

Anunciación Beisti Ortego

Estudio del crecimiento hasta
edad adulta en una población
nacida pequeña para la edad
gestacional con baja talla tratada
con hormona de crecimiento

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Arriba Muñoz, Antonio de
Labarta Aizpún, José Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DEL CRECIMIENTO HASTA
EDAD ADULTA EN UNA POBLACIÓN
NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD
GESTACIONAL CON BAJA TALLA
TRATADA CON HORMONA DE**

Autor

Anunciación Beisti Ortego

Director/es

Arriba Muñoz, Antonio de
Labarta Aizpún, José Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2017



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DEL CRECIMIENTO HASTA EDAD ADULTA EN UNA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD GESTACIONAL CON BAJA TALLA TRATADA CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Autor

Anunciación Beisti Ortego

Directores

Jose Ignacio Labarta Aizpún
Antonio De Arriba Muñoz

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016

Don **José Ignacio Labarta Aizpún**, Profesor Asociado de Pediatría del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA

Que la Tesis -Doctoral titulada “Estudio del crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional con baja talla tratada con hormona de crecimiento” recogida en la presente memoria y de la que es autora Doña Anunciación Beisti Ortego, Máster Universitario en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo, y ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que el autor pueda optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

En Zaragoza, Octubre 2016.

Don **Antonio de Arriba Muñoz**, Doctor por la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA

Que la Tesis -Doctoral titulada “Estudio del crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional con baja talla tratada con hormona de crecimiento” recogida en la presente memoria y de la que es autora Doña Anunciación Beisti Ortego, Máster Universitario en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo, y ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que el autor pueda optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

En Zaragoza, Octubre 2016.

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas me gustaría mostrar mi agradecimiento a las personas que me han ayudado en este proyecto.

En primer lugar a mis directores, personas de gran calidad profesional y aún mayor humana, por la confianza depositada en mí para la elaboración de este trabajo. Agradezco enormemente su ayuda y enseñanza permanentes durante todo el proceso.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Miguel Servet, por formarme en esta maravillosa profesión que es la pediatría y a la Unidad de Endocrinología Pediátrica por introducirme en esta apasionante especialidad.

A mis amigos, por estar ahí, porque siempre han creído que lo iba a conseguir y me han animado a poder alcanzarlo.

A mi familia, por su apoyo incondicional, en especial a mis padres, que me han inculcado desde niña los valores de trabajo, constancia y afán de superación. Son un eterno ejemplo para mí en todos los sentidos.

En último lugar, mi especial agradecimiento a Javier, mi amor y compañero de vida, que además de participar activamente en este proyecto, ha comprendido cada una de las horas que no le he dedicado para hacerlo a este trabajo; él ha sido y es siempre mi mayor apoyo y motor.

A mis abuelas, Carmen y Anuncia

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1	Crecimiento intrauterino retardado y pequeños para la edad gestacional.....	9
1.1.1	Definición y epidemiología.....	9
1.1.2	Etiología.....	14
1.2	Crecimiento prenatal y postnatal: regulación.....	17
1.2.1	Crecimiento prenatal.....	17
1.2.2	Crecimiento y desarrollo postnatal.....	21
1.3	Crecimiento y desarrollo en el niño PEG.....	22
1.3.1	Crecimiento en el niño PEG.....	22
1.3.2	Pubertad en el niño PEG.....	25
1.4	Comorbilidad.....	26
1.4.1	Morbimortalidad perinatal.....	27
1.4.2	Riesgo metabólico y cardíaco.....	28
1.4.3	Función neurocognitiva.....	30
1.5	Hormona de crecimiento.....	31
1.5.1	Fisiología.....	31
1.5.2	Indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento.....	35
1.6	Tratamiento con hormona de crecimiento en el niño nacido PEG.....	37
1.6.1	Efectos sobre el crecimiento.....	37
1.6.2	Otros efectos de la hormona de crecimiento.....	41
1.6.3	Tratamiento combinado de rhGH con análogos de gonadotropinas (aGnRH) en el niño PEG.....	42
1.7	Evaluación de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento.....	44
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
2.1	Hipótesis.....	53
2.2	Objetivos.....	55
3.	CASUÍSTICA Y MÉTODOS.....	57
3.1	Casuística.....	59
3.2	Métodos.....	61
3.3	Variables.....	67
4.	RESULTADOS.....	77
4.1	Objetivo principal.....	79
4.1.1	Descriptivo de la exploración a talla adulta.....	79

4.1.2	Descriptivo a talla adulta en tratados únicamente con rhGH (excluyendo a los tratados con aGnRH)	89
4.2	Objetivo secundario 1	97
4.2.1	Descriptivo.....	97
4.2.2	Estudio de correlación.....	102
4.3	Objetivo secundario 2	109
4.3.1	Descriptivo.....	109
4.3.2	Evolución del IMC a lo largo del tratamiento.....	124
4.3.3	Estudio de correlación.....	125
4.4	Objetivo secundario 3	135
4.4.1	Descriptivo y comparación de medias	135
4.4.2	Estudio de correlación.....	139
4.5	Objetivo secundario 4	143
4.5.1	Descriptivo.....	143
4.5.3	Comparación de la pubertad con la población normal.....	150
4.6	Objetivo secundario 5	153
4.6.1	Descriptivo.....	153
4.6.2	Análisis de ganancia de ganancia de talla adulta sds en función de la respuesta al tratamiento.....	159
4.6.3	Superación de talla genética en función de respuesta a corto plazo....	161
4.6.4	Estudio de correlación en el grupo total.....	163
4.6.5	Estudio de correlación en tratados únicamente con rhGH.....	168
4.7	Objetivo secundario 6	173
4.7.1	Descriptivo.....	173
4.7.2	Predicción de respuesta e Índice de Respuesta según el modelo de predicción KIGS.....	174
4.7.3	Creación de un modelo de predicción	175
5.	DISCUSIÓN.....	183
5.1	Resultados a talla adulta. Factores de buena respuesta al tratamiento	185
5.2	Respuesta al tratamiento en función del déficit de GH.....	196
5.3	Respuesta al tratamiento en función de la talla genética.....	197
5.4	Respuesta al tratamiento en función de la dosis de rhGH empleada y cambios en IGF-I e IGFBP-3.....	200
5.5	Respuesta al tratamiento en función de la edad y estadio puberal al inicio del tratamiento	203

5.6	Desarrollo puberal y evolución de edad ósea durante el tratamiento con rhGH.....	205
5.7	Tratamiento combinado con aGnRH.....	209
5.8	Modelos de predicción de respuesta en niños nacidos PEG.....	211
5.9	Efectos secundarios.....	215
5.10	Metodología, aplicabilidad y limitaciones del estudio	217
6.	CONCLUSIONES	219
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	223
8.	ANEXOS	249
8.1	Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)	251
8.2	Aprobación comisión investigación clínica del Hospital Miguel Servet	252

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAF: ácidos grasos libres.
- AEG: adecuado para la edad gestacional.
- ACh: acetilcolina.
- aGnRH: análogos de gonadotropinas.
- ALS: unidad ácido lábil.
- BMP: proteínas morfógenas del hueso.
- CIR: crecimiento intrauterino retardado.
- CRH: hormona liberadora de corticotropina.
- DE: desviación estándar.
- DGH: déficit de hormona de crecimiento.
- DHEAs: dehidroepiandrosterona.
- EC: edad cronológica.
- EGF: factor de crecimiento epidérmico.
- EMEA: european agency for the evaluation of medical products.
- EO: edad ósea.
- FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos.
- FDA: food and drug administration.
- GABA: ácido γ -aminobutírico.
- GH: hormona de crecimiento.
- GHRH: factor estimulador de hormona de crecimiento.
- hCS: somatotropina coriónica humana.
- hPL: lactógeno placentario
- IdR: índice de respuesta.
- IMC: índice de masa corporal.
- IGF: factor de crecimiento similar a la insulina.
- IGFBP: proteínas transportadoras de IFG.
- Ihh: indian hedgehog.
- IRC: insuficiencia renal crónica.
- MG: masa grasa.

- NPY: neuropéptido Y.
- PC: pronóstico de crecimiento.
- PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- PEG: pequeño para la edad gestacional.
- PTHrP: proteína relacionada con la PTH.
- rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante.
- RN: recién nacido.
- SS o SRIF: somatostatina.
- TBI: talla baja idiopática.
- TBF: talla baja familiar.
- TGF β : factor de crecimiento transformador β .
- VC: velocidad de crecimiento.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

1.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El crecimiento resulta un proceso complejo en el que intervienen múltiples y diversos factores genéticos, nutricionales, psicosociales y económicos. Se produce a distintos ritmos durante la vida intrauterina, infancia y adolescencia, hasta que la fusión de la epífisis de los huesos largos y vertebrales marca su final al llegar a la maduración adulta.

La valoración del crecimiento requiere determinaciones precisas y reproducibles de longitud o talla. Los parámetros antropométricos de los recién nacidos son un procedimiento muy simple que nos proporcionan una información fundamental sobre la calidad del crecimiento y desarrollo intrauterino ⁽¹⁻³⁾. El peso y la longitud son los más corrientemente utilizados para valorar el crecimiento fetal ⁽⁴⁾.

La variabilidad que muestran los parámetros antropométricos neonatales en relación con factores raciales, genéticos, sociales, ambientales y estilos de vida maternos implica que sea aconsejable que cada país disponga de sus propias tablas de crecimiento intrauterino, así como la necesidad de revisarlas periódicamente. Las tablas de Lubchenco ⁽⁵⁾, elaboradas en Denver (EEUU), fueron pioneras y su uso se generalizó. Sin embargo, estudios posteriores evaluando otras poblaciones en Estados Unidos, Canadá, Europa y España mostraron que sus datos no eran extrapolables a otras poblaciones y enfatizaron la necesidad de que cada comunidad dispusiese de sus propios patrones de referencia y de que éstos fueran actualizados periódicamente.

La heterogeneidad de las poblaciones obstétricas con relación a la raza, edad materna, paridad, características antropométricas maternas, el estado nutricional y la condición socioeconómica materna, entre otras, pone de relieve las dificultades inherentes que tiene la elaboración de los patrones de crecimiento intrauterino normal, particularmente para los recién nacidos pretérmino, en quienes el embarazo

no puede considerarse estrictamente normal al haberse interrumpido de forma prematura.

A la hora de su definición, se han utilizado los términos pequeño para la edad gestacional (PEG) y retraso del crecimiento intrauterino (CIR) en muchas ocasiones de manera solapada, no obstante, presentan diferentes matices en su definición y no deben ser confundidos. El término CIR sugiere una disminución de la velocidad de crecimiento intraútero, lo cual requiere al menos dos mediciones auxológicas del feto mediante ultrasonidos. La categorización como “crecimiento fetal retardado” de todos los recién nacidos situados debajo del percentil 10 (P10) para su edad gestacional resulta engañosa ⁽⁶⁾ debido a que en cualquier población, un 10% de los fetos presentará, por definición, un peso por debajo del P10 sin con ello haber sufrido un “crecimiento retardado” patológico. El concepto PEG no se refiere al crecimiento fetal si no al tamaño del recién nacido, así mismo, incluye en su definición al feto constitucionalmente pequeño debido a factores no patológicos como son la baja talla familiar, factores étnicos o raciales. Un recién nacido PEG no ha sufrido necesariamente un crecimiento intrauterino retardado, a su vez, un feto que haya sufrido CIR durante la gestación puede no ser PEG al nacimiento ⁽⁷⁾.

