farello G, et al. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):81. doi: 10.1186/s13052-017-0402-8. PMID: 28915901; PMCID: PMC5603037.
- Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):285-300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29546874.
- Román R, Vallejos ME, Muñoz M, et al. Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas [Turner's syndrome: growth and clinical description of 83 Chilean girls]. *Rev Med Chil*. 2002;130(9):977-84. Spanish. PMID: 12434644.
- Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, et al. Final Adult Height after Growth Hormone Treatment in Patients with Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):373-9. doi: 10.1159/000500780. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31480041; PMCID: PMC6878727.
- Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, et al. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Nov 25;107(12):3287-301. doi: 10.1210/clinem/dgac517. PMID: 36102184; PMCID: PMC963805.
- Ministerio de Salud, Chile. AUGE. Problemas de salud [Internet]. Enfermedad renal crónica etapa 4 y 5. Protección financiera. Disponible en: <https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/1>. Visitado 16 de enero 2024.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190. PMID: 12043359.
- Ben-Ari T, Chodick G, Shalev V, et

- al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of Growth Hormone Treatment Among Children in Israel Over the Past Decade (2004-2015). *Front Pediatr.* 2021;9:711979. doi: 10.3389/fped.2021.711979. PMID: 34490167; PMCID: PMC8418062.
11. Rivera-Hernández A, Sánchez-García F, Zurita-Cruz J, et al. Somatropina y talla final en población pediátrica mexicana con deficiencia de hormona de crecimiento [Somatropin and final height in Mexican paediatric population with growth hormone deficiency]. *Andes Pediatr.* 2022;93(4):496-503. Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v93i4.3763. PMID: 37906847.
12. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020;91(1):29-40. doi: 10.23750/abm.v91i1.9182. PMID: 32191651; PMCID: PMC7569569.
13. Ballerini MG, Braslavsky D, Scaglia PA, et al. Circulating IGF-I, IGFBP-3 and the IGF-I/IGFBP-3 Molar Ratio Concentration and Height Outcome in Prepubertal Short Children on rhGH Treatment over Two Years of Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):354-63. doi: 10.1159/000479691. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28926833.
14. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):601-14. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213699.
15. Blum WF, Cao D, Hesse V, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* 2009;71(3):167-72. doi: 10.1159/000197874. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19188742.