

Trabajo Fin de Máster

Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento
en pacientes deficitarios de GH en función del tiempo
de evolución y la dosis utilizada

*Response to growth hormone treatment in patients with
GH deficiency depending on the time of evolution and
used dose*

Autora

Leire Arlabán Carpintero

Directores

Antonio de Arriba Muñoz
Feliciano J. Ramos Fuentes

Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza
Curso Académico 2018-2019



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes deficitarios de GH en función del tiempo de evolución y la dosis utilizada

Máster Universitario en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo

Línea de investigación Crecimiento y Desarrollo

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Universidad de Zaragoza

Curso 2018-2019

Hospital Universitario Miguel Servet

Autora: Leire Arlabán Carpintero

DNI: 72885274E

Tutor Académico: Antonio de Arriba Muñoz

DNI: 04210627V

Tutor Académico: Feliciano J. Ramos Fuentes

DNI: 08795117D

Resumen

Objetivos: Análisis de la respuesta a tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en pacientes con déficit idiopático según la edad de inicio y los años de tratamiento. Estudio de la velocidad de crecimiento, valores de factor de crecimiento insulínico tipo 1 y progresión de la edad ósea en función de la dosis de hormona de crecimiento empleada.

Material y métodos: Realización de una base de datos, compuesta por 88 pacientes, con diagnóstico de déficit idiopático de hormona de crecimiento, que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento recombinante durante al menos un año de forma continuada, alcanzaron su talla adulta y no presentaron otras patologías o tratamientos.

Resultados: El tratamiento con hormona de crecimiento aumenta la talla final ($p < 0,001$), la velocidad de crecimiento ($p < 0,001$), el pronóstico de crecimiento ($p < 0,001$), los niveles de factor de crecimiento insulínico ($p < 0,001$) y proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina ($p < 0,001$). Además, la respuesta a largo plazo se asocia a la edad de inicio ($p = 0,008$), años de tratamiento ($p < 0,001$) y dosis administrada ($p = 0,03$). La progresión de la edad ósea en función de la dosis no presenta cambios significativos.

Conclusiones: Se produce una mayor respuesta al tratamiento cuando éste se inicia a menor edad. También se objetivan mejores resultados si se ha recibido tratamiento durante más años antes de la pubertad. Dosis mayores de hormona de crecimiento aumentan la velocidad de crecimiento.

Palabras Clave: Déficit idiopático hormona crecimiento, tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, talla baja, respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento

Abstract

Objective: Analysis of recombinant growth hormone treatment results in patients with idiopathic deficiency, according to onset age and years of treatment. Study of differences in growth rate, level of insulin growth factor 1 and bone age progression depending on used dose.

Methods: Realization of an 88 patients database, diagnosed of idiopathic growth hormone deficiency, who received recombinant growth hormone for at least one year continuously, reached adult height, and did not present other pathologies or treatments.

Results: Growth hormone treatment increases final size ($p < 0.001$), growth rate ($p < 0.001$), growth prognosis ($p < 0.001$), insulin growth factor levels ($p < 0.001$) and protein transporter 3 of insulin-like growth factor ($p < 0.001$). In addition, long-term response is associated with age of onset ($p = 0.008$), years of treatment ($p < 0.001$) and administered dose ($p = 0.03$). Bone age progression does not present significant changes related to used dose.

Conclusions: A greater treatment response is observed when treatment begins at a younger age. Better results are also seen if treatment has been received for more years before adolescence. Higher doses of growth hormone increase growth rate.

Key Words: Growth hormone idiopathic deficiency, recombinant growth hormone treatment, short stature, growth hormone treatment response

ÍNDICE

	Página
1. Antecedentes y justificación	
1.1 El proceso de crecimiento humano y la hormona de crecimiento	1
1.2 La talla baja o hipocrecimiento. Clasificación y diagnóstico	3
1.3 Déficit de hormona de crecimiento e insensibilidad a GH	6
1.4 Tratamiento de la talla baja con déficit de hormona de crecimiento	10
2. Objetivo general y objetivos específicos	13
3. Material y métodos	14
3.1 Criterios de inclusión	14
3.2 Criterios de exclusión	15
3.3 Selección de pacientes	15
3.4 Método de trabajo	16
3.5 Análisis de la respuesta al tratamiento	18
3.6 Análisis estadístico	19
4. Resultados	
4.1 Estadística descriptiva	20
4.2 Estadística analítica	36
4.3 Resumen de resultados	46
5. Discusión	48
6. Conclusiones	52
7. Limitaciones	53
8. Indicaciones para futuras investigaciones	53
9. Bibliografía	55

Abreviaturas por orden alfabético

- ALS: Subunidad ácido lábil
- CAT: Variable categorizada
- DE: Desviaciones estándar
- DGH: Déficit de GH
- Ec: Edad cronológica
- Eo: Edad ósea
- FDA: *Food and Drug Administration*
- GH: Hormona de crecimiento
- GHrh: Hormona de crecimiento recombinante humana
- GHRH: Hormona liberadora de GH o somatoliberina.
- IGF-BP3: Proteína transportadora del factor de crecimiento tipo 3
- IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
- IGFBP-IGF: Binding proteins
- IMC: Índice de masa corporal
- P3: Percentil 3
- PC: Pronóstico de crecimiento
- RM: Resonancia Magnética
- RN: Recién nacido
- SDS: Desviaciones estándar
- SEG: Semanas de edad gestacional
- TBI: Talla baja idiopática
- TD: Talla diana
- VC: Velocidad de crecimiento
- VC1: Velocidad crecimiento primer año
- VC2: Velocidad crecimiento segundo año
- VCpretto: Velocidad crecimiento antes del inicio de tratamiento
- V.O.: Vía oral
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y CUERPO TEÓRICO

1.1 El proceso de crecimiento humano y la hormona de crecimiento

El **crecimiento** es uno de los procesos fisiológicos que tiene lugar en la vida de los seres vivos. En él intervienen numerosos factores, como la genética, los procesos hormonales, el metabolismo y la nutrición. ⁽¹⁾ Se puede dividir en **cuatro etapas**:

- El desarrollo intrauterino, condicionado fundamentalmente por los factores placentarios.
- En segundo lugar, la etapa de lactancia, en la que ejercen una mayor acción la genética y la nutrición; durante el primer año de esta fase se crecerán aproximadamente 25 cm, seguidos de 12 cm en el segundo año de vida. ⁽¹⁾
- Entre los 2 y 6 años de vida, durante la infancia, se crecen entre 4 y 6,5 cm de media al año, jugando un papel principal la GH y los IGFs. ⁽¹⁾
- En la adolescencia, gracias a la acción de la hormona de crecimiento y los esteroides sexuales tendrá lugar un periodo de crecimiento rápido, denominado estirón puberal, aportando a la talla definitiva entre 25-30 centímetros en el varón y 20-25 en la mujer. ⁽¹⁾

El crecimiento postnatal y puberal se produce por la acción fundamental del **eje GHRH-GH-IGFs**. Influyen también las hormonas tiroideas, los andrógenos suprarrenales, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, la vitamina D, la paratohormona, y la leptina. Este eje se inicia en el hipotálamo con la acción de la GHRH (hormona liberadora de la hormona del crecimiento), que actúa sobre la adenohipófisis, en las células somatotropas, donde se produce la hormona del crecimiento o somatotropina. ⁽²⁾

La **GH** es una **hormona proteica**, compuesta por 191 aminoácidos dispuestos en una cadena. Su principal función es la de estimular el **crecimiento corporal**, mediante la multiplicación y diferenciación de las células del organismo. Actúa sobre la síntesis proteica favoreciendo el depósito de proteínas en los tejidos, estimulando el crecimiento óseo y cartilaginoso.

Además, induce la utilización de los lípidos para generar energía, produciendo lipólisis, e inhibe la acción de la insulina en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. ⁽²⁾

Muchas de sus acciones se llevan a cabo mediante **somatomedinas**, sustancias producidas por el hígado y tejidos periféricos por la acción de la GH, con efectos similares a la insulina, por lo que se denominan IGFs (insuline like growth factors). ⁽²⁾

Existen cuatro tipos de somatomedinas, siendo la principal la **IGF1 o somatomedina C**. La mayoría circulan en sangre unidas a proteínas de transporte, denominadas IGFBPs (IGFs binding proteins), fundamentalmente a IGFBP3. Ésta se combina además con otra proteína denominada ALS (subunidad ácido lábil), formando así un complejo de 3 moléculas. Las proteasas romperán estas uniones para que las IGFs puedan actuar sobre los tejidos diana ⁽³⁾

En este eje también participa la hormona inhibidora de GH o somatostatina, secretada por el hipotálamo y las células delta de los islotes pancreáticos. Actúa inhibiendo la secreción de múltiples hormonas, como la GH, ACTH, gastrina, insulina y glucagón. ⁽³⁾

La hormona de crecimiento **se segrega en forma de pulsos**. Existen numerosos **estímulos para su liberación**, como la GHRH, los descensos de glucemia o de ácidos grasos en sangre, el ayuno, la testosterona y los estrógenos, el estrés, las fases de sueño profundo, y la grelina. ⁽²⁾

Su liberación disminuye por la acción de la somatostatina, las somatomedinas o IGFs. También se produce disminución en su secreción ante niveles elevados de glucemia o ácidos grasos libres, la administración de hormona de crecimiento exógena, la obesidad y el envejecimiento. ⁽²⁾

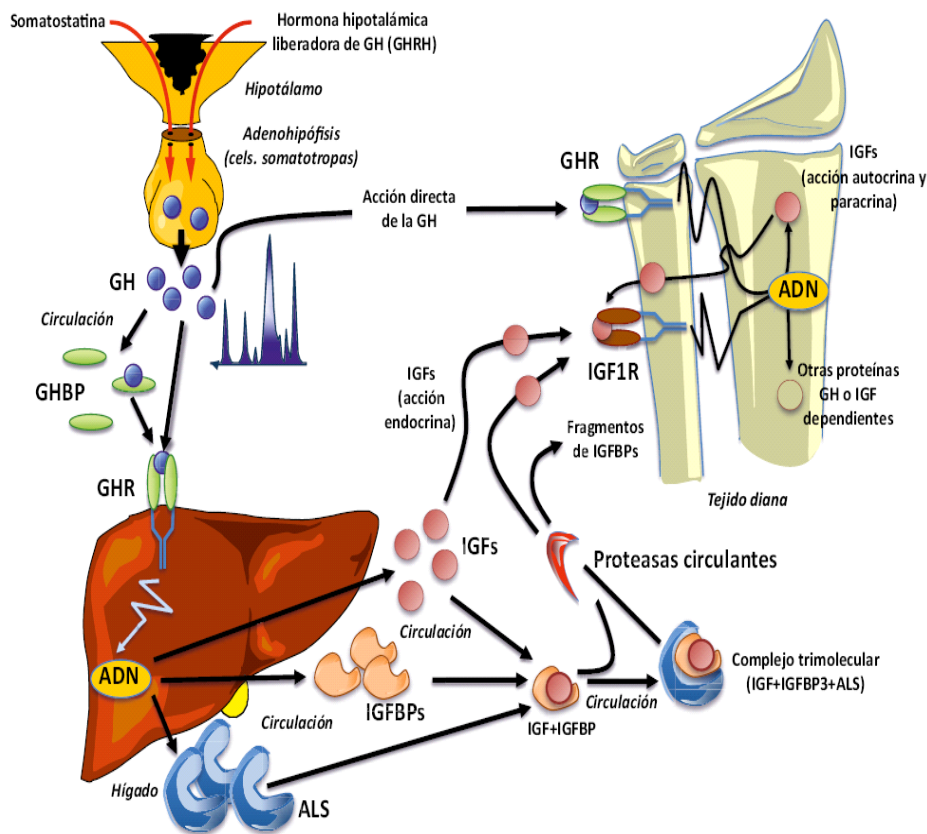


Figura 1. Producción, mecanismo de acción y funciones de la GH.

