

Estado actual del conocimiento científico sobre la indicación de la Hormona del Crecimiento (HC) para Talla baja idiopática y Disfunción neurosecretora de HC.

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud, a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales.

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores: Jeanette Pérez Ramos, Pedro Serrano Aguilar, Amado Rivero Santana

Fecha: noviembre 2013 (revisado tras reunión del Comité de HC Canarias)

ÍNDICE

Páginas:

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS DEL INFORME	6
3. METODOLOGÍA	7
4. RESULTADOS	9
4.1. Efectividad	11
4.2. Seguridad	16
4.3. Coste-efectividad	20
4.4. Parámetro “tiempo” y velocidad de crecimiento	23
5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	24
6. CONCLUSIONES	26
7. RECOMENDACIONES	28
8. REVISORES EXTERNOS	29
9. REFERENCIAS	30

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN:

La talla baja idiopática (TBI) agrupa una serie de entidades clínicas de etiología desconocida que tienen en común un retraso crónico de crecimiento. Incluye a un grupo heterogéneo de individuos cuya estatura está por debajo de 2 desviaciones estándar de la talla media y en los que no ha podido demostrarse ninguna enfermedad general, endocrina o metabólica. A pesar de que, en el año 2003, la FDA aprobó el uso de hormona del crecimiento (HC) para el tratamiento de pacientes con TBI, basándose exclusivamente en motivos auxológicos; ni la Agencia Europea del Medicamento ni el Ministerio de Sanidad han aprobado esta indicación en Europa ni España. Esta incertidumbre es identificada por parte del Comité Asesor de Hormona del Crecimiento y Sustancias Relacionadas del Servicio Canario de la Salud, por lo que solicita informe al Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud.

OBJETIVOS DEL INFORME:

Este informe rápido tiene por objeto dar respuesta a dos preguntas planteadas por el Comité Asesor de HC del SCS:

- “¿Cuál es la evidencia de la GH en talla baja idiopática y/o disfunción neurosecretora de HC (niños con criterios auxológicos de déficit o de retraso en el crecimiento con test de estímulos normales)?”
- “¿Durante cuánto tiempo debe estar la velocidad de crecimiento disminuida para establecer la indicación de HC?”

METODOLOGÍA:

Revisión sistemática rápida de la literatura científica publicada y de otra documentación relevante. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a) Tratamiento: Uso de la HC; b) Comparación: No tratamiento o placebo; c) Muestra: Niños con TBI o disfunción neurosecretora; adicionalmente se incluyeron estudios sobre el déficit de HC; d) Medidas de resultado: Clínicas (relacionadas con el crecimiento) y de calidad de vida; e) Idioma: Artículos publicados en inglés o español. Se consultaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct, SIGN, NICE, Cochrane Central, Cochrane de Revisiones Sistemáticas, CRD, GuíaSalud, NHNRC, HNS Evidence. La búsqueda manual se complementó con la consulta en Tripdatabase. Las búsquedas se realizaron hasta julio de 2013. También se buscaron evaluaciones económicas y estudios de costes que compararan el tratamiento con HC frente no tratamiento o placebo. Para ello se consultó la base de datos “Centre for Reviews and Dissemination” (CRD).

RESULTADOS:

Se seleccionaron 109 referencias a partir del título y resumen. Tras la lectura a

texto completo, se incluyeron un total de 14 referencias: 6 estudios sobre efectividad, 4 estudios de coste-efectividad, y 4 estudios más un informe de la EMA sobre seguridad. Los resultados de seguridad fueron complementados con los datos aportados por 3 de los 6 estudios sobre efectividad.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento de la TBI con HC es efectivo para obtener un aumento de crecimiento y de talla adulta final, pero el incremento de la talla media finalmente obtenida es escaso (3-5 cm) y no existe evidencia de que mejore la calidad de vida relacionada con la salud autopercebida por los pacientes.
- La evidencia sobre el tratamiento con HC para la disfunción neurosecretora es muy escasa y por lo tanto insuficiente para recomendar dicha terapia. Se necesitan más estudios de calidad y que evalúen la altura final de los pacientes tratados.
- Existe evidencia consistente, aunque proveniente en su mayoría de estudios observacionales y no controlados, de que el tratamiento con HC es efectivo en el déficit de HC. Sin embargo, se necesitan más estudios que evalúen la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, y si esta mejora tras el tratamiento.
- El tratamiento con HC no parece producir efectos adversos graves, aunque se necesitan más estudios sobre sus efectos a largo plazo.
- El coste de la HC es elevado, por lo que es una cuestión de debate si la ganancia de altura justifica el gasto, teniendo en cuenta los aspectos previamente comentados.

1. INTRODUCCIÓN

La preocupación por la talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica. Cuando los niños con talla baja son estudiados, solo una minoría presenta déficit de hormona del crecimiento (HC), pudiendo ser sometidos a un tratamiento sustitutivo con esta hormona. Si bien la efectividad de la HC está mejor documentada en situaciones clínicas como el síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, niños de talla pequeña al nacer para su edad gestacional, síndrome de Prader-Willi y alteraciones del gen SHOX (**García-García 2010**); en el presente informe nos centraremos en su indicación para la talla baja idiopática (TBI) y la disfunción neurosecretora de HC.

La denominación genérica de TBI se desarrolló para agrupar una serie de entidades clínicas de etiología desconocida que tienen en común un retraso crónico de crecimiento. Incluye a un grupo heterogéneo de individuos cuya estatura está por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) de la media, y en los que no ha podido demostrarse ninguna enfermedad general, endocrina o metabólica, concomitante. A este diagnóstico tan poco preciso se llega tras excluir otras situaciones clínicas y, lamentablemente, alcanza una alta prevalencia en la población general, que supone más del 50% de los pacientes derivados para estudio de talla baja a las consultas de Endocrinología Pediátrica (**López-Siguero 2011**).

Por otro lado, la disfunción neurosecretora es un acontecimiento previo al déficit constatado de HC, observada sobre todo en pacientes sometidos a irradiación del área hipotálamo-hipofisaria. En ella se cumplen los criterios auxológicos del déficit de HC, la edad ósea se encuentra muy atrasada y los niveles de IGF-1 muy bajos, pero se conserva la respuesta de HC a sus estímulos. La disfunción neurosecretora se confirma con una determinación de HC baja en la secreción integrada de un periodo de 12 ó 24 horas (**García-García 2010; GH Research Society 2000**).

Hormona del Crecimiento

La HC es una hormona proteica sintetizada por la hipófisis anterior. La HC es esencial para el crecimiento durante la infancia tanto por su acción directa como por su efecto indirecto sobre el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenolisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca (**García-García 2010**).

En el pasado, la obtención de somatotropina era difícil y éticamente cuestionable, por lo que en 1985 comenzó a producirse en laboratorio mediante tecnología de ADN recombinante, y recibió el nombre de hormona del crecimiento humana recombinante (HCHr) o somatotropina.

En el año 2003 la FDA aprobó el uso de HC en pacientes con TBI, basándose exclusivamente en motivos auxológicos (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01242.html>). Sin embargo, ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni el Ministerio de Sanidad han aprobado esta indicación en Europa ni España.

En España, la HC se autorizó como medicamento de Diagnóstico Hospitalario debido a sus posibles efectos adversos, y requería el visado de inspección para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud. Pese a esta medida, se observó una utilización aparentemente superior a la de la previsible incidencia en la población. Por ello, se crearon Comités de Expertos en distintas Comunidades e INSALUD para supervisar la utilización de la HC (**García-Comas 1998 a partir de Grau-Rubio 2008**).

Los últimos “Criterios para la utilización racional de la HC en niños” fueron aprobados el 30 de mayo de 2008 por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y publicados por el Ministerio de Sanidad. Según estos criterios, las indicaciones terapéuticas oficialmente aprobadas para la Talla baja patológica aún no incluyen la TBI.

Por no existir criterios más recientes a los de 2008, ni existir constancia de la TBI en los protocolos tanto de inicio como de seguimiento del tratamiento con HC en estos niños (<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/documentacion.htm>), en la actualidad podemos afirmar que su uso para esta indicación aún no está oficialmente admitido en España. A pesar de ello, la utilización de la HC para TBI se lleva a cabo en determinados hospitales y está controlada por diferentes comités autonómicos, en base a las recomendaciones de la EMA.