El término CIR implica que durante el embarazo se ha seguido ecográficamente el crecimiento del feto y se ha constatado una progresiva separación de los estándares de normalidad. Es, por lo tanto, un concepto dinámico. Dado es complicado disponer de dicha información de todos los embarazos, surge el término PEG, concepto estático, que se refiere al recién nacido auxológicamente patológico en el momento del nacimiento.

El concepto de pequeño para su edad gestacional no es siempre sinónimo de malnutrición fetal ⁽⁸⁾. Así, algunos niños pueden ser considerados como PEG sin haber sido objeto de restricción intrauterina, si su potencial genético y su percentil de crecimiento han estado durante toda la gestación en percentiles bajos. El término crecimiento intrauterino retardado debería calificar a aquellos fetos en los que existe clara evidencia de que se ha restringido su crecimiento; éstos puede que no sean necesariamente “pequeños para su edad gestacional”. Por ejemplo, un feto cuyo peso

ha caído desde el P90 hasta el P25 en un período breve estará seguramente en una situación de riesgo mayor que el feto que se ha mantenido estable en el P10. El primero ha caído de percentil por un ambiente placentario desfavorable que ha restringido su crecimiento potencial, y sólo le deja alcanzar al nacer 3.000 g (P25), siendo considerado por tanto “adecuado a su edad gestacional”, a pesar de haber sufrido un verdadero crecimiento intrauterino retardado ^(9,10).

Las tablas de peso/longitud al nacer según edad gestacional, como las que inició Lubchenco ⁽⁵⁾, referirán el peso/longitud del recién nacido en el momento del nacimiento, sin poder afirmar que un valor al nacer debajo del P10 sea debido a un retraso del crecimiento intrauterino.

El término pequeño para la edad gestacional se define entonces en relación a los patrones auxológicos al nacimiento para sexo y edad gestacional de la población de referencia. Dependiendo de la sociedad científica, y a lo largo del tiempo, se han utilizado diversos criterios para su clasificación. Se ha establecido como punto de corte el percentil 10 o el percentil 3, o ha sido definido únicamente según peso menor a 2500 gramos ó -2 desviaciones estándar (SDS), o de manera más aceptada, peso y/o longitud al nacimiento menor a -2 SDS ^(5,11-14). El consenso internacional del pequeño para la edad gestacional celebrado en 2001 y la asamblea que reunió en 2007 a las principales sociedades de endocrinología pediátrica recomiendan definir al PEG como al recién nacido cuyo peso y/o longitud al nacimiento esté al menos a -2 SDS bajo la media para su edad gestacional, de acuerdo a la población de referencia ^(15,16). A su vez, estos neonatos pueden ser subclasificados por peso, longitud o por ambos ⁽¹⁵⁾. En algunas circunstancias como los grandes prematuros, no puede ser medida la longitud, así que el peso constituye un buen orientador del crecimiento intrauterino ⁽¹⁷⁾.

El feto CIR no alcanza su potencial de crecimiento intrauterino debido a factores bien genéticos o ambientales y será el grupo que presente un riesgo aumentado de morbilidad perinatal ⁽¹⁸⁾. La nutrición del feto CIR se encuentra comprometida, con el objetivo de aumentar su supervivencia, responde reduciendo su tamaño y preservando el crecimiento cerebral, acelerando su maduración pulmonar y

umentando la producción de glóbulos rojos ⁽¹⁹⁾. El feto redirige el flujo sanguíneo a la perfusión de órganos vitales como el cerebro, corazón, glándulas suprarrenales y placenta. La masa grasa, masa magra, masa muscular y masa ósea se reducen, con el resultado de un recién nacido de dimensiones reducidas ⁽²⁰⁾. Los niveles proteicos y de nitrógeno se encuentran disminuidos debido a la menor masa muscular presente, al mismo tiempo, también disponen de menor depósito de glucógeno en hígado y musculatura esquelética en consecuencia a bajos niveles de glucosa e insulina en plasma ⁽²¹⁾. Los fetos CIR son detectados en su mayoría por presentar bajo peso y/o longitud al nacimiento, siendo en la práctica clínica difícil separar de los PEG de causa familiar, no patológica y que por tanto, no han sufrido un crecimiento fetal retardado.

Clásicamente, se han definido dos tipos de CIR en dependencia de las características del retraso: el CIR de tipo simétrico ocurre muy precozmente, y existe reducción equilibrada del tamaño fetal, típico de la drogadicción materna y ciertos defectos genéticos graves. El CIR de tipo asimétrico por el contrario, ocurre principalmente el último trimestre de la gestación, como consecuencia de una disminución en el aporte de oxígeno y sustratos. El metabolismo fetal da prioridad al aporte de nutrientes al cerebro por lo que el tamaño de la cabeza progresa normalmente pero se enlentece el del resto del cuerpo. Este tipo se atribuye principalmente a causas placentarias ⁽²²⁾.

Dadas las divergencias a la hora de su definición y la falta de recogida de datos en muchos países resulta complicado estimar de manera precisa la incidencia de recién nacidos PEG, pero se calcula en torno del 2,3 al 10% de los nacimientos ^(23,24). Esta cifra varía dependiendo de la población siendo mayor en países en desarrollo y si es menor la edad gestacional ^(21,25).

En el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, considerando el corte en peso menor al p10 al nacimiento, se objetiva una incidencia en el año 2010 del 4.14 % de los nacimientos, con un aumento progresivo respecto a las 2 décadas previas ⁽²⁶⁾.

Año	RN. PEG	%
1990	97	2.82
1991	95	2.74
1992	91	2.48
1993	94	2.61
1994	96	2.74
1995	105	3.07
1996	118	3.38
1997	120	3.26
1998	132	3.72
1999	163	4.47
2000	180	4.68
2001	156	3.89
2002	165	4.01
2003	215	5.03
2004	215	5.03
2005	218	4.91
2006	224	4.92
2007	239	5.03
2008	232	4.60
2009	197	4.16
2010	192	4.14

Tabla 1. Incidencia de RN PEG en HMS años 1990-2015.

Nuestra incidencia se asemeja a la de otras series que afirman que los nacidos PEG representan un 3-5% de la población ⁽²⁷⁾. El grupo más numeroso dentro de ellos es el que sólo se ve afectada la longitud (2,4%), seguido del 1,6% que tienen afectado únicamente el peso y el 1,5% es el grupo de peso y longitud bajos ⁽¹⁵⁾.

1.1.2 ETIOLOGÍA

El crecimiento fetal representa la culminación de la interacción entre el genoma fetal y el hábitat uterino determinado por la función materno-placentaria. Además, es clara la evidencia de que el crecimiento fetal depende no sólo del entorno materno sino de sucesos que ocurren durante el periodo preconcepcional ⁽²⁸⁾. Los factores causantes de nacer PEG se pueden clasificar en intrínsecos y extrínsecos o en maternos, fetales y uteroplacentarios (Tabla 2). La identificación de estos factores causantes y la intervención precoz sobre ellos será clave en su prevención. Sin embargo, en la mayoría la etiología será multifactorial y en un tercio de los casos de CIR no identificaremos un claro desencadenante ⁽²⁶⁾.

Entre los principales factores maternos encontramos intrínsecos como la edad, raza o peso de la madre y extrínsecos como factores socioeconómicos, nutricionales y tóxicos. La restricción del crecimiento fetal de causa materna incluye la capacidad del útero, la superficie de implantación de la placenta y la circulación uterina. Otros factores intrínsecos al feto serían las cromosomopatías, síndromes malformativos, la gemelaridad o las infecciones intrauterinas ⁽²⁹⁻³¹⁾.

En cuanto a factores extrínsecos o ambientales, la deprivación nutricional se calcula limita el crecimiento fetal en un 10-20% ⁽³²⁾. Será preciso entonces la monitorización de ganancia de peso durante el embarazo por parte del obstetra, así pues, una ganancia menor a 3 kg a las 20 semanas de edad gestacional o menor a 1 kg al mes deben activar la alerta ⁽³³⁾.

El tabaco, el alcohol y las drogas son factores tóxicos que también conllevan disminución de ganancia de peso en el feto. El tabaquismo, además de producir un retraso del crecimiento per sé por encima de 10 cigarrillos al día, se relaciona con peor alimentación en la gestante y además influye de manera negativa en el desarrollo placentario ^(34,35). El alcohol a su vez, se relaciona con la aparición del síndrome alcohólico fetal, bajo peso, longitud y perímetro cefálico, a lo que se añaden otras posibles alteraciones y malformaciones ⁽³⁶⁾. Otras drogas, como la heroína, cocaína y marihuana también se han relacionado con el CIR. En cuanto a factores placentarios,

en la hipertensión materna o la preeclampsia se ha evidenciado la presencia de microinfartos y depósitos de fibrina en la placenta ⁽³⁷⁾.

Según Romo *et al* ⁽²⁶⁾ los factores epidemiológicos más significativos son el tabaco, el nivel de estrés materno, el número total de meses trabajados en el embarazo, las horas trabajadas al día, el tiempo que la gestante está de pie y la talla de los progenitores. Se recomienda que las intervenciones se realicen ya antes del embarazo pues una vez que se ha establecido el crecimiento retardado, los cambios producen pocos beneficios, especialmente durante el tercer trimestre. La disminución del tabaquismo en la sociedad, mejoras en las condiciones laborales de la mujer embarazada y tratar de evitar situaciones de estrés o eliminar hábitos tóxicos, son medidas muy importantes para la reducción de la incidencia de CIR.

A) Factores fetales.

1. Alteraciones del cariotipo:

- Trisomía 21 (Síndrome de Down).
- Trisomía 18 (Síndrome de Edward).
- Monosomía X (Síndrome de Turner).
- Trisomía 13 (Síndrome de Patau).

2. Otras alteraciones en cromosomas:

- Deleciones autosomas.
- Cromosomas en anillo.

3. Enfermedades genéticas:

- Acondroplasia.
- Síndrome de Bloom.

4. Anomalías congénitas:

- Síndrome de Potter.
- Malformaciones cardíacas.

B) Factores maternos.

1. Enfermedades médicas:

- Hipertensión.
- Preeclampsia.

- Enfermedad renal.
 - Diabetes Mellitus (estadios avanzados).
 - Enfermedades vasculares del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido).
 - Hipoxemia materna (cardiopatía cianógena, anemia crónica, enfermedad pulmonar crónica).
2. Infecciones: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpesvirus, malaria, tripanosomiasis, VIH.
 3. Estado nutricional:
 - Malnutrición.
 - Bajo peso pregestacional (IMC muy bajo).
 - Bajo peso en el embarazo con pobre ganancia de peso en el mismo.
 4. Abuso de tóxicos: tabaco; alcohol; drogas; fármacos terapéuticos (warfarina, anticonvulsivantes, agentes antineoplásicos, antagonistas del ácido fólico).
- C) Factores útero-placentarios.
1. Alteraciones estructurales placentarias: arteria umbilical única; inserción velamentosa del cordón umbilical; placenta bilobulada; hemangiomas placentarios; infartos, lesiones focales.
 2. Perfusión útero-placentaria insuficiente: deficiente zona de implantación.
 3. Placenta previa.
 4. Baja inserción placentaria.
 5. Abruption placentae.
 6. Anormalidades uterinas.
- D) Factores demográficos.
7. Edad materna: menor de 16 o mayor de 35 años.
 8. Bajo estatus socioeconómico.
 9. Talla materna.
 10. Peso materno.
 11. Raza materna y paterna.
 12. Paridad: nuliparidad; gran múltipara.
 13. Historia materna: antecedentes de hijos PEG.
- E) Otros: gestación múltiple, particularmente en síndromes asociados a circulación fetal compartida.

