

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional

Factores relacionados con la respuesta a largo plazo

CRISTINA FUERTES RODRIGO

Máster en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del
crecimiento y el desarrollo

Curso 2013 / 2014



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TUTORES:

FELICIANO RAMOS FUENTES. Catedrático de Pediatría

JOSE IGNACIO LABARTA AIZPUN. Profesor Asociado de Pediatría

ÍNDICE

ÍNDICE

☞ RESUMEN	4
☞ ABSTRACT	6
☞ ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	8
☞ OBJETIVOS	21
☞ MATERIAL Y MÉTODOS	23
☞ RESULTADOS	31
• Descripción de la muestra	32
• Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos	35
• Valoración de la respuesta al tratamiento con GH a largo plazo	49
• Estadística analítica	51
☞ DISCUSIÓN	61
☞ CONCLUSIONES	67
☞ BIBLIOGRAFÍA	69

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es estudiar los factores predictores de buena respuesta en niños pequeños para la edad gestacional (PEG) tratados con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 38 pacientes PEG (varones n=13, mujeres n=25). Edad gestacional 38.3 ± 2.1 , peso RN: -2.07 ± 0.8 SDS y longitud RN -2.4 ± 0.8 SDS. Edad cronológica (EC) media al inicio (I) del tratamiento: 11.2 ± 2.25 años, duración: 3.7 ± 1.8 años. Tratamiento con análogos LHRH (aLHRH): n=14. Talla adulta (TA) n=26 y casi TA n=12. Se analizó la muestra global y por subgrupos según sexo y tratamiento combinado con aLHRH: TA, ganancia de talla (TA SDS – TI SDS); TA SDS – T genética (TH) SDS; TA SDS – Pronóstico de Crecimiento (PC) al inicio SDS. Estudio de correlaciones de TI, ECI, dosis rhGH, duración de tratamiento y velocidad de crecimiento (VC) el primer año con la TA y la ganancia de talla. Estudio estadístico descriptivo y analítico ($p < 0.05$).

RESULTADOS: La TI fue de: -2.5 ± 0.69 SDS con PCI: -2.2 ± 0.7 SDS y TH de -1.5 ± 0.75 . Velocidad de crecimiento (VC) previa al tratamiento de -0.55 ± 1.75 SDS y el primer año 2.03 ± 2.21 SDS. TA: -1.7 ± 0.8 SDS, TA SDS – TH SDS: -0.15 ± 0.8 , TA SDS – PCI SDS 0.64 ± 0.73 y TA SDS – TI SDS 0.82 ± 0.83 . Se observó una ganancia significativa de T respecto al PCI en la muestra global y en todos los subgrupos analizados. Las mujeres alcanzaron su TH (TA SDS -TH SDS = -0.06 SDS), no así los varones (TH SDS = -0.31 SDS), y presentaron mayor ganancia respecto al PCI (TA SDS – PCI SDS 0.79 SDS y 0.41 SDS respectivamente). La respuesta en términos de ganancia de talla fue similar entre los pacientes tratados con rhGH aisladamente y los tratados con rhGH y aLHRH.

CONCLUSIONES:

El tratamiento con rhGH en niños PEG permite alcanzar la TH y superar el PC. En nuestra experiencia las mujeres presentan una mayor ganancia de talla que los varones. Los principales factores de buena respuesta a largo plazo fueron la duración del tratamiento y la VC en el primer año de tratamiento.

ABSTRACT

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study's objective is study the factors predictors of good response in children born small for gestational age (SGA) treated with rhGH.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of 38 patients SGA (males n=13, women n=25). Gestational age 38.3 ± 2.1 SDS, weight RN: -2.07 ± 0.8 SDS and length RN -2.4 ± 0.8 SDS. Mean chronological age (CE) at the beginning (B) of treatment : 11.2 ± 2.25 years, duration: 3.7 ± 1.8 years. Treatment with analogues LHRH (aLHRH): n 14. Adult height (AH) n=26 and almost AH n=12. Global sample and by subgroups according sex and combined treatment with aLHRH was analyzed: AH, height gain (AH SDS - BH SDS); AH SDS - H genetic (HH) SDS; AH SDS - Growth Forecast (GF) at the beginning SDS. Study of correlations BH, CEB, dose rhGH, duration of treatment and speed of growth (VC) the first year with the AH and the height gain. Descriptive and analytical statistical study ($p < 0.05$).

RESULTS: BH was: -2.5 ± 0.69 SDS with BGF: -2.2 ± 0.7 SDS and HH of -1.5 ± 0.75 SDS. Growth rate (VC) previously to treatment was -0.55 ± 1.75 SDS and the first year after treatment 2.03 ± 2.21 SDS. AH: -1.7 ± 0.8 SDS, AH SDS - HH SDS: -0.15 ± 0.8 , AH SDS - BGF SDS 0.64 ± 0.73 and AH SDS - BH SDS 0.82 ± 0.83 . There was a significant gain in height compared to beginning forecast growth in the overall sample and in all subgroups analyzed. Women reached their HH (AH SDS -HH SDS = -0.06 SDS), not so the males (HH SDS = -0.31 DS), and filed greater gain respect to BFG (AH SDS - BFG SDS 0.79 SDS and 0.41 SDS respectively). The response in terms of height gain was similar among patients treated with rhGH alone and those treated with rhGH and aLHRH.

CONCLUSIONS:

Treatment with rhGH in children SGA allows reach the HH and overcome the FG. In our experience women present greater height gain than boys. The main factors of good long-term response were duration of treatment and the VC in the first year of treatment.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1. DEFINICIÓN

Los miembros del consejo asesor internacional de PEG concluyeron, en una reunión del consejo asesor en el año 2001, que los niños que nacen con un peso o longitud de ± 2 desviaciones estándar (SDS) son adecuados para la edad gestacional¹. Por lo tanto, el término PEG (pequeño para la edad gestacional) debe reservarse para aquellos recién nacidos con un peso y/o longitud menor o igual a -2SDS por debajo de la media de su población de referencia teniendo en cuenta la edad gestacional y el sexo¹⁻¹⁰. Se estima que entre un 3 y un 5% de todos los recién nacidos son PEG^{2,5,7}.

Es preciso conocer con exactitud la duración de la gestación, bien sea por la fecha de la última menstruación o, preferiblemente, por ecografía fetal. Ésta dará una estimación correcta de la edad gestacional salvo que ya desde el primer trimestre exista algún trastorno del crecimiento. Es importante la antropometría al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) y la elección de un punto de corte frente a datos de referencia de una población relevante^{3,4}.

Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres subgrupos: de peso reducido (índice ponderal bajo), de longitud reducida o de peso y longitud disminuidos²⁻⁴. Los niños con un peso menor de -2SDS tienen mayor probabilidad de realizar el *catch-up* a partir del segundo año de vida, mientras que aquellos niños con peso y talla por debajo de -2SDS quedan más frecuentemente más bajos en la edad adulta².

El término PEG se utiliza a menudo de manera errónea al intercambiarlo por la expresión retraso del crecimiento intrauterino (CIR). CIR se refiere a un crecimiento fetal insuficiente, identificado ya sea intraútero por la disminución de marcadores de tamaño (medido por ecografía o rayos X) o al nacimiento por la longitud y el peso en comparación con los referentes de normalidad para la edad gestacional. En la práctica diaria, CIR describe una condición patológica de crecimiento fetal inhibido en el útero, mientras que PEG se refiere a una condición estadísticamente definida al nacimiento, independientemente de la causa. Además, todos los recién nacidos CIR son PEG, pero no todos los PEG son CIR⁵. Para distinguir entre el PEG con CIR y el constitucionalmente pequeño se han propuesto diferentes enfoques perinatales, como tener en cuenta factores que modifican el crecimiento en un modelo de valoración de crecimiento individual personalizado de aplicación en el neonato⁴.

2. ETIOLOGÍA

Las causas que determinan el nacimiento de un niño PEG se pueden clasificar en fetales, ambientales, placentarias o maternas. En caso de que al nacimiento no esté establecida la etiología, es recomendable realizar exploraciones complementarias dirigidas a esclarecer dicho origen. La historia clínica es el punto de partida, seguido del estudio placentario y el estudio neonatal orientado según la exploración física del recién nacido. En aquellos casos de afectación simétrica de peso y talla es frecuente que el origen sea un problema intrínseco fetal, de tipo genético o infeccioso⁴.

2.1. Causas fetales

- Anomalías cromosómicas: disgenesia gonadal (trisomía 13), Síndrome de Edward (trisomía 18), Síndrome de Turner (45 X0), Síndrome de Down (trisomía 21), Síndrome de Prader-Willi...
- Defectos genéticos: acondroplasia, síndrome de Bloom, glucoquinasa, alteraciones en el eje GH-IGF, alteraciones en el receptor de IGR-1...
- Malformaciones congénitas: cardíacas, renales...
- Gestación múltiple

2.2. Causas maternas

- Edad <16 años o > 35 años
- Talla y peso bajos
- Malformaciones uterinas
- Paridad (nulípara, gran multípara)
- Intervalo <6 meses entre embarazos
- Anteriores fetos PEG
- Malnutrición
- Infecciones crónicas
- Enfermedades crónicas (colagenopatías, insuficiencia renal...)
- Hipertensión crónica o preeclampsia
- Anemias, neumopatías y cardiopatías cianosantes (hipoxemia)

2.3. Causas placentarias

- Defectos de implantación
- Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma)
- Infarto placentario
- Desprendimiento placentario
- Insuficiencia placentaria

2.4. Causas ambientales

- Altitud (hipoxia)
- Desnutrición o desequilibrio de nutrientes
- Fármacos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antineoplásicos)
- Tabaco
- Otros tóxicos (alcohol, opioides)
- Infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, listeria, VIH)

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes PEG no puede establecerse una causa clara^{2,3}.

3. 'CATCH-UP'

Los PEG suelen experimentar un '*catch-up*' o crecimiento recuperador, más intenso en los primeros seis meses de vida y que está prácticamente completado a los dos años, alcanzando una talla superior a -2SDS en aproximadamente el 90% de los casos¹⁻¹¹. En prematuros, este '*catch-up*' puede extenderse hasta los 4 años. No obstante, entre un 10-15% de estos niños no realizarán este crecimiento recuperador, lo que supone el 20-25% de los adultos con talla baja^{2,6,10}.

El riesgo de una talla baja en la edad adulta es cinco veces mayor en los niños con bajo peso al nacimiento y siete veces mayor en aquellos con baja talla al nacimiento, en comparación con niños con talla normal al nacer².

Las causas por las que no se realiza este '*catch-up*' se desconocen. Se han establecido diferentes hipótesis para intentar esclarecer estas causas, como son un déficit irreversible en el número de células, la ingesta inadecuada de calorías durante los primeros años de vida y un patrón alterado de secreción de hormona de crecimiento (GH). Independientemente del mecanismo, parece que las condiciones ambientales alteradas que causan la restricción del crecimiento intrauterino también pueden tener efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el metabolismo¹².

Se ha relacionado esta recuperación del crecimiento en niños nacidos PEG con la longitud y peso al nacimiento y con la altura de los padres: la longitud y la talla diana son predictivos en los primeros dos años de vida, pero más tarde en la infancia, la influencia de la talla diana es el factor dominante, sobre todo la talla materna^{2,10}. Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta. La IGF-1 y la IGFBP-3 se encuentran en un rango muy amplio de valores indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH¹⁰.

4. TRATAMIENTO CON rhGH (hormona de crecimiento recombinante humana)

4.1. Regulación y efectos de la GH

La GH o somatotropina es una hormona de la hipófisis anterior. Su principal función la ejerce en el hueso y el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenolisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca¹⁵.

Las concentraciones plasmáticas de GH se elevan de unos 50 mcg/L a las 12 semanas de gestación a aproximadamente 150ng/nL en la mitad del embarazo, disminuyendo posteriormente a unos 20 mcg/L al nacimiento. La inhibición mediante el IGF-1 circulante puede estar implicada en la disminución gradual de la secreción de GH en el feto, al igual que las concentraciones de IGF-1 endógeno aumentan en la gestación tardía y el IGF-1 exógeno es capaz de suprimir la liberación de GH fetal¹³.

Los fetos con restricción del crecimiento tienden a hipersecretar GH, lo que puede ser resultado directo o indirecto de la reducción de la regulación negativa ejercida por el IGF-1 que circula en concentraciones más bajas en los fetos con restricción del crecimiento. El entorno endocrino del feto humano con restricción del crecimiento se caracteriza no sólo por los bajos niveles de insulina circulante, IGF-1, IGFBP-2 e IGFBP-3, sino también por los elevados niveles de IGFBP-1 y GH^{13,14}.

En la vida post natal, la secreción de GH está regulada por un sistema de control neuroendocrino con complicadas relaciones entre sus componentes: sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, órganos diana y tejidos periféricos. El controlador final de la secreción y de sus características es el SNC; este control lo realiza a través de la liberación e interacción de dos neuropéptidos hipotalámicos con acciones contrapuestas: la GHRH (hormona liberadora de GH) y la somatostatina o SRIH (hormona inhibidora de la secreción de GH). La actuación de estos dos péptidos está, a su vez, modulada por otros neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales y por determinadas sustancias periféricas, como hormonas (esteroides sexuales, hormonas tiroideas y adrenales) y factores de crecimiento. De la delicada interrelación de GHRH y SRIH resulta un patrón de secreción pulsátil, produciéndose la mayor parte de la secreción durante la noche, aunque pueden aparecer pulsos de distinta magnitud, en cualquier momento y de manera impredecible, a lo largo del día. Este patrón básico de secreción está modulado por una multitud de influencias: ciclo vigilia-sueño, actividad, estrés, aporte de nutrientes, estado de nutrición, composición corporal, edad, sexo, etc.

Una vez que la GH es liberada a la sangre, se une a proteínas transportadores (GHBPs) y actúa mediante su unión a receptores específicos de la membrana celular. La acción biológica más importante de la GH es la de estimular el crecimiento longitudinal del hueso; ésta, como muchas de sus otras acciones, la realiza a través de la síntesis de unas proteínas de estructura muy semejante a la de la proinsulina, las denominadas IGFs (insulin-like growth factors, factores de crecimiento semejantes a la insulina) o también somatomedinas, de las cuales la más importante es la IGF-I o somatomedina C. Aunque el hígado es la mayor fuente de producción de somatomedinas, estos péptidos son sintetizados en multitud de tejidos, incluida la placa de crecimiento, desde los que pueden ser liberados al torrente circulatorio o desempeñar a nivel local funciones autocrinas o paracrinas. Los IGFs también circulan en la sangre unidos a proteínas transportadoras específicas (IGFBPs)¹⁵.

4.2. Indicaciones de tratamiento con GH en niños PEG

La terapia con GH en niños con talla baja nacidos PEG ha sido estudiada durante casi 40 años hasta que, en julio de 2001, la *Food and Drug Administration (FDA)* aprobó rhGH a dosis de 66 mcg/kg/día para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento en niños nacidos PEG (menos de -2 SDS) que no logran realizar el 'catch-up' a los 2 años de edad. El 26 de junio de 2003, la *European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA)* aprobó la posibilidad de tratar con GH a dosis de 35mcg/kg/día a los niños PEG que no habían hecho un crecimiento recuperador postnatal a los 4 años⁵. En España fue aceptado poco tiempo después por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) pudiendo tratarse estos pacientes desde 2004 en las diferentes Comunidades Autónomas⁴.