Tomada de Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria. *Pediatría Integral*. 2015; XIX (6): 411.e1-411.e23

1.2 La talla baja o hipocrecimiento. Clasificación y criterios diagnósticos

Las alteraciones en la secreción y los fallos en sus mecanismos de regulación pueden originar diversas patologías. Aumentos excesivos en los niveles de GH pueden producir gigantismo o acromegalia, mientras que un déficit de hormona de crecimiento produce hipocrecimiento y talla baja. ⁽²⁾

La **talla baja e hipocrecimiento** son causas frecuentes de preocupación en los padres, constituyendo uno de los motivos de consulta más habituales en Pediatría y Endocrinología Pediátrica. En la mayor parte de los casos se trata de niños sanos con variantes normales de talla y ritmo madurativo que no requerirán tratamiento. ⁽³⁾

Una pequeña parte de los casos requerirán tratamiento, y su pronóstico de talla final muestra clara relación con el diagnóstico precoz. ⁽³⁾ Por ello es fundamental valorar si el crecimiento es adecuado, y establecer unos claros **criterios de talla baja**, que orientarán el diagnóstico y posterior tratamiento:

- Talla inferior a – 2 desviaciones estándar (DE) o inferior al percentil 3 (p3) para su edad y sexo de la población de referencia.
- Talla inferior a – 2 DE respecto a su talla diana.
- Velocidad de crecimiento inferior al p25, -1 DE, para su edad y sexo, de forma mantenida durante 2 años. ⁽¹⁾

Por lo tanto, aunque la talla de un paciente se encuentre dentro de los límites normales, hay que valorar todos los parámetros relacionados con el crecimiento y maduración para descartar un crecimiento patológico. ⁽⁴⁾

Los hipocrecimientos pueden dividirse en **dos grupos fundamentales**:

- **Talla baja idiopática.** En ella se agrupan aquellos pacientes con talla baja en los que, tras realizarse un estudio completo, se ha llegado a un diagnóstico de exclusión, no encontrándose causa que lo justifique. Además, pueden presentar antecedentes de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo y/o talla baja familiar ⁽³⁾
- **Baja talla patológica.** A su vez tiene dos apartados principales:

- Proporcionada o armónica.

Talla baja de inicio prenatal, como los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, por alteraciones placentarias, infecciones o exposición a sustancias teratogénicas, y aquellos afectados por cromosomopatías o síndromes dismórficos. También se recogen en este apartado aquellos con hipocrecimiento por enfermedades crónicas (gastrointestinales, cardiopatías, infecciones,

alteraciones renales o hematooncológicas), por alteraciones endocrinológicas, causas farmacológicas o de la esfera psicosocial. ⁽⁴⁾

- Hipocrecimiento disarmónico.

Displasias esqueléticas y enfermedades óseas metabólicas (raquitismo, hipofosfatasa). ⁽⁴⁾

Ante una **consulta de hipocrecimiento** hay que realizar una **anamnesis detallada**, que incluya los antecedentes personales: ⁽¹⁾

- Embarazo, enfermedades o infecciones durante el mismo, exposición a tóxicos como alcohol o tabaco
- Tipo de parto, si precisó reanimación al nacer, así como el APGAR
- Antropometría al nacimiento: peso, longitud, perímetro cefálico, perímetro abdominal
- Enfermedades o ingresos en periodo neonatal, cribado endocrinometabólico del recién nacido.
- Enfermedades o ingresos durante la infancia, hábitos de vida, y alimentación
- Desarrollo psicomotor y pondoestatural

En la **exploración física** se prestará atención al fenotipo y el análisis por aparatos, el peso, la talla, el índice de masa corporal, proporciones y segmentos corporales.

Se debe medir la circunferencia craneal, la talla sentado, el segmento inferior - distancia entre sínfisis pubiana y el suelo- y segmento superior, que se obtiene restando de la talla el segmento inferior, así como su relación (SS/SI), distancia entre acromion olecranon y olecranon radio. ^{(4) (5)}

Hay que cuantificar también la envergadura, con los brazos en extensión, con abducción a 90°. En el neonato la envergadura es del orden de 2,5 cm inferior a la longitud; en la adolescencia, supera a la talla en 2 cm en el caso de los varones y 4 cm en el caso de las mujeres, mientras que durante la infancia se da la coincidencia de ambos parámetros, envergadura y talla. ^{(1) (4)}

Existen algunas patologías como las acondroplasias en las que se observa un acortamiento de las extremidades, por lo que la medición de las proporciones y segmentos corporales será de utilidad para diagnosticar rizomelia -acortamiento proximal de miembros-, mesomelia, deformidad de Madelung, y acromelia o acortamiento distal de extremidades. ⁽⁵⁾

Se debe realizar la medición de la talla de los padres en la consulta, preguntar sobre su desarrollo puberal, edad a la que la madre tuvo la menarquia, y preguntar sobre país de origen, antecedentes familiares de talla baja o patologías genéticas. ⁽²⁾⁽⁵⁾

Se reflejará también el **estadío puberal** del paciente.

Con los datos obtenidos por medición directa se realizará un **cálculo de la talla diana (TD)** o talla genética, según la **fórmula de Tanner** a partir de la talla media de los padres, dependiendo del sexo del paciente: ⁽²⁾

- TD niño: $(\text{Talla del padre en cm} + \text{Talla de la madre en cm}) / 2 + 6,5 \text{ cm}$
(+/- 8,5 cm representa percentil 3 al 97)
- TD niña: $(\text{Talla del padre en cm} + \text{Talla de la madre en cm}) / 2 - 6,5 \text{ cm}$
(+/- 8,5 cm representa percentil 3 al 97)

Para continuar el estudio de pacientes con talla baja se realizarán pruebas complementarias de primer y segundo nivel. ⁽⁶⁾

1.3 Déficit de hormona de crecimiento e insensibilidad a GH

La **incidencia** del déficit de hormona de crecimiento es de entre **1:3.500 y 1:10.000** recién nacidos vivos. ⁽⁷⁾

La deficiencia de GH puede asociarse a la disminución de otras hormonas hipofisarias, en contexto de enfermedades sistémicas, malnutrición, estar causada por mutaciones genéticas o tratarse de una deficiencia de forma aislada, siendo esta última más frecuente. ^{(6) (8)}

En el **20%** de los pacientes puede encontrarse una **causa orgánica** que lo justifique, pero la **mayoría de los casos son idiopáticos**. En este último grupo es frecuente encontrar alteraciones en la resonancia magnética craneal, como hipoplasia hipofisaria, ausencia del tallo hipofisario, o neurohipófisis ectópica, que puede originar déficits de otras hormonas hipofisarias. ⁽⁸⁾

En el caso del déficit idiopático, entre un 5 y 30% de los casos se deben a causas genéticas: mutaciones en el gen de la GH o en gen del receptor de la GHRH. ⁽⁸⁾

El **déficit de GH** puede ser de tipo **cuantitativo**, cuando la producción de hormona de crecimiento resulta insuficiente para lograr sus objetivos, o de tipo **funcional**, cuando la GH presenta una actividad disminuida o se encuentra inactiva. ⁽⁸⁾

La **insensibilidad a la GH** produce disminución o ausencia de respuesta ante la hormona de crecimiento, ya sea de producción endógena o exógena. Esta insensibilidad puede ser adquirida, en situaciones de malnutrición o patologías crónicas, o congénita. ⁽⁴⁾

La insensibilidad congénita a la GH se produce por mutaciones en el gen del receptor de la GH, presentan una herencia autosómica recesiva, dan lugar a hipocrecimiento grave con niveles de GH altos o normales, y niveles bajos de IGF1 y BP3 (síndrome de Laron). Pueden producirse también insensibilidades parciales a la GH por alteraciones o déficit de ALS, IGF1 y alteraciones en su receptor. ⁽⁴⁾

Pruebas complementarias

Una vez realizadas la historia clínica detallada, exploración física y valoración auxológica, se solicitan los exámenes complementarios.

En cuanto a las **pruebas a realizar en primer lugar**, abarcan:

- **Edad ósea.** Consiste en la realización de una radiografía de mano izquierda en mayores de 2 años o de tobillo izquierdo en menores de 2 años. Se compara con el estándar para su edad, en el **atlas de Greulich y Pile**. Aporta valiosa información acerca del crecimiento del niño. Se encontrará retrasada en los

pacientes con talla baja idiopática, hipocrecimientos secundarios a patologías crónicas y causas endocrinas. ⁽⁷⁾

No suele producirse retraso en la edad ósea en trastornos primarios o causas sindrómicas de talla baja.

Existen métodos que mediante el empleo de tablas y con el dato de la edad ósea ayudan a predecir la talla adulta, como el de Bayley-Pinneau. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

- **Analítica de sangre** que incluya estudio tiroideo (TSH y T4 libre), hemograma y bioquímica con estudio del hierro, VSG, perfil hepático y renal; screening de enfermedad celiaca y factores de crecimiento, IGF1 y BP3, que informan sobre la acción y efecto de la GH. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

En **función de las características de cada niño**, se podrán solicitar:

- Análisis de orina y gasometría venosa, para descartar acidosis tubular renal y otras tubulopatías, en menores de 3 años.
- Cortisol libre en orina de 24 horas, si presentan obesidad
- Estudios del eje de GH, si se sospecha resistencia o insensibilidad a la hormona de crecimiento
- RM craneal centrada en región hipotálamo hipofisaria
- Cariotipo: En niñas con talla baja o niños con alteraciones genitales o rasgos dismórficos, pacientes con retraso psicomotor.
- Estudios genéticos: sospecha de síndromes asociados a hipocrecimiento
- Estudio de heces, si se sospecha malabsorción o parasitosis.
- En los casos en los que exista desproporción de segmentos corporales se solicitará serie ósea ⁽¹⁾

En la mayor parte de pacientes con déficit de GH no se encuentran otros déficits hormonales y no se objetiva una causa del mismo, por lo que se incluyen en el grupo de **déficit idiopático de hormona de crecimiento** ⁽⁸⁾

Si en las pruebas de primer nivel se detectan niveles bajos de IGF1 o BP3, o se detecta una velocidad de crecimiento patológica, se solicitarán **test de estímulo de GH**. De esta forma se valora el eje GHRH-GH-IGF1. ⁽⁸⁾

La secreción de la hormona de crecimiento se realiza de forma pulsátil. Este hecho influye a la hora de poder diagnosticar su déficit, ya que realizando detecciones aisladas se podrían obtener cifras falsamente bajas, al detectarse solo los niveles valle y no los picos de secreción. ⁽²⁾⁽¹⁷⁾ Por ello se emplean métodos de **estímulo hipofisario**. Los más frecuentes son el **test de hipoglucemia insulínica, el test de clonidina, y el test de propranolol-ejercicio.** ⁽¹⁾⁽³⁾

Si no se obtiene una adecuada respuesta, se debe confirmar este resultado con un segundo test de estímulo. La validez de estos test se encuentra **en discusión**, y se precisan **dos tests de estímulo alterados para poder establecer el diagnóstico de déficit de GH.** Si en ambos se obtiene un nivel de GH menor al límite inferior, se considerará resultado positivo para dichas pruebas. ⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾

Resultados:

- Se considera nivel de **GH normal** si se encuentra **por encima de 10 ng/ml** (o de 7 ng/ml con los nuevos inmunoensayos).
- Si la GH se encuentra entre 3-5 y 7-10 ng/ml orienta hacia un déficit parcial de hormona de crecimiento
- Cifras de GH inferiores a 3-5 ng/ml indican déficit total. ⁽²⁾⁽⁴⁾

Test de estímulo	Procedimiento	Tiempos obtención muestras	Observaciones
Propranolol + ejercicio	Propranolol 0.5 mg/kg v.o. y reposo. Tras 1:30 h realizar 30 min ejercicio intenso regular	0, 30, 60, 120 min	contraindicado en asmáticos
Clonidina	<10 años: 0,075 mg/m ² v.o. >10 años: 0,15 mg/m ²	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 mins.	somnolencia, hipotensión
Hipoglucemia insulínica	insulina regular 0,1 UI/kg subcutánea. 0,05 UI/kg si sospecha déficit ACTH	-15, 0, 15, 30, 60, 90 mins.	Válido si la glucemia desciende 50% de la cifra inicial. Contraindicado si hipoglucemias o convulsiones.