Tabla 2. Factores asociados con el aumento de incidencia de niños nacidos PEG ⁽³⁸⁾.

1.2 CRECIMIENTO PRENATAL Y POSTNATAL: REGULACIÓN

1.2.1 CRECIMIENTO PRENATAL

La fase prenatal es la de mayor crecimiento de todas; durante esta fase la longitud se multiplica por 3850 mientras que durante la vida postnatal lo hace 3,4 veces ⁽³⁹⁾. En humanos, el crecimiento fetal sigue una curva S con un incremento exponencial en el centro de la gestación y un aparente enlentecimiento de la tasa de crecimiento fetal en el tercer trimestre ⁽⁴⁰⁾, aunque por ultrasonidos el aumento de peso al final de la gestación es lineal. En mamíferos, el peso total del recién nacido es inversamente proporcional al tamaño del animal adulto y está directamente relacionado con la longitud de la gestación.

El crecimiento y el desarrollo embrionario y fetal están determinados en los seres humanos por factores genéticos y epigenéticos. Los factores genéticos son el genotipo, el sexo fetal y los genotipos materno y paterno. Los factores epigenéticos o ambientales incluyen la edad, la paridad y la salud materna, su estado nutricional, factores hormonales y socioeconómicos, entre otros ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

1.2.1.1 FACTORES PLACENTARIOS

Previo a la implantación placentaria, el desarrollo embrionario depende del metabolismo anaerobio produciéndose una división celular rápida ⁽⁴²⁾. Con la implantación placentaria y el desarrollo de sistemas enzimáticos, se produce el cambio de metabolismo anaerobio a metabolismo aerobio, además, el desarrollo de la circulación fetoplacentaria permitirá un transporte nutricional más eficaz, con un aumento significativo de la multiplicación celular fetal.

El tamaño y la capacidad de transporte de nutrientes de la placenta son de gran importancia en el crecimiento fetal. El tamaño de la placenta está determinado por el tamaño del útero y por tanto del tamaño de la madre. La administración variable de nutrientes, hormonas anabólicas y factores de crecimiento en el feto modula la

expresión y/o acción de genes promotores del crecimiento y de sus productos génicos, lo que conduce a la variabilidad del crecimiento fetal ⁽²⁸⁾.

La placenta posee baja resistencia vascular y recibe alrededor de la mitad del débito cardíaco. La pared de la arteria umbilical es muy sensible a los péptidos vasoactivos ⁽⁴⁵⁾, así pues, en casos de hipertensión materna, el aumento de la secreción de renina y angiotensina puede reducir el flujo sanguíneo umbilical y producir retraso del crecimiento fetal ⁽⁴⁶⁾.

La placenta también participa en el crecimiento fetal regulando el transporte de metabolitos, como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos hacia el feto mediante mecanismos de difusión pasiva, de difusión facilitada y de transporte activo de sustancias ⁽⁴⁷⁾. Además, la placenta supone una barrera inmunitaria eficaz y un órgano endocrino por excelencia, produciendo hormonas claves en el crecimiento fetal ^(42,47):

- Hormona de crecimiento placentaria: la placenta sintetiza y secreta a la circulación materna una variante de la hormona de crecimiento denominada GH placentaria. Difiere de la GH hipofisaria en 13 aminoácidos y puede estar o no glucosilada. Es producida por el sincitiotrofoblasto y aumenta en suero materno a partir de las 25 semanas de gestación, asociado a un descenso simultáneo de las concentraciones de GH hipofisaria. Posee una proteína transportadora de GH (GHBP) y receptores de GH en la placenta pero su significado biológico es desconocido, no encontrándose en el suero fetal ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

- Lactógeno placentario (hPL) o somatotropina coriónica: se secreta principalmente a la circulación materna, donde ejerce funciones lipolíticas y diabetógenas ⁽⁵¹⁾. El suero fetal contiene cantidades pequeñas de hPL, que tal vez ejerce alguna acción anabólica durante el desarrollo fetal.

- Factor uteroplacentario: aislado por Beas *et al* ⁽⁵²⁾, se trata de una glucoproteína con características hormonales que es secretada por la placenta desde los primeros estadios de desarrollo embrionario y favorece la multiplicación celular y el crecimiento uterino ⁽⁵³⁾.

- Unidad materno-feto-placentaria: la capacidad esteroidogénica de la placenta se inicia al principio de la gestación, a la 6ª-8ª semana de gestación la producción de progesterona placentaria puede mantener el embarazo, suprimiendo las contracciones uterinas. La progesterona, además de ser fundamental en el mantenimiento del embarazo, ejerce actividad inmunosupresora y afecta a la homeostasis del metabolismo hidrocarbonado e hidroelectrolítico. Por otra parte, los estrógenos favorecen el flujo sanguíneo uteroplacentario, promueven el crecimiento uterino y ayudan a la neovascularización placentaria permitiendo el intercambio óptimo de gases y nutrientes ⁽⁵⁴⁾.

En los fetos con CIR los niveles de GH están disminuidos, pero se duda si ello refleja una disfunción placentaria o es la causa del crecimiento retardado. Por el contrario, la otra hormona somatotrópica, el lactógeno placentario, se encuentra aumentada en la sangre materna y fetal.

La placenta consume el 40-60% de glucosa y oxígeno maternos. Un porcentaje significativo pasa al feto, para luego ser reextraídos de nuevo. En los fetos con CIR la tasa de extracción aumenta hasta un posible desgaste fetal con menoscabo de la masa corporal. Es decir, el feto entra en catabolismo para sostener la placenta y ambos pueden estar comprometidos para tratar de sostener a la madre ⁽⁵⁵⁾. Por otro lado, el feto responde a la asfixia que acompaña a la enfermedad maternoplacentaria con una redistribución del flujo sanguíneofetal para proteger el cerebro, corazón, adrenales y placenta. Esto conduce al llamado patrón asimétrico del CIR ⁽²⁸⁾.

1.2.1.2 FACTORES FETALES

Los factores fetales incluyen tanto las hormonas peptídicas sintetizadas por el feto como las hormonas esteroideas sintetizadas durante el crecimiento y maduración fetal:

- Hormona de crecimiento: se detecta GH en la hipófisis fetal a partir de la 10 semana de gestación, a pesar de ello, tanto el crecimiento fetal como el postnatal inicial no parecen apenas dependientes de la GH, debido a que la concentración de

proteína transportadora de GH (GHBP) y el número de receptores aumentan principalmente en la vida postnatal ⁽⁵⁶⁾.

- Eje hipofisotiroideo: a partir de las 12 semanas de gestación el tiroides fetal es capaz de producir hormona tiroidea aunque será funcional a partir de la semana 18 de gestación ⁽⁵⁷⁾.
- Insulina: hormona esencial en el crecimiento prenatal, aunque los mecanismos por los cuales actúa son desconocidos. Algunos estudios han sugerido que la insulina podría estimular la secreción de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I) o en concentraciones altas, unirse y actuar a través del receptor tipo 1 de IGF ⁽⁵⁸⁾.
- Sistema IGF: el principal efector de las acciones biológicas de la GH es el IGF-I. El sistema IGF está constituido además, por sus receptores de tipo 1, tipo 2 y receptores híbridos ⁽⁵⁸⁾. La mayor parte de las acciones de los IGF se ejercen a través del receptor tipo 1 de IGF. Su acción se encuentra regulada por una familia de proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) y circulan principalmente unidos a dos glucoproteínas, la IGFBP-3 y la unidad ácido lábil (ALS). La síntesis hepática de IGF-I, IGFBP-3 y ALS está determinada principalmente por el estado nutricional y por la GH durante la vida postnatal ⁽⁵⁹⁾, no estando regulada aparentemente por la GH durante la vida prenatal según estudios experimentales ⁽⁶⁰⁾.

Los niveles de IGF-I en el cordón umbilical se relacionan con el peso y la longitud al nacer de seres humanos, animales ovinos y roedores ⁽⁶¹⁾. Además, se ha demostrado que las concentraciones de IGF-I están disminuidas en modelos experimentales de retraso de crecimiento intrauterino en los cuales existe restricción de nutrientes, del flujo sanguíneo o de ambos ⁽⁶²⁾.

Los fetos que presentan crecimiento restringido tienden a su vez, a una hipersecreción de GH. Esto podría ser el resultado de un menor feedback negativo por parte de IGF-I que se encontraría en concentraciones más bajas. También se observa en éstos fetos niveles disminuidos de insulina, IGF-II, IGFBP-3 e incrementados de IGFBP-I ^(31,63).

El crecimiento fetal resulta como hemos visto, de interacciones entre factores maternos, placentarios, fetales y de una mezcla de influencias ambientales a través de las cuales se expresa y modula el genotipo fetal. El diagnóstico prenatal del crecimiento intrauterino retardado ha mejorado notablemente las últimas décadas gracias a los avances en obstetricia y sus técnicas diagnósticas. Datos ecográficos auxológicos del feto, la placenta y el líquido amniótico pueden llevarnos a un diagnóstico temprano de una situación desfavorable para el feto.

1.2.2 CRECIMIENTO Y DESARROLLO POSTNATAL

El crecimiento postnatal es el proceso biológico por el cual un organismo aumenta de masa y tamaño a la vez que experimenta una serie de cambios morfológicos y funcionales, que afectan tanto a la totalidad del organismo como a sus diversas partes hasta adquirir las características propias del estado adulto, es decir, la madurez ⁽³⁹⁾.

El proceso del crecimiento está determinado por factores genéticos; regulado de modo endocrino por la hormona de crecimiento, las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales, la vitamina D y la insulina, y regulado de modo autocrino-paracrino por numerosos factores de crecimiento como los IGF-I y II, el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el transformador β (TGF β), el epidérmico (EGF), el derivado de las plaquetas (PDGF), las proteínas morfógenas del hueso (BMP), el *indian hedgehog* (Ihh), la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), las proteínas reguladoras del ciclo celular y otros. Además, está limitado por la capacidad de respuesta del cartílago de crecimiento, que disminuye a medida que aumenta la maduración hasta que el crecimiento se detiene. También está influido por factores de carácter permisivo como la nutrición, el estado de salud, la situación psicosocial y otros factores ambientales.

En la mayoría de niños nacidos PEG ocurre una recuperación ponderoestatural o “*catch up*” inicial que se podría deber a una reprogramación intrauterina del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal ⁽⁶⁴⁾ con una mayor actividad del eje somatotropo ⁽⁶⁵⁾. También se ha descrito el gen imprintado *grf1* en el control del crecimiento postnatal,

cuya delección conduce a una deficiencia postnatal del “*catch-up*” con talla baja en la edad adulta ⁽²²⁾.