Más recientemente, se ha propuesto un de consenso desde las sociedades internacionales de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Investigación de la GH que proponen que los niños nacidos PEG con talla inferior a -2.5SDS a la edad de 2 años, o con una altura por debajo de -2SDS a la edad de 4 años, deben ser tratados con GH. La dosis puede variar entre 35-70mcg/kg/día, prefiriendo las dosis más altas en aquellos niños con un retraso mayor del crecimiento¹¹.

La EMA establece las siguientes pautas para el tratamiento con GH en niños PEG⁴:

- Se tratarán los casos que tengan una longitud o peso < -2SDS al nacimiento.
- Iniciar el tratamiento después de los 4 años, cuando la recuperación espontánea del crecimiento es muy poco probable.
- Talla a los 4 años < -2.5SDS.
- La dosis recomendada es de 0.035mg/kg/día
- El tratamiento, por lo general, debe prolongarse hasta la edad adulta.
- No está indicado en los PEG con trastornos genéticos o sindrómicos, aunque está en discusión los niños afectados de Síndrome de Silver-Russell. De igual modo, se recomienda no iniciar tratamiento en los niños próximos a la pubertad.
- Una buena respuesta durante el primer año se produce si la velocidad de crecimiento (VC) es \geq a 0.5SDS.
- El mayor incremento de talla se produce en los 2 primeros años de tratamiento.
- La GH se suspenderá después del primer año si la VC SDS es <1 o si la VC es <2cm/año o si la edad ósea es >14 años en niñas o >15 en niños.

4.3. Objetivos de tratamiento

El objetivo inicial de la terapia con GH es inducir un rápido '*catch-up*' al aumentar la VC y normalizar la altura en la primera infancia^{4,5}. El objetivo final es la normalización de la talla adulta en pacientes nacidos PEG. Aunque hay pruebas convincentes que la terapia hormonal es efectiva para la consecución de estos objetivos, todavía hay debate sobre la forma de aplicar esta terapia para optimizar la seguridad y la eficacia⁵.

El mejor enfoque a la terapia GH puede variar entre los individuos, dependiendo de la gravedad de la baja estatura y la edad del niño. Además, la terapia se debe discutir con los padres del niño para aclarar sus expectativas y ver si éstas son realistas en términos de eficacia clínica. Una vez definidos los objetivos del tratamiento, dosis, la duración se debe seleccionar el tipo de terapia que oferte el mejor equilibrio entre la seguridad, eficacia y costo-efectividad.

4.4. Dosis

La dosis de rhGH es variable; se recomienda comenzar a 0,035 mg/Kg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0,066 mg/kg/día³. Durante el primero año de terapia, el predictor de respuesta más importante es la dosis, unas dosis más altas al inicio de tratamiento se asociaron con un mayor aumento de la VC a corto plazo que dosis más bajas⁵. Sin embargo, a largo plazo los resultados en cuanto a talla adulta son similares en los dos regímenes de tratamiento (dosis altas Vs dosis bajas)¹⁶.

Para los niños PEG cuya estatura no es muy corta, los datos actuales apoyan el uso de una dosis de GH de unos 33 mcg/kg/día desde el inicio hasta la talla adulta, especialmente si el tratamiento se inicia a una edad temprana. Los niños de estatura más corta (por ejemplo, una altura por debajo -3SDS) podrían beneficiarse de una línea de tratamiento con la que se logra la recuperación del crecimiento a corto plazo con una dosis más alta (≥ 50 mcg/kg/día), manteniendo posteriormente una dosis de 33 mcg/kg/día, con la que se aseguran alcanzar la talla adulta. El incremento de altura producido por la GH y el aumento de peso evolucionan en paralelo por lo que la reducción de la dosis de ≥ 50 mcg/kg a 33 mcg/kg se puede lograr mediante el simple mantenimiento de la dosis de GH absoluta (en microgramos) mientras que el niño gana peso (en kilogramos)¹⁶.

En base a los datos disponibles hasta el año 2001, el consejo asesor internacional de PEG recomienda el inicio de tratamiento con rhGH a 0,48 mg/kg/semana, una dosis que equivale a 66 mcg/kg/día, dosis aprobada por la *Food and Drug Administration* (julio 2001)¹. En la reunión de consenso 2006 de las sociedades internacionales de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Investigación de la GH se concluyó que una dosis de 35 a 70 mcg/kg/día es adecuada¹⁷.

4.5. Inicio de tratamiento

La edad en que se inicia la terapia tiene una influencia importante en el resultado del tratamiento. Varios estudios han demostrado los beneficios de comenzar el tratamiento con GH de manera temprana, por lo que es importante que los niños nacidos PEG que no han experimentado el '*catch up*' durante los primeros 2 años de vida se identifiquen tan pronto como sea posible⁵.

El análisis de los datos de la base de datos KIGS (Estudio de Crecimiento Internacional-Kabi Pharmacia), que incluyó datos de 613 niños nacidos PEG que no realizaron '*catch-up*' espontáneo, reveló que la edad en que se inició la terapia con GH fue sólo superada por la dosis como el predictor más importante de respuesta al tratamiento. Durante el primer año de tratamiento, la respuesta a la GH se correlacionó negativamente con la edad al inicio del tratamiento. La respuesta al tratamiento durante el segundo año fue mejor predicha por un modelo en el que se incluían tres parámetros: VC durante el primer año de tratamiento, la edad al inicio de tratamiento, y la dosis de rhGH. El estudio confirmó la mayor eficacia de comenzar la terapia antes y con dosis más altas, en comparación con retrasar el tratamiento o el uso de dosis más bajas⁶.

4.6. Terapia continua Vs discontinua

Además de la dosis y la edad a la que se inicia el tratamiento, la respuesta también varía de acuerdo con el esquema de tratamiento. Aún hoy no hay un consenso claro sobre las ventajas relativas de la terapia continua versus discontinua, aunque estudios recientes indican que la terapia continua puede ser más efectiva que la terapia discontinua en el tratamiento con GH a largo plazo, ya

que la interrupción se asocia con una reducción general de VC. Un estudio de 4 años compararon los 2 años de tratamiento (T) seguido de 2 años de observación (O) (TTOO) con otro régimen en el que se alternan 1 año de tratamiento y 1 año de observación (TOTO). En general, para ambos regímenes, la VC y VC SDS aumentaron durante el tratamiento, pero se redujeron durante las fases de observación. No hubo diferencias en la seguridad y tolerabilidad, y no hubo problemas de seguridad significativos asociados con la terapia continua¹⁸.

4.7. Seguridad

La terapia continua con GH para lograr una altura normal en niños con talla baja nacidos SGA ha sido utilizada sin evidenciarse eventos adversos graves. Diversos estudios de la terapia con GH en los pacientes con talla baja nacidos PEG han documentado la seguridad de GH en este grupo de pacientes. Por otra parte, no se observa que la dosis de GH influya en la prevalencia o la gravedad de los eventos adversos.

A partir de los datos disponibles hasta la fecha, la tolerabilidad de GH en pacientes con talla baja nacidos PEG parece ser tan buena como en otras indicaciones aprobadas⁵.

4.8. Controles

Debido a la mayor prevalencia de síndrome metabólico en adultos nacidos SGA hay que prestar una atención especial a la homeostasis de la glucosa y el peso para la talla en pacientes con talla baja nacidos PEG tratados con GH¹⁹. Esto debería ser obligatorio, si la historia familiar es positiva para la diabetes tipo 2, la obesidad, o ambos ya que estas dos condiciones se asocian con resistencia a la insulina. Sin embargo, el tratamiento con GH tiende a normalizar la composición corporal, aumentar la masa muscular con una disminución simultánea de la masa grasa, los típicos efectos bien conocidos de la GH²⁰.

Antes de iniciar el tratamiento con GH se deben medir la presión arterial, IGF-1, IGFBP-3, lípidos, insulina y glucosa en ayunas. Durante los años posteriores de seguimiento se deben monitorizar tanto la presión arterial como el IGF-1¹.

Hay un debate en curso sobre el nivel aceptable de IGF-I en pacientes tratados con GH. Por un lado, un alto nivel de IGF-I se asocia con aumento de la

prevalencia de algunos tumores malignos en adultos. Por otro lado, los altos niveles de IGF-proteína de unión-3 están asociados con una disminución de la prevalencia de los mismos tumores malignos en adultos. Desde la experiencia en todo el mundo del tratamiento con GH basada en el análisis de datos de en bases de datos de resultados de investigación, el tratamiento con GH no parece estar asociada con un mayor riesgo de malignidad. Sin embargo, parece conveniente proceder al seguimiento de IGF-I en los individuos con un tratamiento a largo plazo, sobre todo en aquellos que reciben dosis altas de GH. No hay consenso en cuanto a un límite superior aceptable para IGF-I, se han sugerido niveles como 2,5-3,0SDS en base a la edad, pero no hay datos a largo plazo para estos niveles, y un límite más conservadora y probablemente igual de eficaz sería 1,5 a 2,0SDS⁵. En niños no hay evidencia directa de que el tratamiento con GH aumente el riesgo de padecer cáncer.

4.9. Otros efectos del tratamiento con GH

Además de las ventajas descritas hasta ahora del tratamiento con GH en niños PEG, éste también puede tener otros efectos⁴:

- Composición corporal: El tratamiento disminuye la grasa subcutánea sin afectarse la grasa abdominal. La masa muscular aumenta significativamente y se normaliza la densidad mineral ósea.
- Riesgo cardiovascular: Después de suspender el tratamiento, la sensibilidad a la insulina, el índice de disposición de glucosa, la glucemia y la insulina, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y los niveles de IGF-I y IGFBP-3 son equivalentes en los adultos que fueron tratados con GH versus los adultos jóvenes no tratados. El colesterol sérico y la presión arterial sistólica y diastólica son menores en los tratados.
- Adipoquinas y tratamiento con GH en los niños PEG: Aumenta la follistatina (recientemente descrita y que influye sobre la adipogénesis) y disminuyen la leptina y la adiponectina de alto peso molecular.
- Pubertad, funciones gonadal y reproductiva: En ningún caso se ha observado mayor incidencia de pubertad precoz o de adelantos puberales.
- También se ha relacionado el tratamiento con GH con la calidad de vida.

5. PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento con GH son normalizar la talla lo antes posible y alcanzar una talla adulta dentro de la normalidad, todo ello minimizando los riesgos del tratamiento y empleando el menor coste posible.

Existe una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH. La etiología tiene un gran impacto pero incluso entre individuos con el mismo diagnóstico, la respuesta puede ser variable. Con la finalidad de poder identificar a los pacientes respondedores y los no respondedores, se han desarrollado los llamados modelos predictivos de crecimiento. Se trata de algoritmos matemáticos contruidos sobre el análisis de regresión múltiple que pretenden predecir la respuesta longitudinal de un paciente al tratamiento con GH.

Para ser válidos, los modelos predictivos deben ser realizados sobre una población representativa (amplia y heterogénea), posteriormente validados en cohortes independientes, ser capaces de explicar las variaciones en las modalidades terapéuticas, de justificar la mayor variabilidad posible de la respuesta al tratamiento, estar fundamentados en variables simples de analizar y de recoger (edad, talla, peso, dosis, etc.) para que sean fáciles de utilizar en la clínica diaria y, por último, deben ser capaces de explicar los cambios que aparezcan en las condiciones evolutivas del paciente. Estos modelos deben describir retrospectivamente el crecimiento de una cohorte de pacientes usando sólo las variables identificadas y pueden, teóricamente, usarse para predecir la respuesta de crecimiento en pacientes individuales

Existen modelos predictivos basados en variables pre-tratamiento que pueden ayudar a tomar la decisión de iniciar o no la terapia con GH y, por otra parte, los basados en la respuesta inicial inmediata que ayudarían a decidir la continuación o interrupción de la misma. Las variables utilizadas hasta el momento en los modelos predictivos incluyen datos al nacimiento, potencial genético, variables auxológicas, marcadores bioquímicos, datos relativos al tratamiento y datos tras iniciar el tratamiento. Numerosos modelos matemáticos han sido publicados por distintos grupos de investigadores tratando de encontrar factores predictores del éxito terapéutico^{6,9,21}.

En cuanto a las limitaciones de los modelos predictivos, el crecimiento es un proceso complejo multifactorial por lo que ningún modelo puede explicar el 100% de la

variabilidad de una respuesta terapéutica. Además, aunque los sistemas predictivos basados en datos de grandes cohortes pueden proporcionar información importante sobre la variabilidad en estas poblaciones de referencia, su aplicabilidad a pacientes individuales puede ser limitada. Por estas limitaciones, es importante recalcar que los sistemas predictivos deben ser usados por expertos con experiencia en el tratamiento con GH. Los médicos deben utilizar su conocimiento y juicio clínico cuando evalúen la respuesta de sus pacientes antes de realizar ajustes en el tratamiento.

Actualmente, KIGS (Kabi International Growth Study, de la Compañía Pfizer) es la mayor base de datos mundial de niños tratados con GH que contiene los datos de más de 60000 niños recogidos durante más de 20 años. Ha sido desarrollada para ayudar a los médicos a evaluar las respuestas de crecimiento en niños con talla baja para poder tomar decisiones terapéuticas basadas en la evidencia. Puede ser útil para transmitir información a las familias sobre la predicción de la talla (expectativas realistas) pero tiene las limitaciones propias de los modelos de predicción.

En definitiva, los estudios actuales van dirigidos a adaptar el tratamiento con GH al potencial de crecimiento y respuesta de cada paciente, con el fin de lograr un uso racional, individualizado y óptimo en términos de eficacia, seguridad y coste. En este contexto, se desarrolla el presente estudio, con el fin de evaluar la asociación de una serie de variables planteadas como predictoras y la respuesta al tratamiento con GH.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y un estudio analítico observacional retrospectivo, a partir de una muestra de pacientes nacidos PEG en tratamiento con rhGH. Los objetivos del estudio son los siguientes:

Objetivos principales.

1. Evaluación de la respuesta a largo plazo en relación a la talla adulta, del tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG.

Objetivos secundarios.

1. Identificación de los factores predictores de esta respuesta a largo plazo.
2. Realización de un estudio descriptivo, tanto auxológico como analítico, de los pacientes nacidos PEG tratados con GH y seguidos hasta talla adulta.
3. Comparación de las características entre los grupos clasificados según el sexo y evaluación de su asociación con la respuesta al tratamiento a largo plazo.
4. Analizar el efecto de la asociación de análogos de LHRH (aLHRH) al tratamiento con rhGH sobre la talla adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo de 38 pacientes nacidos PEG, que han recibido tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana y han sido controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza hasta alcanzar la talla adulta. Se analizó la muestra total y por subgrupos según el sexo y si habían recibido tratamiento combinado con aLHRH.

Para la selección de casos se revisó la base de datos de la Unidad de Endocrinología Pediátrica de los pacientes nacidos PEG que han recibido tratamiento con rhGH.

1.1. Criterios para definir PEG:

Recién nacidos cuyo peso y/o talla es inferior a dos o más SDS de la media de su población de referencia, teniendo en cuenta la edad gestacional y el sexo

1.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes nacidos PEG (PRN y/o LRN <-2 SDS) que cumplieran criterios para tratamiento con rhGH (pacientes que a los 4 años no hayan tenido un 'catch-up' adecuado y con talla inferior a -2.5 SDS y/o menor de -1 SDS ajustada a la talla diana)
- Seguimiento de los pacientes hasta alcanzar la talla adulta durante el periodo de observación. Se define como talla adulta la que alcanzan los pacientes cuando presentan una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año, con edad ósea superior a 14 años en niñas y 16 años en niños, que corresponde con el cierre de la placa de crecimiento epifisaria (98% de la talla adulta)²².