En la actualidad existe debate internacional sobre si las pruebas científicas disponibles justifican o no la utilización de HC en los niños con TBI. Este debate ha cobrado fuerza en la situación actual en la que tanto las autoridades sanitarias como los profesionales y la propia sociedad afrontan el destinar los escasos recursos sanitarios disponibles hacia aquellas terapias de efectividad y coste-efectividad probada; al ser la HC uno de los medicamentos más caros que tiene que sostener el sistema sanitario (**García-García 2010**).

2. OBJETIVOS DEL INFORME

Este informe ultrarrápido tiene por objeto dar respuesta a las dos preguntas planteadas por el Comité Asesor de Hormona del Crecimiento y Sustancias Relacionadas del Servicio Canario de la Salud, a través de la Dirección General de Programas Asistenciales:

- “¿Cuál es la evidencia de la HC en talla baja idiopática y/o disfunción neurosecretora de HC (niños con criterios auxológicos de déficit o de retraso en el crecimiento con test de estímulos normales)?”
- “¿Durante cuánto tiempo debe estar la velocidad de crecimiento (VC) disminuida para establecer la indicación de HC?”

Complementariamente a la información requerida para dar respuesta a estas dos preguntas, el informe tratará de aportar información sobre la eficacia del tratamiento con HC en el caso de déficit de HC, así como de seguridad y coste-efectividad del tratamiento en las tres condiciones mencionadas.

3. METODOLOGÍA

Para informar sobre la evidencia científica de efectividad, seguridad y coste-efectividad de la HC en el tratamiento de niños con TBI y/o disfunción neurosecretora, y para intentar dar respuesta a la pregunta sobre VC, se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura científica publicada y de otra documentación relevante.

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda para localizar posibles informes de evaluación de tecnologías sanitaria emitidos por otras agencias, guías de práctica clínica y/o revisiones previas que evaluaran el uso de la hormona del crecimiento como tratamiento para niños con la talla baja. Se consultaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct, SIGN, NICE, Cochrane Central, Cochrane de Revisiones Sistemáticas, CRD, GuíaSalud, NHRNC, HNS Evidence. La búsqueda manual se complementó con la consulta en Tripdatabase. Las búsquedas se realizaron hasta julio de 2013. La estrategia de búsqueda combinó vocabulario controlado y términos en texto libre relacionados (“growth hormone”, “idiopathic short stature”, “neurosecretory dysfunction”, “height velocity”, “growth velocity”, “child”, etc.). Además, se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados con el objetivo de recuperar aquellas referencias de interés que no hubieran aparecido en las búsquedas electrónicas.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Tratamiento: Uso de la HC.
- Comparación: No tratamiento o placebo (se excluyeron estudios que comparan la administración de distintas dosis de HC).
- Muestra: Niños con TBI, disfunción neurosecretora o déficit de HC.
- Medidas de resultado: Clínicas (medida primaria: talla final; medidas secundarias: crecimiento y estatura cercana a la talla final) y autopercebidas por los pacientes (calidad de vida relacionada con la salud).
- Idioma: Artículos publicados en inglés o español.

También se buscaron evaluaciones económicas y estudios de costes que compararan el tratamiento con hormona del crecimiento frente a otras estrategias de tratamiento sin HChr (no tratamiento o placebo). Para ello se consultó la base de datos específica para estudios económicos del “Centre for Reviews and Dissemination” (CRD), utilizando los mismos términos citados anteriormente. Adicionalmente, se hizo una búsqueda libre empleando los términos clave.

Para la búsqueda de la segunda pregunta de revisión, el parámetro “tiempo” en relación con la VC (“height velocity”, “growth velocity”) no se restringió por patología. De forma adicional se consultaron protocolos, guías o el consenso llevado a cabo por distintas sociedades científicas pediátricas como la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), la Growth Hormone Research Society (GHRS) y la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPE) (actualmente Pediatric Endocrine Society); este último publicado por **Cohen et al. (2008)**.

Como complemento a las búsquedas realizadas, el Servicio de Evaluación y Planificación del SCS se ha puesto en contacto con el Comité asesor de la HC y sustancias relacionadas del Ministerio de Sanidad, para explorar si se está preparando una próxima publicación sobre la actualización de las indicaciones de la HC, que pueda esclarecer la duda suscitada en relación con la interpretación de los criterios auxológicos. Aún no se ha recibido respuesta.

4. RESULTADOS

A partir de las referencias identificadas en las bases de datos consultadas, se seleccionaron 110 referencias a partir del título y resumen. Tras la lectura a texto completo, se incluyeron un total de 14 referencias.

Dado que la búsqueda orientada a documentar las necesidades de información sobre disfunción neurosecretora de HC no produjo resultados relevantes se han incorporado los resultados sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad de la HC para el tratamiento de las personas con déficit de HC.

En relación con el apartado de “efectividad”, se han incluido 1 ECA sobre TBI (**Van Gool et al. 2010**), 1 ensayo clínico no aleatorizado (ECNA) sobre disfunción neurosecretora (**Hernández et al. 1991**) y 4 RS: 2 sobre TBI (**Deodati et al. 2011**, **Bryant et al. 2009**) y 2 sobre déficit de HC (**Loftus et al. 2010**, **Takeda et al. 2010**). En el apartado de “seguridad”, se incluyeron 4 estudios observacionales basados en registros poblaciones: 3 para varias indicaciones (**Carel et al. 2012**, **Savendahl et al. 2012**, **Bell et al. 2010**) y 1 sobre déficit de HC (**Wilton et al. 2010**); más un informe de la **Agencia Europea del Medicamento (EMA 2011)**. Los resultados de seguridad fueron complementados con los datos aportados por los estudios sobre efectividad de **Hernández et al. 1991**, **Deodati et al. 2011**, **Loftus et al. 2010** y **Bryant et al. 2009**. En el apartado de “coste-efectividad”, se incluyeron 3 estudios de costes (**Lee et al. 2006** y **Bryant et al. 2002** para TBI; **Joshi et al. 2006** para déficit de HC) y la evaluación económica de **Takeda et al. 2010** sobre TBI.

También se identificó una guía NICE, publicada en el año 2010 (con actualización prevista para 2013), sobre el uso de la somatropina para el tratamiento del fallo de crecimiento en niños con déficit de HC y otros trastornos, aunque no incluye la TBI. Los resultados de dicho trabajo respecto al déficit de HC fueron publicados por **Takeda et al. 2010**, y **Loftus et al. 2010**, y estos serán los artículos comentados en esta revisión.

La Tabla 1 recoge las principales características de las RS incluidas (con o sin metanálisis) en el apartado de efectividad.

Tabla 1: Principales características de las RS incluidas sobre efectividad.						
Estudios	Diseño	Objetivo	Indicación	Comparación	Bases de datos consultadas (periodo de búsqueda)	Estudios incluidos
Deodati et al. 2011	RS + MA	Evaluar el impacto sobre la talla adulta de la HC.	TBI	HC vs. no tratamiento o placebo	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (1985- abril 2010)	ECA (n=3) y ECNA (n=7)
Bryant et al. 2009	RS + MA	Evaluar los efectos de la HCHR sobre el crecimiento a corto plazo y la estatura final.	TBI	HC vs. no tratamiento o placebo	The Cochrane Library (nº 4, 2005), MEDLINE (Ovid; 1981 a diciembre 2005), PubMed (junio 2006), Science Citation Index (junio 2006), BIOSIS (junio 2006). On-going trials: National Research Register (junio 2006)	ECA (n=10)
Loftus et al. 2010	RS	Evaluar la eficacia clínica y la efectividad de la Genotropina sobre la talla adulta final, VC, composición corporal, CVRS y otras medidas cualitativas.	DHC, ST, IRC, SPW, TBNEG.	HC vs. no tratamiento o placebo o distintas dosis de HC	MEDLINE, MEDLINE(R), EMBASE, PsycINFO, BIOSIS, DARE, the Cochrane Controlled Trials Register, the Cochrane Database of Systematic Reviews (diciembre 2007 y enero 2009)	ECA (n=30) y EO (n=37)
Takeda et al. 2010	RS + EE	Evaluar la efectividad clínica y el coste-efectividad de la HC.	DHC, ST, IRC, SPW, TBNEG, SHOX.	HCHR vs. otras estrategias de tratamiento	MEDLINE, EMBASE, NHS Economic Evaluation Database, y 8 bases más (junio 2009)	ECA (n=28 en 34 publicaciones)
<p>CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DHC: déficit de HC; ECA: ensayos controlados aleatorizados; ECNA: ensayo controlado no aleatorizado; EE: evaluación económica; EO: estudios observacionales; IRC: insuficiencia renal crónica; MA: Metanálisis; RU: Reino Unido; SHOX: alteraciones del gen SHOX; SPW: síndrome de Prader-Willi; ST: síndrome de Turner; TBI: talla baja idiopática; TBNEG: talla baja al nacer para edad gestacional; VC: velocidad de crecimiento.</p>						