Tabla 1. Extraído y adaptado de Guerrero López C, González Casado I. Hipocrecimiento. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Barreda Bonis AC, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2017. 687-697. ⁽¹⁾

Una vez realizado el diagnóstico, y tras seguimiento del paciente se recogen todos los datos y se envían al **Comité Asesor de la Hormona del Crecimiento**. Este organismo realiza una valoración individualizada de cada caso, y tras su estudio indica si el paciente tiene el tratamiento aprobado, si se precisan más datos sobre el caso, o si no se considera indicado tratar.

1.4 Tratamiento de la talla baja con déficit de GH

Realizado el diagnóstico de déficit de GH, se plantea el inicio del tratamiento. Éste debe de ir orientado a la etiología de la talla baja, y como se ha comentado con anterioridad, la mayoría de tallas bajas con variantes de la normalidad y no precisan tratamiento. En los casos en los que está indicado tratar, se iniciará la terapia con hormona de crecimiento.

El tratamiento para el déficit de GH es la **hormona de crecimiento recombinante**. Ésta se empezó a emplear en el año 1985 y su uso ha ido progresivamente en aumento hasta la época actual. Se administra diariamente por vía subcutánea, antes de acostarse, a dosis de 0,025-0,035 mg/kg/día. Esta dosis se ajustará en función del diagnóstico y respuesta al tratamiento. ^{(10) (11)}

En la actualidad el tratamiento con hormona de crecimiento se encuentra aprobado, según la **Agencia Europea del Medicamento**, para las los pacientes con **déficit de GH, niños pequeños para edad gestacional que no presenten recuperación espontánea, talla baja secundaria a insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi y alteraciones relacionadas con el gen SHOX.** ⁽⁹⁾
⁽¹⁰⁾

La **Food and Drug Administration** autoriza su uso además para la **talla baja idiopática**, cuando el paciente presente una talla inferior a -2,25 SDS, correspondiente a 160 cm en hombres y 150 cm en mujeres, junto con una velocidad de crecimiento disminuida y que no permitiese alcanzar una talla adulta normal. Esta indicación no es admitida en la actualidad por la Agencia Europea. ⁽¹¹⁾

Actualmente se encuentra en debate el tratamiento con GHRh de **la talla baja idiopática (TBI)**. Hasta un 50% de los pacientes remitidos a la consulta para el estudio de talla baja presentan este diagnóstico de exclusión. ⁽¹²⁾

El objetivo principal en estos casos es mejorar su calidad de vida y bienestar, ya que se ha relacionado la talla baja con efectos negativos en el ámbito psicosocial, vigilando los posibles efectos secundarios. La respuesta al tratamiento es heterogénea. Por lo tanto, la decisión de iniciar tratamiento en estos pacientes debe realizarse de forma individualizada y consensuada con padres y paciente, tras valorar riesgos y beneficios. ^{(12) (13)}

Durante el tratamiento se realiza **seguimiento en Consulta de Endocrinología Pediátrica**, tanto clínico como analítico, cada 3-6 meses. Se valora la respuesta incluyéndose las medidas en las gráficas correspondientes, tanto la velocidad de crecimiento como la talla y el peso. Se solicitan niveles de IGF1 y BP3, hormonas tiroideas, y hemoglobina glicosilada. Debe realizarse toma de presión arterial. ^{(2) (14)}

Anualmente se solicita una radiografía para determinar la **edad ósea**. Es importante realizar estos controles con periodicidad ya que un aumento excesivo de la edad ósea podría causar una disminución de la talla final. ⁽¹⁵⁾

Dado que es un tratamiento que se aplica mediante inyecciones y su pauta es diaria, requiere una buena adherencia terapéutica. Si se detecta una mala respuesta debe valorarse una falta de administración del mismo por parte del paciente. Si se está realizando un buen cumplimiento puede realizarse un aumento en la dosis, aunque si no presentase mejoría podría suspenderse el tratamiento. ⁽⁶⁾

Está **indicado finalizar el tratamiento** cuando se detecte una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año, se alcanza la talla adecuada, o la maduración ósea completa - edad ósea de 15 años en niños y 14 años en niñas-. También está indicado ante la aparición de efectos secundarios. En pacientes con déficit clásico de hormona

de crecimiento se solicitará una reevaluación al llegar a la edad adulta, para decidir si continuar o suspender la terapia. ⁽¹⁵⁾

La GH está **contraindicada** en casos que hayan presentado hipersensibilidad, neoplasia activa, durante los periodos de embarazo y lactancia, y en casos de maduración ósea completa. ⁽¹⁴⁾

El empleo de GHRh a las dosis administradas en este estudio se considera un tratamiento seguro y con pocos efectos secundarios. **Los efectos secundarios** que pueden aparecer con más frecuencia durante el tratamiento son: hipertensión intracraneal benigna o pseudotumor cerebri, cefalea, convulsiones, dolores musculares, hipotiroidismo, y epifisiolisis de la cabeza femoral. ^{(16) (17)}

A dosis altas y mantenidas no existe tanta experiencia acerca de las posibles reacciones indeseadas, pero se han recogido entre sus efectos adversos casos de acromegalia, insensibilidad a la insulina y elevación de IGF1 por encima de límites fisiológicos. ^{(16) (17)}

2 OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante según la edad de inicio y los años de tratamiento.

Objetivos específicos

- Estudiar la velocidad de crecimiento en función de la dosis de GH empleada
- Analizar los valores de IGF1 en función de la dosis utilizada
- Evaluar la progresión de la edad ósea según la dosis de GH

3 METODOLOGÍA

Este estudio se ha elaborado con la finalidad de averiguar qué respuesta se obtiene tras tratar a pacientes con **déficit idiopático de hormona de crecimiento**, en función de la **dosis de GH administrada**, y dependiendo del **tiempo que hayan sido tratados**.

El estudio que se ha llevado a cabo tiene un diseño **longitudinal descriptivo retrospectivo**.

La **población diana** de este estudio son los pacientes en edad pediátrica diagnosticados de déficit idiopático de GH. La **muestra** seleccionada consta de pacientes de ambos sexos, diagnosticados de déficit de GH mediante la realización de 2 test de estímulo, y que hubiesen estado en seguimiento en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet" (HIUMS).

3.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron a pacientes con las siguientes características:

- Sanos, sin antecedentes de enfermedades graves
- Diagnosticados de déficit idiopático de hormona de crecimiento, y éste fuera el motivo fundamental de su tratamiento
- Que presentasen en los resultados de 2 test de estímulo cifras de GH inferiores a 10 ng/mL.
- Tratados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del HIUMS de Zaragoza
- Tratados durante un año o más de forma ininterrumpida
- Que no hayan llevado tratamiento con análogos de LHRH para frenar la pubertad
- Que hayan alcanzado la talla adulta

3.2 Criterios de exclusión

Durante la recogida de datos se excluyeron los pacientes con las siguientes características:

- Abandono del tratamiento antes de completar un año, o que éste tuviese que ser suspendido y posteriormente reintroducido, es decir, que hubiesen llevado un tratamiento discontinuo
- Tratamiento pautado por motivos diferentes al déficit idiopático de GH
- Que además recibiesen tratamiento con análogos de LHRH
- Pacientes con enfermedades graves (cáncer en tratamiento, parálisis cerebral) o con otros déficits hormonales asociados
- Pacientes que no alcanzasen la talla adulta, o que presentasen suspensión del seguimiento
- Imposibilidad de recuperar la historia física (la gran mayoría de los datos se encuentran en papel ya que el proceso de informatización de la historia clínica fue posterior al tratamiento y seguimiento de estos pacientes)

3.3 Selección de pacientes

Se revisaron 143 pacientes, de los cuales **se incluyeron 88**, cuyas características se describirán en el próximo apartado, de manera conjunta con los resultados.

Se excluyeron tras la revisión de las historias clínicas, **55 pacientes**, por los siguientes motivos:

- 30 pacientes precisaron tratamiento con análogos de LHRH por presentar pubertad precoz
- 4 pacientes presentaron déficit de GH como consecuencia de tratamiento oncológico (leucemia linfoblástica aguda con múltiples déficits hormonales post tratamiento)
- 4 pacientes llevaron tratamiento de forma discontinua. En uno de ellos se tuvo que suspender por escoliosis grave y en otro por cefalea persistente.

- Una paciente con tratamiento iniciado en otro centro, y mantenido por tiempo inferior a un año
- Un paciente con anorexia nerviosa
- Un paciente con indicación diferente a déficit idiopático de GH
- Dos pacientes con enfermedad grave (tetraparesia espástica, cardiopatía congénita)
- Un paciente con síndrome de Noonan
- En 11 casos no se localiza la historia física, o no presentan el apartado de endocrinología pediátrica

3.4 Método de trabajo

Se realizó un seguimiento en consultas de Endocrinología Pediátrica durante el año previo al tratamiento, incluyendo una anamnesis detallada acerca de los antecedentes personales y familiares, junto con la antropometría del paciente y medida de la talla de los padres por personal sanitario.

Como antecedentes personales se recogieron los siguientes datos: fecha de nacimiento, edad gestacional (en semanas), tipo de parto y si fue gestación múltiple, patologías perinatales, peso de recién nacido (en kg y SDS), longitud de recién nacido (en cm y SDS), índice de masa corporal y perímetro cefálico.

En esta **primera consulta** se solicitó una analítica completa, incluyendo bioquímica con metabolismo del hierro y hormonas tiroideas (TSH y T4), además de un hemograma.

También se realizaron dos **test de estímulo** (test de clonidina, test de estímulo con ejercicio, test de hipoglucemia insulínica) a cada paciente, reflejando el pico máximo de GH obtenido. Como criterio de inclusión en el estudio, esta cifra debía ser inferior a 10 ng/mL, para ser considerado deficitario en hormona de crecimiento.

Se solicitó en esta misma cita una radiografía de mano izquierda para determinar la **edad ósea**, calculada según el método del atlas de Greulich y Pyle. Se calculó la velocidad de crecimiento antes del inicio del tratamiento.

