

HORMONA DE CRECIMIENTO DE ACCIÓN LARGA EN NIÑOS CON ESTATURA BAJA IDIOPÁTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

MANUEL ANDRÉ VIRÚ-LOZA¹, RUTH ELIZABETH CHÁVEZ-NOMBERTO², ADRIAN V. HERNANDEZ^{1,3}

¹ Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

² Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

³ Health Outcomes, Policy, and Evidence Synthesis (HOPES) Group, University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, CT, USA.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de los tratamientos con hormona del crecimiento de acción larga (*long-acting growth hormone* o LAGH) para la talla baja idiopática (TBI) en niños.

Métodos: Se realizaron búsquedas en *PubMed*, *Embase*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane CENTRAL Clinical Trials*, *International Clinical Trials Registry Platform* y *ClinicalTrials.gov* hasta el 12 de junio de 2025. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de cohorte que compararon el efecto de las formulaciones de LAGH con la administración diaria de hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human growth hormone* o rhGH) en niños con TBI. Las medidas de resultado fueron el cambio en la estatura (Δ Estatura), cambio en las desviaciones estándar de estatura (Δ DE-Estatura) y el cambio en la velocidad de crecimiento (Δ VC).

Resultados: Inicialmente se identificaron 684 referencias, y se seleccionaron dos estudios. Sin embargo, ambos presentaron un alto riesgo de sesgo. Tras 26 semanas de seguimiento, se observó que la media del Δ Estatura, Δ DE-Estatura y Δ VC fueron menores en los pacientes tratados con LAGH (*EutropinPlus*) que en los tratados con rhGH. Entre los 7 a 12 meses, durante el primer año de seguimiento y durante el segundo año de seguimiento, se observó que la media del Δ DE-Estatura fue mayor en los pacientes tratados con LAGH (*Jintrolong*) que en los tratados con rhGH. Sin embargo, durante un período completo de seguimiento de 2 años, no se observaron diferencias entre la media del Δ DE-Estatura en los pacientes tratados con LAGH (*Jintrolong*) y los tratados con rhGH.

Conclusión: Se observó que solo dos formulaciones de LAGH (*EutropinPlus* y *Jintrolong*) se han evaluado en dos estudios prospectivos para el tratamiento de la TBI. *EutropinPlus* no mostró un efecto positivo y *Jintrolong* mostró resultados contradictorios. Por lo tanto, la evidencia actual no respalda el uso de formulaciones de LAGH en niños con TBI.

Palabras clave: Enanismo, Hormona del Crecimiento, Trastornos del Crecimiento, Estatura, Niño.

* Dirección de correo electrónico:

LONG-ACTING GROWTH HORMONE IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC SHORT STATURE: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Purpose: To assess the efficacy of long-acting growth hormone (LAGH) treatments for idiopathic short stature (ISS) in children.

Methods: We searched PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Clinical Trials, International Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov until June 12, 2025. We included randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies comparing the effect of LAGH formulations with daily recombinant human growth hormone (rhGH) in children with ISS. Outcomes were change in height (Δ Height), change in height standard deviation score (Δ Height SDS) and change in growth velocity (Δ GV).

Results: A total of 684 references were initially identified, and we selected two studies. However, both had a high risk of bias. We found that, after 26 weeks of follow-up, the mean Δ Height, Δ Height SDS, and Δ GV were lower in LAGH (EutropinPlus)-treated patients than in rhGH-treated patients. Between 7–12 months, during the first year of follow-up, and during the second year of follow-up, we found that the mean Δ Height SDS was higher in LAGH (Jintrolong)-treated patients than in rhGH-treated patients. However, during a complete 2-year follow-up period, we found no difference between the mean Δ Height SDS in patients treated with LAGH (Jintrolong) and those treated with rhGH.

Conclusion: We found that only two LAGH formulations (EutropinPlus and Jintrolong) have been assessed in two prospective studies for the treatment of ISS. EutropinPlus did not show a positive effect and Jintrolong showed contradictory results. Thus, current evidence does not support the use of LAGH formulations in children with ISS.

Keywords: Dwarfism, Growth Hormone, Growth Disorders, Body Height, Child.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human growth hormone* o rhGH) es una terapia diaria aprobada actualmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento, pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (*growth hormone* o GH), síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia del gen SHOX, insuficiencia renal crónica y talla baja idiopática (TBI) si la estatura es < -2.25 desviaciones estándar (DE) y el pronóstico de estatura adulta está por debajo de lo normal.¹ Sin embargo, al igual que con otros tratamientos diarios, la falta de adherencia al tratamiento afecta su eficacia.²

Los tratamientos con hormona de crecimiento de acción larga (*long-acting growth hormone* o LAGH) se reconocen actualmente como una alternativa para niños con deficiencia de GH, demostrando no inferioridad respecto a la terapia diaria con rhGH en ensayos clí-

nicos.³ Sin embargo, actualmente no se recomienda la LAGH como terapia opcional para niños con TBI.⁴ Se han realizado investigaciones recientes sobre la eficacia de la terapia con LAGH para tratar la TBI.⁴ No obstante, no se dispone de una revisión sistemática de la literatura que aborde la posibilidad de utilizar tratamientos con LAGH en niños con TBI. Por lo tanto, esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los tratamientos con LAGH para la TBI.