Los péptidos hormonales IGF-I, IGF-II e insulina son reguladores clave del crecimiento postnatal. No obstante, el comportamiento del eje GH-IGF-I en el crecimiento postnatal de los niños PEG no se encuentra totalmente esclarecido. Van Dijk *et al* sugieren la presencia de resistencia a la GH con niveles circulantes altos de GH y bajos de IGF-I e IGBP-3 ⁽⁶⁶⁾, por otro lado, otro estudio sugería resistencia a IGF-I con niveles altos plasmáticos de IGF-I ⁽⁶⁷⁾.

1.3 CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN EL NIÑO PEG

1.3.1 CRECIMIENTO EN EL NIÑO PEG

Haber nacido PEG supone un factor de riesgo para padecer problemas en el crecimiento y desarrollo, además de otras complicaciones durante la edad adulta.

Hasta la 16 semana de gestación, en el feto humano, existen pocas diferencias absolutas en el crecimiento fetal; después las variaciones se incrementan considerablemente. Una vez descartadas las causas genéticas de CIR, las causas dominantes del retraso dependerán del suministro de oxígeno y nutrientes al feto sobre los que influyen como hemos visto anteriormente factores ambientales y placentarios de la madre ⁽²⁸⁾.

Los factores IGF-I e IGF-II intervienen también en la regulación del desarrollo de las células trofoblásticas de la placenta y en tejido placentario procedente de gestaciones con retardo de crecimiento se objetiva que su expresión se encuentra significativamente disminuida o inexistente respecto a gestaciones con crecimiento fetal normal ⁽⁶⁸⁾. Se han encontrado niveles bajos de IGF-I en el feto y recién nacidos PEG, indicando que dicha disfunción de IGF-I o de su metabolismo podría estar involucrada en el crecimiento intrauterino retardado ⁽⁶³⁾. También se han asociado polimorfismos del IGF-I con un crecimiento pre y postnatal retardado ⁽⁶⁹⁾.

La importancia del IGF-I se refleja también por la asociación de la restricción del crecimiento pre y postnatal con mutaciones del gen del receptor de IGF-I (IGF-IR)⁽⁷⁰⁾. Además, los recién nacidos PEG presentan niveles reducidos de IGFBP-3, con niveles elevados de IGFBP-1 e IGFBP-2⁽⁶³⁾.

Los niveles bajos de IGF-I al nacimiento se normalizan rápidamente, aunque permanecen significativamente disminuidos en comparación con la población general en los niños que no presentan un crecimiento recuperador espontáneo a los 2 años⁽³⁰⁾.

La mayoría de los niños nacidos PEG presentan en mayor o menor grado una aceleración del crecimiento durante la infancia, es el denominado crecimiento recuperador o “*catch up*”, que se define por un aumento de peso y/o longitud mayor a 0,67 DE, que corresponde aproximadamente a la distancia entre percentiles en las gráficas de crecimiento habituales⁽⁷¹⁾. Se sabe que este “*catch up*” es más intenso los seis primeros meses de vida, tanto así, que a los 2 años únicamente un 13-15% de estos niños presenta longitud por debajo de -2 SDS. Sin embargo, tras los dos primeros años de vida, es rara una recuperación de la talla espontánea, con un resultado de talla final media pobre en esta población⁽⁷²⁾. Esta recuperación precoz es trascendental para alcanzar una talla final dentro de la normalidad. Los niños y adolescentes PEG, son con mayor frecuencia más delgados y bajos que los nacidos con peso y/o longitud adecuada a la edad gestacional (AEG) y en trabajos comparativos muestran mayor riesgo de presentar talla por debajo al percentil 10 para la edad y sexo (OR 4.13 para niños y OR 3.32 para niñas) frente a los nacidos AEG⁽⁷³⁾. Esta población constituye un porcentaje relativamente alto de adultos con baja talla con un riesgo relativo 5,1 a 7 veces mayor de presentar baja estatura respecto a los nacidos AEG^(64,74) llegando al 22% de los adultos con talla por debajo a las 2 SDS⁽⁷⁾. En los PEG prematuros el “*catch up*” puede durar más de dos años, además, los PEG muy prematuros y los que presentan una mayor restricción de crecimiento, especialmente con baja longitud al nacer, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal^(16,75). El mecanismo por el cual algunos de éstos niños presentan un crecimiento favorable no se conoce con exactitud. Según diversos estudios, la longitud al nacimiento y la talla genética son los predictores más importantes de “*catch-up*” en el nacido pequeño para la edad gestacional^(23,71,76).

No obstante lo anterior, en los últimos años, se discute si un crecimiento recuperador rápido es beneficioso o perjudicial, ya que puede asociarse con riesgo de desarrollar obesidad en la infancia y posteriormente síndrome metabólico ⁽⁷⁷⁾. Por otro lado, la ganancia de peso y talla durante la infancia se ha asociado con una mejor función cognitiva; en 2001, un estudio con 254.426 pacientes suecos describió un incremento de riesgo significativo de disminución de cociente intelectual en pacientes adultos nacidos PEG, siendo el predictor más importante la ausencia de “*catch-up*” durante la infancia ⁽⁷⁸⁾, hecho que también ha sido reportado por Puga *et al* ⁽⁷⁹⁾. Además, un crecimiento recuperador se asocia a una mayor resistencia a infecciones y mejor supervivencia en la infancia, sobre todo en los países en vías de desarrollo ⁽⁷⁷⁾.

La secreción de hormona de crecimiento (GH) en el niño PEG suele ser normal, con valores basales elevados y en los test de secreción integrada muestran picos secretorios de alta frecuencia y escasa amplitud. Aunque en la mayoría los test de estímulo de GH son normales, un 25% de estos pacientes presentan picos insuficientes frente a determinados estímulos ⁽⁸⁰⁾. La realización sistemática de pruebas de estímulo de secreción de GH en estos niños es discutible; en la literatura se describe cómo un porcentaje variable de estos niños presentan niveles bajos de secreción espontánea de GH y niveles disminuidos de secreción de marcadores de GH como es el caso del IGF-I ⁽⁸¹⁾. Así, la falta de crecimiento recuperador podría ser debido a esta secreción disminuida de GH. Se piensa entonces, que los test de estimulación de GH deberían realizarse únicamente cuando se sospeche un déficit de GH clínicamente. Sin embargo, las mediciones de las concentraciones circulantes de IGF-I y de IGFBP-3 antes del comienzo del tratamiento con rhGH ofrecen una referencia para evaluar la respuesta del tratamiento y nos permiten valorar la existencia de un posible déficit de GH ⁽¹⁵⁾.

Se conoce que los niños que no presentan “*catch up*” espontáneo a la edad de 3 años, o de 4 años para los pretérmino, presentan muy escasas probabilidades de presentarlo posteriormente sin ayuda terapéutica ^(15,16). El tratamiento con hormona de crecimiento se ha mostrado eficaz en estos pacientes que no muestran crecimiento favorable hacia los 2 a 4 años de edad, independiente del modo de secreción de hormona de crecimiento ⁽⁸²⁾. El reconocimiento temprano del fallo de medro en estos

pacientes es clave para el inicio temprano del tratamiento con hormona de crecimiento y la mejoría del pronóstico de talla.

1.3.2 PUBERTAD EN EL NIÑO PEG

La pubertad supone un periodo clave en el crecimiento y desarrollo del ser humano pues transcurren cambios sustanciales fisiológicos y en la forma y tamaño de nuestro organismo.

Aunque el inicio y la progresión de la pubertad son en la mayoría de los niños nacidos PEG normales, las posibles modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el periodo prenatal y el crecimiento postnatal recuperador rápido pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y pubertad ^(16,83).

Las principales diferencias en el desarrollo puberal entre los niños nacidos PEG o AEG se deben a que en los PEG la aceleración de la edad ósea (EO) y el pico de velocidad de crecimiento tienen lugar antes que en los AEG resultando en una pubertad de menor duración y con menor ganancia total de talla de lo esperado ⁽⁶⁴⁾. Además, la ganancia rápida de peso durante la infancia temprana condicionará un incremento de la grasa central con valores elevados a una edad temprana de IGF-I y disminución de la sensibilidad a la insulina, que influirá en el hiperandrogenismo presente en alguno de estos pacientes ^(84,85).

En los varones, la dehidroepiandrosterona (DHEAs) puede estar incrementada de manera precoz, lo que reflejaría una hiperactividad adrenal. Además, el bajo peso al nacer en los varones puede condicionar mayor riesgo de hipospadias y criptorquidia, afectación de células de Leydig y Sertoli con reducción de la calidad del semen y algunos estudios hablan de un mayor riesgo en edad adulta de cáncer de testículo ^(86,87). Todo este conjunto de alteraciones forman parte del síndrome de disgenesia testicular (SDT) dónde además de la prematuridad y el bajo peso, también podrían influir etiológicamente contaminantes ambientales.

Las mujeres nacidas PEG que realizan una recuperación rápida, en mayor parte de peso, presentan con mayor frecuencia adrenarquia precoz, adelanto en el inicio de

la pubertad y menarquia adelantada hasta en un año, lo que puede condicionar un estirón puberal de menor intensidad, alcanzando una talla final por debajo a la talla diana. En la adolescencia y edad adulta, los genitales internos pueden tener menor tamaño, presentar menor frecuencia ovulatoria y mayor riesgo en la adolescencia y edad adulta de síndrome de ovario poliquístico ⁽⁸⁸⁾. En las niñas PEG existe una mayor predisposición a un exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de las adipocinas y de marcadores de inflamación (aumento de PCR ultrasensible, disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina, entre otros). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso postnatal. La modulación de la resistencia a la insulina durante el período peripuberal y puberal mediante la administración de metformina, podría según algunos estudios, normalizar el “*timing*” puberal, retrasar la edad de la menarquía, y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal en estas niñas ^(5,11).

El momento de inicio y la progresión de la pubertad en estos niños pueden contribuir a una baja talla adulta en algunos casos. Este efecto es particularmente objetivable en las niñas que presentaron un “*catch up*” rápido durante su infancia ^(89,90). Es discutido, si en estas pacientes el tratamiento supresor de la pubertad con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) puede resultar eficaz en mejorar su talla final.

1.4 COMORBILIDAD

Los niños nacidos PEG presentan como hemos visto, un riesgo aumentado de problemas en el crecimiento y desarrollo con crecimiento subóptimo, por debajo a talla genética, alteraciones en el inicio y desarrollo de la pubertad con mayor porcentaje de pubarquia y adrenarquia precoces, pubertad adelantada y más rápida en comparación con niños nacidos con peso y longitud adecuada para la edad gestacional (AEG) ⁽⁹¹⁾. Además de estas alteraciones, el nacer PEG se ha relacionado

con trastornos metabólicos y neurocognitivos en la infancia y edad adulta que repercutirán en su calidad de vida y morbimortalidad futuras.