Se realizó un **pronóstico de crecimiento**, o predicción de la talla adulta, con los datos de la edad ósea, aplicándose el método de **Bayley y Pinneau**. Se reflejó el estadio puberal en el que se encontraban los pacientes siguiendo la **escala de Tanner**, clasificándose según la misma en I, II, III, IV ó V, siendo los hitos de inicio de la pubertad el botón mamario en las mujeres y el volumen testicular de 4 cc en los varones.

Tras un primer periodo de **seguimiento**, en la mayoría de pacientes de entre 9 meses y un año, a aquellos que cumplían criterios de tratamiento se realizó una recogida de datos para la elaboración de un protocolo y su posterior análisis por el **Comité Asesor de Hormona de Crecimiento**. El comité puede emitir tres respuestas: no considera indicado el tratamiento al paciente, solicita nuevos datos, o da el visto bueno para iniciar el tratamiento con GH.

A los que obtuvieron su aprobación les administró **hormona de crecimiento recombinante** (marcas Genotonorm®, Saizen®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Zomacton®, Omnitrope®), previa firma de un consentimiento informado por los padres o tutores del paciente, y se recogieron en el estudio aquellos que hubieran permanecido en tratamiento durante un periodo mínimo de un año de forma ininterrumpida, y que no hubieran sido tratados con análogos de LHRH u otras terapias.

El tratamiento se inicia a **dosis de 0,025 mg/kg/día hasta 0,035 mg/kg/ día**, según indican las guías de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. ⁽¹⁾

Tras el inicio del tratamiento se citó a los pacientes a los **4 meses**. En esta consulta se realizó medición de peso (en Kg y SDS) y talla de los pacientes (en cm y SDS), cálculo de índice de masa corporal (IMC) y análisis de la velocidad de crecimiento. En función de los datos auxológicos se realizó un ajuste de la dosis de GH a recibir. En ésta y en cada reevaluación se preguntó por posibles efectos secundarios en relación con el

tratamiento. Durante el seguimiento se anotó el desarrollo puberal y la fecha de menarquia, así como la talla en ese momento y su pronóstico de crecimiento.

3.5 Análisis de la respuesta al tratamiento

Se les citó de nuevo en consultas **un año después del inicio del tratamiento** con GH recombinante. De forma análoga se realizó medición antropométrica, cálculo de IMC y velocidad de crecimiento. Se solicitó radiografía para cálculo de la edad ósea, en base a la que se realizó una estimación del pronóstico de crecimiento.

Se extrajo analítica con hormonas tiroideas, y niveles de IGF1 y BP3. De este modo se comprueba la respuesta al tratamiento y se realiza ajuste de dosis.

Dos años después del inicio del tratamiento, en aquellos pacientes que continúen siendo tratados GH se realiza de nuevo control analítico y antropométrico.

En algunos de los pacientes, **tras la suspensión de tratamiento**, se realiza una nueva analítica para evaluar los cambios en los parámetros de IGF1 y BP3, y averiguar si presentan un déficit mantenido.

Finalmente se analiza la **talla definitiva** y su ajuste con respecto a la talla genética y las predicciones de talla en función de la edad ósea.

Todos los valores de los parámetros estudiados se recogieron en una base de datos en la que se incluyeron 177 variables.

3.6 Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el empleo del **programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0**.

En primer lugar, se analizó la **estadística descriptiva** de las variables, incluyendo mínimo, máximo, media y desviación estándar.

Posteriormente, la **estadística analítica**. Dado que la muestra de este estudio la componen más de 50 pacientes (88 pacientes), para analizar la normalidad de las variables se aplicaron los estadísticos **Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk**. Los datos siguen una distribución normal si en estos test se obtiene una puntuación $p > 0,05$, en caso contrario su distribución será no normal.

Para estudiar las variables en dos momentos del tiempo (antes y después del tratamiento) se aplicaron **t de Student** en las variables normales y **test de Wilcoxon** en caso de distribuciones no normales o no paramétricas.

Se realizó una categorización de las variables independientes cuantitativas continuas edad de inicio, años de tratamiento, años de tratamiento antes del inicio de la pubertad y dosis de GH.

Las variables respuesta se compararon en función de estas variables independientes categorizadas.

En las distribuciones normales se empleó el **test de Anova** para comparación de medias, y en el caso de distribuciones no paramétricas, el **test de Kruskal Wallis**. Se consideran resultados significativos aquellos con $p < 0,05$.

Se ha solicitado valoración por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón.

4. RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En la base de datos quedaron recogidos un total de **88 pacientes** con diagnóstico de **déficit idiopático de hormona de crecimiento**.

4.1.1 En cuanto al **sexo** de los pacientes recogidos en la base de datos, el 67% fueron mujeres y el 33% varones

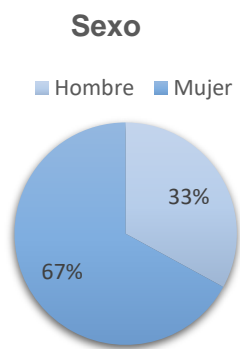


Figura 2. Sexo de los pacientes

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	29	32,95
Mujer	59	67,05
Total	88	100

Tabla 2. Sexo de los pacientes

4.1.2 Edad gestacional

La mayoría de pacientes nacieron a **término**, a las 40 SEG.

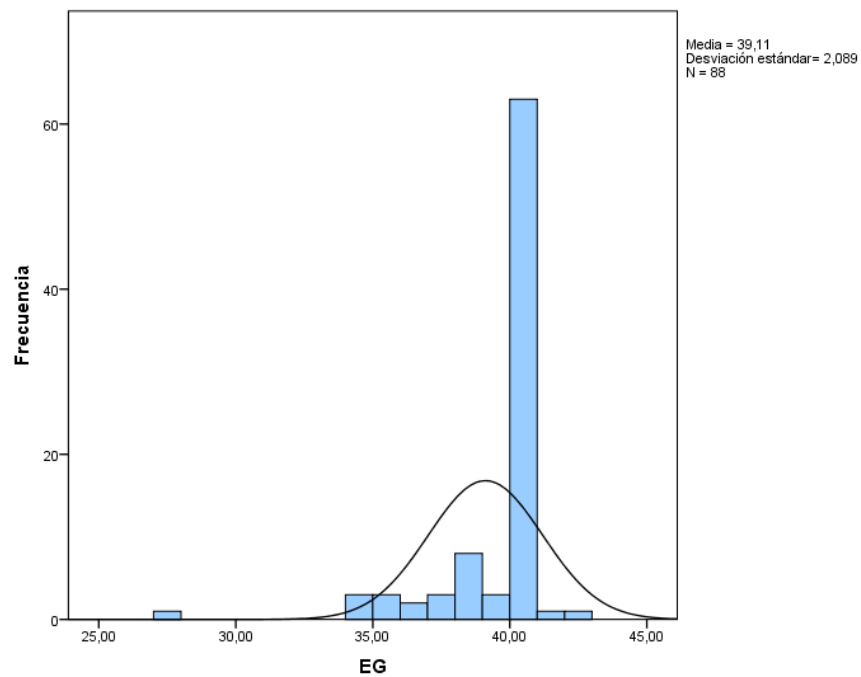


Figura 3. Edad gestacional

El paciente con menor edad gestacional contaba con 27 semanas, y en el extremo opuesto, un paciente con 42 SEG. La media fue de 39.1

4.1.3 Tipo de parto. En la mayoría de casos, 74%, el parto fue eutócico, seguido por un 18%, cesárea, y el resto instrumentales o en posición podálica

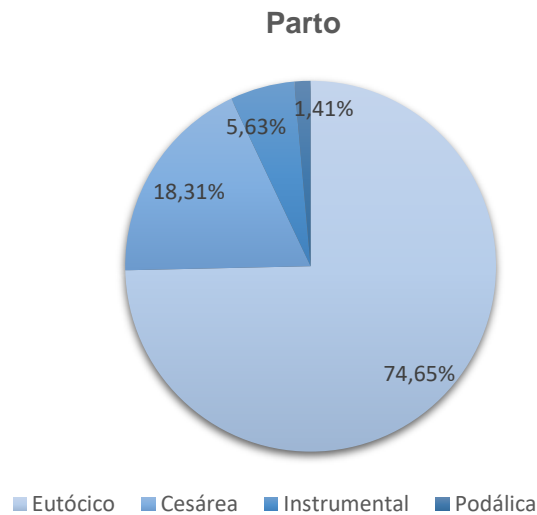


Figura 4. Tipo de parto

4.1.4 Gestación múltiple. La mayoría de los pacientes proceden de una gestación única, hubo 2 casos de gestación múltiple.

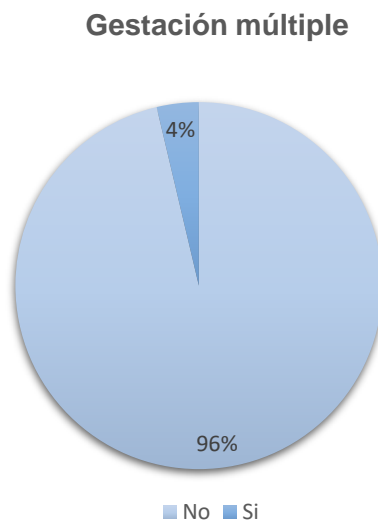


Figura 5. Tipo de gestación.

4.1.5 Antecedentes personales

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad gestacional	88	39,11	2,09	27	42
Peso RN (g)	87	2883,28	568,27	840	4000
Longitud RN	87	-0,71	1,00	-2,69	1,93
Longitud RN (cm)	83	47,72	2,38	40	52
Peso RN (SDS)	83	-1,00	1,12	-3,85	1,46
Perímetro Cefálico (cm)	9	33,11	1,49	31,50	36
Perímetro cefálico (SDS)	9	-0,65	1,07	-2,14	0,83
IMC RN (kg/m²)	83	12,72	1,60	8,75	17,28
IMC RN (SDS)	83	-0,30	1,38	-3,75	3,68

Tabla 3. Antecedentes personales

- Los participantes de este estudio pesaron al nacimiento, de media 2883,28 g, con un mínimo de 840 g y un máximo de 4.000 g. Desviación estándar de 568.27 g
- Midieron al nacimiento 47,72 cm de media, -1,04 SDS.
- El perímetro cefálico solo constaba en 9 de las historias revisadas, con una media de 33,11 cm
- El índice de masa corporal de los recién nacidos era de 12,72 kg/m², con un SDS de -0,30.