MÉTODOS

Este estudio fue una revisión sistemática, y su protocolo original se registró debidamente en PROSPERO (CRD42025639820). Nuestra revisión sistemática se informó de acuerdo con las directrices PRISMA 2020.⁵

Búsquedas de estudios

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Clinical Trials (a través de OVID), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) y

ClinicalTrials.gov (Tabla 1). La búsqueda se realizó hasta el 12 de junio de 2025. No hubo restricciones en las fechas de publicación. Se seleccionaron artículos en inglés o español. También se realizó una búsqueda manual de las listas de citas de todos los artículos incluidos y de artículos de revisión relevantes para encontrar estudios que pudieran ser elegibles.

Selección de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y estudios de cohorte que compararon el efecto de una LAGH, en cualquiera de sus formulaciones farmacéuticas (p. ej.: *EutropinPlus*, *Somatogon*, *Transcon*, *Jintrolong* [hormona de crecimiento con polietilenglicol o PEG-rhGH], *Somapacitan*, *Lona pegsomatropin*) con la rhGH de aplicación diaria, en niños con TBI. Las medidas de resultado principales fueron el cambio en la estatura (Δ Estatura) y el cambio en la velocidad de crecimiento (Δ VC).

Subimos todas las referencias (títulos y resúmenes) de la búsqueda electrónica a EndNote 20 y utilizamos la herramienta de búsqueda de duplicados para encontrar y eliminar automáticamente los registros duplicados. Posteriormente, subimos las referencias restantes a Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Tras identificar más registros duplicados con la herramienta de búsqueda de duplicados de Rayyan y eliminarlos de nuevo tras una revisión manual de los duplicados identificados, dos autores (M.V. y R.C.) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes restantes para identificar los estudios relevantes. Posteriormente, los mismos autores (M.V. y R.C.) examinaron de forma independiente los textos completos de los estudios seleccionados para verificar los criterios de inclusión. Las discrepancias sobre la selección basada en el título/resumen y aquella basada en el texto completo se resolvieron mediante discusión.

Extracción de datos

Tras la selección final de los artículos, dos autores (M.V. y R.C.) extrajeron de forma independiente los datos relevantes mediante un formulario estandarizado en una hoja de cálculo de Excel. Esta hoja de cálculo se había probado antes de su uso. Los datos extraídos incluyeron: tamaño de la muestra, país, diseño del estudio, criterios de inclusión, tratamiento del estudio, comparador y resultados por rama del estudio. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo 2.0 para ECAs (RoB2) ⁶ y la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohorte.⁷ Dos autores (M.V. y R.C.) realizaron de forma independiente una evaluación del riesgo de sesgo. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión.

Los dominios evaluados por RoB2 fueron cinco: riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización, riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (tiene dos subdominios: efecto de la asignación y efecto de la adherencia), riesgo de sesgo debido a la falta de datos de medidas de resultado, riesgo de sesgo en la medición del resultado y riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado.⁶ Cada dominio tiene una categoría de riesgo de sesgo: bajo, algo preocupante o alto.⁶ El riesgo de sesgo global es equivalente al mayor riesgo de sesgo entre los dominios evaluados.⁶

Las categorías evaluadas por la NOS para los estudios de cohorte fueron selección (4 ítems), comparabilidad (1 ítem) y medida de resultado (3 ítems).⁷ Cada ítem recibe un máximo de una estrella en las categorías de selección y medida de resultado; y el ítem de comparabilidad puede tener un máximo de dos estrellas.⁷

Evaluación de la calidad de la evidencia

La certeza de la evidencia por desenlace se evaluó mediante el método GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).⁸ La metodología GRADE evalúa cinco elementos: consistencia, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, sesgo de publicación e imprecisión.⁸ La calidad de la evidencia de cada desenlace comenzó como alta y se redujo en función de problemas en uno o más de los aspectos descritos anteriormente.⁸ Utilizamos el software GRADEpro (McMaster University and Evidence Prime, 2021; www.gradepr.org/) para crear la tabla resumen de hallazgos.