1.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes nacidos PEG que asocien algún síndrome.
- Existencia de comorbilidad que condicione el crecimiento.

2. MÉTODOS

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las Historias Clínicas, fueron los que a continuación se detallan:

2.1. Datos de registro, comorbilidad y antecedentes perinatales:

- Fecha de nacimiento, expresada en fecha decimal.
- Sexo.
- Comorbilidad.
- Edad gestacional, expresada en semanas de edad gestacional (SEG) y clasificada en término (37-40 SEG), pretérmino (<37 SEG) o postérmino (>40 SEG).
- Peso de recién nacido en gramos y en SDS.
- Longitud de recién nacido en cm y en SDS.
- Perímetro cefálico de recién nacido en cm y en SDS.
- Índice de masa corporal de recién nacido en Kg/m².

2.2. Parámetros familiares (potencial genético):

- Talla genética o diana (en cm y SDS): calculada como la media entre la talla paterna y la materna, más 6,5 en el varón o menos 6,5 en la mujer.

2.3. Parámetros antropométricos:

- Talla (cm y SDS): Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en decúbito supino hasta los 2 años y posteriormente en bipedestación. Para incrementar la fiabilidad, se ha utilizado la media de dos o más mediciones consecutivas, recolocando al paciente después de cada una de ellas²³.

- Peso (Kg y SDS): Se ha obtenido con los niños desnudos utilizando básculas modelo SECA. El niño debe estar de pie permaneciendo quieto y sin tener ningún punto de apoyo añadido. La báscula empleada en recién nacidos y lactantes precisa fracciones de 10 gramos, mientras que la utilizada en niños mayores de 10 kg precisa fracciones de 100 gramos.
- Pliegues grasos tricipital y subescapular: Se utilizan para valorar la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Todas las medidas se obtuvieron del lado izquierdo mediante un lipómetro Holtain y fueron expresadas en mm. El pliegue tricipital se midió en el punto medio del brazo, por encima del músculo tríceps y el subescapular un centímetro por debajo del ángulo de la escápula.
- Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m^2): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Permite valorar el peso en relación con la talla. Este índice cambia con la edad por lo que para establecer los límites de sobrepeso y obesidad han de utilizarse puntos de corte que también varíen en función de la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Ha de tenerse en cuenta que estos límites pueden variar de unas poblaciones a otras.
- Velocidad de crecimiento (cm/año y SDS): El intervalo ideal de observación es de un año, y en ningún caso inferior a seis meses, ya que el ritmo de crecimiento puede experimentar grandes fluctuaciones en cortos periodos de tiempo. Si no se poseen datos de todo un año completo, se extrapola el crecimiento obtenido en el periodo de observación a un año mediante una regla de tres. Se debe utilizar el tiempo en escala decimal para ofrecer la mayor exactitud posible.
- Edad ósea: Se obtuvo mediante la comparación de la radiografía de mano izquierda del niño examinado con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niños normales norteamericanos (método de Greulich y Pyle).
- Predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento (cm y SDS): Se estableció con el método de Bayley y Pinneau, basado en la alta correlación existente entre el porcentaje de la talla adulta alcanzado y la

edad ósea determinada por el método de Greulich y Pyle. Es capaz de proporcionar para cada edad ósea el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento, estableciendo tres categorías según la edad ósea se encuentre retrasada, normal o adelantada respecto a la cronológica.

- Estadio puberal: Se valoró siguiendo la escala de Tanner de 5 estadios¹⁸. Para la clasificación de los sujetos, se tuvo en cuenta el desarrollo mamario o telarquia máxima en las mujeres y el volumen testicular máximo en los varones.
 - ✓ Estadio I: Infantil. En la mujer no existe ningún grado de desarrollo mamario. En el varón el volumen testicular es inferior a 4ml. En ningún caso existe vello pubiano.
 - ✓ Estadio II: En la mujer se inicia la telarquia, palpándose un pequeño nódulo (botón mamario), con discreto aumento de diámetro de la areola. En el varón el volumen testicular es igual o mayor de 4ml. Comienza a aparecer vello pubiano en ambos sexos. → Éste estadio representa la puesta en marcha del eje hipofisario- gonadal, es decir, el inicio de la pubertad.
 - ✓ Estadio III: En la mujer la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. En el varón el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml. En ambos, el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, más oscuro y fuerte.
 - ✓ Estadio IV: En la mujer la areola y el pezón crecen formando una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. En el varón el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml. El vello pubiano es similar al del adulto, ocupando menor superficie.
 - ✓ Estadio V: En la mujer se objetiva una mama adulta. En el varón el volumen testicular es superior a 15ml, con vello pubiano adulto.

Las variables citadas anteriormente, cuando fue posible, se expresaron en forma de SDS (media \pm DS), en relación a los valores de referencia según edad y sexo que fueron extraídos de:

- Talla, longitud, IMC y perímetro cefálico al nacimiento: estándares neonatales del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, 2001²⁵.
- Peso, talla (paciente y progenitores), talla genética, IMC, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento: estándares del estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo del Centro “Andrea Prader” de Zaragoza, 2002, para niños normales^{26,27}.

2.4. Parámetros analíticos. Estudios hormonales:

- Determinación basal de niveles de IFG-1 (ng/ml) e IGFBP-3 (mcg/ml), en el punto inicial y en controles posteriores. En el presente estudio, los valores de ambas determinaciones se expresaron en valores absolutos porque los SDS por edades y sexo pertenecientes a nuestro laboratorio se instauraron posteriormente al periodo de observación de la muestra.
- Determinación de niveles máximos de GH (ng/ml) en el punto inicial y en cada uno de los tests de estimulación de GH utilizados (ITT, ejercicio simple, ejercicio con propanolol, clonidina, arginina, ornitina, secreción nocturna).

2.5. Parámetros de tratamiento:

- Uso de rhGH según las pautas internacionalmente admitidas.
- Dosis de GH, expresada en mg/kg/día:
 - ✓ Dosis al inicio del tratamiento.
 - ✓ Dosis media durante todo el tiempo de tratamiento.

Todos los pacientes fueron adecuadamente informados sobre el objetivo del tratamiento, sus beneficios y sus posibles efectos secundarios por el facultativo especialista, expresando así su conformidad con el mismo mediante la firma de un consentimiento informado.

1.6. Parámetros de evaluación de respuesta.

Todos los pacientes fueron seguidos en consulta durante todo el periodo de tratamiento y hasta alcanzar la talla adulta por lo que uno de los puntos fuertes del estudio es la evaluación de la respuesta final al tratamiento con GH. Como posibles variables de respuesta a analizar se propusieron las siguientes:

- Talla adulta
- Ganancia de talla SDS respecto a la talla inicial (TA SDS – TI SDS).
- Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial (TA SDS – PC SDS).
- Ganancia de talla SDS respecto a la talla genética (TA SDS – TH SDS).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizaron el programa Microsoft Excel 2007 y SPSS 19.0. para Windows.

- Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos.
- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
 - Test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas.
 - Test de T-Student para datos apareados para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que cumplieran el criterio de distribución normal.
 - Test de Wilcoxon para variables apareadas para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que no cumplieran el criterio de distribución normal.
 - Test de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente.
 - Test de correlación de Spearmann para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que no se distribuyen normalmente.

- Test de regresión lineal en los casos de dos variables cuantitativas en las que se halló correlación lineal, y también para el análisis de relación entre una variable dependiente cuantitativa y una variable independiente cualitativa. Los parámetros de respuesta actuaron como variables dependientes y los factores predictores a estudio como variables independientes.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. SEXO

El estudio se realizó sobre un total de 38 pacientes, de los cuáles el 65.8% fueron mujeres y el 34.2% varones.

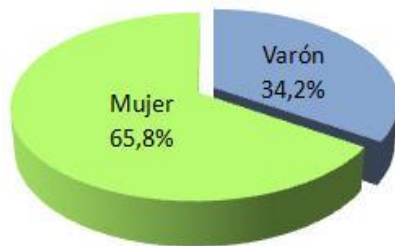


Gráfico 1. Descriptivo de sexo

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
SEXO	VARÓN	13	34.2
	MUJER	25	65.8

Tabla 1. Descriptivo de sexo

1.2. ANTECEDENTES PERSONALES

Si analizamos las características relativas al nacimiento observamos que la gran mayoría (84.2%) fueron recién nacidos a término, considerando como tales aquellos que nacieron entre las 37 y 40 semanas de edad gestacional (SEG), ambas incluidas. La edad gestacional media de la muestra fue de 38.4 ± 2.18 SEG. El peso medio al nacimiento (PRN) fue de $2414.34 \pm 511\text{gr}$ (-2.07 ± 0.81 SDS) y la longitud media (LRN) $45.1 \pm 1.74\text{cm}$ (-2.42 ± 0.81 SDS).



Gráfico 2. Descriptivo SEG

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
SEG	PRETÉRMINO	5	13.2
	A TÉRMINO	32	84.2
	POST-TÉRMINO	0	0
	NO CONSTA	1	2.6

Tabla 2. Descriptivo SEG

	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango	Mínimo	Máximo
SEG	38.38	39	2.18	10	31	41
PRN (g)	2414.34	2470	511.03	2445	780	3225
PRN (SDS)	-2.07	-2.14	0.81	3.59	-4.20	-0.61
LRN (cm)	45.09	45	1.74	7.50	40.50	48
LRN (SDS)	-2.42	-2.46	0.81	4.67	-5.18	-0.51

Tabla 3. Antropometría al nacimiento

El estudio se ha centrado en niños nacidos PEG, en esta muestra el 13.2% de los pacientes cumplían el criterio de peso, el 42.1% el de talla y el 44.7% se consideraban PEG tanto por peso como por talla.

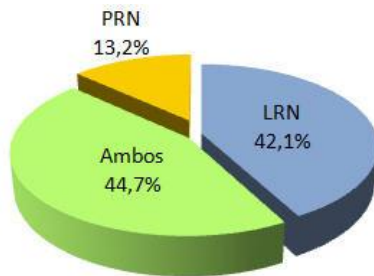


Gráfico 3. Criterios PEG

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
CRITERIOS PEG	PRN	5	13.2
	LRN	16	42.1
	AMBOS	17	44.7

Tabla 4. Criterios PEG

1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

La talla genética media de nuestros pacientes fue de $158.31 \pm 7.86\text{cm}$ (-1.56 ± 0.75 SDS). En un 73.7% de los casos se asociaban antecedentes de talla baja en alguno de los progenitores (34.2% de los padres y 52.6% de las madres??). La talla media de los padres fue $166.81 \pm 5.73\text{cm}$ (-1.43 ± 0.82 SDS), mientras que la de las madres $154.31 \pm 5.67\text{cm}$ (-1.56 ± 1.05 SDS).

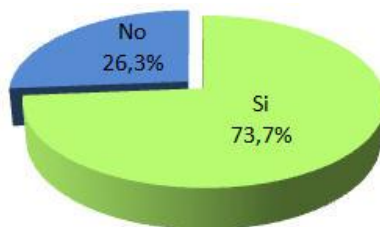


Gráfico 4. Talla baja familiar

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
TALLA BAJA FAMILIAR	SI	28	73.7
	NO	10	26.3

Tabla 5. Talla baja familiar

	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango	Mínimo	Máximo
Talla padre (cm)	166.81	166.4	5.73	24.9	155.1	180
Talla padre (SDS)	-1.43	-1.5	0.82	3.54	-3.09	0.45
Talla madre (cm)	154.31	154	5.67	23.5	142	165.5
Talla madre (SDS)	-1.56	-1.6	1.05	4.38	-3.83	0.55
Talla genética (cm)	158.31	156.49	7.86	31.34	145.8	177.14
Talla genética (SDS)	-1.56	-1.52	0.75	3.36	-3.12	0.24

Tabla 6. Descriptivo antecedentes familiares

1.4. ESTADIO PUBERAL

El 53% de los pacientes estudiados habían iniciado la pubertad cuando comenzaron con el tratamiento con rhGH. De todos ellos, el 60% eran mujeres.

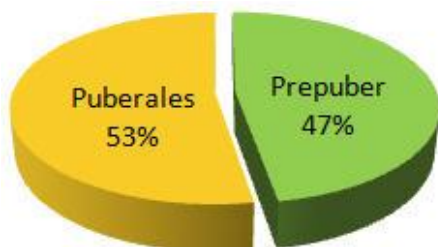


Gráfico 5. Estadio puberal

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Estadio puberal	Prepuberales	18	47
	Puberales	20	53

Tabla 7. Estadio puberal

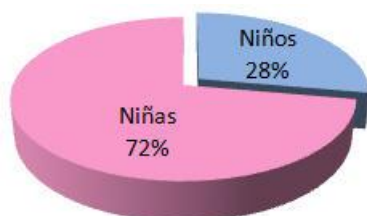


Gráfico 5.1. Prepuberales

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Prepuberales	Niñas	13	72
	Niños	5	28

Tabla 7.1. Prepuberales

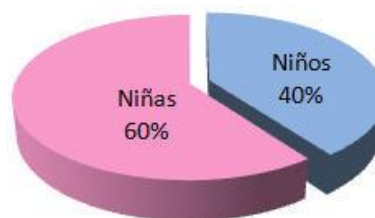


Gráfico 5.2. Puberales

		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Puberales	Niñas	12	60
	Niños	8	40

Tabla 7.2. Puberales

1.5. TRATAMIENTO CON aLHRH

Un 36.8% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con análogos de LHRH por pubertad de inicio adelantada y de evolución rápida con empeoramiento del pronóstico de crecimiento, siendo la mayoría niñas (85.7%). Sólo 2 de los niños (15.4%) recibieron tratamiento combinado, mientras que en las niñas lo recibieron casi la mitad (48%).



Gráfico 6. Tratamiento con aLHRH

		GH	GH + LHRH
Niñas		13	12
Niños		11	2
Total		24 (63.2%)	14 (36.3%)

Tabla 8. Tratamiento con análogos

1.6. TRATAMIENTO

La dosis media de tratamiento fue de 0.031 ± 0.012 mg/kg/día, con un rango entre 0.021 y 0.067 mg/kg/día. El tiempo de tratamiento medio de la muestra analizada fue de 3.68 ± 1.86 años con un rango que abarca desde un año de tratamiento hasta casi 11 años.

	Media	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Dosis media GH inicio (mg/kg/día)	0.031	0.012	0.021	0.067
Años tratamiento	3.68	1.86	1	10.92

Tabla 9. Dosis y duración tratamiento

2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

2.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON GH (PUNTO INICIAL)

En la siguiente tabla (tabla 10.1) podemos observar las características al inicio del tratamiento con GH (punto inicial). La edad media de la muestra fue de 11.23 años ± 2.25 SDS (rango 4.35 – 14.66), con una talla media previa al tratamiento inferior a -2SDS respecto a la población de referencia (-2.52SDS), una velocidad de crecimiento media de -0.55SDS y un pronóstico de crecimiento de -2.26SDS (154cm). La edad ósea media fue de 10.58 años. Los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 medios fueron 314.36 ng/ml y 4.44 mcg/ml, respectivamente. La dosis media de GH al inicio del tratamiento fue 0.031 mg/kg/día.