4.1. EFECTIVIDAD

4.1.1. MEDIDAS CLÍNICAS: CRECIMIENTO Y TALLA ADULTA

A continuación se muestran los resultados de los 6 estudios identificados en relación con estas medidas de resultado, diferenciados por indicación: 3 estudios sobre TBI, 1 sobre disfunción neurosecretora de HC y 2 sobre déficit de HC.

- **TALLA BAJA IDIOPÁTICA**

Deodati et al. 2011: HC vs. no tratamiento o placebo

El objetivo de esta RS con metanálisis fue evaluar el impacto de la HC sobre la talla adulta en niños con TBI. Para ser incluidos, los estudios debían ser realizados en niños con talla baja (2 DE por debajo de la media), sin alcanzar la pubertad, sin haber sido tratados previamente ni padecer comorbilidades que pudieran alterar el crecimiento. El pico de respuesta a la HC debía ser superior a 10 ng/l.

El resultado principal se consideró la diferencia entre la talla adulta final en el grupo tratado con HC y el no tratado. Como resultados secundarios se contemplaron el incremento de talla desde el momento de inclusión hasta la edad adulta, y la diferencia entre la talla adulta y la talla media de los padres.

Se incluyeron 10 ensayos (N=592 participantes), de los que 3 fueron controlados aleatorizados (ECA) y 7 no aleatorizados (ECNA). Los estudios compararon tratamiento vs. no tratamiento, salvo uno de ellos, cuyo grupo control fue tratado con placebo.

El metanálisis de los 3 ECA incluidos (N=115 participantes) mostraron que la talla adulta alcanzada por el grupo de tratamiento superó significativamente a la del grupo no tratado, con una diferencia media de 0,65 puntuaciones de DE (aproximadamente 4 cm; IC 95%: 0,40 a 0,91), sin hallar heterogeneidad estadísticamente significativa. El grupo tratado obtuvo un incremento en la talla significativamente superior al grupo no tratado, observándose una diferencia en las medias de 0,79 puntuaciones de DE (4,7 cm; IC 95%: 0,50 a 1,09), sin tampoco observar una heterogeneidad significativa. Dos ECA corrigieron la talla media adulta con respecto a la talla media de los padres, y el metanálisis mostró que la talla alcanzada fue significativamente superior en el grupo tratado vs. no tratado (0,87 DE; IC 95%: 0,28 a 1,46), con una heterogeneidad significativa ($I^2=81\%$).

El metanálisis de los 7 ECNA (N=477) encontraron que la talla adulta alcanzada por el grupo de tratamiento superó significativamente a la del grupo control, con una diferencia media de 0,45 DE (aproximadamente 3 cm; IC 95%: 0,18 a 0,73) y heterogeneidad significativa ($I^2=70\%$). El incremento de altura obtenida por el grupo

tratado fue significativamente superior al no tratado, con una diferencia media de 0,71 DE (5 cm; IC 95%: 0,42 a 0,99) y una heterogeneidad significativa ($I^2=77\%$).

Deodati et al. (2011) concluyen que la HC parece ser efectiva para incrementar la talla de los niños con TBI, aunque el promedio de su efecto es menor que el obtenido en otras patologías. Los autores también señalan que la respuesta individual al tratamiento es muy variable, por lo que se necesitan más estudios para poder identificar aquellos niños que podrían responder al tratamiento.

Bryant et al. 2009: HC vs. no tratamiento o placebo

Este estudio Cochrane tiene como objetivo evaluar los efectos de la HCHr sobre el crecimiento a corto plazo y la estatura final en niños con TBI. La HC debía ser administrada por un mínimo de seis meses y ser comparada con placebo o ningún tratamiento.

Se incluyeron 10 ECA (12 artículos), de los que sólo uno tuvo un tiempo de seguimiento suficiente para informar sobre la estatura cercana a la talla final (**McCaughey 1998**). Entre los resultados a destacar:

McCaughey et al. (1998) encontraron que las niñas tratadas con HC fueron aproximadamente 7,5 cm más altas que las niñas del grupo control, y 6 cm más altas que las que no dieron su consentimiento para ser aleatorizadas (grupo HC: 155,3 cm \pm 6,4; grupo control: 147,8 cm \pm 2,6; grupo no aleatorizado: 149,3 cm \pm 3,3; $p = 0,003$). La puntuación de la DE cercana a la talla final fue significativamente mayor después del tratamiento con HC ($-1,14 \pm 1,06$ para las niñas tratadas, frente a $-2,37 \pm 0,46$ en el grupo control y $-2,13 \pm 0,55$ en el grupo no aleatorizado; $p = 0,004$).

Leschek et al. (2004) halló que los niños tratados con HC fueron 3,7 cm más altos que los niños del grupo tratado con placebo (IC 95%: 0,03 a 1,10; $p < 0,04$). El resto de ensayos con medidas de crecimiento a corto plazo sugieren que el aumento de la altura (a corto plazo) puede variar desde cero hasta aproximadamente 0,7 DE en un año. Por último, señalar el estudio de **Kamp et al. (2002)**, donde se informa que la puntuación de DE aumentó de manera significativa a los dos años de tratamiento con HC (de $-2,9 \pm 0,6$ a $-1,8 \pm 0,5$) vs. los controles (de $-2,7 \pm 0,3$ a $-2,6 \pm 0,5$) ($P < 0,001$).

Se llevó a cabo un metanálisis con los 3 ECA que informaron la VC al año, mostrando una mayor VC (estadísticamente significativa) en los niños tratados con HC vs. los no tratados (diferencia de medias ponderada: 2,48, IC 95%: 2,06 a 2,90). **McCaughey et al. (1998)** no encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,21$).

Bryant et al. (2009) concluyeron que el tratamiento con HC puede incrementar el crecimiento a corto plazo y mejorar la estatura cercana a la talla final. A pesar del aumento de la altura, los individuos continúan siendo relativamente bajos en comparación con sus compañeros de estatura normal.

Van Gool et al. 2010: HC vs. no tratamiento

Por no encontrarse incluido en la RS de **Deodati et al. (2011)**, a continuación se describen los resultados encontrados en el ECA de **Van Gool et al. (2010)**.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto a largo plazo (seguimiento 5-12 años) del tratamiento prepuberal con HC a altas dosis sobre el crecimiento en niños con TBI (N=40). Los participantes se asignaron al azar para no ser tratados o recibir HC a una dosis de 2 mg/m² por día hasta el inicio de la pubertad durante al menos 2 años (precedido por dos periodos de 3 meses de tratamiento con dosis bajas o intermedias de HC, separados por dos períodos de interrupción del tratamiento de 3 meses). En 28 casos se evaluó la estatura adulta a una media de edad de 20,4 años (DE=2,3).

Los resultados mostrados a continuación corresponden a 16 participantes del grupo tratamiento y 12 del grupo control. Los niños tratados con HC (periodo medio de tratamiento a altas dosis de 2,3 años) mostraron un aumento de la puntuación de DE en la interrupción del tratamiento en comparación con los controles (- 1,3 (0,8) frente - 2,6 (0,8), respectivamente). Sin embargo, la maduración ósea se aceleró significativamente en el grupo tratado vs. los controles (1,6 (0,4) frente a 1,0 (0,2) años por año, respectivamente), y el inicio de la pubertad tendió a avanzar. Después de un intervalo de 3-12 años sin tratamiento, la altura adulta fue - 2,1 (0,7) y - 1,9 (0,6) puntuaciones de DE en los grupos de tratamiento y control, respectivamente.