Análisis estadísticos

Planificamos metaanálisis de efectos aleatorios de varianza inversa para todos los resultados de los estudios incluidos, tal como se describe en nuestro protocolo. Sin embargo, dada la considerable heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, no realizamos metaanálisis y solo describimos los hallazgos de los efectos de cada estudio individual.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Pubmed	(idiopathic[tiab] OR idiopathic[ot]) AND (“short stature”[tiab] OR “short stature”[ot] OR “Dwarfism “[mesh]) AND (“long-acting”[tiab] OR “long-acting”[ot] OR “once-weekly” [tiab] OR “once-weekly”[ot]) AND (“growth hormone” [tiab] OR “growth hormone”[ot] OR “Growth Hormone”[mesh] OR “eutropin plus”[tiab] OR “eutropin plus”[ot] OR somatrogen[tiab] OR somatrogen[ot] OR transcon[tiab] OR transcon[ot] OR jintrolong[tiab] OR jintrolong[ot] OR PEG-LAGH[tiab] OR PEG-LAGH[ot] OR “polyethylene glycol long-acting”[tiab] OR “polyethylene glycol long-acting”[ot] OR LAGH[tiab] OR LAGH[ot] OR GH[tiab] OR GH[ot] OR somapacitan[tiab] OR somapacitan[ot] OR lonaepsomatropin[tiab] OR lonaepsomatropin[ot]) AND (child*[tiab] OR child*[ot] OR “Child”[mesh])
Embase	(exp idiopathic/ OR ‘idiopathic’) AND (exp short stature/ OR ‘short stature’) AND (exp long-acting/ OR ‘long-acting’ OR exp once-weekly/ OR ‘once-weekly’) AND (exp growth hormone/ OR ‘growth hormone’ OR exp eutropin plus/ OR ‘eutropin plus’ OR exp somatrogen/ OR ‘somatrogen’ OR exp transcon/ OR ‘transcon’ OR exp jintrolong/ OR ‘jintrolong’ OR exp PEG-LAGH/ OR ‘PEG-LAGH’ OR exp polyethylene glycol longacting/ OR ‘polyethylene glycol long-acting’ OR exp LAGH/ OR ‘LAGH’ OR exp GH/ OR ‘GH’ OR exp somapacitan/ OR ‘somapacitan’ OR exp lonaepsomatropin/ OR ‘lonaepsomatropin’) AND (exp child/ OR ‘child’)
Scopus	TITLE-ABS-KEY (“idiopathic”) AND (“short stature”) AND (“long-acting” OR “onceweekly”) AND (“growth hormone” OR “eutropin plus” OR “somatrogen” OR “transcon” OR “jintrolong” OR “PEG-LAGH” OR “polyethylene glycol long-acting” OR “LAGH” OR “GH” OR “somapacitan” OR “lonaepsomatropin”) AND (child)
Web of Science	ALL = (“idiopathic”) AND (“short stature”) AND (“long-acting” OR “once-weekly”) AND (“growth hormone” OR “eutropin plus” OR “somatrogen” OR “transcon” OR “jintrolong” OR “PEG-LAGH” OR “polyethylene glycol long-acting” OR “LAGH” OR “GH” OR “somapacitan” OR “lonaepsomatropin”) AND (child*)
Cochrane CENTRAL Clinical Trials (a través de OVID)	(idiopathic) AND (short stature) AND (long-acting OR once-weekly) AND (growth hormone OR eutropin plus OR somatrogen OR transcon OR jintrolong OR PEG-LAGH OR polyethylene glycol long-acting OR LAGH OR GH OR somapacitan OR lonaepsomatropin) AND (child*)
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	(idiopathic) AND (short stature) AND (long-acting OR once-weekly) AND (growth hormone OR eutropin plus OR somatrogen OR transcon OR jintrolong OR PEG-LAGH OR polyethylene glycol long-acting OR LAGH OR GH OR somapacitan OR lonaepsomatropin) AND (child*)
ClinicalTrials.gov	(idiopathic) AND (short stature) AND (long-acting OR once-weekly) AND (growth hormone OR eutropin plus OR somatrogen OR transcon OR jintrolong OR PEG-LAGH OR polyethylene glycol long-acting OR LAGH OR GH OR somapacitan OR lonaepsomatropin) AND EXPANSION[Concept]Child

Resultados

Selección de estudios

El diagrama de flujo de la selección de estudios se presenta en la Figura 1. Inicialmente, se identificaron 684 referencias (títulos y resúmenes). Tras una búsqueda de duplicados, se excluyeron 169 artículos. Posteriormente, mediante una revisión exhaustiva de los títulos y resúmenes restantes en busca de estudios relevantes, también se excluyeron 478 artículos. Posteriormente, los 37 artículos restantes se sometieron a una evaluación exhaustiva de texto completo. Finalmente, tres artículos

cumplieron con nuestros criterios de inclusión.⁹⁻¹¹ Sin embargo, el estudio de Choi et al. fue un ECA muy pequeño que incluyó solo a 4 pacientes del grupo LAGH y a 5 pacientes del grupo rhGH.¹¹ Concluimos que un ensayo tan pequeño no era adecuado para realizar una evaluación precisa de la evidencia con respecto a nuestra pregunta de investigación. Por lo tanto, finalmente seleccionamos dos artículos en nuestra revisión.^{9,10}