1.4.1 MORBIMORTALIDAD PERINATAL

El crecimiento fetal subóptimo está asociado con una alta mortalidad fetal y con alta morbilidad y mortalidad neonatales. Ello se debe a que el recién nacido PEG se encuentra menos capacitado para el estrés de la vida extrauterina debido a los bajos niveles de reserva energética y el compromiso en su crecimiento intraútero. Por otro lado, aumenta la posibilidad de nacimiento prematuro, que a su vez conlleva riesgo para la salud perinatal.

Los neonatos que han sufrido un crecimiento intrauterino retardado están en riesgo mayor por tanto de presentar complicaciones perinatales que incluyen ⁽⁹²⁾: prematuridad, asfixia perinatal, trastornos en la termorregulación y la inmunidad, hipoglucemia neonatal, policitemia e hiperviscosidad sanguínea, llevando todo ello a mayor mortalidad durante este periodo.

Diferentes estudios han demostrado que los PEG presentan mayor mortalidad que nacidos a término AEG ⁽⁹³⁾. También, en recién nacidos prematuros PEG se observa mayor mortalidad, que aumenta a menor edad gestacional y menor peso para la edad gestacional ⁽⁹⁴⁾.

Sus manifestaciones y tratamiento variarán en relación con el tipo de parto (pretérmino vs término), así como con la gravedad del hipodesarrollo y de la puntuación neonatal del test de Apgar. La mortalidad del grupo de niños nacidos PEG representa un 10% de las muertes perinatales, en la mayor parte de los casos asociadas con hipoxia intrauterina ⁽¹⁸⁾.

La aproximación inicial en estos neonatos estará dirigida a una detección y manejo precoz de estas posibles complicaciones aunque en general, apenas necesitarán ningún tipo de tratamiento específico en el periodo neonatal, a excepción de una optimización de su nutrición y una vigilancia de su frecuente riesgo de hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia ⁽³⁸⁾.

1.4.2 RIESGO METABÓLICO Y CARDIACO

El bajo peso al nacer sumado a un “*catch up*” rápido postnatal se ha relacionado con el desarrollo de síndrome metabólico y sus diferentes componentes: resistencia a la insulina-diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad e hiperlipemia. En estudios que comparan individuos nacidos con bajo peso respecto a nacidos con peso AEG se demuestra un aumento significativo de éstas complicaciones de manera separada en la juventud o cómo síndrome metabólico en la edad adulta. Así pues, a lo largo de su vida un 2,3% de los adultos PEG desarrollarán síndrome metabólico comparado con un 0,3% de los nacidos con peso AEG ^(95,96).

La hipótesis de Barker sustenta que un estado de desnutrición fetal resultaría en problemas en el desarrollo vascular, lo que llevaría a un riesgo aumentado de enfermedades crónicas en la vida adulta que incluyen cardiopatía coronaria, diabetes, hipertensión, hiperlipemia y enfermedad renal crónica. Así, Barker interpretó estos acontecimientos con la hipótesis que versa que una nutrición deficiente durante periodos críticos del desarrollo (ya sea en la época fetal o en la infancia precoz) tiene efectos permanentes, favoreciendo la aparición de una vulnerabilidad a padecer enfermedades en el futuro. La nutrición fetal inadecuada se debe a un suplemento inadecuado de nutrientes (pobre función placentaria o deficiente nutrición materna) o a un aumento de las necesidades fetales (un crecimiento rápido fetal), lo que produce cambios fisiológicos en el feto para conseguir adaptarse, entre los que se incluye un retraso del crecimiento, a expensas de mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado (a expensas de otros tejidos). La teoría del origen fetal de enfermedades del adulto propuesta por Barker sugiere que estos cambios persisten postnatalmente y resultan en alteraciones permanentes de la composición corporal, la estructura tisular y la fisiología del organismo ^(95,97,98).

Los mecanismos por los cuales se produce esta programación se pueden dividir en cambios estructurales; como disminución permanente del número de células en tejidos específicos, y cambios en los procesos homeostáticos celulares por alteraciones en la expresión génica. Ejemplos de los cambios estructurales son la reducción del número de nefronas, de la masa de células beta pancreáticas o de la masa muscular,

todos ellos hechos descritos en recién nacidos PEG, que de persistir, pueden aumentar el riesgo de enfermedad posterior.

Los pacientes nacidos PEG son además, propensos a aumentar su IMC sobre todo a expensas de una adiposidad central y grasa intraabdominal, hecho demostrado con estudios con resonancia magnética abdominal ⁽⁹⁹⁾. Diversos estudios indican que este incremento de grasa abdominal continúa después de la recuperación de peso y talla y que la recuperación que ocurre en los 2 primeros años de vida, produce una insulinoresistencia que estaría presente ya entre los 2 y los 4 años ^(77,99). Estos hechos se asocian en la vida adulta con enfermedad cardiovascular y diabetes y, en su conjunto, dan lugar al síndrome metabólico ⁽¹⁰⁰⁾. Las consecuencias del crecimiento fetal restringido sobre la composición corporal repercuten más allá de la infancia, observándose dichos hallazgos en la edad adulta ⁽¹⁰¹⁾. La ganancia de peso en la infancia es el mejor predictor de la composición corporal en la adolescencia y edad adulta, siendo menor el efecto de la longitud al nacimiento ⁽¹⁰²⁾. Existen diversos estudios que demuestran una correlación entre el bajo peso al nacimiento, el crecimiento recuperador y el síndrome metabólico, también en comparación a recién nacidos AEG ⁽¹⁰³⁾. Además, se ha demostrado que este riesgo es mayor en el sexo femenino que en el masculino ($p < 0,05$) ⁽¹⁰⁰⁾.

Muchos de los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta es mayor en hombres y mujeres nacidos PEG que desarrollan posteriormente una obesidad. Asimismo, los efectos adversos que tienen la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa sobre un adulto obeso, son mayores si presenta el antecedente de nacer PEG. Esto ha dado lugar al concepto de que un individuo que precisa adaptarse durante la época fetal para convertirse en un “ahorrador” puede ser incapaz de mantener una homeostasis correcta cuando se expone a una sobrenutrición en la vida postfetal, denominado como “adaptación-desadaptación” ⁽¹⁰⁴⁾. La intolerancia a los hidratos de carbono y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ocurren como consecuencia de la aparición de una resistencia a la insulina unida a una secreción alterada de la misma lo que origina, al prolongarse en el tiempo, un agotamiento de las células beta del páncreas. Estos hechos son causados por el periodo de desnutrición sufrido durante la época fetal y se

exacerban cuando este periodo se continúa con otro de sobrenutrición ocasionando la obesidad ^(105,106).

En la práctica clínica, debemos evitar una ganancia de peso excesiva, especialmente en los niños con antecedente de haber nacido PEG. El concepto “crecimiento recuperador saludable” debe ser por tanto, el objetivo a perseguir por los clínicos en el presente y futuro inmediato ⁽¹⁰⁷⁾.

1.4.3 FUNCIÓN NEUROCOGNITIVA

Los niños PEG parecen presentar mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo. Los estudios publicados hasta la actualidad son heterogéneos en cuanto a su diseño y existe importante influencia de otros factores de confusión como la prematuridad ⁽¹⁰⁸⁾.

Algunos autores defienden la existencia de menor volumen cerebral ya presente al nacimiento, con afectación de área cortical o de hipocampo y lo relacionan con afectación del desarrollo cognitivo ⁽¹⁰⁹⁾.

Según Puga *et al* aproximadamente el 22% de esta población presenta valores de coeficiente intelectual por debajo de -2 DE que empeoran progresivamente con la edad. Este deterioro cognitivo, aunque es menor inicialmente en los que presentan un crecimiento recuperador espontáneo, se observa a largo plazo de manera similar tanto en los pacientes que presentan “*catch up*” como en los que no lo presentan ^(79,110).

Los adolescentes nacidos PEG, especialmente los que sufrieron un crecimiento intrauterino retardado severo, presentan menor rendimiento escolar y problemas de inatención, sin verse en la mayoría significativamente afectado el coeficiente intelectual respecto a los AEG. En adultos jóvenes sin embargo, existen estudios que muestran valores más bajos en los test de inteligencia ^(111,112).

1.5 HORMONA DE CRECIMIENTO

1.5.1 FISIOLÓGÍA

La relación existente entre la hipófisis y el crecimiento fue descubierta por Marie en 1886 debido a la acromegalia presente en algunos pacientes con tumores hipofisarios ⁽¹¹³⁾. En 1909, Aschmer describió la existencia de un factor estimulador del crecimiento en la hipófisis mediante la comprobación de un retraso de crecimiento severo en cachorros de perro al extirpar la glándula pituitaria ⁽¹¹⁴⁾, teoría que finalmente fue confirmada en 1930 ⁽¹¹⁵⁾.

La hormona de crecimiento es producida por las células somatotropas presentes en la adenohipófisis, que representan el 35-45% de las células hipofisarias ⁽¹¹⁶⁾, se almacena en gránulos de secreción, constituyendo el 25% de la producción total de la glándula ⁽¹¹⁷⁾. La GH actúa como mediadora en las funciones metabólicas y del crecimiento.

El locus genómico de la GH humana se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24) y contiene 5 genes: hGH-N que se transcribe de manera selectiva en los somatotropos hipofisarios, hCS-L, hGH-V expresada en los sincitiotrofoblastos placentarios, somatotropina coriónica humana (hCS-A) y hCS-B que se expresan en los trofoblastos placentarios ⁽¹¹⁸⁾.

La molécula de la GH es una hormona polipeptídica formada por una sola cadena de 191 aminoácidos que es sintetizada, almacenada y segregada por las células somatotropas ⁽¹¹⁹⁾. Su producción y liberación está regulada por dos neurohormonas hipotalámicas: el factor estimulador de hormona de crecimiento (GHRH), que interviene en la síntesis y liberación de GH y la somatostatina (SS o SRIF), que actúa como inhibidor de la secreción de GH. La secreción de la GH se encuentra además regulada por la interacción de la GHRH y la somatostatina con otras hormonas circulantes y por péptidos modulares a nivel del hipotálamo y la hipófisis mediante un sistema de circuito corto neural ⁽¹²⁰⁾. A su vez, la IGF-I sintetizada en el hígado ejercerá también un papel de control de la secreción de GH mediante retroalimentación

negativa, a través de un mecanismo similar al eje hipófiso-tiroideo e hipófiso-suprarrenal de circuito largo.

En el hipotálamo humano existen dos principales formas moleculares de hormona liberadora de la hormona de crecimiento o somatoliberina (GHRH): GHRH (1-44)-NH₂ y GHRH (1-40)-OH. El receptor de la GHRH se encuentra unido a la proteína G estimuladora y su unión provoca la liberación de la GH preformada y su síntesis de novo mediante un proceso mediado por AMPc. Se conoce que la liberación hipofisaria de GH presenta un ritmo circadiano, con respuesta rápida al estrés y bloqueo tras la sección del tallo hipofisario ⁽¹¹⁹⁾. Otros factores como la ghrelina, de probable origen gástrico, interviene también en la regulación de la secreción de GH mediante fijación al receptor del secretagogo de GH induciendo la producción de GHRH en el hipotálamo y de GH en la hipófisis.