Los autores concluyen que el tratamiento con HC a altas dosis, restringido al período prepuberal en niños con TBI, aumenta la ganancia de altura durante el tratamiento. Sin embargo, se establece que no ejerce efecto sobre la altura final, ya que de forma concomitante produce un avance de la maduración ósea, resultando una estatura adulta similar en comparación con los controles no tratados. Este estudio presenta dos limitaciones destacables: 1) la larga fase diagnóstica, que puede haber actuado como un factor de confusión del efecto de la terapia a largo plazo; 2) el pequeño tamaño de la cohorte.

• DISFUNCIÓN NEUROSECRETORA

A partir de la búsqueda llevada a cabo para niños con disfunción neurosecretora, se pone de manifiesto la escasez de literatura sobre el tema consultado.

Hernández et al. 1991:

Sólo se ha identificado un ECNA (**Hernández et al. 1991**), llevado a cabo en 4 centros médicos españoles. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la HCHr en niños prepúberes con disfunción neurosecretora de HC en una muestra pequeña (12 niños y 4 niñas) y tras un año de tratamiento, por lo que no se evaluó la talla

final. Se dispuso de medidas clínicas basales, a los 6 y 12 meses. La HCHr se administró a una dosis de 0,5 IU/kg/semana, dividida en 6 dosis diarias iguales.

En este estudio se encontró que la terapia con HCHr aumentó significativamente la VC, a partir de 3,57 +/- 0,85 cm/año (antes de la terapia) a 7,09 +/- 2,29 cm/año (después de 12 meses) ($p < 0,001$). La puntuación de la DE de altura pasó de -3,40 +/- 0,84 a -2,98 +/- 0,69 ($p < 0,01$). La somatomedina C se incrementó significativamente desde un valor basal de 0,59 +/- 0,32 U/ml a 1,26 +/- 0,66 U/ml después de la terapia ($p < 0,01$). Por último, la terapia con HCHr mejoró la predicción de talla adulta pretratamiento, desde un pronóstico inicial de -2,66 +/- 0,79 a -2,17 +/- 0,81 puntuaciones de DE después del tratamiento ($p < 0,01$).

Entre los estudios más recientes, también se encontraron dos estudios de casos, que no serán comentados en el presente informe por su diseño: un niño de 9 años con trastorno depresivo mayor que presentaba talla baja debido a disfunción neurosecretora (Onenli-Mungan et al. 2004), y un niño con esta disfunción sobre el que se llevó a cabo un estudio de mutación del gen GH1 (Rojas-Gil et al. 2007).

- **DÉFICIT DE HC**

Loftus et al. 2010:

El objetivo de esta RS fue evaluar la eficacia clínica y la efectividad de la genotropina sobre la talla adulta final, VC, composición corporal, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y otras medidas de resultado en niños con talla baja debido a déficit de HC, entre otras patologías (ver Tabla 1). La población de interés fueron niños menores de 16 años en el momento de inicio del estudio. Los resultados alcanzados fueron utilizados para actualizar la revisión NICE del año 2001 sobre HC en niños.

Esta revisión incluyó 30 ECA y 37 estudios observacionales (EO). De los ECA, 3 estaban centrados en el déficit de HC, comparando el efecto de distintas dosis de la hormona. Sólo uno de ellos evaluó la altura final. De cara a los objetivos de este informe, estos estudios han de considerarse evidencia observacional, al no incluir ninguno de ellos un grupo control con placebo o no tratamiento. En todos los casos se observaron mejoras significativas entre línea base y el final del seguimiento, para las distintas dosis de la hormona.

De los 37 EO, 17 incluyeron niños con déficit de HC, y 7 informaron sobre la ganancia en la altura final: en todos los casos excepto uno (una cohorte de 113 niños con déficit de HC debido a meduloblastoma) se observaron mejorías significativas entre línea base y final del seguimiento, con ganancias de 0,9 a 2,5 puntuaciones de DE. Cuatro de estos estudios utilizaron la base de datos Pfizer International Growth Survey (KIGS), reuniendo en total más de 5000 niños.

Takeda et al. 2010: HCHr vs. otras estrategias de tratamiento sin HCHr

En un informe de la Health Technology Assessment (HTA), **Takeda et al. (2010)** publicaron una RS y una evaluación económica cuyo objetivo era evaluar la efectividad clínica y el coste-efectividad de la HC en niños con deficiencia HC y otras patologías (ver Tabla 1).

La RS incluyó 28 ECA (34 publicaciones), de los que sólo uno abarca el déficit de HC (**Soliman et al. 1996**), con un seguimiento de un año. Entre las medidas de crecimiento, se encontró que los niños tratados crecieron 2,7cm/año más rápido que los niños no tratados, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p < 0.05$). También presentaron una puntuación de la DE de altura significativamente mayor después de 1 año: $-2,3 \pm 0,45$ frente a $-2,8 \pm 0,45$ ($p < 0,05$).

Los niveles de IGF-1 a los 12 meses fueron significativamente mayores en el grupo tratado que en el no tratado: $91,2 \pm 30,4$ frente a $49,4 \pm 19$. Este estudio no informó sobre medidas de CVRS ni eventos adversos.

4.1.2. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

A continuación se muestran los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que aportan algunos estudios del apartado anterior.

Bryant et al. 2009:

Sólo un estudio de esta RS informó sobre CVRS (**Theunissen et al. 2002**). Los niños prepúberes ($n = 36$) con TBI fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento o de control. Los niños con TBI, sus padres y el pediatra completaron cuestionarios de CVRS y autoestima 3 veces en 2 años. Al principio, los niños con TBI no tenían puntuaciones más bajas en CVRS que la población normal, excepto por el funcionamiento social. El pediatra informó una mejoría de la CVRS en el grupo de tratamiento, los padres no informaron cambios, y los niños del grupo de tratamiento informaron tener la misma, o a veces peor, CVRS y autoestima que el grupo control. Apenas hubo cambios respecto a la satisfacción del niño con la altura y el crecimiento en sí.

Takeda et al. 2010:

En este informe de la HTA también se llevó a cabo una revisión sobre CVRS, donde 3 de los 6 estudios incluidos estaban relacionados con déficit de HC. Sin embargo, ninguno de los estudios abarcó población infantil.

Loftus et al. 2010:

Entre las medidas de efectividad de este estudio se tuvo en cuenta la CVRS; sin embargo, no se encontraron ECA que informaran sobre el efecto de la genotropina en la calidad de vida de los niños tratados.

4.2. Seguridad

A pesar de que los diseños distintos a RS o ECA se han considerado un criterio de exclusión en el presente informe, se ha realizado una excepción para poder informar sobre los eventos adversos a largo plazo publicados en relación con el uso de la HChr. En este sentido, se han incluido 4 estudios observacionales basados en registros poblacionales y un informe de la Agencia Europea del Medicamento. De forma complementaria, se muestran los resultados de Seguridad de algunos de los estudios incluidos en el apartado de Efectividad.

• VARIAS INDICACIONES

Carel et al. 2012 (French SAGhE Study):

El estudio epidemiológico Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE) pretende evaluar, en varios países europeos los efectos a largo plazo de los pacientes tratados con HChr durante la infancia. **Carel et al. (2012)** ofrecen datos referidos a Francia, a partir de un registro obligatorio de 10000 jóvenes-adultos que iniciaron el tratamiento entre 1985 y 1996, aunque los análisis disponibles cubrieron casi 7000 pacientes. Dichos pacientes presentaron deficiencia de HC aislada (n=5162), disfunción neurosecretora (n=534), TBI (n=871) o estatura baja al nacer para la edad gestacional (n=335). El seguimiento de los datos se hizo hasta septiembre de 2009, abarcando el 94.7% de la muestra.

Entre sus resultados, se informó un aumento del 30% del riesgo de muerte en los pacientes tratados, en comparación con los individuos de la población general (93 vs. 70 muertes). La mortalidad por cualquier causa fue mayor en los sujetos tratados [ratio de mortalidad estandarizada (SMR)=1.33, IC=95%:1.08-1.64]. En un análisis multivariado ajustado por altura, el uso de dosis de HC superior a 50µg/kg.d se asoció con tasas de mortalidad utilizando referencias externas e internas (SMR=2.94, IC=95%:1.22-7.7, HR=2.79, IC=95%:1.14-6.82).