	GLOBAL						
	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
EC	38	11.23	2.25	11.61	10.31	4.35	14.66
Peso (kg)	38	31.97	9.59	31.80	45.60	10.80	56.40
Peso (SDS)	38	-1.29	0.96	-1.38	4.32	-3.60	0.72
Talla (cm)	38	131.43	11.71	134.30	55.30	90.40	145.70
Talla (SDS)	38	-2.52	0.69	-2.53	2.94	-3.91	-0.97
IMC (kg/m ²)	38	18.10	3.55	17.28	14.44	13.22	27.66
IMC (SDS)	38	-0.32	1.16	-0.53	4.69	-2.32	2.37
VC (cm/año)	38	5.15	1.52	4.87	6.09	2.61	8.70
VC (SCS)	38	-0.55	1.75	-0.65	6.52	-3.44	3.08
EO	36	10.58	2.92	11.50	14.20	2.30	16.50
PC (cm)	32	154.00	7.18	151.20	24.80	145.20	170.00
PC (SDS)	32	-2.26	0.70	-2.34	3.21	-3.23	-0.02
IGF-1 (ng/ml)	35	314.36	194.99	264.00	890.30	4.70	895.00
IGFBP-3 (mcg/ml)	32	4.44	1.12	4.12	4.59	1.98	6.57
Dosis GH (mcg/kg/día)	38	0.031	0.011	0.027	0.046	0.021	0.067

Tabla 10.1. Parámetros antropométricos al inicio de tratamiento. Muestra global

Separando por subgrupos según sexo (tabla 10.2) observamos unos resultados similares. La edad media de las niñas antes del tratamiento era de 11.08 años \pm 2.09SDS y la de los niños 11.51 años \pm 2.59SDS. En ambos casos la talla previa al inicio de tratamiento era menor de -2SDS (-2.51 en niñas y -2.55 en niños). La velocidad de crecimiento era de -0.43SDS en niñas y -0.77SDS en niños y el pronóstico de crecimiento -2.37 (149.11cm) en niñas y -2.09 (162.15cm) en niños.

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	25	11.08	2.09	13	11.51	2.59
Peso (kg)	25	32.49	10.15	13	30.96	8.73
Peso (SDS)	25	-1.13	0.95	13	-1.59	0.95
Talla (cm)	25	132.00	11.03	13	130.31	13.31
Talla (SDS)	25	-2.51	0.66	13	-2.55	0.77
IMC (kg/m ²)	25	18.25	3.82	13	17.81	3.09
IMC (SDS)	25	-0.25	1.21	13	-0.45	1.10
VC (cm/año)	25	5.35	1.68	13	4.75	1.11
VC (SCS)	25	-0.43	1.91	13	-0.77	1.44
EO	23	10.70	2.98	13	10.38	2.92
PC (cm)	20	149.11	2.71	12	162.15	4.08
PC (SDS)	19	-2.37	0.76	12	-2.09	0.57
IGF-1 (ng/ml)	24	330.45	200.60	11	279.24	186.38
IGFBP-3 (mcg/ml)	22	4.55	1.24	10	4.19	2.92
Dosis GH (mcg/kg/día)	25	0.030	0.011	13	0.032	0.013

Tabla 10.2. Parámetros antropométricos al inicio del tratamiento según sexo

Cuando se analiza la muestra según subgrupos de tratamiento (tabla 10.3) no se aprecian grandes diferencias. La edad media de comienzo de tratamiento fue de 11.06 años \pm 2.44SDS en el grupo tratado únicamente con GH y de 11.52 años \pm 1.92SDS en el grupo de tratamiento combinado (GH + LHRH). La talla previa al inicio era de -2.68SDS en los tratados sólo con GH y -2.25 en los tratados con GH + LHRH. La velocidad de crecimiento y el pronóstico de crecimiento fueron de -0.66SDS y -2.26SDS (156.07cm) respectivamente en los tratados con GH y de -0.37SDS y -2.27SDS (150.96cm) respectivamente en los tratados con GH + LHRH.

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	24	11.06	2.44	14	11.52	1.92
Peso (kg)	24	30.94	10.41	14	33.73	8.06
Peso (SDS)	24	-1.14	1.01	14	-1.10	0.87
Talla (cm)	24	129.17	12.26	14	135.29	9.92
Talla (SDS)	24	-2.68	0.60	14	-2.25	0.77
IMC (kg/m ²)	24	18.02	3.79	14	18.25	3.23
IMC (SDS)	24	-0.33	1.22	14	-0.29	1.10
VC (cm/año)	24	5.14	1.56	14	5.16	1.51
VC (SCS)	24	-0.66	1.7	14	-0.37	1.89
EO	22	10.05	3.26	14	11.41	2.15
PC (cm)	19	156.07	6.95	13	150.96	6.62
PC (SDS)	19	-2.26	0.51	12	-2.27	0.95
IGF-1 (ng/ml)	23	290.76	187.87	12	359.57	208.64
IGFBP-3 (mcg/ml)	22	4.17	1.14	10	5.03	0.88
Dosis GH (mcg/kg/día)	24	0.032	0.014	14	0.028	0.004

Tabla 10.3. Parámetros antropométricos al inicio del tratamiento según tratamiento

2.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS AL 4º MES DE TRATAMIENTO

La talla media fue de -2.34SDS y la velocidad de crecimiento media aumentó notablemente hasta 2.51SDS. Los valores medios de IGF-1 registrados fueron de 697.63 ng/ml y los de IGFBP-3 de 5.45 mcg/ml

En las niñas (tabla 11.2) la talla media fue -2.34SDS y la velocidad de crecimiento 1.90SDS. En los niños la talla fue -2.34SDS y la velocidad de crecimiento 3.63SDS.

Los pacientes tratados únicamente con GH (tabla 11.3) presentaron una talla de -2.41SDS y una velocidad de crecimiento de 3.14SDS a los 4 meses de iniciar el tratamiento. Aquellos que recibieron tratamiento combinado con GH + LHRH tenían una talla de -2.20SDS y una velocidad de crecimiento de 1.33SDS.

	GLOBAL						
	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Peso (SDS)	37	-1.24	0.95	-1.31	4.33	-3.23	1.10
Talla (cm)	37	134.30	11.44	138.60	52.20	95.50	147.70
Talla (SDS)	37	-2.34	0.67	-2.31	2.94	-3.75	-0.81
IMC (SDS)	37	-0.34	1.15	-0.61	4.92	-2.35	2.57
VC (cm/año)	37	7.88	3.06	7.25	13.02	1.12	14.14
VC (SCS)	37	2.51	3.38	1.56	15.82	-4.96	10.86
IGF-1 (ng/ml)	19	697.73	243.74	755.00	986.00	285.00	1271.00
IGFBP-3 (mcg/ml)	20	5.45	0.80	5.50	3.05	3.91	6.69

Tabla 11.1. Parámetros antropométricos a los 4 meses de inicio de tratamiento. Muestra global

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Peso (SDS)	25	-1.09	0.97	13	-1.50	0.90
Talla (cm)	25	129.30	29.27	13	133.47	12.88
Talla (SDS)	24	-2.34	0.65	13	-2.34	0.73
IMC (SDS)	24	-0.27	1.24	13	-0.47	1.01
VC (cm/año)	24	7.31	3.05	13	8.92	2.91
VC (SDS)	24	1.90	3.26	13	3.63	3.45
IGF-1 (ng/ml)	13	732.69	234.35	6	622.00	268.32
IGFBP-3 (mcg/ml)	14	5.77	0.64	6	4.69	0.60

Tabla 11.2. Parámetros antropométricos a los 4 meses de inicio de tratamiento según sexo

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Peso (SDS)	24	-1.35	0.95	13	-1.03	0.96
Talla (cm)	24	132.14	11.97	14	128.30	38.51
Talla (SDS)	24	-2.41	0.65	14	-2.20	0.71
IMC (SDS)	24	-0.38	1.13	13	-0.27	1.22
VC (cm/año)	24	8.59	2.85	13	6.56	3.10
VC (SDS)	24	3.14	3.37	13	1.33	3.20
IGF-1 (ng/ml)	13	657.76	281.24	6	784.33	104.32
IGFBP-3 (mcg/ml)	13	5.36	0.79	7	5.61	0.85

Tabla 11.3. Parámetros antropométricos a los 4 meses de inicio de tratamiento según tratamiento

2.3. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS AL AÑO DE TRATAMIENTO

La talla media fue de -2,18SDS (-2.17 en niñas, -2.19 en niños, -2.26 en tratados con GH y -2.03 en tratados con GH + LHRH). La velocidad de crecimiento continuó aumentando, aunque en menor medida que en los 4 primeros meses, con una media de 2.03SDS (1.90 en niñas, 2.29 en niños, 2.51 en tratados con GH y 1.23 en tratados con GH + LHRH). También se objetivó una mejoría del pronóstico de crecimiento: se produjo una ganancia de 2.64cm (de 154cm a 156.64cm) (ganancia de 3.14cm en niñas, 3.27 en niños, 1.62 en tratados con GH y 3.81 en tratados con GH + LHRH). La edad ósea fue de 11.48 años (11.50 en niñas, 11.44 en niños, 11.13 en tratados con GH y 12.07 en tratados con GH + LHRH). Los valores medios de IGF-1 e IGFBP-3 obtenidos también fueron mayores que los previos al tratamiento, 663.89 ng/ml y 5.25 mcg/ml respectivamente (692.70 y 5.42 en niñas, 591.87 y 4.88 en niños, 653.72 y 5.16 en tratados con GH y 682.20 y 5.42 en tratados con GH + LHRH). La dosis media de GH era de 0.029 mcg/kg/día, siendo similar en todos los subgrupos.

	GLOBAL						
	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Peso (SDS)	38	-1.16	0.94	-1.21	4.17	-3.42	0.75
Talla (cm)	38	138.67	10.95	142.25	50.10	100.20	150.30
Talla (SDS)	38	-2.18	0.68	-2.11	2.81	-3.55	-0.74
IMC (SDS)	38	-0.38	1.18	-0.46	4.90	-2.53	2.37
EO	38	11.48	2.36	12.00	11.25	3.75	15.00
PC (cm)	36	156.64	7.35	153.55	27.70	146.20	173.90
VC (cm/año)	38	7.16	1.95	6.74	8.28	3.40	11.68
VC (SCS)	38	2.03	2.21	1.90	11.17	-1.92	9.25
IGF-1 (ng/ml)	28	663.89	221.34	588.50	932.00	350.00	1282.00
IGFBP-3 (mcg/ml)	28	5.25	0.90	5.14	3.73	3.42	7.15
Dosis GH (mcg/kg/día)	38	0.029	0.010	0.027	0.053	0.012	0.065

Tabla 11.1. Parámetros antropométricos al año de inicio de tratamiento. Muestra global

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Peso (SDS)	25	-0.99	0.89	13	-1.49	0.97
Talla (cm)	25	138.98	10.22	13	138.09	12.67
Talla (SDS)	25	-2.17	0.68	13	-2.19	0.71
IMC (SDS)	25	-0.29	1.22	13	-0.54	1.11
EO	25	11.50	2.24	13	11.44	2.68
PC (cm)	24	152.25	3.65	13	165.42	4.23
VC (cm/año)	25	6.86	2.00	12	7.73	1.78
VC (SCS)	25	1.90	2.24	13	2.29	2.21
IGF-1 (ng/ml)	20	692.70	224.28	8	591.87	210.08
IGFBP-3 (mcg/ml)	19	5.42	0.83	9	4.88	0.98
Dosis GH (mcg/kg/día)	25	0.028	0.009	13	0.032	0.012

Tabla 11.2. Parámetros antropométricos al año de inicio de tratamiento según sexo

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Peso (SDS)	24	-1.25	0.97	14	-1.00	0.90
Talla (cm)	24	137.03	11.73	14	141.49	9.19
Talla (SDS)	24	-2.26	0.70	14	-2.03	0.65
IMC (SDS)	24	-0.40	1.20	14	-0.33	1.17
EO	24	11.13	2.47	14	12.07	2.13
PC (cm)	23	157.69	7.60	13	154.77	6.76
VC (cm/año)	24	7.80	1.97	14	6.06	1.36
VC (SCS)	24	2.51	2.23	14	1.23	2.00
IGF-1 (ng/ml)	18	653.72	197.71	10	682.20	269.36
IGFBP-3 (mcg/ml)	19	5.16	0.93	9	5.42	0.86
Dosis GH (mcg/kg/día)	24	0.031	0.012	14	0.027	0.005

Tabla 11.3. Parámetros antropométricos al año de inicio de tratamiento según tratamiento

2.4. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS AL INICIO DE LA PUBERTAD

El inicio de la pubertad tuvo lugar, de media, a los 11.52 años (mín. 8.24 años y máx. 14.53 años). La talla media fue de -2.22SDS, la edad ósea de 11.03 y el pronóstico de crecimiento de 154.08cm.

En niñas la edad media de inicio de pubertad fue a los 11.08 años y en niños a los 12.36 años. La talla media era de -2.21SDS en niñas y -2.25SDS en niños, la edad ósea 10.68 años en niñas y 11.91 en niños y el pronóstico de crecimiento de 149.01 cm en niñas y 166.76 cm en niños.

Según los grupos de tratamiento se objetiva una edad de pubertad más temprana en el grupo tratado con el tratamiento combinado con análogos, 10.5 años frente a los 11.98 años del grupo tratado únicamente con GH. En el grupo tratado con GH la talla media era de -2.34, la edad ósea 11.28 años y el pronóstico de crecimiento 156.46 cm. En el grupo tratado con GH + LHRH se observa una talla media de -1.93, una edad ósea de 10.62 y un pronóstico de crecimiento de 150.21 cm.

	GLOBAL						
	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
EC	32	11.52	1.38	11.72	6.29	8.24	14.53
Peso (SDS)	32	-1.27	0.80	-1.32	3.74	-3.01	0.73
Talla (cm)	32	134.58	5.72	134.60	26.60	119.90	146.50
Talla (SDS)	32	-2.22	0.67	-2.09	2.65	-3.67	-1.02
IMC (SDS)	32	-0.47	1.08	-0.74	4.59	-2.32	2.27
EO	21	11.03	1.31	11.00	5.25	7.75	13.00
PC (cm)	21	154.08	9.33	150.70	28.60	143.30	171.90

Tabla 12.1. Parámetros antropométricos al inicio de la pubertad. Muestra global

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	21	11.08	1.18	11	12.36	1.38
Peso (SDS)	21	-1.12	0.83	11	-1.57	0.68
Talla (cm)	21	133.11	5.27	11	137.39	5.71
Talla (SDS)	21	-2.21	0.70	11	-2.25	0.62
IMC (SDS)	21	-0.34	1.16	11	-0.71	0.88
EO	15	10.68	1.26	6	11.91	1.06
PC (cm)	15	149.01	4.70	6	166.76	4.07

Tabla 12.2. Parámetros antropométricos al inicio de la pubertad según sexo

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	23	11.98	1.22	9	10.5	1.09
Peso (SDS)	23	-1.31	0.79	9	-1.18	0.87
Talla (cm)	23	136.28	4.97	9	130.23	5.40
Talla (SDS)	23	-2.34	0.71	9	-1.93	0.43
IMC (SDS)	23	-0.47	1.02	9	-0.47	1.27
EO	13	11.28	0.90	8	10.62	1.80

PC (cm)	13	156.46	10.01	8	150.21	7.03
---------	----	--------	-------	---	--------	------

Tabla 12.3. Parámetros antropométricos al inicio de la pubertad según tratamiento

2.5. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS EN LA TALLA ADULTA

La edad media en la determinación de adulto, entendida como tal aquella determinación en la que se alcanzó la talla adulta, fue de 16.36 años, con una talla media de -1.70SDS (156.21cm). El peso e IMC de adulto fueron -0.95 y -0.17SDS, respectivamente.