4.1.6 Antecedentes Familiares:

- Talla de la madre. La talla media de las madres de los pacientes fue de 155,2 cm -1,48 SDS.
- Talla del padre. La talla media de los padres de los pacientes fue de 167,59 cm -1,52 SDS
- La talla diana de los pacientes fue, de media, 159,13 cm, -1,52 SDS

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Talla padre (cm)	87	167,59	6,63	150	180,50
Talla padre (SDS)	87	-1,52	1,03	-4,29	0,48
Talla madre (cm)	87	155,20	6,33	139,30	169
Talla madre (SDS)	87	-1,48	1,05	-4,15	0,82
Talla genética (cm)	87	159,13	7,65	140,70	176,25
Talla genética (SDS)	87	-1,50	0,81	-3,92	0,18

Tabla 4. Antecedentes familiares

4.1.7 Exploración física antes de inicio de tratamiento, al inicio del tratamiento, primer año y segundo año

4.1.7.1 Antes del inicio del tratamiento

4.1.7.2 Al inicio del tratamiento

4.1.7.3 A los cuatro meses del tratamiento

4.1.7.4 Tras un año de tratamiento

4.1.7.5 A los dos años de iniciado el tratamiento

4.1.7.6 Exploración física en la última consulta

4.1.7.1 Antes del inicio del tratamiento

	N	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
EC 1 año antes de inicio tratamiento	88	11,18	1,73	6,16	16,33
Peso 1 año antes (kg)	88	30,51	7,49	13,70	53,00
Peso 1 año antes (SDS)	88	-1,28	0,45	-2,33	-0,12
Talla 1 año antes (cm)	88	131,09	8,75	102,80	150,70
Talla 1 año antes (SDS)	88	-2,43	0,38	-3,31	-1,61
IMC 1 año antes	88	17,49	2,62	11,92	26,77
IMC 1 año antes SDS	88	-0,44	0,88	-1,87	4,89
EC cuando Eo previa al tratamiento	88	11,15	1,72	5,58	16,33
Eo previa al tratamiento	88	10,05	1,90	3,25	13,50
PC (cm)	84	155,45	7,92	142	175,70
PC 1 año antes (SDS)	85	-2,11	0,68	-3,70	-0,27

Tabla 5. Exploración física antes del inicio del tratamiento.

Un año antes del inicio del tratamiento la talla media de los pacientes era de 131,09 cm, -2.43 SDS, y su pronóstico de crecimiento de 155,45 cm, -2,11 SDS.

4.1.7.2 Al inicio del tratamiento

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad cronológica inicio tratamiento	87	11,95	1,69	6,67	15,50
Peso inicio	88	33,43	8,46	14,50	58,40
Peso inicio (SDS)	88	-1,30	0,47	-2,30	-0,02
Talla inicio	88	135,06	8,95	105,60	152,20
Talla inicio (SDS)	88	-2,51	0,43	-3,75	-1,54
IMC inicio	88	18,04	2,84	12,62	27,36
IMC inicio (SDS)	88	-0,48	0,68	-1,76	1,67
VC Inicio tratamiento - 1 año antes (cm)	88	4,66	1,25	1,40	8,20
VC pre tratamiento (SDS)	88	-0,57	2,36	-5,14	9,18
Dosis GH inicial ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	88	26,69	2,34	22,98	35,60

Tabla 6. Exploración al inicio del tratamiento.

La edad media al inicio del tratamiento fue de 11,95 años. La talla media de los pacientes en este momento era de 135,06 cm, -2,51 SDS. Su velocidad de crecimiento estaba en 4,66 cm/año, -0,57 SDS. La dosis de tratamiento inicial, fue, de media, 26,29

4.1.7.3 A los cuatro meses del tratamiento

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad cronológica 4 m	88	12,36	1,77	6,92	17,42
Peso 4 m (kg)	88	34,78	8,60	14,90	59,30
Peso 4 m (SDS)	88	-1,29	0,48	-2,35	-0,08
Talla 4 m (cm)	88	137,86	8,95	108,30	155,90
Talla 4 m (SDS)	88	-2,35	0,44	-3,45	-1,40
IMC 4 m	88	18,02	2,74	12,60	26,71
IMC 4 m (SDS)	88	-0,54	0,65	-1,76	1,50
VC inicio tratamiento y visita 4 meses (cm/año)	88	8,06	2,22	2,00	13,50
VC 4 m (SDS)	88	2,95	3,87	-5,10	17,78

Tabla 7. Exploración física a los 4 meses del inicio del tratamiento.

Tras cuatro meses del inicio del tratamiento, los pacientes presentan unos valores medios de talla de 137,86 cm, -2,35 SDS, y una velocidad de crecimiento de 8,06 cm/año, 2,95 SDS.

4.1.7.4 Tras un año de tratamiento

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad 1 año	88	12,99	1,81	7,58	18,17
Peso 1 año (kg)	88	38,07	9,28	15,40	65,60
Peso 1 año (SDS)	88	-1,19	0,53	-2,27	0,29
Talla 1 año (cm)	88	142,63	8,95	111,70	159,80
Talla 1 año (SDS)	88	-2,07	0,47	-3,34	-0,81
IMC 1 año (kg/m²)	88	18,45	2,92	12,34	27,48
IMC 1 año (SDS)	88	-0,52	0,70	-1,73	1,71
VC entre inicio y visita al año (cm/año)	88	7,63	1,85	3,40	12,20
VC 1 año (SDS)	88	3,23	4,28	-3,29	22,75
EO 1 año	88	11,77	1,74	5,00	14,75
Pronost. crecim. 1 año (cm)	87	158,82	8,23	143,50	179,70
Pronost. crecim. 1 año (SDS)	87	-1,60	0,64	-3,45	0,35
Dosis GH 1 año (µg/kg/día)	88	27,01	4,14	14,81	39
T4 1 año (mUI/mL)	84	0,84	0,17	0,59	1,37
TSH 1 año (mU/L)	84	2,16	1,17	0,55	6,74

Tabla 8. Exploración física al año del inicio del tratamiento.

El pronóstico de crecimiento al año de tratamiento era de media de 158,82 cm, -1,60 SDS, y su velocidad de crecimiento 7,63 cm/año, 3,23 SDS.

4.1.7.5 A los dos años de iniciado el tratamiento

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad 2 años	80	13,83	1,79	8,67	19,17
Peso 2 años (kg)	80	42,05	9,51	17,60	67,10
Peso 2 años (SDS)	80	-1,12	0,57	-2,27	0,13
Talla 2 años (cm)	80	148,54	8,81	117,60	164,60
Talla 2 años (SDS)	80	-1,74	0,53	-3,12	-0,54
IMC 2 años (kg/m2)	80	18,85	2,85	12,73	26,38
IMC 2 años (SDS)	80	-0,54	0,71	-1,93	1,24
VC 2 años (cm/año)	80	6,57	1,93	2,10	10,40
VC 2 años (SDS)	78	3,48	3,76	-3,61	14,78
EO 2 años	79	12,75	1,82	6,00	16,50
PC 2 años (cm)	79	160,45	8,05	145,40	177
PC. 2 años (SDS)	79	-1,35	0,67	-3,17	-0,7
TSH 2 años (mUI/mL)	74	1,94	1,08	0,35	6,82
T4L 2 años (mU/L)	74	0,81	0,12	0,61	1,27
Dosis GH 2 años (µg/kg/día)	77	26,04	4,25	11,92	35,08

Tabla 9. Exploración física a los 2 años del inicio del tratamiento.

Tras dos años de tratamiento, la talla media era de 148,54 cm, -1,74 SDS, y la velocidad de crecimiento de 6,57 cm/año, 3,48 SDS.

4.1.7.6 Exploración física en la última consulta

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad última consulta (años)	88	16,36	1,39	12,90	19,75
Peso última consulta (kg)	88	50,42	8,22	24,80	75,90
Peso última consulta (SDS)	88	-0,99	0,71	-3,60	,52
Talla última consulta (cm)	88	157,14	6,77	140,10	171,90
Talla última consulta (SDS)	88	-1,44	0,53	-2,88	-0,17
IMC última consulta (kg/m²)	88	20,36	2,74	12,64	29,13
IMC última consulta (SDS)	88	-0,41	0,80	-1,95	1,91
Edad fin tratamiento	88	15,38	1,28	12,91	19,17
EC cuando última EO	86	15,32	1,40	11,90	19,17
Última EO	86	14,81	1,15	12,00	17,50

Tabla 10. Exploración física en la última consulta.

4.1.8 Resultado de los test de estímulo para diagnóstico de déficit de GH

A los pacientes recogidos en la base de datos se les realizaron diferentes pruebas con la finalidad de investigar la etiología de la talla baja. Como parte de estos estudios iniciales se realizaron los test de estímulo:

- Test de estimulación con ejercicio simple
- Test de ejercicio y propanolol

- Test de hipoglucemia insulínica o ITT -*Insuline Tolerance Test*, por sus siglas en inglés-.
- Test de estimulación con clonidina

	N	Porcentaje
Test de ejercicio y propanolol	2	2,3%
Test clonidina	73	83,0%
Test hipoglucemia insulínica	77	87,5%
Test ejercicio	3	3,4%

Tabla 11. Test de estímulo para diagnóstico de déficit de GH

Las pruebas empleadas con mayor frecuencia fueron los **test de clonidina y el de hipoglucemia insulínica**. En muchos de los pacientes se realizaron ambos test, ya que se precisan dos para poder afirmar que presenta un déficit de hormona de crecimiento.

Pico máximo de GH en los test de estímulo

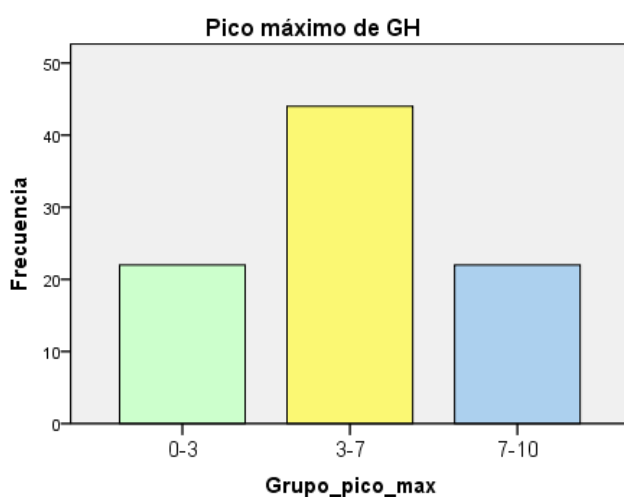


Figura 6. Pico máximo de GH en test de estímulo.

Pico máximo de GH (ng/mL)	
Mínimo	0,42
Media	4,94
Mediana	5,02
Máximo	9,71
Desviación estándar	2,44
N	88

Tabla 12. Pico máx.GH en test estímulo

El pico máximo en los test de estímulo fue de 9,71 ng/mL, con una media de 4,94 y mediana de 5,02.

4.1.9 Pubertad

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad Menarquia	49	13,63	1,03	10,90	16,50
Edad inicio pubertad	88	12,31	1,22	9,33	16,67
Telarquia inicio pubertad	59	2,05	0,22	2	3
Testes (cc) inicio pubertad	30	4,47	0,81	2	6
Peso inicio pubertad (kg)	88	34,70	6,38	23,00	61,90
Peso inicio pubertad (SDS)	88	-1,25	0,50	-2,24	0,05
Talla inicio pubertad (cm)	88	137,99	5,63	122,30	153,70
Talla inicio pubertad (SDS)	88	-2,32	0,42	-3,28	-1,30
IMC inicio pubertad (kg/m²)	88	18,15	2,64	13,01	26,68
IMC inicio pubertad (SDS)	88	-0,51	0,75	-2,58	1,84
EO inicio pubertad (años)	84	11,21	1,05	8,87	14,25
PC inicio pubertad (cm)	84	156,70	8,49	142,00	175
PC inicio pubertad (SDS)	84	-1,95	0,69	-3,70	-0,38

Tabla 13. Exploración física al inicio de la pubertad

4.1.10 Evolución auxológica. Descripción de las características antropométricas en función del tiempo de evolución del estudio

Dado que el estudio realizado evalúa la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento, los **parámetros con mayor relevancia**, y por tanto con más interés a la hora de analizar sus tendencias son, en cuanto a la exploración física, la **talla y la velocidad de crecimiento**.