Los datos reflejaron un aumento de la mortalidad por tumores óseos (SMR=5.00, IC=95%: 1.01-14.63) y enfermedades cardiovasculares (SMR=3.07, IC= 95%: 1.40-5.83),

incluyendo eventos cerebrovasculares (principalmente hemorragia subaracnoidea o intracerebral (SMR=6.66, IC=95%: 1.79 -17.05)).

Savendahl et al. 2012 (EU SAGhE Study):

El estudio francés descrito previamente forma parte de un estudio europeo más grande, que contiene registros de 8 países y tiene como objetivo evaluar la seguridad e idoneidad de los tratamientos con HC en Europa. El segundo documento SAGhE aporta resultados preliminares sobre la mortalidad y la causa de muerte en los pacientes tratados con somatropina en Bélgica, Países Bajos y Suecia (Savendahl et al. 2012). Se incluyeron pacientes con deficiencia aislada de HC, TBI o pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional que fueron tratados con HC durante la infancia (periodo 1985-1997), y que habían alcanzado 18 años a finales de 2010. El estado vital estaba disponible para aproximadamente el 98% de estos 2.543 pacientes (n=1666 déficit HC aislado, n=552 TBI, n=325 SGA).

A partir de los resultados preliminares obtenidos, este segundo documento no apoyó las observaciones del estudio francés, ya que no observó ni un solo caso de muerte causada por cáncer o enfermedad cardiovascular en el estudio. Entre las 21 muertes identificadas, 12 se debieron a accidentes, 4 fueron suicidios, y un paciente murió por cada uno de estos motivos: neumonía, disfunción endocrina, cardiomiopatía primaria, deficiencia de inmunidad humoral y defecto de coagulación.

Agencia Europea del Medicamento (EMA 2011)

Ante los resultados descritos previamente y la controversia suscitada por el estudio francés, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) inició una revisión sobre los medicamentos que contenían somatropina. Junto a los datos epidemiológicos aportados por el estudio SAGhE-Francia, el Comité de la EMA consideró todos los datos disponibles sobre dichos medicamentos, incluyendo datos de ensayos clínicos, registros, cohortes, e informes espontáneos de efectos secundarios, con la finalidad de medir el impacto sobre el balance global de riesgos-beneficios de la somatropina.

La EMA finalmente concluyó en diciembre de 2011 que el estudio francés poseía importantes limitaciones metodológicas, y que los otros datos de seguridad examinados no corroboraban un riesgo potencialmente mayor de mortalidad asociado al consumo de medicamentos que contenían somatropina. Es por ello que teniendo en cuenta todos los datos disponibles, el Comité consideró que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina sigue siendo positivo en las indicaciones y dosis aprobadas, teniendo en cuenta las advertencias y precauciones especiales de estos medicamentos en la Unión Europea (UE). Por ejemplo, la somatropina no debe usarse si hay alguna evidencia de actividad tumoral y la dosis máxima diaria recomendada no debe excederse.

Bell et al. 2010 (National Cooperative Growth Study (NCGS)):

El National Cooperative Growth Study (NCGS) es un estudio abierto, multicéntrico y de vigilancia posterior a la comercialización de los productos de HChr “Genentech, Inc.”. Llevado a cabo en EE.UU., el presente estudio evalúa hasta el año 2006 la aparición de efectos adversos desde la implantación de HChr en 1985. La población consta de 54.996 niños, lo que implica el estudio de 195.419 pacientes-año de tratamiento. La distribución por diagnóstico fue la siguiente: deficiencia HC idiopática (42,5% de la muestra total), deficiencia de HC orgánica (15,2%), síndrome de Turner (9,3%), insuficiencia renal crónica (3,2%), TBI (17,8%) y otras condiciones asociadas con retraso del crecimiento (11,9%).

A continuación se muestran solo los hallazgos para las indicaciones contempladas en el presente informe:

De los 9778 niños con TBI, el 3,6% presentó eventos adversos (EA) y el 0,7% eventos adversos graves (EAG). El 0,1% desarrolló diabetes mellitus y el 0,2% escoliosis. Entre los 23.393 niños con déficit HC idiopático, el 4,4 experimentó EA y el 1,2% EAG. El 0,1% murió, y el mismo porcentaje lo presentaron en hipertensión intracraneal y deslizamiento de la epífisis femoral capital. Al igual que los niños con TBI, el 0,2% presentó escoliosis. En relación con los 8.351 niños con déficit de HC orgánico, el 12% experimentó EA y el 6,8% EAG, mostrando el mismo porcentaje de mortalidad que en el déficit idiopático (1%). Salvo leucemia y pancreatitis, en este grupo hubo incidencia de todos los eventos recogidos: malignidad (0,1%), recurrencia de tumores intracraneales (1,8%), neoplasias secundarias (0,5%), insuficiencia adrenal (0,1%), diabetes (0,1%), hipertensión intracraneal (0,2), deslizamiento de la epífisis (0,4%) y escoliosis (0,5%).

Teniendo en cuenta los eventos potencialmente relacionados con HChr, la TBI fue la indicación con menor incidencia para todos los eventos. A pesar de ello, los autores resaltan que mantener la vigilancia es la mejor forma de garantizar la seguridad a largo plazo para esta indicación.

• TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Deodati et al. 2011:

Ninguno de los estudios incluidos en este estudio informó sobre efectos adversos graves del tratamiento con HC en niños con TBI. En cambio, sí se describió una disminución de la sensibilidad a la insulina (como hiperinsulinemia en ayunas, aumento de la glucosa en ayunas, y reducción de la tolerancia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa). Todos los efectos fueron reversibles al suspender el tratamiento. Sin embargo, la memoria metabólica podría predisponer a estas personas a un mayor riesgo a largo plazo de padecer diabetes tipo 2.

De vez en cuando, se informó un aumento de dosis dependiente de las concentraciones de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), llegando a valores

por encima de 3 DE (Albertsson-Wikland et al. 2008). Aunque se carece de evidencia de un mayor riesgo de malignidad, las acciones mitogénicas y antiapoptóticas del IGF-1 crea un riesgo teórico. Por otra parte, se ha demostrado la asociación de niveles elevados IGF-I con un aumento del riesgo de carcinogénesis. La posible relación entre la terapia de HC, el IGF-1 y la neoplasia requiere de una vigilancia más a largo plazo tras el tratamiento (Allen 2010).

Bryant et al. 2009:

Cinco de los 10 estudios incluidos en la RS presentaron datos sobre seguridad en niños con TBI (Genentech 1989; McCaughey 1994; Barton 1995; McCaughey 1998; Leschek 2004), aunque no se informó sobre efectos adversos graves en dichos estudios. Solo destacar que un ensayo reflejó que los niños del grupo tratado con HC presentaban de forma relativa hiperinsulinemia, con sus medias de los niveles de insulina en ayunas significativamente mayores que los del grupo sin tratamiento: $66,7 \pm 13,8$ frente a $44,5 \pm 7,2$ pmol / L insulina, respectivamente (P <0,01) (McCaughey 1994).

A pesar de que se informaron muy pocos eventos adversos en los estudios incluidos, hay que tener en cuenta que sólo un número relativamente pequeño de niños participaron en estos estudios, y puede que no se estén detectando efectos adversos potencialmente importantes en el contexto de estos ensayos pequeños.

• DISFUNCIÓN NEUROSECRETORA

Hernández et al. 1991:

En este ensayo se observaron efectos secundarios o reacciones adversas durante el tratamiento, ni se encontró formación de anticuerpos anti-HCHr en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

• DÉFICIT DE HC

Wilton et al. 2010 (Pfizer International Growth Database (KIGS)):

En el estudio Pfizer International Growth Database (KIGS) se parte de una base de datos fármaco-epidemiológica internacional con información recogida de 58.603 pacientes (197.173 pacientes/años de tratamiento) a lo largo del periodo 1987-2008. El trastorno del crecimiento de la muestra era debido a: déficit de HC idiopático (54% de los pacientes), síndrome de Turner (11%), déficit HC congénito (5%), haber nacido pequeño para la edad gestacional (7%) y déficit de HC adquirido (3%). Otras condiciones, como la insuficiencia renal crónica y el síndrome de Prader-Willi, fueron los responsables de la baja estatura en el resto de pacientes.