	GLOBAL						
	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
EC	38	16.36	1.36	16.51	5.60	13.66	19.26
Peso (SDS)	38	-0.95	0.85	-1.10	3.59	-2.36	1.23
Talla (cm)	38	156.21	6.14	154.95	23.20	145.10	168.30
Talla (SDS)	38	-1.70	0.80	-1.67	3.45	-3.43	0.02
IMC (SDS)	38	-0.17	1.07	-0.47	4.62	-1.69	2.93

Tabla 13.1. Parámetros antropométricos en la talla adulta. Muestra global

Las niñas alcanzaron la talla adulta a los 16.04 años con una talla media de -1.73SDS (153.04 cm) y los niños a los 16.99 años con una talla de -1.66SDS (162.31 cm).

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	25	16.04	1.28	13	16.99	1.32
Peso (SDS)	25	-0.78	0.89	13	-1.29	0.70
Talla (cm)	25	153.04	4.25	13	162.31	4.34
Talla (SDS)	25	-1.73	0.85	13	-1.66	0.72
IMC (SDS)	25	-0.04	1.20	13	-0.41	0.74

Tabla 13.2. Parámetros antropométricos en la talla adulta según sexo

En el grupo de tratamiento con GH se alcanzó la talla adulta a los 16.44 años con una talla media de -1.70SDS (157.32 cm) y en los tratados con GH + LHRH a los 16.24 años con una talla de -1.70SDS (154.30 cm).

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
EC	24	16.44	1.45	14	16.24	1.21
Peso (SDS)	24	-1.00	0.90	14	-0.88	0.80
Talla (cm)	24	157.32	6.30	14	154.30	5.56
Talla (SDS)	24	-1.70	0.79	14	-1.70	0.85
IMC (SDS)	24	-0.13	1.09	14	-0.23	1.08

Tabla 13.3. Parámetros antropométricos en la talla adulta según tratamiento

2.6. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

A continuación se muestran los gráficos de evolución longitudinal de las medias de los principales parámetros determinados, tanto en la muestra global como por subgrupos, a lo largo del periodo de observación: talla SDS y velocidad de crecimiento SDS.

a) Evolución talla media (SDS)

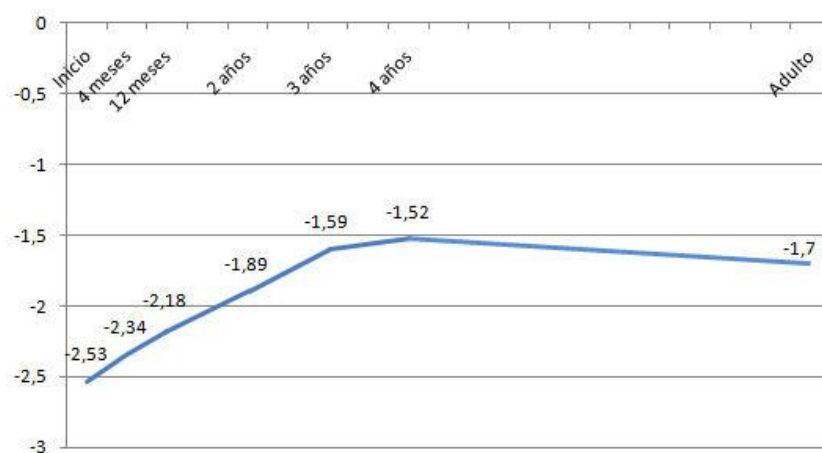


Gráfico 7. Evolución longitudinal talla media (SDS). Muestra global

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Factores relacionados con la respuesta a largo plazo.

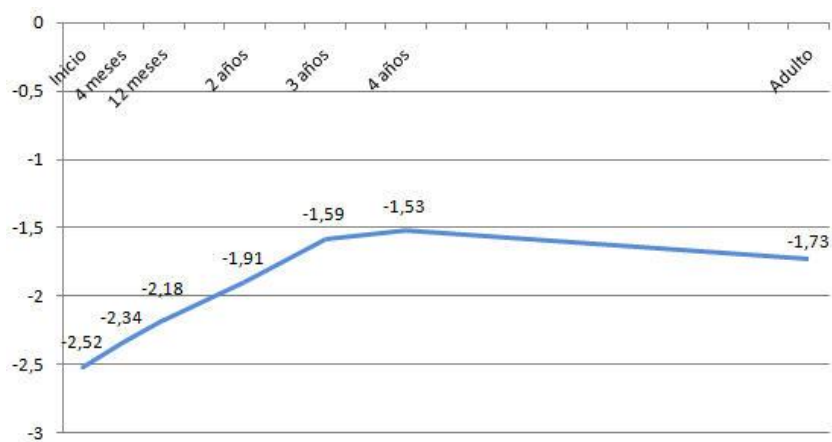


Gráfico 8. Evolución longitudinal talla media (SDS). **Niñas**

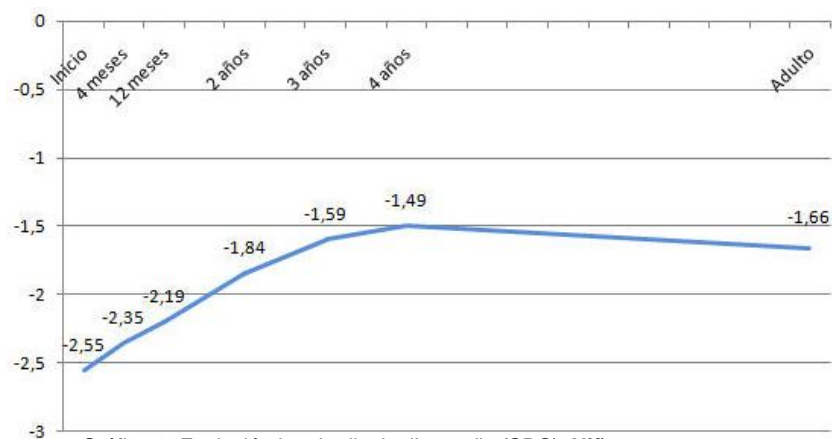


Gráfico 9. Evolución longitudinal talla media (SDS). **Niños**

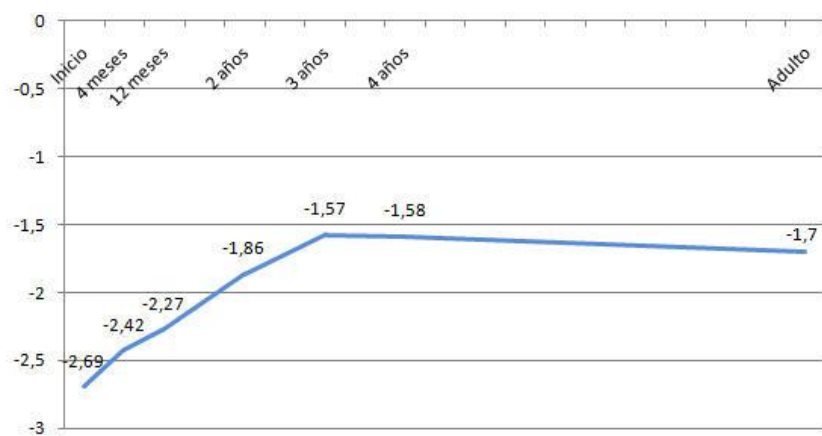


Gráfico 10. Evolución longitudinal talla media (SDS). **Tratamiento con GH**

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Factores relacionados con la respuesta a largo plazo.

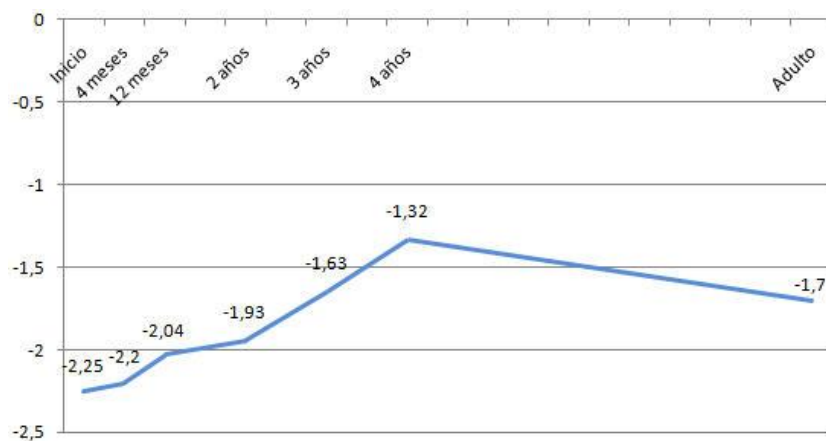


Gráfico 11. Evolución longitudinal talla media (SDS). **Tratamiento con GH + LHRH**

b) Evolución velocidad de crecimiento (SDS)

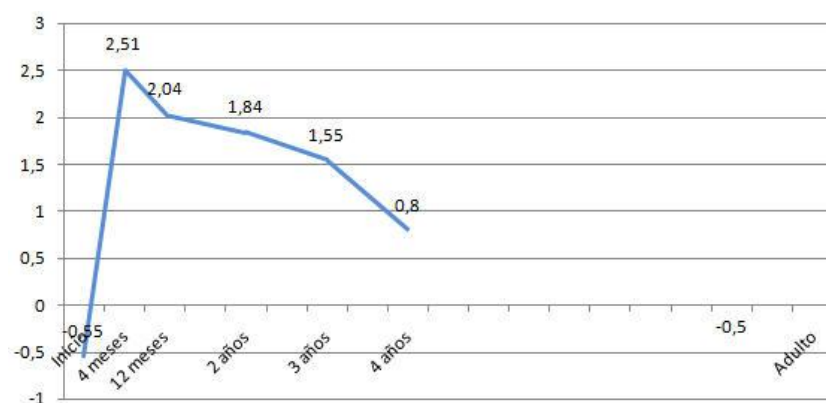


Gráfico 12. Evolución longitudinal VC media (SDS). **Muestra global**

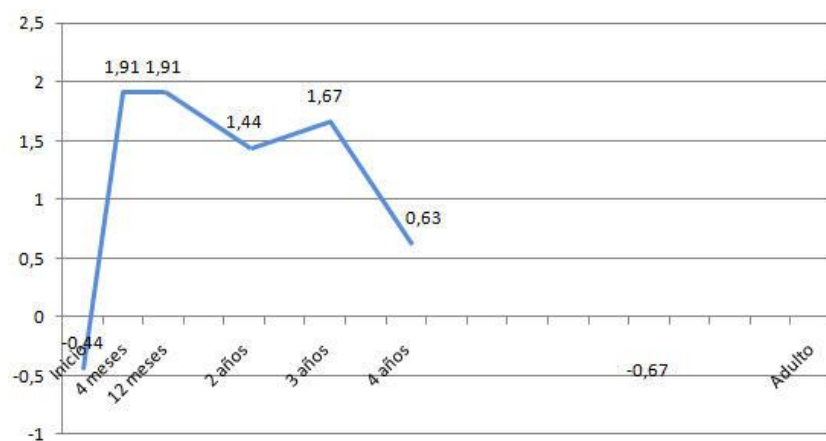


Gráfico 13. Evolución longitudinal VC media (SDS). **Niñas**

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Factores relacionados con la respuesta a largo plazo.

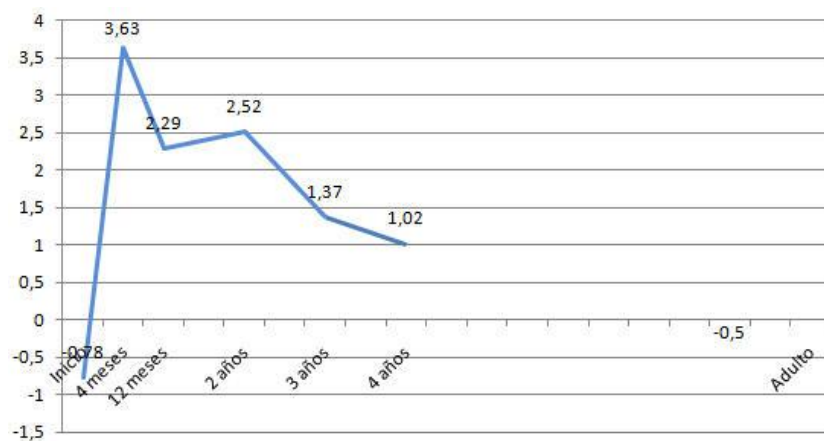


Gráfico 14. Evolución longitudinal VC media (SDS). **Niños**

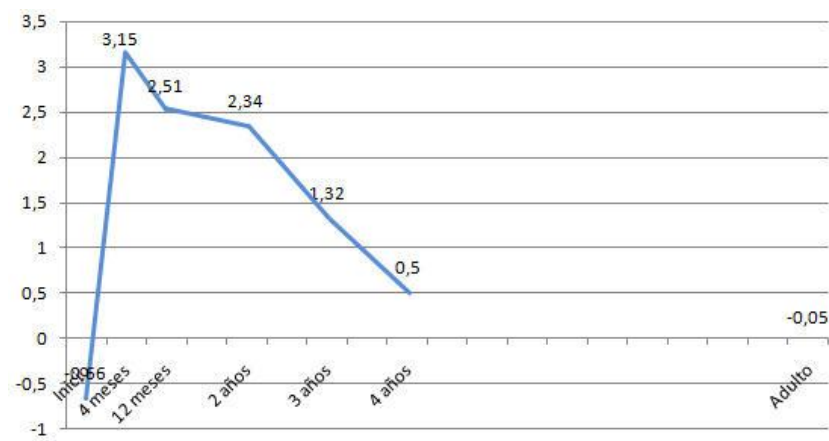


Gráfico 15. Evolución longitudinal VC media (SDS). **Tratamiento con GH**

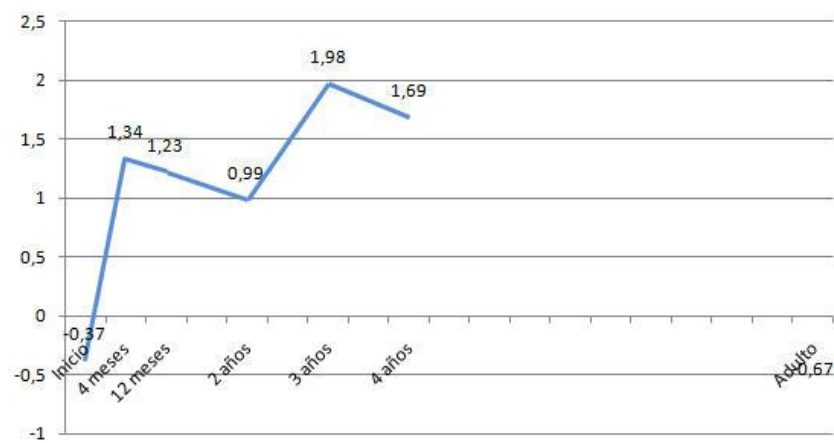


Gráfico 15. Evolución longitudinal VC media (SDS). **Tratamiento con GH + LHRH**

3. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH A LARGO PLAZO

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento con GH a largo plazo (hasta alcanzar talla adulta), se utilizó la ganancia de talla respecto a la talla al inicio de tratamiento, respecto al pronóstico de crecimiento inicial y respecto a la talla genética.