Dentro de las pruebas complementarias cabe destacar la **edad ósea, pronóstico de crecimiento y los niveles de IGF1 y BP3** que permiten ir ajustando el tratamiento y valorar la respuesta al mismo.

En el siguiente análisis podemos ver la evolución de los mismos a lo largo del estudio. Cada parámetro, como anteriormente se ha descrito en el apartado de métodos, se mide en 6 ocasiones (seguimiento antes del tratamiento, al inicio del tratamiento, a los 4 meses, al año y a los dos años, o final de tratamiento)

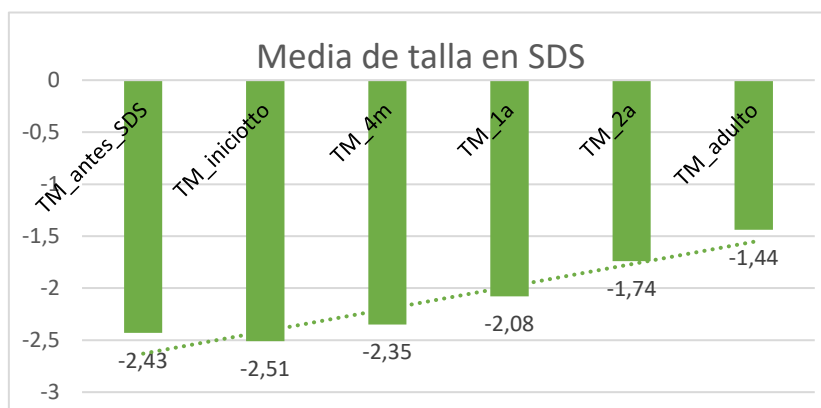


Figura 7. Evolución de la media de talla en SDS

En el gráfico se aprecia que cada vez se aproxima la talla media más a la media de las tallas, conforme los pacientes llevan más tiempo de tratamiento.

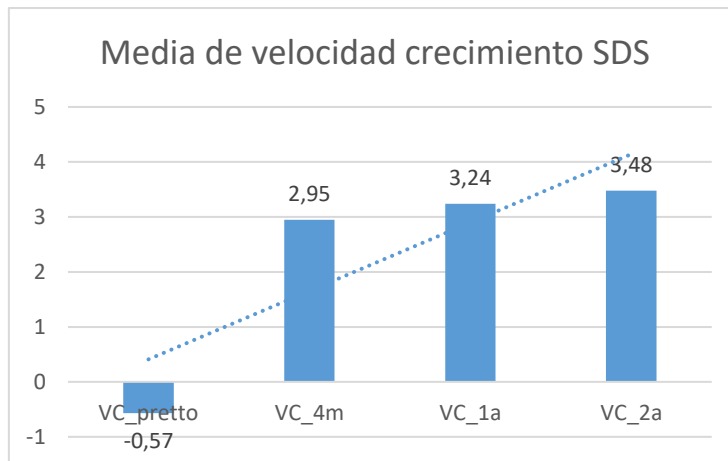


Figura 8. Evolución de velocidad de crecimiento media en SDS

En esta gráfica se representa la **velocidad de crecimiento** en cuatro momentos diferentes del tiempo. Se observa cómo antes de iniciar el tratamiento esta velocidad de crecimiento es inferior, y cómo aumenta de forma clara tras cuatro meses de tratamiento, estabilizándose posteriormente, aunque con una tendencia al alza

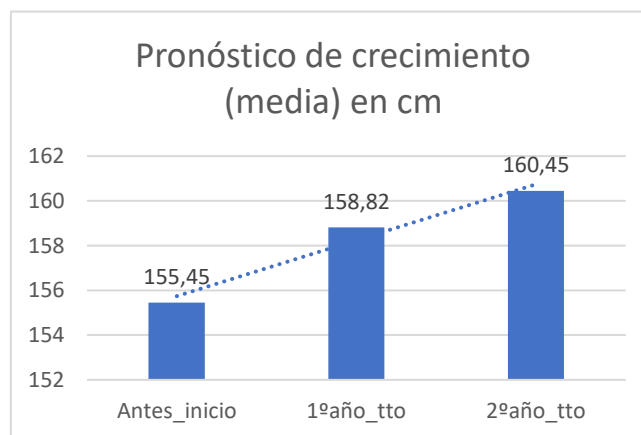


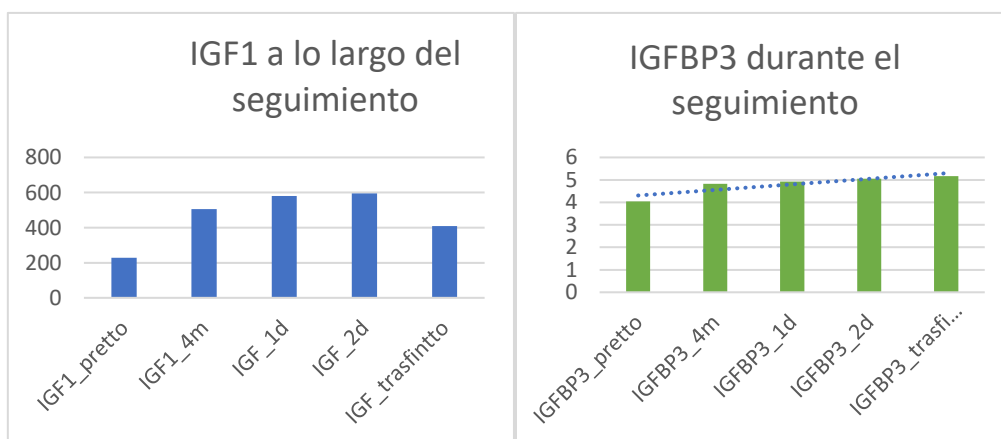
Figura 9. Evolución del pronóstico de crecimiento en cm

En la imagen anterior se recogen los pronósticos de crecimiento realizados antes de iniciar el tratamiento, el primer y segundo año de tratamiento, calculados en base a la edad ósea.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
IGF1 pre-tratamiento	87	228,96	150,59	14	803
IGF1 4 meses	74	505,85	259,15	18,40	1276
IGF1 1 año	86	579,79	248,65	165	1212
IGF1 2 año	74	594,45	225,34	176	1134
IGF1 tras fin tratamiento	45	409,48	160,72	0,50	727
IGFBP3 pre-tratamiento	80	4,04	0,92	2,10	5,86
IGFBP3 4 m	73	4,81	1,03	2,21	8,40
IGFBP3 1 año	86	4,91	1,01	2,53	7,70
IGFBP3 2 años	73	5,05	1,11	2,10	8,17
IGFBP3 tras fin tratamiento	46	5,17	1,20	3,18	8,00

Tabla 14. Niveles de IGF1 e IGFBP3 durante el tratamiento, expresados en ng/ml

En la tabla y en las dos gráficas inferiores se han incluido los niveles de IGF1 y de IGF BP3 a lo largo del tiempo de evolución del estudio. Se aprecia como aumentan en el primer control analítico y a al año de inicio del tratamiento, descendiendo tras la finalización del mismo. IGF 1 se expresa en ng/mL e IGFBP3 en µg/mL.



Figuras 10 y 11. Evolución de IGF1 e IGFBP3 en los diferentes momentos del tratamiento.

4.1.11 Tiempo medio de tratamiento con GH

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Años de tratamiento	88	3,37	1,45	1	10,34

Tabla 15. Tiempo de tratamiento con GH

Los pacientes de la base de datos recibieron tratamiento durante 3,37 años de media

4.1.12 Dosis media de GH administrada

Dosis media de GH globalmente y dosis media administrada en cada control. Se expresa en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Dosis GH media total	77	26,55	2,83	17,04	32,97
Dosis GH inicial	88	26,69	2,34	22,98	35,60
Dosis GH 1º año	88	27,01	4,14	14,81	39
Dosis GH 2º año	77	26,04	4,25	11,92	35,08

Tabla 16. Dosis media de GH en cada año

La dosis media de GH al inicio del tratamiento fue de 26,69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, tras el control del primer año 27,01, y en el segundo año 26,04.

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Análisis de la respuesta en función del tiempo de evolución y la dosis utilizada

¿Marcó el tratamiento una **diferencia significativa**, en el crecimiento, es decir, en cuanto a la talla, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento?

Para poder contestar a esta pregunta necesitamos confrontar estas variables en ambos momentos del tiempo, al inicio y al final del proceso de seguimiento.

	T	Significación bilateral	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
Talla adulta menos inicio (SDS)	12,40	0,00	1,07	0,90	1,24
Talla adulta menos Talla inicio (cm)	21,15	0,00	22,08	20,00	24,15
VC 1 año menos VC pre-tratamiento (SDS)	11,24	0,00	3,74	3,08	4,40
VC 1 año menos VC pre-tratamiento (cm)	12,73	0,00	3,01	2,54	3,48
VC 2 años menos 1 año (cm)	-3,58	0,001	-1,08	-1,69	-0,48
VC 2 años menos 1 año (SDS)	2,20	0,030	0,81	0,07	1,54
PC 1 año menos inicial	8,09	0,00	0,51	0,38	0,63
PC 2 años menos 1 año	3,91	0,00	0,23	0,11	0,34
IGF1 1 año (ng/mL) menos pre-tratamiento	14,78	0,00	353,52	305,97	401,08
BP3 1 año (ng/mL) menos pre-tratamiento	7,80	0,000	0,86	0,64	1,08

Tabla 17. Comparación de parámetros pre y post tratamiento. T de Student.

Como conclusión de la tabla anterior: la **talla, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento y parámetros de IGF1 y BP3 aumentaron con el tratamiento de forma significativa** (significación bilateral $<0,05$) El único parámetro sin aumento significativo fue la velocidad de crecimiento del segundo año respecto al primer año en SDS.

Análisis de la respuesta al tratamiento con GH según los años de tratamiento con GH. Para analizar esta respuesta al tratamiento en función del tiempo, se han calculado las siguientes variables (todas siguen una distribución normal):

Variables dependientes

- **Talla adulta (cm) – Talla genética (cm)**
- **Talla adulta (SDS) – Talla genética (SDS)**
- **Talla adulta (cm) – pronóstico crecimiento inicial (cm)**
- **Talla adulta (SDS) – pronóstico crecimiento inicial (SDS)**

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Talla adulta menos diana (cm)	85	0,43	4,28	-8,50	12,70
Talla adulta menos diana (SDS)	87	-1,50	0,81	-3,92	0,18
Talla adulta menos PC previo (cm)	88	8,76	32,77	-14,35	165,70
Talla adulta menos PC previo (SDS)	82	0,70	0,70	-0,82	2,97
Talla adulta menos Talla Inicio (cm)	88	22,08	9,79	-0,30	49,60
Talla adulta menos inicio SDS	85	1,07	0,79	-0,81	3,46

Tabla 18. Variables respuesta al tratamiento (variables dependientes)

ESTADÍSTICA ANALÍTICA TRAS CATEGORIZACIÓN

1. Analizar la respuesta al tratamiento con GH

1.1 Según la edad de inicio de tratamiento.

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	p
Talla adulta – talla diana (SDS)	Edad de inicio tratamiento (años)	Sí	0,77
Talla adulta – talla diana (cm)		Sí	0,93
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (SDS)		Sí	0,31
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (cm)		No	0,008
Talla adulta – talla inicial (SDS)		Sí	0,67
Talla adulta – talla inicial (cm)		Sí	0,00

Tabla 19. Respuesta a tratamiento con GH en función de la edad de inicio

Las variables talla adulta menos diana (SDS) y edad de inicio (en años) siguen una distribución normal. Tras el análisis de los datos, no se puede afirmar que existan diferencias en la variable talla adulta menos diana SDS en función de la edad de inicio. ($p=0,77, >0,05$)

La variable talla adulta menos diana en cm sigue una distribución normal. No se encuentran diferencias significativas en función de la edad de inicio del tratamiento.