Se identificaron 32 casos de nuevas neoplasias malignas con edad media de aparición a los 11,9 años y habiendo recibido 3,6 años como media de tratamiento con HCHr. Dicha incidencia global es similar a la de la población general (32 casos observados, 25,3 esperados, ratio de incidencia estandarizada (SIR): 1,26), siendo la neoplasia más frecuente los tumores del SNC (SIR: 1,49). El riesgo de leucemia fue menor que en la población general (SIR: 0,48). Agrupados en función de la patología de base, la mayoría de pacientes que desarrollaron neoplasias correspondieron al subgrupo de déficit de HC idiopático que, por otro lado, fue la principal etiología de indicación de tratamiento con HCHr en la casuística (31.690 pacientes, 14 casos de cáncer, 13,8 esperados, SIR: 1,01). Como dato de interés, cabe destacar que el SIR más alto se obtuvo en los dos primeros años de seguimiento, sin que existiese un aumento de éste a lo largo del tiempo de tratamiento, lo que sugiere que posiblemente algunas neoplasias ya estuvieran presentes antes del inicio de la terapia con HCHr.

Loftus et al. 2010:

A partir de los estudios incluidos, se observó que el tratamiento con Genotropina fue generalmente bien tolerado en todas las indicaciones contempladas. Fueron pocos los efectos adversos encontrados, y éstos fueron similares para los grupos de tratamiento y control. Por ejemplo, uno de los ECA llevados a cabo con niños con déficit de HC (que no fue incluido en este informe por los motivos descritos en el apartado de efectividad), resaltó como eventos adversos la existencia de hematomas en el lugar de la inyección, eosinofilia, aumento de hemoglobina glicosilada y dolor de cabeza (Romer et al. 2007).

4.3. COSTE-EFECTIVIDAD

En relación con el coste-efectividad del tratamiento abordado, se identificaron 4 estudios, 2 de ellos realizados en EE.UU. y 2 en Reino Unido. En cuanto a indicación, 2 presentan datos relacionados con la TBI y 2 con el déficit de HC. Los resultados de estos estudios se exponen a continuación.

• TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Lee et al. (2006): HC para TBI vs. estrategia de control de altura

Estos autores llevaron a cabo un estudio sobre el coste-efectividad del uso de la terapia de la HC en niños pre-púberes con TBI, desde la perspectiva del financiador de la salud en EE.UU. Un modelo analítico de decisiones se utilizó para comparar los costes y los resultados del tratamiento de HC para TBI vs. una estrategia de control de altura. El horizonte temporal fue el período hasta alcanzar la estatura adulta final. Solo se incluyeron costes directos. Los datos de efectividad y los datos de uso de los recursos se obtuvieron de estudios publicados entre 1997 y 2005. Sin embargo,

los principales parámetros de efectividad provienen de dos estudios publicados en 2004 y 2005. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% sobre los costes. Los costes se expresaron en \$ de EE.UU. de 2004.

En cuanto a los resultados de costes, se encontró que el coste de la terapia estándar con HC fue de 100.207 \$ por niño, y el coste de la monitorización de la altura fue de 248 \$ por niño.

Se realizó una síntesis de los costes y beneficios mediante el cálculo de la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de la terapia de HC, que era de 99.959 \$ por niño o de 52.634 \$ por pulgada ganada, frente a la estrategia de controlar la altura. En el análisis de sensibilidad determinístico, las estrategias de tratamiento alternativas, como el aumento de la duración del tratamiento con HC y la alta dosificación puberal de HC, no mejoraron sustancialmente la RCEI. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que la variabilidad del crecimiento en respuesta a HC tuvo el mayor impacto en el coste-efectividad de la terapia con HC.

En cuanto a la validez de los costes estimados, los autores limitaron su análisis a los costes directos y reflejaron que éstos están basados en datos de gastos de su institución, por lo que no pueden ser generalizables a otros centros de atención sanitaria. Dada la perspectiva utilizada (sistema nacional de salud), se reconoce la necesidad de realizar más estudios que analicen los costes desde una perspectiva social.

Bryant et al. 2002: HC vs. placebo o no tratamiento

En el año 2002, fue publicado un informe de la *Health Technology Assessment* (HTA) que incluía una RS y una evaluación económica que exploraba la efectividad clínica y el coste-efectividad de la terapia con HC (somatotropina) en niños con déficit de HC, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi y TBI (Bryant et al. 2002).

Esta revisión incluyó ECA que comparaban el tratamiento con HC vs. placebo o no tratamiento, aunque aceptaron otros diseños si no se informaba de la talla final al menos en un ECA por condición. Finalmente se contemplaron 32 estudios (34 publicaciones) en la evaluación de la efectividad clínica.

Para la evaluación se construyó un modelo de coste-efectividad para determinar la rentabilidad del tratamiento con HC en el Reino Unido. El coste incremental del tratamiento con HC para un niño con TBI se estimó entre 50.000 £ y 70.000 £. También se determinó que el coste anual del tratamiento para un niño de 30 kg oscilaba entre 8.000 £ y 11.800 £, y el coste de la monitorización del tratamiento no suponía más del 4% del coste anual. El coste incremental de cada centímetro de altura final ganada debido al tratamiento con HC (RCEI) fue de 13.500 £ a 27.200 £, pero podría oscilar entre 4.295 £ y 272.019 £ por centímetro ganado.

Si tenemos en cuenta la valoración de esta revisión para todas las indicaciones del tratamiento, se concluyó que a pesar de que la hormona ya se estaba prescribiendo

en el Reino Unido en el momento del estudio, asumir un ciclo completo del tratamiento es caro. Aunque en ese entonces el gasto era asumible porque sólo una minoría de los niños afectados se estaban viendo beneficiados, el aumento de las prescripciones supondría un impacto presupuestario alto.

- **DISFUNCIÓN NEUROSECRETORA**

No se han identificado estudios de evaluación económica en relación con el uso de la HC para el tratamiento de la disfunción neurosecretora.

- **DÉFICIT DE HC**

Takeda et al. (2010): HCHr vs. otras estrategias de tratamiento sin HCHr

A partir de la evaluación económica llevada a cabo en este estudio, se informó que el coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de la HCHr en comparación con ningún tratamiento fue de 23.196 £ para el déficit de HC. El análisis de sensibilidad determinó que la probabilidad de que el tratamiento sea coste-efectivo para una disposición a pagar de 30.000 £ es del 95%. Teniendo en cuenta el resto de condiciones que se abordaron en este estudio, se concluye que sólo se considera coste-efectivo el tratamiento del déficit de HC para una disposición a pagar de 20.000 a 30.000 £ por AVAC ganado.

Joshi et al. (2006): HC vs. no tratamiento (práctica habitual)

Estos autores llevaron a cabo una evaluación económica para generar estimaciones de coste-efectividad y coste-utilidad sobre el uso de la somatropina para el tratamiento de la deficiencia de la HC (DHC). La población de estudio la compusieron dos cohortes hipotéticas de niños y adolescentes de 5 a 16 años y de 3 a 18 años con DHC, sometidos a tratamiento con 0,030 mg/kg/día de somatropina.

Se desarrolló un modelo analítico de decisión para estimar los costes y beneficios del tratamiento en pacientes con DHC. El horizonte temporal considerado fue la duración de toda la vida del paciente asumiendo que es aproximadamente de 78 años en los hombres y 80 años en las mujeres.

Los datos de efectividad corresponden a supuestos establecidos por los autores, sin quedar claro qué parámetros del modelo fueron obtenidos a partir de la revisión de la literatura. La altura normal anual (NHYS) ganada fue la medida de beneficio utilizada en el análisis de coste-efectividad, mientras que los AVAC ganados fue la medida de beneficio en el análisis de coste-utilidad.