Cabe destacar que se produjo una ganancia media de talla final con respecto a la inicial de $0.81 \pm 0.83\text{SDS}$ ($24.78 \pm 13.20\text{cm}$), con un mínimo de -0.67SDS (4.20cm) y un máximo de hasta 2.48SDS (74.6cm). Los pacientes ganaron una media de $0.64 \pm 0.73\text{SDS}$ ($2.86 \pm 4.07\text{cm}$) respecto al pronóstico de crecimiento antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, la media de los pacientes no alcanzó su talla genética quedando a 0.15SDS (2.09cm) de media de ella.

	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Ganancia TA – TI (cm)	38	24.78	13.20	24.15	70.40	4.20	74.60
Ganancia TA – TI (SDS)	38	0.81	0.83	0.72	3.15	-0.67	2.48
Ganancia TA – PC (cm)	32	2.86	4.07	3.35	19.90	-6.30	13.60
Ganancia TA – PC (SDS)	32	0.64	0.73	0.73	4.06	-1.51	2.55
Ganancia TA – TH (cm)	38	-2.09	4.89	-1.85	21.47	-11.04	10.43
Ganancia TA – TH (SDS)	38	-0.15	0.81	-0.23	3.68	-1.72	1.96

Tabla 14.1. Respuesta a largo plazo. Muestra global

Si analizamos según el sexo, se objetiva una ganancia de talla de $0.78 \pm 0.84\text{SDS}$ ($21.03 \pm 10.67\text{cm}$) en las niñas y $0.88 \pm 0.82\text{SDS}$ ($32.00 \pm 14.96\text{cm}$) en los niños respecto a la talla inicial. Respecto al pronóstico de crecimiento inicial la ganancia es de $0.79 \pm 0.81\text{SDS}$ ($4.61 \pm 3.19\text{cm}$) en las niñas y $0.41 \pm 0.54\text{SDS}$ ($-0.06 \pm 3.76\text{cm}$) en los niños. Además se observa que las niñas consiguen alcanzar la talla genética, quedando tan sólo a $-0.06 \pm 0.93\text{SDS}$ ($-0.56 \pm 4.84\text{cm}$) de ella; cosa que no ocurre en los varones que se quedan a $-0.31 \pm 0.49\text{SDS}$ ($-5.04 \pm 3.55\text{cm}$).

	NIÑAS			NIÑOS		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Ganancia TA – TI (cm)	25	21.03	10.67	13	32.00	14.96
Ganancia TA – TI (SDS)	25	0.78	0.84	13	0.88	0.82
Ganancia TA – PC (cm)	20	4.61	3.19	12	-0.06	3.76
Ganancia TA – PC (SDS)	20	0.79	0.81	12	0.41	0.54
Ganancia TA – TH (cm)	25	-0.56	4.84	13	-5.04	3.55
Ganancia TA – TH (SDS)	25	-0.06	0.93	13	-0.31	0.49

Tabla 14.2. Respuesta a largo plazo según sexo

Analizando según el tipo de tratamiento recibido vemos que los pacientes tratados únicamente con GH tienen una ganancia de talla de $0.97 \pm 0.76\text{SDS}$ ($28.15 \pm 14.12\text{cm}$) respecto a la talla inicial y de $0.59 \pm 0.54\text{SDS}$ ($2.05 \pm 3.70\text{cm}$) respecto al pronóstico de crecimiento; sin embargo, no consiguen alcanzar la talla genética quedando a $-0.16 \pm 0.63\text{SDS}$ ($-2.32 \pm 3.99\text{cm}$). En los pacientes que recibieron los el tratamiento combinado con LHRH la ganancia de talla fue de $0.54 \pm 0.89\text{SDS}$ ($19.00 \pm 9.27\text{cm}$) respecto a la talla inicial y $0.73 \pm 0.98\text{SDS}$ ($4.03 \pm 4.44\text{cm}$) respecto al pronóstico de crecimiento inicial; tampoco consiguen alcanzar la talla genética quedando a $-0.13 \pm 1.08\text{SDS}$ ($-1.70 \pm 6.30\text{cm}$).

	GH			GH + LHRH		
	N	Media	Desv. Típica	N	Media	Desv. Típica
Ganancia TA – TI (cm)	24	28.15	14.12	14	19.00	9.27
Ganancia TA – TI (SDS)	24	0.97	0.76	14	0.54	0.89
Ganancia TA – PC (cm)	19	2.05	3.70	13	4.03	4.44
Ganancia TA – PC (SDS)	19	0.59	0.54	13	0.73	0.98
Ganancia TA – TH (cm)	24	-2.32	3.99	14	-1.70	6.30
Ganancia TA – TH (SDS)	24	-0.16	0.63	14	-0.13	1.08

Tabla 14.3. Respuesta a largo plazo según tratamiento

4. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.1. COMPARACIÓN DE MEDIAS

El primer paso en el análisis estadístico fue determinar si el tratamiento combinado con análogos de LHRH podría haber influenciado en alcanzar una talla estadísticamente significativa respecto a los pacientes únicamente tratados con GH, para ello en primer lugar se analizó si los dos subgrupos de tratamiento eran comparables entre ellos. Se utilizó el test T-Student para muestras independientes y se utilizó como punto de corte para la significación estadística una $p < 0.05$.

En la siguiente tabla se muestra que ambos grupos son comparables en las principales variables analizadas incluyendo la talla adulta alcanzada, con lo cual podemos establecer que el combinar análogos de LHRH no influye en la talla alcanzada.

	Media GH	Media GH + LHRH	Diferencia de medias	IC 95%	p
EC inicio GH	11.06	11.53	0.46	-1.08 – 2.01	0.544
Duración tratamiento	3.89	3.31	-0.58	-1.91 – 0.74	0.378
TA SDS	-1.7	-1.7	-0.00	-0.55 – 0.55	1.000
TI SDS	-2.68	-2.25	0.43	-0.02 – 0.89	0.061
PC SDS	-2.26	-2.27	-0.01	-0.54 – 0.52	0.965
TH SDS	-1.54	-1.57	-0.02	-0.54 – 0.49	0.912
TA – TI SDS	0.98	0.54	-0.43	-0.99 – 0.12	0.121
TA – PC SDS	0.59	0.73	0.14	-0.42 – 0.70	0.610
TA – TH SDS	-0.16	-0.13	0.02	-0.53 – 0.59	0.919

Tabla 15. Comparación grupos según tratamiento

Posteriormente se analizó si los pacientes habían alcanzado tanto el pronóstico de crecimiento inicial como la talla genética. Para ello se utilizó el test T-Student para datos apareados, ya que todas las variables analizadas seguían la distribución normal, y entendiendo como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Se realizó una comparación entre la talla adulta alcanzada y el pronóstico de crecimiento inicial por un lado, y la talla adulta y la talla genética por otro, siendo la hipótesis nula que ambas medias (talla adulta – talla genética y talla adulta – pronóstico de crecimiento) eran similares.

En la muestra global se observa que se alcanza la talla genética en SDS ($p=0.263$) y que se supera el pronóstico de crecimiento ($p=0.000$). Sin embargo, analizando por sexos vemos como ambos grupos superan el pronóstico de crecimiento ($p<0.05$) y las niñas alcanzan la talla genética ($p=0.734$), mientras que los niños no llegan a alcanzarla ($p=0.040$). Analizando la muestra según el tipo de tratamiento recibido se objetiva que en ambos grupos se alcanza la talla genética SDS ($p>0.05$) y se supera el pronóstico de crecimiento ($p<0.05$)

		GLOBAL		
		Media	IC 95%	p
TA	TH	-2.09	-3.70 – -0.48	0.012
TA SDS	TH SDS	-0.15	-0.41 – 0.11	0.263
TA	PC	2.86	1.39 – 4.33	0.000
TA SDS	PC SDS	0.64	0.37 – 0.91	0.000

Tabla 16.1. Comparación de medias (T-student; $p<0.05$). Muestra global

NIÑAS					NIÑOS		
		Media	IC 95%	p	Media	IC 95%	p
TA	TH	-0.56	-2.56 – 1.43	0.566	-5.04	-7.19 – -2.89	0.000
TA SDS	TH SDS	-0.06	-0.45 – 0.32	0.734	-0.31	-0.61 – -0.01	0.040
TA	PC	4.61	3.12 – 6.11	0.000	-0.06	-2.45 – 2.32	0.955
TA SDS	PC SDS	0.79	0.40 – 1.18	0.000	0.41	0.06 – 0.75	0.024

Tabla 16.2. Comparación de medias (T-student; $p<0.05$). Según sexos

		GH			GH + LHRH		
		Media	IC 95%	p	Media	IC 95%	p
TA	TH	-2.32	-4.01 – -0.64	0.009	-1.70	-5.34 – 1.93	0.331
TA SDS	TH SDS	-0.16	-0.42 – 0.11	0.227	-0.13	-0.75 – 0.49	0.656
TA	PC	2.05	0.27 – 3.84	0.026	4.03	1.35 – 6.72	0.007
TA SDS	PC SDS	0.59	0.32 – 0.85	0.000	0.73	0.10 – 1.35	0.026

Tabla 16.3. Comparación de medias (T-student; $p < 0.05$). Según tratamiento

4.2. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO.

Se llevaron a cabo una serie de correlaciones mediante los Tests de Correlación de Pearson o Spearmann (según las variables siguieran o no la distribución normal) y, en caso de encontrarse relación, se aplicó también el Test de regresión lineal.

Como variables de respuesta (dependientes) se utilizaron: talla adulta, ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial, ganancia de talla respecto a la talla genética y ganancia de talla respecto a la talla inicial.

Como posibles factores predictores (variable independiente) se utilizaron: talla y edad cronológica al inicio de tratamiento, duración y dosis del tratamiento, velocidad de crecimiento durante el primer año y talla al inicio de la pubertad.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos, resaltando aquellos cuya p es < 0.05 y que, por tanto, podrían emplearse como factores predictores de la respuesta al tratamiento con GH.

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Factores relacionados con la respuesta a largo plazo.

		GLOBAL			MUJERES			VARONES			GH			GH + LHRH		
<u>V.Dependiente</u>	<u>V.Independiente</u>	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p
TA	Talla inicio	0.000	0.002	0.981	0.076	0.107	0.181	0.057	-0.078	0.431	0.004	-0.031	0.778	0.155	0.164	0.221
TA	EC inicio	0.005	0.187	0.683	-0.002	0.406	0.337	0.097	-0.522	0.3	0.001	0.071	0.898	0.074	0.783	0.348
TA	Años <u>tto</u>	0.2	1.42	0.007	-0.044	0.176	0.74	0.335	1.056	0.049	0.385	1.831	0.002	0.056	-0.761	0.436
TA	Dosis inicio	0.022	78.08	0.371	0.031	67.35	0.4	0.009	30.98	0.759	0.011	913.11	0.630	0.042	262.5	0.482
TA	VC 1d	0.127	1.12	0.028	0.191	0.925	0.029	0.000	0.015	0.984	0.078	0.892	0.185	0.101	1.29	0.268
TA	Talla pubertad	0.057	2.251	0.187	0.171	2.553	0.062	0.101	2.131	0.324	0.146	3.429	0.072	0.043	2.409	0.591
TA SDS	Talla inicio SDS	0.154	0.456	0.015	0.165	0.523	0.044	0.148	0.359	0.194	0.182	0.563	0.038	0.159	0.439	0.157
TA SDS	EC inicio	0.002	-0.016	0.786	0.016	0.052	0.547	0.154	-0.109	0.185	0.044	-0.068	0.323	0.089	0.132	0.3
TA SDS	Años <u>tto</u>	0.031	0.072	0.311	0.003	0.034	0.798	0.166	0.116	0.189	0.152	0.137	0.073	0.096	-0.180	0.303
TA SDS	Dosis inicio	0.009	6.38	0.578	0.05	17.24	0.283	0.030	-9.37	0.573	0.007	4.74	0.693	0.047	42.27	0.459
TA SDS	VC 1d SDS	0.085	0.106	0.077	0.095	0.118	0.134	0.060	0.079	0.421	0.147	0.136	0.065	0.026	0.585	0.068
TA SDS	Talla pubertad	0.258	0.602	0.003	0.240	0.615	0.024	0.357	0.573	0.052	0.433	0.704	0.001	0.088	0.605	0.438
TA-TH	Talla inicio	0.001	0.07	0.317	0.123	0.154	0.085	0.081	-0.076	0.346	0.042	0.067	0.336	0.012	0.069	0.712
TA-TH	EC inicio	0.02	0.31	0.393	0.116	0.787	0.096	0.006	-0.102	0.808	0.017	0.212	0.544	0.028	0.546	0.568
TA-TH	Años <u>tto</u>	-0.15	-0.305	0.491	0.025	-0.555	0.473	0.143	0.505	0.225	0.016	-0.243	0.569	0.007	-0.343	0.788
TA-TH	<u>Dosis inicio</u>	0.058	100.74	0.144	0.046	93.26	0.304	0.284	142.4	0.061	0.110	92.74	0.114	0.087	427	0.307
TA-TH	VC 1d	0.018	0.340	0.416	0.05	0.539	0.283	0.145	0.760	0.199	0.020	0.282	0.514	0.083	1.33	0.316
TA-TH	Talla pubertad	0.000	-0.160	0.904	0.002	-0.302	0.854	0.000	-0.055	0.976	0.000	0.050	0.968	0.045	-3.242	0.585

Tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Factores relacionados con la respuesta a largo plazo.