Características de los estudios y pacientes

El ECA de Hwang et al. incluyó a 46 niños de al

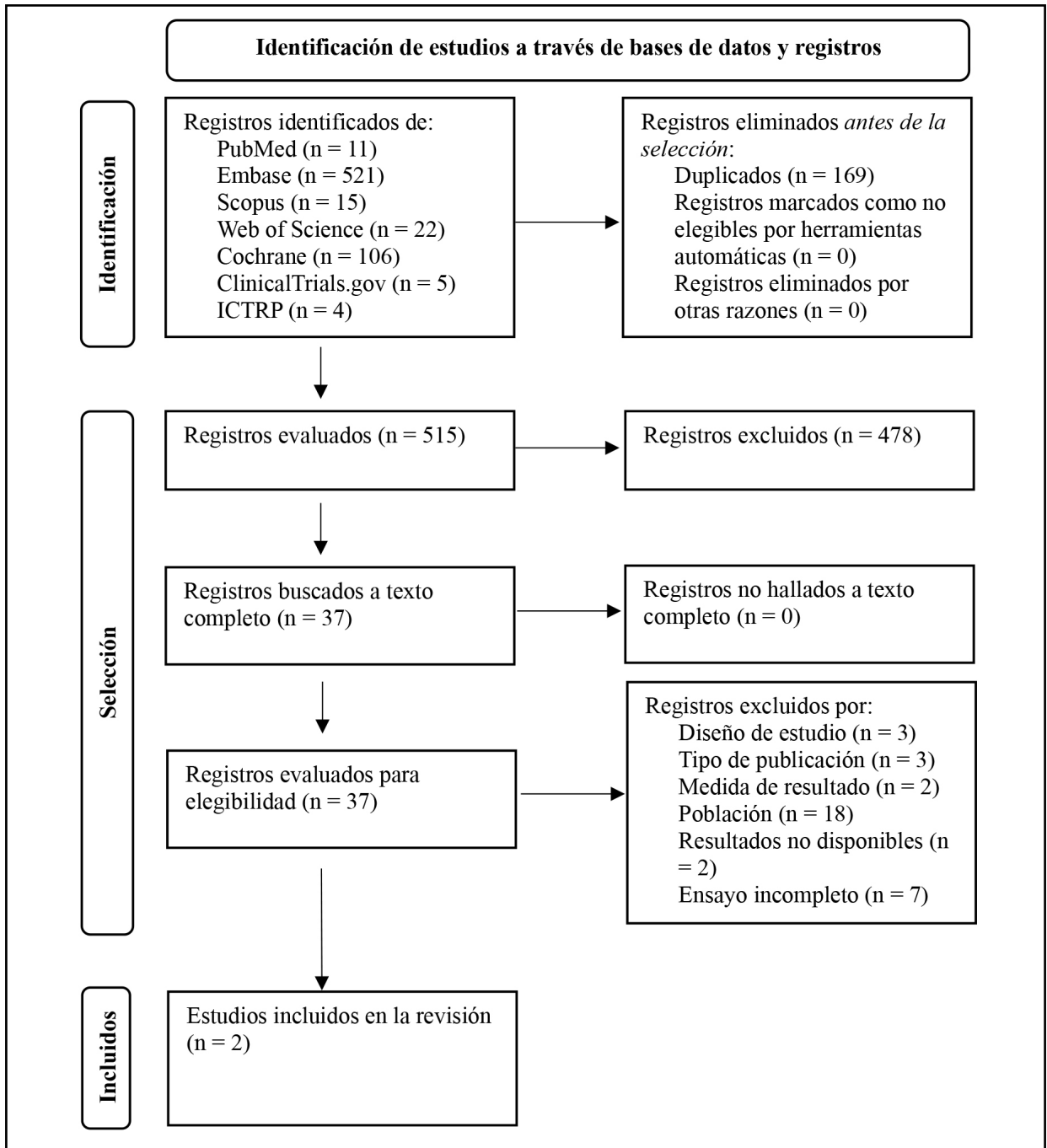


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

menos 4 años con TBI que tenían edades óseas menores de 9 y 11 años para niñas y niños, respectivamente.¹⁰ Los pacientes incluidos debían cumplir todas las siguientes condiciones: estatura $\leq$ percentil 3, secreción normal de GH en al menos una prueba de estimulación, proporción corporal normal sin displasia esquelética y ausencia de anomalías patológicas que pudieran inhibir

el crecimiento (deficiencia de la GH u otras causas de baja estatura).¹⁰ La LAGH utilizada en este estudio fue *EutropinPlus*, una formulación de liberación sostenida de rhGH elaborada con *Saccharomyces cerevisiae* modificada genéticamente y contenida en micropartículas de hialuronato de sodio suspendidas en triglicéridos de cadena media.¹⁰ Este estudio analizó tres grupos: LAGH a

dosis baja (0.5 mg/kg/semana), LAGH a dosis alta (0.7 mg/kg/semana) y rhGH (0.37 mg/kg/semana).¹⁰ El grupo LAGH a dosis baja incluyó 14 pacientes y cada uno de los otros dos grupos incluyó 16 pacientes.¹⁰ En los grupos LAGH a dosis alta y rhGH, solo 14 pacientes por grupo se incluyeron en el análisis de eficacia.¹⁰ Los autores afirmaron que los otros 4 pacientes no se incluyeron debido a desviaciones importantes del protocolo, error de dosis y retraso en el inicio del tratamiento del estudio.¹⁰ Las medidas de resultado de este ensayo fueron Δ Estatura, cambio en las desviaciones estándar de estatura (Δ DE-Estatura), Δ VC, cambio en el *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), cambio en las desviaciones estándar de IGF-1 (Δ DE-IGF-1), cambio en el *insulin-like growth factor-binding protein 3* (IGFBP-3) y cambio en las desviaciones estándar del IGFBP-3.¹⁰ Los resultados se midieron a las 13 y 26 semanas (Tabla 2).¹⁰