En la figura 1 se resumen los diversos factores y señales que regulan la secreción de GH. Los factores relacionados con el metabolismo y la ingesta y las neuronas hipofisotrópicas regulan la vía homeostática no endocrina. En cuanto a los factores endocrinos, los glucocorticoides y su administración exógena intervienen en la secreción de GH. Es necesaria además la presencia de concentraciones fisiológicas de hormona tiroidea para una adecuada secreción de GH pero la presencia de una cantidad excesiva de hormona tiroidea también tiene un efecto inhibitor sobre el eje de la GH ⁽¹¹⁹⁾. La secreción de GH por la hipófisis es estimulada por la GHRH e inhibida por la SRIF. El control por retroalimentación negativa de la secreción de GH en la hipófisis se realiza a través de IGF-I y los ácidos grasos libres (FAA). La misma GH ejerce un control por retroalimentación negativa de circuito corto mediante la activación de neuronas SRIF en el núcleo periventricular del hipotálamo. Las neuronas NPY (neuropéptido Y) del núcleo arcuato también realizan una modulación indirecta de la secreción de GH a través de interacciones con las señales periféricas de GH, leptina y grhelina. Además, la grhelina estimula la secreción de GH tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. La liberación de GHRH es inhibida por la somatostatina y estimulada por la galanina, el ácido γ -aminobutírico (GABA), así como por los estímulos α_2 -adrenérgicos y dopaminérgicos. La secreción de somatostatina es inhibida por la

acetilcolina (ACh) y por la 5-HT y estimulada por los estímulos α_2 -adrenérgicos y por la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

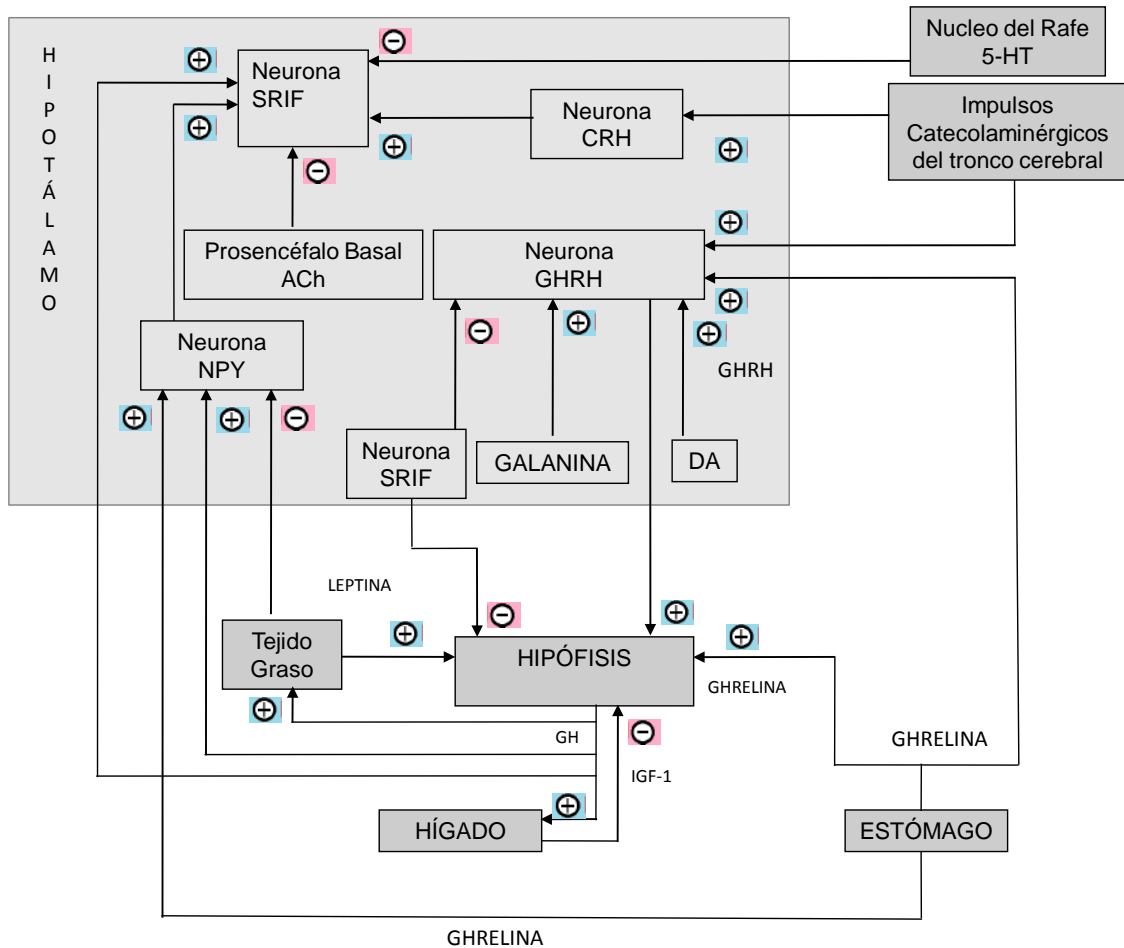


Figura 1: regulación del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento. Adaptado de Kronenberg HM *et al* ⁽¹¹⁹⁾.

La GH circulante se elimina de la sangre a través de una degradación mediada por receptores, principalmente en el hígado y en el riñón. Todos los tejidos sensibles a la GH poseen receptores (GHR) en las membranas de sus células, a los que se une la hormona para ejercer su efecto, con un dominio extracelular y otro intracelular.

La GH ejerce su acción promotora del crecimiento a través la liberación de mediadores hepáticos, responsables de la mayoría de las actividades de promoción del crecimiento de la GH conocidos como “sistema IGF”, que incluye 4 tipos de proteínas:

- Factores de crecimiento tipo insulina o somatomedina I y II (IGF-I, IGF-II): el hígado es su fuente principal pero también se secretan en prácticamente todos los tejidos y ejercen acciones sobre multitud de tipos celulares.
- Receptores de IGF-I e IGF-II.
- Proteínas transportadoras de IGF (IGFBP). Existen tipo 1 a 6, siendo la IGFBP-3 la más importante y abundante. Tras unirse al IGF-I o IGF-II, es capaz de hacerlo con la unidad ácido lábil (ALS) proporcionando estabilidad al complejo terciario resultante. No presenta ritmo circadiano y tiene gran relación con la edad, aumenta en la pubertad y posteriormente disminuye.
- Porteadas de IGFBP que facilitan la liberación del péptido al tejido diana ⁽¹¹⁷⁾.

El periodo neonatal se caracteriza por brotes muy intensos de secreción de GH, seguidos de una secreción moderada en el periodo prepuberal que vuelve a incrementarse en la pubertad. El aumento de GH durante la pubertad se debe a un aumento de la “masa” de los pulsos de GH, no de su frecuencia y se acompaña del incremento de IGF-I hasta concentraciones características de un estado de hipersomatotropismo fisiológico influenciado por el aumento de hormonas esteroideas junto a una disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario a la retroalimentación negativa ejercida por la GH y el IGF-I ⁽¹¹⁹⁾.

En condiciones basales, su secreción presenta un ritmo ultradiano de aproximadamente 10 (varones) o 20 (mujeres) pulsos secretores por cada 24 horas, aumentando la frecuencia de pulsos por la noche en ambos sexos, con una producción del 70% del total de GH durante el sueño de onda lenta ⁽¹²¹⁾. Factores como el ejercicio físico, el estrés, los traumatismos con shock hipovolémico, la malnutrición crónica, el ayuno prolongado y la sepsis aumentan los niveles de GH mientras que condiciones como la privación emocional, la depresión endógena o la obesidad se asocian a disminución de GH ⁽¹¹⁹⁾.

La principal función fisiológica de la GH la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenólisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca ⁽¹²²⁾.

Tras la interrupción del crecimiento, la GH continúa produciéndose durante la vida adulta, implicándose en funciones metabólicas. Aunque de manera aguda se ha ligado a funciones similares a la insulina, la exposición crónica a esta hormona se asocia con potentes efectos antiinsulínicos con disminución de utilización de la glucosa, promoción de la lipólisis e incremento de la capacidad reactiva de los tejidos a sus efectos insulínicos agudos ⁽¹²³⁾. Los adultos con déficit de GH presentan una elevación de la concentración de insulina en ayunas y aumento de la masa grasa visceral, lo que sugiere una resistencia a la insulina ⁽¹²⁴⁾. La GH es además una hormona anabolizante e incrementa la masa muscular y la movilización de grasa. Así pues, en los adultos con tratamiento hormonal sustitutivo se asocia con una disminución de la masa grasa corporal.

1.5.2 INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

El tratamiento con GH se inició con hormona obtenida de la pituitaria de cadáveres humanos (p-hGH) y su utilización estaba reservada a casos de déficits de GH graves. Desde la introducción de la hormona de crecimiento recombinante humana o biosintética en 1986 (rhGH), el uso terapéutico de la GH se amplió en el campo pediátrico al abarcar no sólo el diagnóstico de retraso de crecimiento con deficiencia de GH (DGH) sino también otros diagnósticos que conllevan un retraso de crecimiento como el síndrome de Turner (Turner), la insuficiencia renal crónica (IRC), el síndrome de Prader- Willi y el retraso de crecimiento intrauterino (CIR).

La dosis varía dependiendo de la indicación y además del seguimiento mediante somatometría seriada es de utilidad la monitorización de IGF-I con el objetivo de

mantener sus niveles en aproximadamente +1 SDS por encima de la media para la edad, sexo y estadio puberal durante el tratamiento ^(125,126).

El tratamiento con rhGH debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla final, entendiéndose por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos. En los niños diagnosticados de déficit de GH y, por tanto, tratados con prontitud, el “*catch up*” de crecimiento es excelente, aunque puede estar afectado por diferentes variables, tales como el peso al nacer, la edad de inicio del tratamiento, el grado de la deficiencia, la duración del tratamiento, la frecuencia de las inyecciones de hormona y la talla al inicio del tratamiento así como al inicio de la pubertad ⁽¹²⁷⁾.

El tratamiento con hormona de crecimiento está autorizado en España además de los casos de déficit de GH y el niño pequeño para edad gestacional, en el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica y en las alteraciones del gen SHOX. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado además, la utilización de la GH en la talla baja idiopática.

Actualmente su utilización es pues universalmente aceptada con buenos resultados y aprobada por el Ministerio de Sanidad de España en los siguientes supuestos ⁽¹²⁸⁾:

- Insuficiencia de la secreción de GH (congénita o adquirida; total o parcial)
- Disfunción neurosecretora
- GH bioinactiva
- Insuficiencia renal crónica
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Prader-Willi
- Pequeños para la edad gestacional sin recuperación espontánea.
- Talla baja con deficiencia del gen SHOX

Otras indicaciones presentan resultados muy dudosos por lo que no se encuentran en la actualidad bajo aprobación en España como son la insuficiencia hepática, síndrome de Alagille, enanismo tipo Laron o la osteogénesis imperfecta. Con resultados todavía no valorables por escaso número, evolución corta o disparidad de respuestas se encuentran los pacientes afectos de anemia de Fanconi, síndrome de Aarskog, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Down, síndrome de Floating-Harbor, síndrome de Kabuki, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Williams-Beuren, talla baja idiopática, talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, displasias óseas diversas, síndrome de Noonan, pubertad precoz tratada con análogos de GnRH, predicción pobre de talla adulta junto con análogos de GnRH, fibrosis quística (como anabolizante y para mejorar la función pulmonar), tratamiento crónico con corticoides, artritis reumatoide juvenil, hiperplasia suprarrenal congénita con mal pronóstico de talla, histiocitosis de células de Langerhans, neurofibromatosis, quiste aracnoideo, silla turca vacía, paladar hendido y defectos de línea media o hidrocefalia congénita.