Los costes directos (los indirectos no fueron contemplados) se expresaron en \$ de EE.UU. de 2005 e incluyen aquellos relacionados con la adquisición de medicamentos,

las consultas al endocrinólogo y las visitas a atención primaria. El uso de recursos se basó en supuestos, mientras que los costes se derivaron de Medicare y fuentes publicadas. El coste de los fármacos se basó en la dosis necesaria para el peso, basado en el peso para la edad derivado de Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Se aplicó una tasa de descuento del 3% a los costes.

En comparación con el no tratamiento, el coste incremental del tratamiento con somatropina fue de 184.428 \$ sin descuento (155.005 \$ con descuento) para la cohorte de 5 a 16 años, y 252.030 \$ sin descuento (195.758 \$ con descuento) para la cohorte de 3 a 18 años. En cuanto a las RCEI, entre los niños de 5 a 16 años fue de 8.909 \$ por NHY ganado y de 36.995 \$ por AVAC ganado. Para la cohorte de 3 a 18 años la RCEI fue de 9.277 \$ por NHY ganado y de 42.556 \$ por AVAC ganado. En el análisis de sensibilidad se encontró que los resultados del modelo son relativamente insensibles a las variaciones probadas.

Los autores concluyen que el tratamiento con somatropina del DHC en niños es probable que sea coste-efectivo de acuerdo a los criterios generalmente aceptados en EE.UU.

4.4. PARÁMETRO “TIEMPO” Y VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

A partir de la búsqueda realizada, no se han identificado estudios que determinen cuánto tiempo debe estar la VC disminuida para establecer la indicación del tratamiento con HC. La VC es frecuentemente utilizada en la literatura como medida de respuesta al tratamiento, para determinar la continuación o no del mismo, pero no con criterios de inicio de dicho tratamiento.

5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se evaluó la calidad metodológica de las RS y los ECA incluidos. No se evaluó la calidad de los estudios de evaluación económica por no disponer de los documentos originales de 2 de ellos (resumen elaborado a partir de los abstracts contenidos en el CRD. Tampoco se evaluó la calidad de los estudios observacionales.

En la evaluación de la calidad de las RS se utilizó la escala de calidad de Oxman (Oxman et al. 1994), cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10 puntos. En la Tabla 2 se pueden consultar las descripciones de las puntuaciones otorgadas, siendo 10 la de mayor calidad.

Tabla 2. Nivel de calidad de las RS (Escala de Oxman)						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Deodati et al. 2011 (Italia)	10	2	2	2	2	2
Bryant et al. 2009 (Reino Unido)	10	2	2	2	2	2
Loftus et al. 2010 (Reino Unido)	7	2	2	2	1	0
Takeda et al. 2010 (Reino Unido)	8	2	2	2	2	0

Puntualizar que en **Deodati et al. (2011)**, de los 10 ensayos incluidos en la revisión, los 3 ECA eran de calidad moderada (n=2) o baja (n=1) ya que, entre otros motivos, aportaban poca o ninguna información sobre el método de aleatorización. Uno de los ECA de calidad moderada tenía una proporción elevada de abandonos y el otro tenía una muestra pequeña y con variaciones en la dosis de HC y en los resultados. El ECA de baja calidad era de pequeño tamaño. De los ensayos no aleatorizados, 6 eran de calidad baja y uno era de calidad moderada-baja.

En relación con el estudio de **Takeda et al. (2010)**, la calidad de este estudio fue media-baja. Se trata de un estudio que no aportó información sobre cómo se realizó la aleatorización de los estudios que incluyó, ni aportó información sobre el cegamiento. La escasa muestra podría afectar la interpretación de los resultados de este ensayo.

Por último, en relación con **Loftus et al. (2010)**, comentar que de los 7 estudios observacionales que informaron sobre la ganancia en la altura media SDS (desde la línea base hasta la altura final) en niños con déficit de HC, tres tuvieron una calidad baja por disponer de muestras pequeñas y no incluir un grupo comparador sin tratamiento.

Para evaluar la calidad y validez del ECA incluido (**Van Gool et al. 2010**), se utilizó la escala de Jadad (**Jadad et al. 1996**). Ver Tabla 3.

Tabla 3. Nivel de calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Escala de Jadad)					
Estudio	CT* (/5)	Aleatorización (/2)	Cegamiento (/2)	Pérdidas seguimiento (/1)	Nivel de evidencia
Van Gool et al. 2010	D (2/5)	1	0	1	Ib
*CT: Calidad total; **En ocultamiento de la asignación: A = Adecuado D = Desconocido					

En relación con los estudios observacionales, comentar que las limitaciones a las que se enfrentan tanto el estudio KIGS como el NCGS son varias. Una de ellas es la falta de un grupo control sin tratamiento con HCHr y de similar patología de base, con la que establecer la comparativa en cuanto a tasa de incidencia de cáncer, dado que la estimación se realiza en base a la población general. Actualmente este obstáculo es difícil de solventar pues son indicaciones formales de tratamiento con HCHr y por ello subsidiarias de terapia. Por otro lado, el seguimiento realizado durante el tratamiento y tras la finalización del mismo sigue siendo escaso. En el KIGS, el 84% de los pacientes-año analizados se acumulan en los cinco primeros años tras el inicio, situación que limita en cierta medida las conclusiones. Por tanto, son necesarios más estudios para evaluar la seguridad a largo plazo, especialmente tras la finalización del tratamiento y en la etapa adulta (**Wilton et al. 2010**).

Así mismo, el hecho de que los datos de los estudios observacionales procedan de registros, puede generar algunos sesgos en dichos datos como, por ejemplo, que los médicos no registren los datos completos o exista variabilidad en la forma que lo hacen.

Aunque la calidad de la evidencia es variable, los estudios sugieren que el tratamiento con HC puede aumentar el crecimiento a corto plazo y mejorar la estatura final. Los efectos reportados de la HC sobre el crecimiento a corto plazo son más fiables debido a que las pruebas son de mayor calidad. En cambio, los efectos de la HC en la talla final deben considerarse con mayor cautela porque la calidad de los estudios es general mente más pobre.

6. CONCLUSIONES

Las pruebas científicas identificadas permiten extraer las siguientes conclusiones sobre el uso de la HC para niños con TBI, disfunción neurosecretora y déficit de HC:

- Los niños con TBI tratados con HC, en relación con los no tratados o sometidos a placebo, muestran un mayor crecimiento y una mayor talla adulta final (aproximadamente 3-4 cm).
- Aunque los niños con TBI tratados pueden ser más altos que los no tratados, la ganancia de altura sigue siendo relativamente corta en comparación con sus compañeros de altura normal, y no existe evidencia de que mejore la calidad de vida relacionada con la salud percibida por pacientes y familiares.
- No existe información disponible sobre el coste-efectividad del uso de HC en TBI en España o Europa. El único estudio disponible procede de Estados Unidos de América y, a pesar de no ser aplicable a nuestro contexto, ofrece un ratio de coste-efectividad incremental muy difícilmente asumible en la actualidad, para un problema de salud que no compromete la vida ni mejora la calidad de vida tras ser tratado.
- La evidencia disponible sobre la efectividad de la HC para el tratamiento de la disfunción neurosecretora en niños prepúberes es muy escasa y de pobre validez científica. El ensayo clínico identificado muestra que tras un año de tratamiento, la VC aumenta (media de 3,5 cm) y la predicción de talla adulta mejora (incremento medio de 0,5 puntuaciones de DE); aunque estos datos son de muy escasa validez por proceder de un estudio de pequeña muestra y corto seguimiento que, por lo tanto, no aporta información sobre las medidas relevantes finales.
- En el caso del déficit de HC, la evidencia de efectividad disponible proviene principalmente de estudios observacionales. El único ECA localizado que compara el tratamiento con HC frente al no tratamiento, con una muestra de pequeño tamaño y no controlado por placebo, mostró una ganancia significativa del tratamiento frente a los grupos control de 2.7 cm/año durante el año de seguimiento. La evidencia sobre la altura final se reduce a estudios observacionales, que informaron de ganancias en la altura media SDS (desde la línea base hasta la altura final) de 0,9 a 2,5 cm. Se trata de evidencia consistente, aunque probablemente el efecto medio esté sobreestimado debido al diseño no controlado de estos estudios. Por otra parte, se necesitan estudios de calidad y a largo plazo que evalúen la calidad de vida relacionada con la salud, antes y después del tratamiento.
- Existen algunos estudios que informan que el uso de HC cuando se constata su déficit alcanza un ratio de coste-efectividad que puede ser asumido por los sistemas públicos de salud. Estos estudios no son directamente extrapolables al contexto español. Sería necesaria realizar evaluaciones de coste-efectividad en

España desde la perspectiva social y desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

- En cuanto a seguridad, los riesgos y efectos secundarios asociados al tratamiento con HC parecen ser escasos, pero se constata la escasez de datos disponibles sobre sus efectos a largo plazo. Aunque los efectos adversos graves pueden ser raros, su posibilidad debe ser tenida en cuenta.
- No se han identificado estudios que determinen cuánto tiempo debe estar la VC disminuida para establecer la indicación del tratamiento con HC.