El estudio de cohorte retrospectivo de Xie et al. incluyó a 9 niños prepúberes con TBI (estatura baja, excluyendo deficiencia de GH, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Laron, PEG sin recuperación del crecimiento, desnutrición o hipotiroidismo) que iniciaron tratamiento con LAGH o rhGH diaria, y continuaron el tratamiento durante al menos 1 año.⁹ La edad media de los pacientes fue de 6.9 ± 2.2 años.⁹ La LAGH utilizada en este estudio también fue *Jintrolong*.⁹

Este estudio analizó dos grupos: LAGH (0.2 – 0.3 mg/kg/semana) y rhGH diaria (0.37 – 0.40 mg/kg/semana).⁹ El grupo LAGH incluyó a 4 pacientes, y el otro grupo incluyó a 5 pacientes.⁹ Las medidas de resultado de este ensayo fueron la velocidad de crecimiento (VC), el Δ DE-Estatura, el Δ DE-IGF-1 y el cambio en las desviaciones estándar del índice de masa corporal (IMC).⁹ Los resultados se midieron entre los 0 a 6 meses, entre los 7 a 12 meses, durante el primer año, durante el segundo año y durante un período de seguimiento completo de 2 años (Tabla 2).⁹

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

Tras la evaluación del riesgo de sesgo, concluimos que el estudio de Hwang et al.¹⁰ presentó un alto riesgo global de sesgo debido a ciertas preocupaciones sobre el riesgo de sesgo debido al proceso de aleatorización y las desviaciones de las intervenciones previstas (tanto el efecto de la asignación como el efecto de la adherencia). También concluimos que el estudio de Xie et al. presentó un alto riesgo de sesgo, ya que no controló la edad, el sexo ni otros factores (Tabla 3).⁹

La calidad de la evidencia según el enfoque GRADE se evaluó para 7 medidas de resultado relacionadas con la estatura. Las medidas de resultado Δ Estatura en la semana 13, Δ VC en la semana 13 y Δ DE-Estatura

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en esta revisión

Estudio	Tamaño de muestra	País	Diseño de estudio	Criterios de inclusión	Tratamiento del estudio	Comparador	Medidas de resultado relacionadas a la estatura
Hwang et al. (2018)	46	Corea del Sur	Ensayo controlado aleatorizado.	• Niños con una edad ≥ 4 años, TBI y edades óseas < 9 y 11 años en niñas y niños, respectivamente.	• <i>EutropinPlus</i> 0.5 mg/kg/semana. • <i>EutropinPlus</i> 0.7 mg/kg/semana.	rhGH 0.37 mg/kg/semana.	Δ E en las semanas 13 y 26. Δ DE-E en la semana 26. Δ VC en las semanas 13 y 26.
Xie et al. (2024)	95	China	Cohorte retrospectiva.	• Niños prepúberes con TBI tratados con <i>Jintrolong</i> o rhGH diaria por al menos 1 año.	• <i>Jintrolong</i> 0.2 - 0.3 mg/kg/wk.	rhGH 0.37 – 0.40 mg/kg/semana.	Δ DE-E entre los meses 0 a 6, entre los meses 7 a 12, durante el 1er año, durante el 2do año y en un lapso de 2 años. VC entre los meses 0 a 6, entre los meses 7 a 12, durante el 1er año y durante el 2do año.

Δ E: Cambio en la estatura (cm). Δ DE-E: Cambio en las desviaciones estándar de estatura. Δ VC: Cambio en la velocidad de crecimiento (cm/año). TBI: Talla baja idiopática. VC: Velocidad de crecimiento (cm/año).

Tabla 3. Resultados de la evaluación de riesgo de sesgo

Estudio	Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo	Dominios	Resultados
Hwang et al. (2018)	Herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo 2.0 (RoB2)	Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Algo preocupante
		Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (Efecto de la asignación)	Algo preocupante
		Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (Efecto de la adherencia)	Algo preocupante
		Riesgo de sesgo debido a la falta de datos de medidas de resultado	Bajo
		Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Bajo
		Riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado	Bajo
		Riesgo de sesgo global	Alto
Xie et al. (2024)	Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohorte	Selección	☆☆☆
		Comparabilidad	-----
		Medida de resultado	☆☆☆

entre 0 y 6 meses se excluyeron de la evaluación de calidad GRADE, ya que otros resultados proporcionaron la misma información medida en períodos de seguimiento más largos y clínicamente más relevantes. Concluimos que la Δ DE-Estatura medida entre 7 y 12 meses, durante el primer año de seguimiento, durante el segundo año de seguimiento y durante un período de seguimiento completo de 2 años tuvo una calidad de evidencia muy baja relacionada con un riesgo muy serio de sesgo. También concluimos que la Δ Estatura en la semana 26, Δ DE-Estatura en la semana 26 y Δ VC en la semana 26 tuvieron una calidad de evidencia moderada relacionada con un riesgo serio de sesgo. La inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación no se pudieron evaluar en ninguno de los resultados, ya que todos provienen de no más de un estudio (Tabla 4).