		GLOBAL			MUJERES			VARONES			GH			GH + LHRH		
<u>V.Dependiente</u>	<u>V.Independiente</u>	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	B	p	R ²	B	p
TA-TH SDS	Talla inicio SDS	0.024	0.180	0.358	0.059	0.342	0.242	0.012	-0.07	0.720	0.099	0.331	0.134	0.001	0.044	0.916
TA-TH SDS	EC inicio	0.014	0.043	0.475	0.076	0.123	0.184	0.066	-0.049	0.397	0.012	0.028	0.611	0.023	0.085	0.607
TA-TH SDS	Años tt	0.009	-0.40	0.595	0.023	-0.103	0.486	0.031	0.037	0.584	0.006	-0.021	0.728	0.019	-0.108	0.652
TA-TH SDS	Dosis inicio	0.046	14.89	0.195	0.069	22.153	0.204	0.031	6.5	0.567	0.074	12.08	0.198	0.112	83.65	0.241
TA-TH SDS	VC 1d SDS	0.018	0.049	0.422	0.006	0.032	0.716	0.203	0.1	0.123	0.054	0.066	0.275	0.004	0.033	0.836
TA-TH SDS	Talla pubertad	0.012	0.139	0.543	0.004	0.085	0.788	0.106	0.266	0.328	0.071	0.237	0.219	0.036	-0.545	0.627
TA-PC	Talla inicio	0.019	-0.082	0.452	0.043	-0.09	0.382	0.162	-0.251	0.195	0.062	-0.131	0.302	0.043	-0.153	0.496
TA-PC	EC inicio	0.045	-0.56	0.243	0.05	-0.453	0.342	0.016	-0.314	0.696	0.102	-0.737	0.183	0.006	-0.234	0.797
TA-PC	Años tt	0.051	0.717	0.232	0.472	2.309	0.001	0.301	1.476	0.081	0.03	0.455	0.491	0.411	2.76	0.025
TA-PC	Dosis inicio	0.017	42.33	0.478	0.001	-6.54	0.917	0.213	126.58	0.131	0.063	59.42	0.299	0.016	136.98	0.678
TA-PC	VC 1d	0.045	0.429	0.245	0.178	0.627	0.064	0.133	0.800	0.243	0.116	0.612	0.153	0.246	1.64	0.085
TA-PC	Talla pubertad	0.018	0.850	0.518	0.002	0.220	0.865	0.032	1.181	0.619	0.004	0.386	0.799	0.018	-1.201	0.749
TA-PC SDS	Talla inicio SDS	0.000	-0.016	0.941	0.004	-0.086	0.793	0.011	0.085	0.740	0.009	0.112	0.697	0.025	0.620	-0,22
TA-PC SDS	EC inicio	0.029	-0.80	0.362	0.000	-0.001	0.990	0.287	-0.192	0.072	0.358	-0.205	0.007	0.046	0.0135	0.502
TA-PC SDS	Años tt	0.062	0.147	0.191	0.239	0.410	0.039	0.124	0.144	0.289	0.05	0.085	0.372	0.206	0.492	0.161
TA-PC SDS	Dosis inicio	0.008	5.31	0.623	0.015	8.08	0.616	0.007	3.387	0.791	0.019	4.826	0.575	0.068	67	0.413
TA-PC SDS	VC 1d SDS	0.025	0.05	0.391	0.005	0.024	0.768	0.211	0.109	0.133	0.261	0.117	0.026	0.009	-0.046	0.763
TA-PC SDS	Talla pubertad	0.039	0.237	0.336	0.003	0.071	0.840	0.287	0.505	0.110	0.123	0.300	0.153	0.000	0.047	0.964

		GLOBAL			MUJERES			VARONES			GH			GH + LHRH		
V.Dependiente	V.Independiente	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p	R ²	b	p
TA-TI	Talla inicio SDS	0.070	-5.032	0.109	0.010	-1.627	0.629	0.249	-9.671	0.082	0.089	-7.13	0.156	0.002	0.508	0.885
TA-TI	EC inicio	0.630	-4.647	0.000	0.822	-4.612	0.000	0.842	-5.289	0.000	0.655	-4.671	0.000	0.686	-3.982	0.000
TA-TI	Años tto	0.884	6.601	0.000	0.826	6.071	0.000	0.922	6.241	0.000	0.936	6.578	0.000	0.802	5.749	0.000
TA-TI	Dosis inicio	0.006	86.97	0.644	0.017	124.71	0.535	0.001	-39.96	0.909	0.003	52.351	0.806	0.098	-665.872	0.277
TA-TI	VC 1d SDS	0.153	2.337	0.015	0.110	1.577	0.105	0.244	3.330	0.086	0.157	2.513	0.055	0.018	0.618	0.649
TA-TI	Talla pubertad	0.056	4.831	0.191	0.013	1.753	0.626	0.303	13.664	0.079	0.194	8.697	0.036	0.042	-4.723	0.599
TA-TI SDS	Talla inicio SDS	0.054	-0.016	0.162	0.002	0.003	0.830	0.482	-0.043	0.008	0.155	-0.025	0.057	0.047	0.020	0.454
TA-TI SDS	EC inicio	0.01	-0.36	0.556	0.029	0.069	0.417	0.314	-0.179	0.046	0.107	-0.102	0.119	0.164	0.188	0.151
TA-TI SDS	Años tto	0.141	0.170	0.026	0.000	0.006	0.966	0.626	0.279	0.002	0.316	0.220	0.004	0.013	-0.073	0.716
TA-TI SDS	Dosis inicio	0.023	10.83	0.359	0.015	9.26	0.562	0.04	12.45	0.515	0.012	5.97	0.604	0.040	40.94	0.495
TA-TI SDS	VC 1d SDS	0.286	0.201	0.001	0.301	0.207	0.005	0.250	0.187	0.082	0.209	0.157	0.025	0.336	0.258	0.030
TA-TI SDS	Talla pubertad	0.000	-0.004	0.985	0.008	-0.101	0.699	0.044	0.267	0.583	0.037	0.197	0.379	0.046	-0.394	0.579

Tabla 17. TA: Talla adulta; EC: Edad cronológica; tto: Tratamiento; VC 1d: Velocidad de crecimiento primer año; SDS: Desviación estándar; TI: Talla al inicio del tratamiento; TA-TH: Ganancia de talla respecto a talla genética; TA-PC: Ganancia de talla respecto a pronóstico de crecimiento inicial; TA-TI: Diferencia talla adulta respecto a talla al inicio del tratamiento; rhGH: Tratamiento único con hormona de crecimiento; rhGH + aLHRH: Tratamiento con hormona de crecimiento y análogos de LHRH.

4.3. GRÁFICOS DE REGRESIÓN LINEAL.

A continuación se muestran los principales gráficos de regresión lineal en los que se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre las variables dependientes y las independientes.

a) Muestra global

Se ha encontrado correlación de la ganancia de talla respecto a la talla inicial en SDS con los años de tratamiento y la velocidad de crecimiento durante el primer año, de manera que cuanto mayor velocidad de crecimiento el primer año, mayor ganancia de talla se observa. Lo mismo ocurre con los años de tratamiento, a más años de tratamiento mayor ganancia de talla.

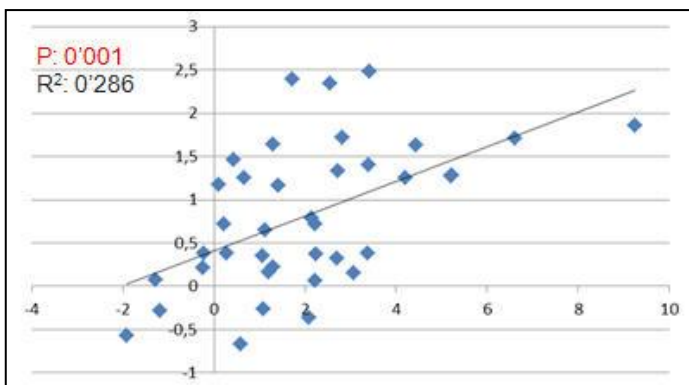


Gráfico 16.1. Correlación entre la ganancia de TA - TI SDS y la VC el primer año

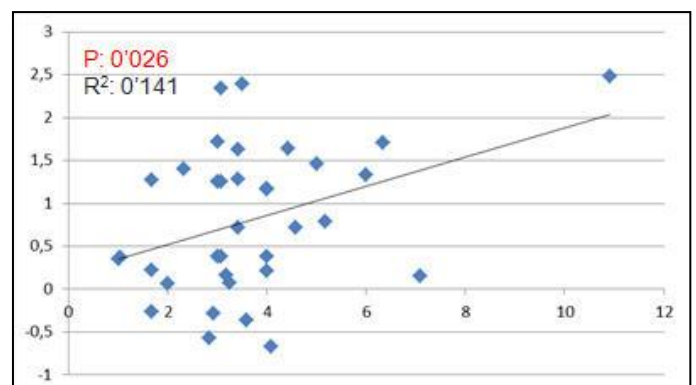


Gráfico 16.2. Correlación entre la ganancia de TA - TI SDS y los años de tratamiento

La talla adulta en SDS tiene correlación positiva con la talla al inicio de la pubertad.

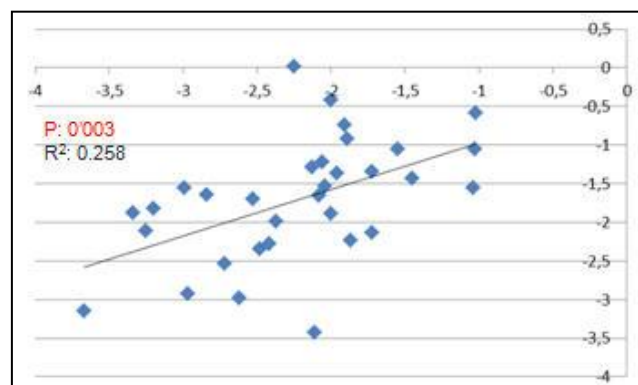


Gráfico 16.3. Correlación entre la TA SDS y la talla al inicio de la pubertad.

b) Niñas

Las principales correlaciones significativas en el grupo de niñas son las siguientes:

- A mayor velocidad de crecimiento durante el primer año, mayor ganancia de talla respecto a la talla inicial en SDS.
- Cuantos más años de tratamiento mayor ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial en SDS.
- A mayor talla al inicio de la pubertad, mayor talla adulta en SDS.

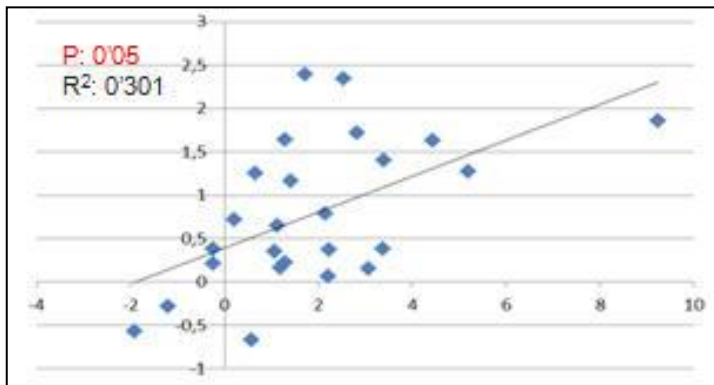


Gráfico 17.1. Correlación entre la ganancia de TA-TI SDS y la VC el primer año en las niñas

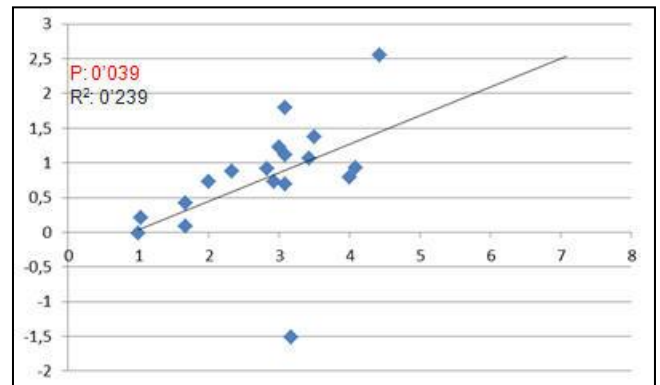


Gráfico 17.2. Correlación entre la ganancia de TA-PC SDS y los años de tratamiento en las niñas

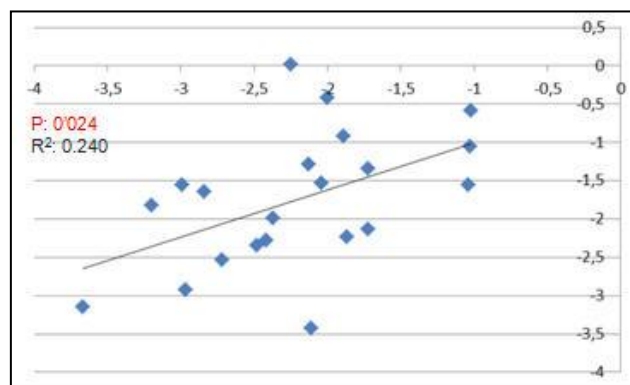


Gráfico 17.3. Correlación entre la TA SDS y la talla al inicio de la pubertad en las niñas

c) Niños

En este grupo de pacientes se objetiva una asociación positiva entre la ganancia de talla respecto a la talla inicial y los años de tratamiento. Además se observa asociación inversa de esta misma variable con la edad y la talla al inicio de tratamiento, de manera que a menor edad o menor talla al comienzo, mayor ganancia de talla.

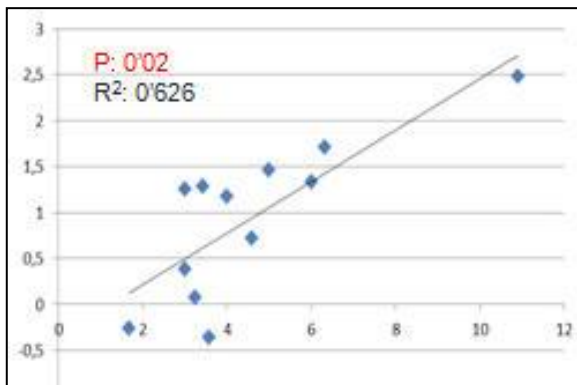


Gráfico 18.1. Correlación entre la ganancia de TA-TI SDS y los años de tratamiento en los niños

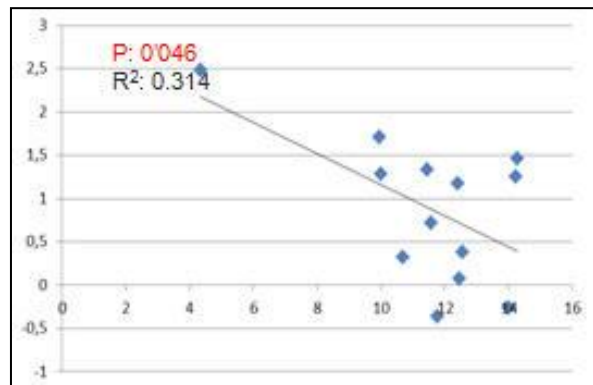


Gráfico 18.2. Correlación entre la ganancia de TA-TI SDS y la edad al inicio de tratamiento en los niños

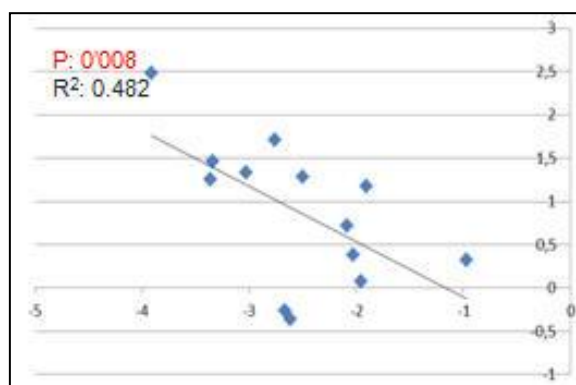


Gráfico 18.3. Correlación entre la ganancia de TA-TI SDS y la talla al inicio de tratamiento en los niños

d) Tratamiento combinado (GH + LHRH)

La única asociación, en SDS, encontrada ha sido la existente entre la ganancia de talla respecto a la talla inicial con la velocidad de crecimiento durante el primer año.

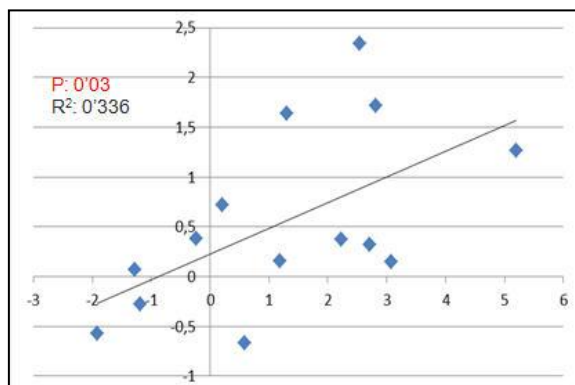


Gráfico 19. Correlación entre la ganancia de TA-TI SDS y los años de tratamiento en los tratados con GH + LHRH

DISCUSIÓN

1. **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA BIBLIOGRAFÍA**

Este estudio se realizó sobre una base de datos compuesta por 38 pacientes (el 65.8% niñas) nacidos PEG y controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

La gran mayoría de la muestra (84.2%) eran recién nacidos a término y que cumplían criterios de PEG en el 13.2% debido al peso al nacimiento, el 42.1% por la longitud al nacimiento y el 44.7% por ambos parámetros. En un 73.7% de los casos encontramos antecedentes de baja talla familiar, lo cual puede ser un punto clave a la hora de analizar los resultados obtenidos posteriormente.