7. RECOMENDACIONES

La escasa disponibilidad de información sobre el uso de HC en TBI, la limitada validez científica sobre su efectividad y seguridad (debido a escasez de ECA, muestras pequeñas, insuficiente control de sesgos, poca duración de los seguimientos, inadecuada selección de las medidas de resultados utilizadas (medidas intermedias), escasa magnitud del incremento de talla final publicado, ausencia de pruebas sobre la mejora de la CVRS percibida por pacientes y familiares, ausencia de información válida sobre coste-efectividad, alto coste del tratamiento y la no inclusión de la TBI en los actuales “Criterios para la utilización racional de la HC en niños” aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y publicados por el Ministerio de Sanidad, no justifican recomendar de forma generalizada la financiación de HC para la personas con TBI, mientras se mantengan las circunstancias actuales de incertidumbre científica y escasez de recursos financieros en el SNS.

La información disponible, tanto cuantitativa como cualitativamente, sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del uso de HC en situaciones de Disfunción Neurosecretora tampoco justifica recomendar de forma generalizada su financiación en la actualidad.

Las decisiones del comité regional sobre el uso de la velocidad de crecimiento para la indicación de nuevos tratamientos con HC tampoco encontrarán soporte científico, por no existir información científicamente válida en la literatura actual. Por lo tanto se recomienda que se utilicen los criterios predominantes en el contexto español, a fin de contribuir a la equidad en el conjunto del Estado.

Nota: Debido al reducido tiempo disponible para la realización del presente informe, las respuestas a las preguntas planteadas se basan en una revisión limitada de la literatura. Al no consultarse la base de datos EMBASE, excluir publicaciones de menor validez científica y no realizar la lectura crítica de los artículos originales abarcados en las revisiones incluidas, no podemos considerar este trabajo una revisión sistemática completa. Sin embargo, a pesar de la rapidez demandada para la emisión de este documento, el Servicio de Evaluación del SCS (SESCS) ha realizado un gran esfuerzo para que la estrategia de búsqueda fuese lo más exhaustiva posible, y se incluyeran los estudios más actuales y de mayor calidad, aportando un resumen de la mejor evidencia disponible sobre el tema. También debe señalarse las dificultades para lograr comprender las preguntas recibidas (extraídas a partir de un acta del Comité de HC-SCS), por lo que los autores de este informe intentaron concretar su interpretación buscando apoyo en los médicos especialistas indicados por la persona de contacto de la solicitud, sin obtener respuesta. A pesar de ello, el SESCS ha tenido extremo cuidado en la elaboración de este informe, para asegurar que sus contenidos sean exactos, completos y actualizados.

8. REVISIÓN EXTERNA

El Servicio de Evaluación de Tecnología Sanitaria prestado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) es un servicio de información para aquellos profesionales sanitarios y otros decisores involucrados en la planificación y la prestación de la atención sanitaria en Canarias.

Este informe, una vez finalizado, se someterá a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, con el objetivo de asegurar su calidad, precisión y validez.

El SESCO asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores.

Conflicto de intereses

Los autores de este informe declaran no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos del informe, e influir en su juicio profesional al respecto.

9. REFERENCIAS

Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-50.

Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:52-5.

Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):167-77.

Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004440.

Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002; 6(18): 1-168-

Buño M. Retraso de Crecimiento: talla baja y fallo para medrar. *Pediatr Integral*. 2003;VII(6):399-411.

Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG. The cyclical nature of prepubertal growth. *Ann Hum Biol*. 1990;17:177-98.

Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):416-25.

Clinical Policy Bulletin: Growth Hormone (GH) and Growth Hormone Antagonists (Number: 0170). En: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0170.html

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(11):4210-7.

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

European Medicines Agency. 2011. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of somatropin-containing medicines. Doc. Ref. EMA/CHMP/965945/2011 Rev.1. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/12/WC500119189.pdf (acceso 2 de septiembre de 2013).

FDA talk paper 2003 FDA approves Humatrope for short stature [US FDA Web Site]. En: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01242.html>

Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res* 2004;14:185-194.

García Comas L, Conde Olasagasti JL. Uso terapéutico de la HC en el INSALUD. *Med Clin*. 1998; 111: 542-545.

García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Ex-libris Ediciones; 2010. p.55-64.

GH 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3990-3.

Hermanussen M. The analysis of short-term growth. *Horm Res*. 1998;49:53-64.

Hernández M, Nieto JA, Sobradillo B, Pombo M, Ferrández A, Rejas J. Multicenter clinical trial to evaluate the therapeutic use of recombinant growth hormone from mammalian cells in the treatment of growth hormone neurosecretory dysfunction. *Horm Res*. 1991;35(1):13-8.

Himes JH. The minimum time intervals for serial measurements of growth in recumbent length or stature of individual children. *Acta Paediatr* 1999; 88 (2): 120-5.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001411.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Ibáñez Toda L, Marcos Sala MV. Abordaje de la talla baja. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 95-104.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.

Joshi A V, Munro V, Russell M W. Cost-utility of somatropin (rDNA origin) in the treatment of growth hormone deficiency in children *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22(2): 351-357.

Kamp GA, Waelkens JJJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Archives of Diseases of Childhood* 2002;87:215-20.

Lee J M, Davis M M, Clark S J, Hofer T P, Kemper A R. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006; 160(3): 263-269.

Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(7):3140-8.

Loftus J, Heatley R, Walsh C, Dimitri P. Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Jun;23(6):535-51.

López Sigüero JP. Talla baja idiopática y HC: bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evid Pediatr.* 2011; 7:51.

M^a Antonia Grau Rubio, Carmen Albelda Puig, Rosa Díaz Mondéjar y José Luís García Herrera. Utilización de HC en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2003-2007. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 711-717.

McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Growth and metabolic consequences of growth hormone treatment in prepubertal short normal children. *Arch Dis Child* 1994;71:201-6.

McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998;351(9107): 940-4.

Onenli-Mungan N, Topaloglu K, Avci A, Ozer G. Short stature due to growth hormone neurosecretory dysfunction in a child with major depressive disorder. *Indian Pediatr.* 2004 Jan;41(1):83-6.

Onís M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (4):650-8.

Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.

Recombinant growth hormone (recombinant somatropin); first results of the long-term epidemiological study SAGhE. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. En: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237773.htm>

Rojas-Gil AP, Ziros PG, Kanetsis E, Papathanassopoulou V, Nikolakopoulou NM, He K, Frank SJ, Papavassiliou AG, Spiliotis BE. Combined effect of mutations of the GH1 gene and its proximal promoter region in a child with growth hormone neurosecretory dysfunction (GHND). *J Mol Med (Berl).* 2007 Sep;85(9):1005-13.

Romer T, Peter F, Saenger P, Starzyk J, Koehler B, Korman E, Walczak M, Wasik R, Ginalska-Malinowska M, Solyom E, Berghout A. Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. *J Endocrinol Invest.* 2007 Jul-Aug;30(7):578-89.

Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, et al. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care* 2000; 6: 15 suppl, S805-S816.

Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. 2012. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97: E213-7.

Soliman AT, Abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr* 1996;42:281-6.

Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(42).

Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman AH, Vogels T, Wit J. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *The Journal of Pediatrics* 2002;140:507-15.

van Gool SA, Kamp GA, Odink RJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-van de Waal HA, Oostdijk W, Wit JM. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr;162(4):653-60.

Wehr TA. Effect of seasonal changes in daylength on human neuroendocrine function. *Horm Res*. 1998;49(3-4):118-24.

Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):265-70.