Medidas de resultado

Tras 26 semanas de seguimiento, observamos que las medias de la Δ Estatura, Δ DE-Estatura y Δ VC fueron menores en los pacientes tratados con una LAGH (*EutropinPlus*) que en los pacientes tratados con rhGH, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). Entre los 7 y los 12 meses, durante el primer año de seguimiento, y durante el segundo año de seguimiento,

observamos que la media del Δ DE-Estatura fue mayor en los pacientes tratados con una LAGH (*Jintrolong*) que en los pacientes tratados con rhGH, y esta diferencia también fue estadísticamente significativa (Tabla 4). Finalmente, durante un período completo de seguimiento de 2 años, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre la media del Δ DE-Estatura en los pacientes tratados con LAGH (*Jintrolong*) y los tratados con rhGH (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de una respuesta subóptima a la terapia con rhGH.¹² La principal razón para la interrupción de la terapia es la fatiga al tratamiento.¹² Por lo tanto, las formulaciones de LAGH se desarrollaron como respuesta a este problema. Además, las LAGHs pueden administrarse en cualquier momento del día, lo que supone una ventaja adicional sobre la administración diaria de rhGH.¹² Existen diferentes formulaciones de LAGH, que incluyen la formación de emulsiones, la encapsulación de GH mediante microesferas biodegradables, la “PEGilación” (“PEGylation”), la conjugación de GH con albúmina o polipéptidos exógenos, y las proteínas de fusión de GH.¹³

Tabla 4. Tabla de resumen de hallazgos de la evaluación de certeza de la evidencia (CdE) por medida de resultado.

Medida de resultado	Número de pacientes		Efecto absoluto (IC 95%)	Aspecto de la CdE ^t							Conclusión de la CdE
	LAGH	rhGH		N	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	E. Ind.	Efecto grande	Gra. d-r	Confusión plausible	
Δ E en la semana 26 *	28	14	DM 0.53 menos (0.72 menos a 0.34 menos)	1	ECA	Serio ^a	No serio	No	No	No	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Δ DE-E en la semana 26 *	28	14	DM 0.11 menos (0.15 menos a 0.07 menos)	1	ECA	Serio ^a	No serio	No	No	No	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Δ VC en la semana 26 *	28	14	DM 1.06 menos (1.42 menos a 0.7 menos)	1	ECA	Serio ^a	No serio	No	No	No	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Δ DE-E entre los meses 7 a 12 **	47	48	DM 0.16 más (0.06 más a 0.26 más)	1	Cohorte	Muy serio ^b	No serio	No	No	Reduciría el efecto demostrado	⊕○○○ Muy bajo ^b
Δ DE-E durante el 1er año **	47	48	DM 0.12 más (0.006 más a 0.23 más)	1	Cohorte	Muy serio ^b	No serio	No	No	Reduciría el efecto demostrado	⊕○○○ Muy bajo ^b
Δ DE-E durante el 2do año **	40	42	DM 0.1 más (0.001 más a 0.2 más)	1	Cohorte	Muy serio ^b	No serio	No	No	Reduciría el efecto demostrado	⊕○○○ Muy bajo ^b
Δ DE-E en un lapso de 2 años **	40	42	DM 0.15 más (0.01 menos a 0.31 más)	1	Cohorte	Muy serio ^b	No serio	No	No	Reduciría el efecto demostrado	⊕○○○ Muy bajo ^b

Explicaciones: ^t La inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación no pudieron ser evaluados porque todas las medidas de resultado vienen de no más de un estudio. * *EutropinPlus*. ** *Jintrolong*. a. Falta de ciego. b. El estudio no hace ajustes por edad, sexo u otros factores. Abreviaturas: Δ E: Cambio en la estatura (cm). Δ DE-E: Cambio en las desviaciones estándar de estatura. Δ VC: Cambio en la velocidad de crecimiento (cm/año). IC: Intervalo de confianza. DM: Diferencia de medias. ECA: Ensayo clínico aleatorizado. E. Ind.: Evidencia indirecta. Gra. d-r: Gradiente dosis respuesta.