En cuanto a su utilización en la edad adulta, se encuentra aprobado su uso en España en adultos con deficiencia de GH desde la infancia (tratada o no) o adquirida después de haber alcanzado la talla final. Se ha empleado como anabolizante fuera de indicación en patologías como el SIDA, enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, traumatismos severos, sepsis, quemaduras extensas, malnutrición y caquexia, postcirugía, culturismo, pancreatitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dada su acción lipolítica se ha planteado también su uso en la obesidad.

1.6 TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL NIÑO NACIDO PEG

1.6.1 EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO

La mayoría de los niños PEG tienen un *“catch-up”* o crecimiento recuperador, más intenso en los seis primeros meses de vida ⁽¹⁵⁾. No obstante, aproximadamente un 10% de los niños nacidos PEG no presentan recuperación estatural o *“catch up”* y continúan

con talla <-2 SDS a los 3 años de edad ⁽¹²⁹⁾ y, en general, su talla adulta suele ser inferior a la talla diana ⁽⁸⁰⁾.

La dificultad de aceptar un concepto internacional para definir al PEG, la etiología plural de su retraso del crecimiento y la asunción generalizada de que estos niños no padecen deficiencia en hormona de crecimiento, ha hecho que la indicación de tratamiento con rhGH en esta población sea relativamente reciente. La aparición de ensayos clínicos multicéntricos describiendo las características del crecimiento en estos niños desde la fase neonatal hasta la edad adulta, tanto sin tratamiento como con tratamiento con rhGH a diferentes dosis y en distintos regímenes de administración (continua-discontinua y corto-largo plazos) reunieron los criterios de máximo rigor para poder obtener conclusiones favorables para la validación del tratamiento con rhGH en esta población.

Los estudios iniciales de Job *et al* ⁽¹³⁰⁾ en 78 niños prepuberales PEG y sin deficiencia de GH tratados durante 3 años con rhGH, posteriormente seguidos durante 4 años sin tratamiento, demostraron un efecto dosis-dependiente de GH sobre la aceleración del crecimiento en pacientes con retraso de crecimiento postnatal de origen intrauterino. Este efecto se sostuvo durante 3 años a dosis de 0,4 mg/kg/semana, seguido de una desaceleración tras la detención del tratamiento.

De Zegher *et al* ⁽¹³¹⁾ en un estudio abierto, controlado y multicéntrico, demostraron la eficacia del tratamiento con rhGH durante dos años en niños con CIR analizando dos regímenes diferentes (0,48 ó 0,72 mg/kg/semana). Butenandt *et al* ⁽¹³²⁾ trataron también 69 niños PEG a dosis de 0,24 y 0,48 mg/kg/semana durante 2 años, y lo compararon con un grupo control de 20 niños que no recibieron tratamiento demostrando efectividad en la recuperación del crecimiento. Otros estudios multicéntricos, como los realizados en Holanda por Sas *et al* en 79 pacientes durante 5 y 6 años respectivamente a dosis estándar y doble mostraron eficacia en cuanto a normalización de la talla durante el tratamiento con rhGH ^(133,134). Estos pacientes muestran a los 6 años de tratamiento un incremento de talla de $2\pm 0,2$ SDS a dosis de 33 mcg/kg/día y de $2,7\pm 0,2$ SDS a dosis doble de 67 mcg/kg/día; ello implica que la dosis baja resulta relativamente más eficaz que la dosis alta, al analizarlo en términos

de ganancia de talla por cantidad de GH exógena administrada; sin embargo, quizás la dosis alta pueda ser más eficaz cuando se requiera un crecimiento recuperador rápido (135).

En consecuencia a estos trabajos, el empleo de rhGH en los niños nacidos PEG que no presentan un adecuado crecimiento es aprobado finalmente en indicación desde julio de 2001 por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos (15) y por la *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA) en junio de 2003 en Europa. En España, es aceptado poco tiempo después por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) pudiendo tratarse estos pacientes desde 2004 en las diferentes Comunidades Autónomas.

El tratamiento rhGH en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo (136,137). En Europa, el tratamiento con rhGH está aprobado en aquellos pacientes PEG que a los 4 años no hayan tenido un crecimiento recuperador o “*catch up*”, y con talla inferior a -2,5 SDS (percentil 1) y/o menor de -1 SDS ajustada a la talla diana y que presentan velocidad de crecimiento menor de 0,5 SDS.

La dosis de rhGH es variable: el tratamiento con rhGH se aprobó por la EMA en 2003 para niños PEG no sindrómicos a partir de los 4 años de edad a dosis de 0,035 mg/kg/día. En Estados Unidos, la FDA lo aprobó para estos niños en 2001 a partir de los dos años de edad y a dosis doble de 0,067 mg/kg/día (16,138). En 2007, se publica un consenso internacional para el manejo del tratamiento con rhGH en los pacientes nacidos PEG donde se establece la dosis recomendada de 0,035 a 0,070 mg/kg/día, dosis considerablemente por encima de la utilizada para otras indicaciones de tratamiento con rhGH, aconsejando las dosis mayores para los pacientes con un retraso en el crecimiento más severo (16). El grupo de trabajo del niño pequeño para la edad gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica recomienda dosificar a 0,035 mg/Kg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0,050 mg/kg/día de manera individualizada. Debe además, administrarse diariamente por la noche por vía subcutánea (139).

Ninguna determinación hormonal parece ser predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta. El IGF-I y la IGFBP-3 se encuentran en un rango muy

amplio de valores, indicando diversos grados de insuficiencia e insensibilidad a la GH (140).

En este grupo el tratamiento con rhGH se considera también seguro, al igual que en otras indicaciones. Hasta el momento no se ha comprobado mayor riesgo metabólico en cuanto a obesidad o resistencia a la insulina en la edad adulta. Es más, el factor lipolítico inherente a la GH podría resultar en un factor protector frente al riesgo cardiovascular y de dislipemia (141).

Los objetivos del tratamiento con rhGH en los niños PEG son (80):

a) Inducir un rápido catch-up de crecimiento que intente colocar a estos niños dentro de la zona de normalidad que se traduzca en una evidente mejoría de la talla final.

b) Mantener la tasa normal de crecimiento hasta que se alcance su talla adulta normal.

c) Posibilidad de mejorar los problemas psicológicos relacionados con la talla baja.

El coste-beneficio que aporta en la calidad de vida en relación con la talla es muy satisfactorio (142).

Es necesario, previo y durante el tratamiento con rhGH, tomar la tensión arterial y realizar las siguientes determinaciones analíticas: T4 libre, IGF-I, IGFBP-3, glucemia e insulinemia basales, glicohemoglobina y lipidograma (80,139). En ocasiones, se pueden observar aumentos moderados de glucosa, indicando cierto estado de insulinoresistencia, que normalmente son transitorias. En los controles del metabolismo hidrocarbonado se deben determinar los índices de sensibilidad y de resistencia a la insulina.

En los pacientes PEG en período puberal se ha postulado asociar análogos de GnRH al tratamiento con rhGH, a efectos de retrasar la pubertad y mejorar la talla adulta, se ha comprobado que no se altera sustancialmente la masa corporal y el perfil

metabólico pero, aunque puede ser un tratamiento prometedor, no está actualmente aprobado para estos pacientes, salvo en casos individualizados ⁽¹⁴³⁾.

1.6.2 OTROS EFECTOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

En cuanto a la composición corporal, el tratamiento disminuye la grasa subcutánea sin afectarse la grasa abdominal, medida ésta mediante resonancia magnética ⁽¹⁴⁴⁾. La masa muscular aumenta significativamente ⁽¹⁴⁵⁾ y se normaliza la densidad mineral ósea. Mejora además su apetito y aumenta el tamaño de las manos, los pies y la pelvis.

El tratamiento con rhGH se ha asociado a un aumento de los niveles de insulina y menor sensibilidad a su acción. Estos cambios en el metabolismo hidrocarbonado son similares a los observados en pacientes sin antecedente de bajo peso al nacer que reciben tratamiento prolongado con rhGH, y parecen ser el resultado de la conocida acción antiinsulínica de la GH, que se ejerce a diferentes niveles de la transmisión de señal de la insulina. Los niños PEG, ya en riesgo de insulinoresistencia podrían presentar pues un aumento de la resistencia a la insulina durante el tratamiento, sin haberse objetivado en los estudios realizados una disminución en la tolerancia a la glucosa en los test de sobrecarga ni incremento de diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾. Con este objeto, Van Pareren *et al* ⁽¹⁴⁹⁾ estudian a un grupo de 47 adolescentes 6 meses después de la suspensión de la terapéutica con rhGH con una duración media de 6,9 años de tratamiento. Los autores evalúan las variaciones durante y después del tratamiento de una serie de marcadores considerados de riesgo cardiovascular: glucemia e insulinemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa, tensión arterial y el índice aterógeno (colesterol total / HDL-colesterol). Encuentran aumento de los niveles de glucosa e insulina tanto basales como tras sobrecarga durante el tratamiento, independientemente a la dosis de rhGH empleada, disminuyendo tras la suspensión del tratamiento a niveles similares a los encontrados pre-tratamiento, salvo en la respuesta insulínica a los 30 minutos de la administración de glucosa, que se mantiene elevada en el grupo tratado a dosis altas, no obstante, la respuesta dicen los autores, no es distinta a la observada en una población control de características similares. Por otra parte, la tensión arterial, colesterol total y sus fracciones disminuyen durante el

tratamiento sin cambios tras la suspensión del tratamiento. El índice de masa corporal se ve incrementado de forma significativa durante el tratamiento.

Este grupo, en otro estudio posterior confirma los resultados encontrados y concluye que después de suspender el tratamiento, la sensibilidad a la insulina, el índice de disposición de glucosa, la glucemia, insulina, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y los niveles de IGF-I e IGFBP-3 son equivalentes a los adultos jóvenes no tratados. El colesterol sérico y la presión arterial sistólica y diastólica son menores en los tratados ⁽¹⁵⁰⁾.

De Zegher *et al* ⁽¹⁵¹⁾ muestran como el incremento de los niveles de insulina basal observado en pacientes tratados con rhGH después de la suspensión del tratamiento es similar al que se observa en pacientes que no reciben tratamiento, lo que hace pensar que el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado estaría más relacionado con un *programming* intraútero de la insulinoresistencia que con la administración de rhGH.

El tratamiento con rhGH puede resultar en disminución del riesgo cardiovascular en los niños nacidos PEG, mostrando normalización de las cifras de tensión arterial sistólica, disminución de lípidos plasmáticos y del índice aterogénico durante el tratamiento con rhGH ⁽¹⁵²⁾. Además, algunos autores indican que aumenta la follistatina (recientemente descrita y que influye sobre la adipogénesis) y disminuyen la leptina y la adiponectina de alto peso molecular ⁽¹⁴⁴⁾. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con rhGH presenta una influencia neutra o positiva en los factores de riesgo a largo plazo en los pacientes PEG.