La edad de inicio de tratamiento tampoco se relaciona con diferencias significativas en la variable talla adulta menos pronóstico de crecimiento inicial (en SDS).

La variable **talla adulta menos pronóstico de crecimiento inicial en cm** no sigue una distribución normal. Existen evidencias de que los grupos no son iguales, es decir, de que en función de la edad de inicio **existen diferencias significativas en la talla adulta – PC inicial en cm.**

La variable **talla adulta menos talla inicio (en SDS)** sigue una distribución normal. Las diferencias en función de la edad de inicio son no significativas

La **talla adulta menos talla al inicio del tratamiento (en cm)** sigue una distribución normal. **Las diferencias de talla adulta menos talla inicio en cm en función de la edad de inicio son estadísticamente significativas.**

1.2 Resultado según el número de años que el paciente ha recibido tratamiento

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	p
Talla adulta – talla diana (SDS)	Nº años de tratamiento	Sí	0,87
Talla adulta – talla diana (cm)		Sí	0,94
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (SDS)		Sí	0,14
Talla adulta – Pronóstico crecimiento inicial (cm)		No	0,06
Talla adulta – talla inicial (SDS)		No	0,09
Talla adulta – talla inicial (cm)		Sí	0,00

Tabla 20. Respuesta a GH según el número de años de tratamiento

La talla adulta menos la talla diana (en SDS) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas en función de los años de tratamiento

La talla adulta menos la talla diana (en cm) sigue una distribución normal. No existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,93$).

La talla adulta menos el pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento (en SDS) sigue una distribución normal. No existen diferencias significativas entre los grupos en función del número de años de tratamiento.

La talla adulta menos el pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento (en cm) no sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas en función de los años de tratamiento

La talla adulta menos la talla al inicio (en SDS) no sigue una distribución normal. No se obtienen diferencias significativas en la variable estudiada en función de los años de tratamiento.

La variable **talla adulta menos la talla al inicio del tratamiento (en cm)** sigue una distribución normal. Se puede afirmar que **existen diferencias significativas entre grupos en función del número de años de tratamiento**

1.3 Años de tratamiento antes del inicio de la pubertad

Variable respuesta	Variable categorizada	Normalidad	p
Talla adulta – talla diana (SDS)	Nº años tratamiento antes de la pubertad	Sí	0,34
Talla adulta – talla diana (cm)		Sí	0,36
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (SDS)		Sí	0,27
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (cm)		Sí	0,36
Talla adulta – talla inicial (SDS)		Sí	0,54
Talla adulta – talla inicial (cm)		Sí	0,00

Tabla 21. Respuesta a GH según años tratados antes de pubertad.

La talla adulta menos talla diana (expresada en SDS) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas entre grupos ($p=0,34$), en función de los años de tratamiento antes del inicio de la pubertad.

La talla adulta menos talla diana (en cm) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas según los años de tratamiento antes del inicio de la pubertad ($p=0,36$).

La talla adulta menos pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento (en SDS) sigue una distribución normal. No existen diferencias significativas en función de los años de tratamiento antes del inicio de la pubertad.

La talla adulta menos pronóstico de crecimiento inicial (en cm) sigue una distribución normal. El número de años de tratamiento antes de inicio de pubertad no causa diferencias significativas entre grupos ($p=0,36$).

La talla adulta menos talla al inicio del tratamiento (expresada en SDS) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas entre los grupos ($p=0,54$).

La talla adulta menos talla al inicio del tratamiento (en cm) sigue una distribución normal; se puede afirmar que existen diferencias significativas entre los grupos en función de los años que ha recibido tratamiento antes de la pubertad ($p<0,001$).

2. Respuesta al tratamiento

2.1 Relación de variables respuesta y dosis media de GH total

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	p
Talla adulta – talla diana (SDS)	Dosis media de GH global ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Sí	0,03
Talla adulta – talla diana (cm)		Sí	0,12
Talla adulta – Pronóstico crecim. Inicial (SDS)		Sí	0,31
Talla adulta – Pronóstico crecim. inicial (cm)		No	0,97
Talla adulta – talla inicial (SDS)		Sí	0,07
Talla adulta – talla inicial (cm)		Sí	0,32

Tabla 22. Respuesta a tratamiento según dosis de GH

La talla adulta menos talla diana (en SDS) sigue una distribución normal. Hay diferencias significativas entre los grupos en función de la dosis de GH administrada ($p=0,03$).

La talla adulta menos talla diana (en cm) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas entre los grupos en función de la dosis de GH administrada.

La talla adulta menos el pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento (en SDS) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas.

La talla adulta menos pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento (en cm) no sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas según la dosis media de GH.

La talla adulta menos la talla al inicio del tratamiento (en SDS) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas

La talla adulta menos la talla al inicio del tratamiento (en cm) sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas en función de la dosis administrada.

2.2 Relación de la dosis de GH y velocidad de crecimiento

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	P
VC 1 año – VC pre-tratamiento (SDS)	Dosis GH inicial ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	No	0,007
VC 1 año – VC pre-tratamiento (cm/año)		Sí	0,38
VC 2 año – VC 1 año (SDS)	Dosis GH 1 año ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Sí	0,26
VC 2 año – VC 1 año (cm/año)		No	0,005

Tabla 23. Relación entre velocidad de crecimiento y dosis de GH

La velocidad crecimiento en el primer año menos la velocidad de crecimiento pretratamiento (en SDS) presenta cambios significativos en función de la dosis de GH. No sigue una distribución normal.

La velocidad de crecimiento en el primer año menos la velocidad de crecimiento pretratamiento (en cm) sigue una distribución normal. No hay variaciones significativas entre grupos

La diferencia entre la velocidad de crecimiento del segundo año y la velocidad de crecimiento del primer año (en SDS) sigue una distribución norma. No hay diferencias significativas en función de la dosis de GH.

En cuanto a la diferencia entre la velocidad de crecimiento del segundo año y la velocidad crecimiento del primer año (en cm) existe una diferencia significativa en función de la dosis de GH ($p < 0,005$). No sigue una distribución normal.

2.3 Relación de IGF1 en función de la dosis de GH

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	P
IGF1 1 año – IGF1 basal	Dosis GH inicial (µg/kg/día)	No	0,89
IGF1 2 año – IGF1 1 año	Dosis GH 1 año (µg/kg/día)	Sí	0,07

Tabla 24. Relación entre niveles de IGF1 y dosis de GH en cada año

La diferencia entre la IGF1 del primer año y la IGF1 basal no sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas entre los grupos en relación con la dosis de GH inicial.

La diferencia entre la IGF1 del segundo año y la IGF1 del primer año sigue una distribución normal. No hay diferencias significativas entre grupos en función de la dosis administrada de tratamiento.

- 3. Progresión de la edad ósea según la dosis de GH.** Para ello se relaciona el cociente Edad ósea entre Edad cronológica (Eo/Ec) con la dosis media de GH (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) que ha llevado en total (GH inicio + GH 1 año + GH 2 año) / 3

Variable respuesta	Variable agrupación	Normalidad	p
Eo 1er. año/Ec 1er. año	Dosis GH 1er. año ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	No	0,07
Eo 2º año/Ec 2º año	Dosis GH 2º año ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	No	0,84

Tabla 25. Progresión de edad ósea según dosis de GH

Los cocientes Eo 1er. año/ Ec 1er. año y Eo 2º año/ Ec 2º año no siguen una distribución normal. No presentan diferencias significativas en función de la dosis de GH administrada.

4.3 Resultados

El **objetivo principal** de este estudio era analizar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. De la estadística realizada se pueden extraer las siguientes ideas:

Gracias al tratamiento, la **talla, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento y parámetros de IGF1 y BP3 aumentaron de forma significativa** (significación bilateral $<0,05$), al comparar los parámetros iniciales y finales.

Se observan **cambios significativos** en la **talla adulta menos pronóstico de crecimiento inicial en cm y en la talla adulta menos talla inicial en cm, según la edad de inicio con GH**. La diferencia entre talla adulta menos diámetro en cm y SDS, y talla adulta menos pronóstico de crecimiento inicial en desviaciones estándar no presenta variaciones significativas en función de la edad de inicio del tratamiento.

En cuanto a los **años de tratamiento**, se puede afirmar **que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en función de los años de tratamiento en la talla adulta menos talla inicial en cm**. Por el contrario, no se puede demostrar su influencia en las variables talla adulta menos diámetro (cm y SDS), en talla adulta menos pronóstico inicial (cm y SDS) y en la talla adulta menos talla inicial en SDS.

De igual manera sucede cuando observamos la relación entre las variables resultado y los **años que los pacientes han recibido tratamiento antes del inicio de la pubertad, obteniéndose diferencias significativas en la variable talla adulta menos talla inicial en cm**.

La diferencia entre velocidad de crecimiento entre el primer (1er.) año y la de pre-tratamiento (SDS) (VC 1er. año – pre-tratamiento SDS), y en el segundo año menos la del primer año (cm) VC 2º año – 1er. año (cm), experimenta **cambios estadísticamente significativos en función de la dosis de GH** administrada. Esta significación no se ha podido demostrar en la velocidad de crecimiento del primer año menos la velocidad de crecimiento pre-tratamiento (cm y SDS), y en la velocidad de crecimiento del 2º año menos la del primer año (SDS).

No se han obtenido diferencias significativas en los niveles de IGF1 en función de la dosis de GH administrada.

La variable independiente **dosis de GH** produce **cambios estadísticamente significativos en la talla adulta menos talla diana en cm.**

No se ha podido demostrar esta relación entre la talla adulta menos el pronóstico de crecimiento inicial (cm y SDS), y entre la talla adulta menos la talla de inicio (cm y SDS). De igual manera sucede al relacionar dosis de GH con niveles de IGF1, al no obtenerse resultados significativos.

Por último, se proponía como objetivo analizar **la progresión de la edad ósea en función de la dosis media de GH**, y tras el análisis de los datos, no se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa.

5. DISCUSIÓN

La hormona de crecimiento recombinante es el tratamiento de elección para los pacientes con talla baja y déficit de GH. ⁽¹⁵⁾

Este tratamiento tiene como finalidad aumentar el crecimiento a corto plazo, y conseguir una talla definitiva dentro de los límites normales para su población de referencia. ⁽¹⁹⁾

El tratamiento suele producir un **incremento moderado en la talla definitiva** respecto al pronóstico, tal y como puede verse en los resultados después de finalizado el tratamiento, al relacionarlos con los parámetros iniciales. A pesar de ello, en los datos de otras investigaciones se describe que muchos pacientes tratados tienen habitualmente una altura definitiva inferior a la de su población de referencia. ⁽¹⁹⁾

En el estudio KIGS se realizó una base de datos internacional y analizó una cohorte de pacientes con déficit idiopático de GH que habían recibido tratamiento con GHRh. Como conclusión principal destacan que los pacientes con estas características que inician el tratamiento a edades tempranas pueden alcanzar su talla genética, pero su altura se queda en la parte baja del rango de la normalidad, y los pacientes con deficiencia de varias hormonas hipofisarias presentan unos resultados mejores a largo plazo. ⁽¹⁷⁾

En la estadística de este estudio se obtienen resultados significativos en las variables diferencia en cm, pero no en las variables expresadas en SDS. Es sabido que los factores de mejor respuesta a tratamiento, son el **inicio temprano del mismo, mayor altura de los padres, mayor altura al inicio del tratamiento y buena respuesta durante el primer año.** ^{(15) (20) (21)}

En este estudio se han obtenido diferencias significativas en la talla adulta-pronostico inicial y talla adulta-talla inicial en cm, en función de la edad de inicio.