El ensayo controlado aleatorizado de Luo et al. contó con una muestra grande y estudió el efecto de una LAGH (*Jintrolong*) con dos dosis diferentes: 0.1 y 0.2 mg/kg/semana.¹⁴ Sin embargo, dado que el grupo control no recibió rhGH diariamente, no cumplió con nuestros criterios de selección.¹⁴ Por otro lado, dado que el grupo control no recibió ninguna intervención ni placebo, la metodología limita la utilidad de los resultados.¹⁴

El ensayo controlado aleatorizado de Choi et al. describió el efecto de una LAGH (*EutropinPlus* 0.7 mg/kg/semana) sobre las desviaciones estándar de estatura y la VC a los 0, 6 y 12 meses de tratamiento.¹¹ Sin embargo, dado que el tamaño de la muestra fue muy pequeño (4 pacientes en el grupo de tratamiento y 5 pacientes en el grupo control), no se consideró en nuestro estudio.¹¹

Los dos artículos que cumplieron con los criterios de selección de nuestra revisión describen dos estudios que evaluaron la efectividad de dos formulaciones diferentes de LAGH: una formulación de liberación sostenida de rhGH (*EutropinPlus*)¹⁰ y una PEG-rhGH (*Jintrolong*).⁹

EutropinPlus es una formulación de liberación prolongada de rhGH, de administración semanal, elaborada con *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificada y contenida en micropartículas de hialuronato de sodio suspendidas en triglicéridos de cadena media antes de su inyección.¹⁰ La liberación de rhGH de las micropartículas (microesferas) está regulada por la hialuronidasa tisular en los puntos de inyección.¹⁵ En 2013, *EutropinPlus* fue aprobado en Europa, pero no se comercializó y perdió su autorización en 2017.¹⁶ Actualmente, su uso solo está aprobado en Corea del Sur.¹⁶

Jintrolong se prepara mediante la conjugación de una molécula de polietilenglicol ramificado con grupos amino de rhGH y está aprobado en China desde 2014.^{15,16} Se ha utilizado ampliamente para tratar la deficiencia de GH en niños, y la experiencia disponible se limita a China.¹⁶

En nuestra revisión, observamos que, tras 26 semanas de seguimiento, las medias de Δ Estatura, Δ DE-Estatura y Δ VC fueron menores en los pacientes tratados con una LAGH (*EutropinPlus*) que en los pacientes tratados con rhGH, y la diferencia fue estadísticamente significativa. Esto sugiere que 26 semanas podrían no ser tiempo suficiente para observar un efecto de *EutropinPlus* comparable al de la rhGH (Tabla 4).

Además, también observamos que entre los 7 y 12 meses, durante el primer año de seguimiento y durante el segundo año de seguimiento, la media de Δ DE-Estatura fue mayor en los pacientes tratados con una LAGH (*Jintrolong*) que en los pacientes tratados con rhGH, y la diferencia fue estadísticamente significativa en cada uno de los intervalos de tiempo mencionados (Tabla 4). Estos hallazgos sugieren que *Jintrolong* es eficaz tras 7 meses de tratamiento, pero no disponemos de datos para evaluar su efecto en un período de tratamiento más corto.

Sin embargo, durante un período de seguimiento completo de 2 años, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Δ DE-Estatura en los pacientes tratados con *Jintrolong* y los pacientes tratados con rhGH (Tabla 4). Esto no es compatible con las hipótesis descritas en los dos párrafos anteriores. No obstante, dado que estos resultados provienen de un estudio observacional, requieren confirmación mediante un ensayo clínico aleatorizado.

Con respecto a la seguridad, encontramos que en el estudio de Hwang et al., 7, 9 y 10 pacientes del grupo control, 0.5 mg/kg/semana y 0.7 mg/kg/semana experimentaron 12, 28 y 23 eventos adversos, respectivamente.¹⁰ Esos eventos adversos fueron leves, excepto 1 evento grave (quemadura térmica) y 3 moderados (meningitis, laceración, dermatitis atópica) reportados en el grupo de 0.5 mg/kg/semana.¹⁰ Sin embargo, los autores no consideraron que la quemadura térmica y la meningitis fueran eventos relacionados con el tratamiento.¹⁰ Las reacciones reportadas en el sitio de inyección mostraron que los grupos de tratamiento tuvieron calor, eritema e hinchazón con mayor frecuencia que el grupo de rhGH diaria: 66.7% vs 25%, 90% vs 25% y 96.7% vs 43.8%,

respectivamente.¹⁰ Otros autores también han subrayado que *EutropinPlus* ha mostrado reacciones en el lugar de inyección más frecuentes que la rhGH, en particular hinchazón y dolor en el lugar de la inyección.¹⁶

Después de evaluar el estudio de Xie et al., encontramos que cuatro pacientes tratados con una LAGH (*Jintrolong*) tuvieron un valor HOMA-IR > 3, el cual volvió a la normalidad luego de 3 meses sin recaída en todos los casos.⁹ No hubo otros reportes de efectos adversos como disfunción tiroidea, hipertensión intracraneal benigna, deslizamiento de la epífisis capital femoral, dolor local en el sitio de inyección o atrofia de la grasa subcutánea.⁹ Otros autores están preocupados por el uso de PEG-rhGH debido a las consecuencias desconocidas de la exposición continua a niveles séricos elevados de GH e IGF-1 observados con el uso de este medicamento, el reporte de pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante el tratamiento y la presencia de vacuolización celular en macrófagos del hígado, riñón, vejiga urinaria y plexo coroideo cerebral en estudios con animales.¹⁷