También son puntos a tener en cuenta que el 53% de la muestra ya había comenzado la pubertad en el momento de inicio de tratamiento. Y el 36.8% recibió tratamiento combinado con aLHRH.

1.1. **Evolución longitudinal de parámetros antropométricos**

En lo referente a la evolución longitudinal de los principales parámetros antropométricos analizados, cabe destacar que los mayores cambios se producen en el primer año de tratamiento, sobre todo en los primeros 4 meses y, sobre todo, en la VC. Ocurre lo mismo en la muestra global como separando por subgrupos, tanto por sexo como según el tratamiento recibido (GH combinada con aLHRH o GH aislada)

1.2. **Valoración de la respuesta a largo plazo**

Nuestros pacientes iniciaron tratamiento con una edad cronológica media de 11.23 ± 2.25 años y a una dosis de 0.031 ± 0.012 mg/kg/día. En esta muestra se produjo una ganancia media de talla final con respecto a la inicial de 0.81 ± 0.83 SDS (24.78 ± 13.20 cm), con un mínimo de -0.67 SDS (4.20 cm) y un máximo de hasta 2.48 SDS (74.6 cm), que corresponde a un paciente que llevó tratamiento durante más de 10 años. Los pacientes ganaron una media de 0.64 ± 0.73 SDS (2.86 ± 4.07 cm) respecto al pronóstico de crecimiento antes de iniciar el tratamiento ($p=0.000$). Sin embargo, la media de los pacientes no alcanzó su talla genética quedando a -0.15 SDS (-2.09 cm) de media de ella ($p=0.263$).

De acuerdo a una revisión sistemática realizada en el año 2009 por Maiorana A y Cianfarani S¹¹ obtenemos los siguientes resultados:

- En el estudio realizado por van Pareren et al (2003)²⁸ 54 pacientes recibieron tratamiento durante 7.65 años y se observó una ganancia de talla de 1.95SDS, alcanzando una talla adulta de -1SDS en contraposición a las -2.3SDS de talla adulta de los pacientes no tratados.
- En el realizado por Carel et al (2003)²⁹ recibieron tratamiento 102 pacientes durante 2.7 años y alcanzaron una talla adulta de -2.1SDS (ganancia de 1.1SDS) Vs los pacientes no tratados cuya talla adulta fue de -3.2SDS.
- Dahlgren y Wikland (2005)³⁰ analizaron los datos de 77 pacientes tratados durante 5.5 – 8.5 años que alcanzaron una talla adulta de -1.4SDS (ganancia de 1.4SDS), mientras que los pacientes no tratados obtuvieron una talla adulta de -2.2SDS.
- En el estudio realizado por van Dijk et al (2007)³¹ recibieron tratamiento 37 pacientes durante 7.3 años y se observó una ganancia de talla de 1.5SDS, alcanzando una talla adulta de -1.4SDS; mientras que en el grupo no tratado no se observó ganancia de talla quedando con una talla adulta de -2.6SDS

Analizando los datos según el sexo, obtenemos resultados similares en cuanto a ganancia de talla respecto a la talla inicial y al pronóstico de crecimiento, observando menor ganancia de talla respecto al pronóstico en los varones ($0.41 \pm 0.54\text{SDS}$). Además se observa que las niñas consiguen alcanzar la talla genética, quedando tan sólo a $-0.06 \pm 0.93\text{SDS}$ ($-0.56 \pm 4.84\text{cm}$) de ella ($p=0.734$); cosa que no ocurre en los niños que se quedan a $-0.31 \pm 0.49\text{SDS}$ ($-5.04 \pm 3.55\text{cm}$) ($p=0.024$).

Si nos centramos en el tipo de tratamiento recibido vemos que los pacientes tratados únicamente con GH tienen una ganancia de talla de $0.97 \pm 0.76\text{SDS}$ ($28.15 \pm 14.12\text{cm}$) respecto a la talla inicial y de $0.59 \pm 0.54\text{SDS}$ ($2.05 \pm 3.70\text{cm}$) respecto al pronóstico de crecimiento ($p=0.000$); sin embargo, no consiguen alcanzar la talla genética quedando a $-0.16 \pm 0.63\text{SDS}$ ($-2.32 \pm 3.99\text{cm}$) ($p=0.227$).

1.3. Tratamiento combinado con aLHRH

Otro de los objetivos de nuestro estudio era evaluar si el asociar análogos de LHRH podría influenciar en la talla adulta final, para ello se analizó la muestra por subgrupos y se compararon las medias de ambos grupos. Vemos que los pacientes que recibieron tratamiento con aLHRH presentaron una ganancia de talla similar a los tratados únicamente con GH ($p > 0.005$). Probablemente no hemos encontrado diferencias significativas en este grupo ya que los pacientes que llevan el tratamiento combinado con aLHRH son pacientes diagnosticados de pubertad precoz, por lo que tienen una talla adulta de base disminuida por esta condición.

En los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con LHRH la ganancia de talla fue de $0.54 \pm 0.89\text{SDS}$ ($19.00 \pm 9.27\text{cm}$) respecto a la talla inicial y $0.73 \pm 0.98\text{SDS}$ ($4.03 \pm 4.44\text{cm}$) respecto al pronóstico de crecimiento inicial ($p = 0.026$); tampoco consiguen alcanzar la talla genética quedando a $-0.13 \pm 1.08\text{SDS}$ ($-1.70 \pm 6.30\text{cm}$) ($p = 0.656$).

En el estudio realizado por Annemieke et al³² encontramos resultados muy similares a los nuestros. Los pacientes iniciaron tratamiento a una edad de 11.2 años, cuando el 46% ya había iniciado la pubertad y se observó una ganancia de talla de -2.9SDS al inicio a -1.7SDS a la edad adulta. En este estudio también se evaluó la asociación de análogos en niños cuyo pronóstico de crecimiento era muy malo al inicio de la pubertad. En este caso se obtuvieron mejores resultados, pudiendo beneficiarse del tratamiento combinado y, por tanto, retrasando la pubertad y alcanzando mayor talla adulta, en aquellos niños con un pronóstico malo.

1.4. Modelos predictores de la respuesta a largo plazo

Son varios los estudios diseñados para valorar los predictores de respuesta a largo plazo en el tratamiento con GH en niños PEG y con ello desarrollar diferentes modelos predictores^{6,9,21,33,34}. Se observa que en el primer año de tratamiento con GH la respuesta de crecimiento se relaciona de manera positiva con la dosis de GH, el peso al inicio de tratamiento y la SDS de la talla media parental y de forma negativa con la edad al comienzo de tratamiento. Usando este modelo se puede explicar el 52% de la variabilidad de la respuesta de crecimiento. La dosis de GH

es el factor más determinante explicando un 35% de la variabilidad, seguido por la edad al comienzo del tratamiento. El segundo año de tratamiento se predice de mejor forma por un modelo triparmétrico (VC el primer año de tratamiento, edad de inicio de tratamiento y dosis de GH), lo que consigue explicar un 34% de la variabilidad con un error estándar de 1.1cm. La respuesta al primer año es el predictor más importante explicando el 29% de la variabilidad⁶.

En nuestro estudio analizamos la influencia que podrían tener la talla, la edad cronológica y la dosis al inicio de tratamiento, la duración del tratamiento, la talla en la pubertad y la VC durante el primer año en diferentes variables (talla adulta, ganancia de talla respecto a la talla inicial, respecto al pronóstico de crecimiento al inicio y respecto a la talla genética). Estos datos se analizaron tanto en la muestra global como por subgrupos.

En la muestra global encontramos relación positiva entre la TA SDS y la talla al inicio del tratamiento y al inicio de la pubertad ($R^2=0.154$ y 0.258 respectivamente) y entre la ganancia de talla respecto a la inicial SDS con los años de tratamiento ($R^2=0.141$) y con la VC el primer año ($R^2=0.286$).

En las niñas se encontró la misma asociación de la TA SDS con la talla al inicio y en la pubertad ($R^2=0.154$ y 0.240 respectivamente). También se relacionó la ganancia de talla respecto al pronóstico inicial SDS con la duración del tratamiento ($R^2=0.239$) y la ganancia de talla respecto a la talla inicial con la VC el primer año ($R^2=0.301$). Mientras que en los varones únicamente se halló relación de la ganancia de talla respecto a la inicial SDS con la talla y edad cronológica al inicio del tratamiento ($R^2=0.482$ y 0.314 respectivamente) y con la duración del tratamiento ($R^2=0.626$), siendo esta última la mayor relación encontrada entre todas las comparadas.

En el subgrupo tratado únicamente con GH se encontró relación de la TA SDS con la talla al inicio de tratamiento y en la pubertad ($R^2=0.182$ y 0.433 respectivamente), de la ganancia de talla respecto al pronóstico SDS con la edad cronológica al inicio de tratamiento ($R^2=0.358$) y con la VC el primer año ($R^2=0.261$) y de la ganancia de talla respecto a la talla inicial SDS con la duración del tratamiento ($R^2=0.316$) y con la VC el primer año ($R^2=0.209$). Mientras que en el grupo que recibió tratamiento combinado con aLHRH solo se encontró relación de la ganancia de talla respecto a la inicial SDS con la VC durante el primer año de tratamiento ($R^2=0.336$).

De manera que podemos ver cómo en nuestro caso también la VC durante el primer año, la duración del tratamiento y la edad de inicio, entre otros, son los factores más importantes de respuesta a largo plazo.

2. LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio es la pequeña muestra de pacientes empleada (n=38) y su homogeneidad. Esto permitió evitar en gran medida los factores de confusión pero no reflejó, en varios casos, la realidad de la práctica clínica en los pacientes nacidos PEG tratados con GH ya que se limitó, entre otras cosas, la presencia de comorbilidad, hecho que no es infrecuente en estos pacientes.

Otro dato a tener en cuenta es la gran cantidad de pacientes con antecedentes de baja talla familiar que podría hacer que nuestros resultados estén falsamente infraestimados. Quizá se podría haber limitado el estudio según esta variable pero, en ese caso, la muestra habría quedado muy reducida y tampoco representaría a la sociedad de los niños nacidos PEG. Lo mismo ocurre con los pacientes que habían iniciado la pubertad cuando se comenzó el tratamiento, este dato también podría enmascarar resultados mejores, ya que el inicio de tratamiento antes de la pubertad favorece la ganancia de talla.

3. PERSPECTIVAS DE FUTURO

A raíz de todo este estudio se pretende continuar para conseguir una muestra más heterogénea en la que se puedan tener en cuenta diferentes variables que no se han tenido hasta ahora, como podrían ser: analizar la influencia de la baja talla familiar, valorar los casos en los que se asocia un déficit de GH parcial o completo, ver si se mantienen los mismos resultados con un mayor número de pacientes prepuberales...

Además se deberían añadir futuros predictores de la respuesta al tratamiento como podrían ser los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, la edad ósea, la edad de comienzo de la pubertad, etc.

El último paso de este estudio sería crear un modelo de regresión lineal para poder explicar la mayor parte de la variabilidad de la respuesta al tratamiento y aplicarlo a otras poblaciones.

CONCLUSIONES

- ✓ El estudio realizado en la muestra de niños nacidos PEG que recibieron tratamiento con rhGH demuestra que existe una buena respuesta al tratamiento a largo plazo tras el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG medida en términos de ganancia de talla adulta respecto a la talla inicial, respecto al pronóstico de crecimiento al inicio y respecto a la talla genética.
- ✓ Tras analizar los datos obtenidos de esta muestra podemos afirmar que el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG permite alcanzar una talla adulta superior a -2SDS en más de un 65% de los pacientes.
- ✓ En nuestra experiencia, las niñas presentan una mayor ganancia de talla respecto a la talla inicial que los niños (0.79 Vs. 0.41SDS respectivamente)
- ✓ Los principales factores de buena respuesta a largo plazo fueron la duración del tratamiento y la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento.
- ✓ En esta muestra de pacientes, la asociación con análogos de LHRH no modifica la ganancia de talla ni afecta a la talla final.
- ✓ La escasa ganancia de talla en nuestra serie puede ser debida a la tardía edad de inicio de tratamiento (media de 11.23 años), al alto porcentaje de niños en pubertad cuando se inició el tratamiento (53%), a la corta duración media del tratamiento (3.68 años) y, sobre todo, a la alta incidencia de antecedentes de baja talla familiar (73.7%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koleaga AC, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. April 24 – October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003; 111: 1253 – 1261.
2. Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi*. 2012; 33(2): 47 – 58.
3. Díez López I, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr*. 2012; 76: 104.e1 – 104.e7.
4. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3. En:
<http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E5/P1-E5-ES.pdf>
5. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2007; 68: 300 – 309.
6. Ranke MB, et al; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 125 – 131.
7. Argente J, et al. Spanish SGA Working Group. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3095 - 3101
8. Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58: 1301 – 1315.
9. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011; 11: 38 – 45.
10. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005; 57: 216 – 222.
11. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009; 124: e519 – e531.

12. Dennison E, Fall C, Cooper C, Barker D. Prenatal factors influencing long-term outcome. *Horm Res.* 1997; 48 Suppl 1: 25 – 29.
13. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, et al. Insuline-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1548 – 1555.
14. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res.* 1996; 40: 101 – 107.
15. Pozo Román S. Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento. *Bol Pediatr.* 1991; 32: 239 – 253.
16. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005; 115: e458 – e462.
17. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannson G, Raparport R, Rogol A: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 804 – 810.
18. Simon D, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, et al. Growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens. *Horm Res.* 2006; 66: 118 – 123.
19. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (Syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36: 62 – 67.
20. Sas T, de Wall W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega AC. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3064 – 3070.
21. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 477 – 483.

22. Lopez Siguero JP, Jimenez del Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría. JANO. 2008; 1704: 40 – 41.
23. Rojas Gabulli MI. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. Paediatrics. 2000; 3.
24. Muñoz MT. Pubertad normal y sus variantes. Pediatr Integral. 2007; 11: 505 – 514.
25. Carrascosa A, et al. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. Madrid. Ed Ergon. 2004
26. Ferrández A, editor. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de los niños aragoneses (de 4 a 8 años) controlados desde el nacimiento (gráficas de 0 a 8 años). Barcelona: DGA y A; 1991. p. 11-20.
27. Ferrández A, editor. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses, controlados desde el nacimiento. Barcelona: DGA y A; 1988. p. 58-60.
28. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 3584 – 3590.
29. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 1587 – 1593.
30. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Pediatr Res. 2005; 57: 216 – 222.
31. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 160 – 165.
32. Lem AJ, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 4096 – 4105.

33. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepuberal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1229 – 1237.
34. Boguszewski MCS, Karlsson H, Wollmann HA, Wilton P, Dahlgren J. Growth hormone treatment in short children born prematurely – Data from KIGS. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1687 – 1694.