Respecto a la relación de las variables resultado con el **número de años que el paciente ha recibido tratamiento antes de la pubertad**, se han obtenido **resultados significativos solo en la variable “talla adulta menos talla inicial (cm)”**. Esto puede haber sucedido porque la edad media de los pacientes incluidos en la muestra es superior a la que habitualmente se realiza el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Según las recomendaciones de las guías de tratamiento, la GHR debe mantenerse hasta que se haya realizado el crecimiento casi completo, es decir, hasta que la velocidad de crecimiento se encuentre por debajo de 2-2,5 cm/año. La decisión debe ser individualizada en cada caso, teniendo en cuenta tanto las características auxológicas, como los parámetros analíticos. ⁽¹⁵⁾

En la literatura sobre tratamiento con GH queda recogido que durante el primer año de tratamiento la **velocidad de crecimiento** se ve incrementada hasta 10-12 cm/año, y en menor medida posteriormente, aunque suele permanecer por encima de la cifra de velocidad de crecimiento previa al inicio del tratamiento. ⁽²²⁾.

Entre los resultados del estudio GeNeSIS (*Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study*), se objetivó un aumento de la velocidad de crecimiento hasta alcanzar los 9 cm/año durante el primer año, más del doble del dato inicial, reduciéndose en los años posteriores, al igual que sucede en los datos de este trabajo. ⁽¹⁸⁾

Fue un estudio multinacional, en el que se incluyeron a más de 1200 pacientes para analizar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento a largo plazo. La mayoría de pacientes incluidos en este trabajo tenían déficit de GH idiopático. ⁽¹⁸⁾

En este estudio hemos observado un **aumento significativo en la velocidad de crecimiento post-tratamiento**, y también diferencias significativas entre la velocidad de crecimiento del primer año menos la de pre-tratamiento (SDS) y la velocidad de crecimiento del segundo año menos la del primer año (cm) en función de la dosis de GH.

Rogol y Cohen realizaron un estudio para analizar la respuesta al tratamiento con GH en función de la dosis administrada. Dividieron la dosis en baja, media o alta, que

fueron respectivamente 25, 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Se obtuvieron mejores datos de velocidad de crecimiento, talla medida en desviaciones estándar en los grupos tratados con dosis medias y altas, sin adelantar la edad de inicio de la pubertad. No se obtuvieron diferencias entre el grupo de dosis media y alta, por lo que no se recomienda el empleo de estas últimas. ⁽²⁶⁾

El tratamiento con GHRh, es, en líneas generales, seguro y con pocos efectos secundarios a las dosis empleadas habitualmente (35-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), que ha sido también la dosis administrada en los pacientes de este trabajo ⁽²³⁾. Las dosis altas de tratamiento (> a 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) pueden producir con mayor frecuencia pubertad precoz y cierre epifisario. ⁽²⁴⁾

En este estudio hemos obtenido diferencias significativas en la variable “diferencia entre talla adulta y talla diana (SDS)” en función de la **dosis administrada**, al igual que en las variables “diferencia entre la velocidad de crecimiento del primer año y la del pretratamiento (SDS)” y “diferencia entre la velocidad de crecimiento el segundo y el primer año (cm)”, como anteriormente se ha mencionado.

Aunque en este estudio no se han obtenido diferencias significativas en los niveles de IGF1 o BP3 en función de la dosis de GH, es frecuente encontrar elevación de IGF1 como respuesta al tratamiento, y sirven para su monitorización. Cifras altas de IGF1 se han relacionado con más efectos secundarios, entre ellos más riesgo de cáncer, por lo que interesa llegar a niveles óptimos en función de su edad, sin que lleguen a cifras excesivas. ⁽¹⁵⁾

Habitualmente se pauta el tratamiento con GH en función del peso, en un rango de 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Las respuestas obtenidas son variables ante las mismas dosis, dependiendo de la gravedad del déficit hormonal y de la sensibilidad de cada paciente. ⁽²⁷⁾

Cohen et al, observaron que al monitorizar los niveles de IGF1 ajustando la dosis en función de los mismos, se evitan cifras altas (por encima de 2 SDS) y se realiza una mejor dosificación, ahorrando dosis innecesarias que no producirían aumentos en la talla final, y que sí se han relacionado con mayor tasa de efectos secundarios. ⁽²⁷⁾

En este trabajo no se ha encontrado relación entre la **progresión de la edad ósea y la dosis media de GH administrada.**

Es frecuente encontrar en los niños diagnosticados de déficit de GH una **edad ósea retrasada en relación con su edad cronológica,**⁽²⁵⁾ con una media de 2 ± 1 año a los 6-10 años de edad.⁽²⁸⁾

Durante el tratamiento, suele producirse una aceleración en la progresión de la edad ósea, mayor durante la adolescencia. A pesar de ello suele permanecer retrasada.⁽²⁵⁾
(28)

Deben realizarse controles periódicos anuales de edad ósea, ya que si se produjese una aceleración excesiva podría afectar a los pronósticos y disminuir la talla definitiva. Además, como anteriormente se ha mencionado, debe realizarse un ajuste de la dosis de hormona de crecimiento en cada consulta, en función de mediciones antropométricas y los resultados analíticos.^{(25) (28)}

6. CONCLUSIONES

- **La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante**, valorada en ganancia en centímetros respecto al pronóstico inicial, **mejora de forma significativa cuando el tratamiento se inicia a una edad menor**.
- El número de **años de tratamiento** influye significativamente en la diferencia entre la talla final y la inicial en centímetros.
- Se produce una mayor respuesta a mayor número de años **de tratamiento antes de la pubertad**, valorada en ganancia de centímetros respecto al pronóstico inicial.
- **Dosis mayores de hormona de crecimiento mejoran** de forma significativa **la velocidad de crecimiento** tanto en el primer como el segundo año.
- También se producen diferencias significativas en la diferencia “talla adulta – talla diana (SDS)” en función de la dosis de tratamiento.
- Los **valores de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1** no se ven afectados en función de la dosis de hormona de crecimiento.
- No se produce un aumento en la **progresión de la edad ósea** significativo dependiendo de la dosis de tratamiento administrada.

7. LIMITACIONES

Este estudio presenta algunas **limitaciones**, como el número de pacientes incluidos y el empleo de variables cuantitativas continuas. Este tipo de variables suelen requerir un tamaño muestral grande para mostrar resultados significativos y correlaciones fuertes. Se intentó solventar mediante la categorización de las mismas y el empleo de comparación de medias. Para futuros proyectos sería recomendable añadir más casos a la base de datos.

Además, la edad media de los pacientes incluidos en la muestra analizada es superior a la que habitualmente se realiza el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento, lo que puede haber afectado a los resultados, haciendo que éstos no sean significativos.

8. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Al igual que sucede en muchos estudios de investigación, para obtener resultados estadísticamente significativos se debería aumentar el número de pacientes incluidos en la base de datos.

Se deberían incluir pacientes con edad de inicio inferior, ya que esto también afecta a los resultados.

Podría analizarse también los efectos secundarios que tuvieron los participantes, y estudiar si se correlaciona con el nivel de dosis de tratamiento administrado.

Sería interesante poder comparar estos datos con los de otro centro que administre tratamiento con GH, contrastar resultados y opiniones.

9. BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

1. Guerrero López C, González Casado I. Hipocrecimiento. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Barreda Bonis AC, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017;687-697.
2. Guyton AC, Hall JE. Hormonas hipofisarias y su control en el hipotálamo. En: Tratado de Fisiología Médica. 13º Ed. Barcelona: Elsevier; 2016. 75;895-903.
3. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria. *Pediatr Integral*. 2015;29 (6): 1-23.
4. Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Abordaje de la talla baja. AEPap12º curso de actualización en pediatría. Madrid: Lúa Ediciones 3.0;2015. 85-94.
5. Meriq V, Linares J, Riquelme J. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(5) 847-856.
6. Rojo Portolés MP, Carcavilla Urquí A, Patón García-Donas MC, Aragonés Gallego A. Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de atención primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2015;8(3). 127-134.
7. Creo AL, Schwenk F. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers. *Pediatrics*. 2017;140(6).
8. Carrascosa A, Audí L, Yeste D, Fernández-Cancio M, Gussinyé M, Clemente M, et al. Deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica. *Rev Esp Pediatr*. 2013;69(6) 286-292.
9. Richmond EJ, Rogol AD. Diagnosis of growth hormone deficiency in children. In: Up to Date. 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

10. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-397.
11. Gómez Gila, AL. Controversias en el tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9 (1). 59-63.
12. De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun JI. ¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica? *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(1):54-58.
13. Sandberg DE, Gardner M. Short stature: Is It a Psychosocial Problem and Does Changing Height Matter? *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):963-82.
14. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:2-10.
15. Rogol AD, Richmond EJ. Treatment of growth hormone deficiency. In: *Up to Date*; 2019. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
16. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone- past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018;14(5)285-300.
17. Ariza AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López Siguero P. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *An Pediatr (Barc).* 2019;90(5): 285-292
18. Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Caveda Cepas E, Vázquez Salvi LA, García Perez LE. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *An Pediatr. (Barc).* 2015;84(3)139-147.
19. Pombo M, Castro-Feijóo. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1.

20. P. Bang, S.F. Ahmed, J. Argente, P. Backeljauw, M. Bettendorf, G. Bona, R. Coutant, R.G. Rosenfeld, M.J. Walenkamp, M.O. Savage, Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin endocrinol.* 2012;77.2:169–181.
21. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 2014;164(5):1-14.
22. Calabria A. Deficiencia de la hormona de crecimiento en niños. *Trastornos Endocrinos Pediátricos. MSD Manuals.* 2017. Disponible en: www.msmanuals.com
23. Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child.* 2002;87(3):215-20.
24. Reiter EO, Price DA, Patrick Wilton, Kerstin Albertsson-Wikland, Michael B Ranke. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(6):2047–2054.
25. Jae Kang M, Young Kim E, Suk Shim Y, Rim Jeong H, Jin Lee H, Yang S, et al. Factors affecting bone age maturation during 3 years of growth hormone treatment in patients with idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Medicine.* 2019;98:14.
26. Rogol DA, Cohen P, Weng W, Kappelgaard A, Germak J. Prepuberal Children with Growth Hormone Deficiency Treated for Four Years with Growth Hormone Experience Dose-Dependant Increase In Height, but Not in the Rate of Puberty Initiation. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:28-37.

27. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfeld R, Kappelgaard A, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clinical Endocrinology* 2014;81:71-76.

28. Medina Navarro M, Martín Tejedor B, López Sigüero J. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin.* 2014;12(6):275-83