En general, algunos autores afirman que existen inquietudes teóricas sobre los posibles efectos secundarios de las formulaciones de LAGH, como intolerancia a la glucosa, trastornos del metabolismo de las grasas y un mayor riesgo de acromegalia iatrogénica y neoplasia debido a niveles crónicos suprafsiológicos de IGF-1.¹² Además, se desconoce si las formulaciones de LAGH son eficaces para tratar la hipoglucemia causada por una deficiencia grave de GH y existe preocupación sobre su posible eficacia heterogénea en diferentes tejidos.¹²

Cabe mencionar que, 40 años después de la introducción de la hormona de crecimiento diaria en niños, basada en la misma molécula y biosimilares, aún existe controversia sobre su uso y seguridad.¹⁶ Por otro lado, cada formulación de LAGH tiene una composición química específica diferente. Por lo tanto, se necesitan períodos de seguimiento más prolongados para cada una de las diferentes formulaciones de LAGH con el fin de estudiar los posibles efectos secundarios a largo plazo.^{17,18}

En conclusión, se han evaluado dos formulaciones de LAGH (*EutropinPlus* y *Jintrolong*) en dos estudios prospectivos para el tratamiento de la TBI.^{9,10} *EutropinPlus* no mostró un efecto positivo en un ensayo controlado aleatorizado.¹⁰ *Jintrolong* mostró resultados contradictorios, pero los datos provienen de un estudio observacional.⁹ Por lo tanto, la evidencia actual no respalda el uso de formulaciones de LAGH en niños con TBI.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido fondos, subvenciones ni ningún otro tipo de apoyo durante la preparación de este manuscrito.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen algún interés financiero o no financiero relevante que declarar.

Contribuciones de los autores

Diseño y conceptualización: M.V. y A.H. Adquisición,

revisión y análisis de datos: M.V. y R.C. Borrador original y preparación del manuscrito: M.V. y A.H. Todos los autores revisaron y editaron las versiones previas del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Aprobación ética

Dado que esta revisión sistemática no involucró a sujetos humanos, ni directa ni indirectamente, no se requirió la aprobación de un comité de ética.

REFERENCIAS

1. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr* 69(1):203–17, 2022.
2. Loftus J, Miller BS, Parzynski CS, Alvir J, Chen Y, Jhingran P, et al. Association of Daily Growth Hormone Injection Adherence and Height Among Children With Growth Hormone Deficiency. *Endocr Pract* 28(6):565–71, 2022.
3. Maniatis A, Cutfield W, Dattani M, Deal C, Collett-Solberg PF, Horikawa R, et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 110(4):e1232–40, 2025.
4. Hasegawa Y, Ikegawa K, Mitani-Konno M, Ariyasu D, Amano N. Current understanding and perspectives on growth and long-acting GH therapy in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 34(1):01–12, 2025.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71, 2021.
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366:l4898, 2019.
7. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, 2021.
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–6, 2011.
9. Xie L, Li Y, Zhang J, Guo S, Chen Q, Ma H, et al. Effect of long-acting PEGylated growth hormone for catch-up growth in children with idiopathic short stature: a 2-year real-world retrospective cohort study. *Eur J Pediatr* 183(10):4531–9, 2024.
10. Hwang JS, Lee HS, Lee KH, Yoo HW, Lee DY, Suh BK, et al. Once-Weekly Administration of Sustained-Release Growth Hormone in Korean Prepubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Controlled Phase II Study. *Horm Res Paediatr* 90(1):54–63, 2018.
11. Choi HS, Kwon A, Suh J, Song K, Chae HW, Kim HS. Effect of long-acting growth hormone treatment on endogenous growth hormone secretion in prepubertal patients with idiopathic short stature: A preliminary study. *Growth Horm IGF Res* 66:101486, 2022.
12. Çetinkaya S, Eren E, Erdoğan F, Darendeliler F. Rationale for Long-acting Growth Hormone Therapy and Future Aspects. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 17(1):1–8, 2025.
13. Saenger P, Zamora-Siliez L. Long-Acting Growth Hormone in Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 90(1):64–5, 2018.
14. Luo X, Zhao S, Yang Y, Dong G, Chen L, Li P, et al. Long-acting PEGylated growth hormone in children with idiopathic short stature. *Eur J Endocrinol* 187(5):709–18, 2022.
15. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations – Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 105(6):e2121–33, 2020.

16. Boguszewski MCDS, Boguszewski CL. Update on the use of long-acting growth hormone in children. *Curr Opin Pediatr* 36(4):437–41, 2024.
17. Wit JM, Joustra SD. Long-acting PEGylated growth hormone in children with idiopathic short stature: time to reconsider our diagnostic and treatment policy? *Eur J Endocrinol* 188(1):R1–4, 2023.
18. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol* 174(6):C1–8, 2016.