1.6.3 TRATAMIENTO COMBINADO DE rhGH CON ANÁLOGOS DE GONADOTROPINAS (aGnRH) EN EL NIÑO PEG

Desde el año 1981 se utilizan los análogos de la GnRH para el tratamiento de la pubertad precoz idiopática. Estas moléculas han sido obtenidas mediante la modificación de la estructura natural de la GnRH por sustitución de los aminoácidos y en ocasiones adición de un radical terminal haciéndolos más resistentes a la

degradación enzimática y más afines a los receptores de la GnRH. Se han utilizado diferentes tipos de análogos; todos ellos se caracterizan por un efecto estimulador sobre la secreción de gonadotrofinas cuando se utilizan de forma aguda y un efecto inhibitorio cuando se usan de forma crónica produciéndose una desensibilización de la hipófisis al estímulo de la GnRH, llevando a que la liberación de gonadotrofinas se reduzca y la maduración gonadal regrese. El tratamiento produce una regresión de los caracteres sexuales secundarios y reduce la velocidad de crecimiento a valores prepuberales. Además, enlentece el ritmo de aceleración de la maduración ósea y el pronóstico de talla final mejora. En la actualidad se usan exclusivamente las formas depot (intramuscular). La dosis media eficaz de Triptorelina es de 80-100 µg/kg/28 días que se modificará en función del grado de frenación clínica y analítica ⁽¹⁵³⁾.

En gran parte de los pacientes PEG la talla baja es evaluada por primera vez en un momento cercano a la pubertad o una vez iniciada ésta. Se sabe que una vez comenzada la pubertad el tratamiento con rhGH aunque resultando eficaz, presenta menor margen de ganancia de talla adulta respecto a niños que lo inician de manera temprana en la época prepuberal. Esto se debe a que con la pubertad la maduración epifisaria ha sido activada y además se dispone de menor tiempo de duración del tratamiento hasta alcanzar la talla final. Postponer el desarrollo puberal mediante el uso de análogos de gonadotropinas (aGnRH) frenaría la maduración epifisaria ósea mediante la supresión de las hormonas sexuales esteroideas. No obstante, el tratamiento puede causar una reducción en la velocidad de crecimiento que contrarreste su beneficio final mediante la supresión del estirón puberal ⁽¹⁵⁴⁾. Además, la mayoría de estudios publicados acerca del tratamiento con aGnRH han sido desarrollados en pacientes con pubertad precoz central, por ello, y apoyado en la escasa evidencia existente en la literatura, existe una clara discrepancia en el uso generalizado en la práctica clínica de aGnRH en esta población ⁽¹⁵⁵⁾.

En los niños nacidos PEG el inicio de la pubertad es en general similar a la población nacida AEG. Sin embargo, el inicio es precoz para su talla en parte de estos pacientes, llevando a que no alcancen una talla adulta favorable ⁽¹⁵⁶⁾. En la población nacida PEG, con inicio puberal normal, son escasos los trabajos que analizan la efectividad del tratamiento combinado de rhGH y aGnRH. A este respecto, el estudio

holandés muestra resultados a talla adulta en pacientes que inician la pubertad con talla baja significativa de <140 cm a los que somete a tratamiento combinado durante dos años, logrando con ello alcanzar similar talla adulta a los pacientes que empezaban la pubertad con mayor talla, no evidenciando cambios significativos en el perfil metabólico de los pacientes ^(143,157). No obstante, estos hallazgos contrastan con otros trabajos en pacientes PEG con pubertad adelantada donde no se objetiva mejoría significativa en la talla adulta con el tratamiento combinado ⁽¹⁵⁸⁾. En conclusión, no se recomienda emplear los aGnRH de manera generalizada en esta población sino individualizar su indicación ⁽¹⁶⁾.

1.7 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Los objetivos del tratamiento con rhGH serán normalizar la talla lo antes posible y alcanzar una talla adulta adecuada, todo ello minimizando los riesgos del tratamiento y empleando el menor coste posible.

Es por ello que, diversos autores han analizado la respuesta al tratamiento con rhGH durante el crecimiento y la publicación de series retrospectivas ha demostrado que la respuesta presenta amplios márgenes de variabilidad en cuanto a parámetros auxológicos, bioquímicos y genómicos del paciente, cualquiera que fuera la categoría diagnóstica atribuida a ese retraso del crecimiento ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾.

Los parámetros de respuesta analizados son diversos: el incremento de la velocidad de crecimiento medida en cm o en desviaciones estándar, de la talla medida en SDS, la recuperación de la talla diana en SDS, la talla alcanzada al final del tratamiento o la talla adulta en SDS. También, y a la vista de la respuesta obtenida al finalizar un determinado período de tratamiento (primer o segundo año, la edad del inicio del brote de crecimiento puberal, al finalizar el tratamiento o al alcanzar la talla adulta), diversos autores han calculado cómo los datos basales clínicos y bioquímicos junto con los obtenidos durante el período anterior permiten refinar los análisis con la finalidad de detectar los factores predictivos y su peso relativo en la predicción. De

estos análisis surgen los llamados “modelos de predicción”, los cuales, mediante una fórmula que incluye todas las variables predictivas y su peso relativo, permiten calcular para cada paciente concreto su previsible respuesta ⁽¹⁶²⁾.

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.

Estos modelos de predicción ayudan a conocer si la respuesta al tratamiento se ajusta a la media obtenida en la población que sirvió para el cálculo del modelo o, cuánto se aparta de ella calculándose entonces un llamado “índice de respuesta”. Además, son herramientas útiles para analizar y decidir la conveniencia de seguir, modificar, suspender el tratamiento o plantear la necesidad de revisar el cumplimiento terapéutico.

Desde un punto de vista matemático todos estos modelos utilizan un análisis de regresión multivariante lineal con las correcciones de ajuste que corresponda para verificar la normalidad de las distribuciones de las variables incluidas en el modelo. Las fórmulas obtenidas deben poder predecir como mínimo un 40% ($r^2 \geq 0,40$) de la respuesta y la DE de la fórmula debe ser lo más pequeña posible. Así, según este coeficiente de correlación muestral, una r^2 inferior a 0,30 indica una correlación muy mala, entre 0,30 y 0,40 la predicción es mala, entre 0,40 y 0,50 ésta es regular y es muy buena cuando es superior a 0,50 ⁽¹⁶²⁾. Con estos datos y para cada paciente y momento se puede calcular un índice de respuesta (IdR) que se obtiene restando al parámetro observado en el paciente el valor obtenido mediante la fórmula de predicción (valor residual) y dividiendo por la DE de la fórmula. Cuanto más pequeña sea la DE de los

valores residuales obtenidos (óptimo 0, en una escala de 0 a 1) mejor es la predicción ⁽¹⁶³⁾.

La aplicación de estos modelos o algoritmos informa sobre el potencial de respuesta a corto y más largo plazo, de modo que las diferencias entre la respuesta observada y la predicha obligan al clínico a buscar causas para una desviación importante como puede ser una falta de cumplimiento terapéutico o alguna enfermedad adicional que esté afectando al crecimiento, y también puede tener consecuencias terapéuticas como pueden ser una modificación de la dosis de rhGH o incluso una terminación del tratamiento. Este tipo de análisis puede permitir no sólo adaptar la pauta terapéutica al paciente sino también minimizar el coste, consiguiendo la dosis mínima eficaz.

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. Los médicos deben utilizar su conocimiento y juicio clínico cuando evalúen la respuesta de sus pacientes antes de realizar ajustes en el tratamiento.

Se han desarrollado hasta el momento diferentes modelos de predicción ⁽¹⁶²⁾: los modelos derivados de la base de datos KIGS (Kabi International Growth Study), actualmente KIGS-Pfizer International Growth Database fue creada para el seguimiento de los niños tratados con GH (Genotonorm®) contiene datos de más de 60000 niños recogidos durante más de 20 años. Todos los modelos derivados de esta base de datos han incorporado más de 300 pacientes para cada categoría diagnóstica (DGH, Turner, PEG, talla baja idiopática (TBI) e insuficiencia renal crónica (IRC) ^(164,165). El primer modelo publicado se realizó sobre niños prepúberes con déficit selectivo de GH y predecía la velocidad de crecimiento el primer año a partir de la dosis de rhGH, el pico de respuesta en el test de estímulo, la edad al inicio del tratamiento, y la talla

media parental, con una predicción del 61% de la variabilidad de respuesta ($r^2=0,61$)⁽¹⁶⁶⁾. Así mismo, se desarrollaron además fórmulas para los primeros 4 años de tratamiento y durante el brote puberal también en niños con DGH^(167,168).

Al igual que para los pacientes con DGH, se elaboraron fórmulas para predecir la respuesta el primer año en pacientes nacidos PEG con talla baja en tratamiento con rhGH, pero excluyendo de la fórmula el pico de GH en los test de estímulo, explicando un 52% de la variabilidad de respuesta, mediante la siguiente fórmula⁽¹⁶⁹⁾:

VC (cm/año) predicha = 9,4 + (-0,31 x EC) + (0,30 x peso-SDS) + [56,51 x dosis GH (mg/kg/d)] + [0,11 x talla media parental-SDS (talla-SDS paterna+talla- SDS materna / 1,61)]. Error: 1,3 DE.

Éstos modelos, al incorporar la dosis de GH permiten obtener la dosis óptima para alcanzar un determinado objetivo de DE de talla, lo que permite optimizar y adecuar el tratamiento a cada paciente.

En cuanto a predicción de talla final en este grupo, a partir de una población de 161 PEG cercanos a talla adulta (55 de ellos afectados de síndrome de Silver-Russell) se han desarrollado fórmulas de predicción de desviación estándar de talla adulta y de ganancia de talla total en DE que explican un 70% y un 60% de la variabilidad respectivamente⁽¹⁷⁰⁾:

DE Talla adulta: -0,73 + (0,70 x V79Talla_iniciotto_sds) + (0,90 x Ganancia de talla el primer año SDS) + (0,14 x Años de tratamiento) + (0,21 x V13Talla_madre_sds) + (0,14 x V24LongitudRN_sds). Error: 0,6 DE.

Ganancia de talla total (DE): -1,08 + (1 x Ganancia de talla el primer año SDS) + (0,16 x Años de tratamiento) + (-0,18 x Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS). Error: 0,7 DE.

Por otro lado, el modelo Neerlandés desarrolla también modelos de predicción de respuesta el primer año y de talla adulta tanto en DGH como en CIR. En éstos, incorporan como predictores de talla adulta la DE de IGFBP-3 y el retardo de maduración ósea^(119,120).

Otros estudios se han centrado en la respuesta durante la época prepuberal los primeros años de tratamiento como el modelo de Göteborg que integra niños prepúberes con DGH, PEG, TBI y niños prematuros en el que la respuesta viene explicada principalmente por el pico de secreción de GH en el test de estímulo y la edad al inicio del tratamiento. La respuesta el primer año predice la respuesta los posteriores años de desarrollo prepuberal ⁽¹⁷¹⁻¹⁷⁴⁾. El Programa ANSWER (American Norditropin Studies: Web-enabled Research Program® Registry) también estudia a niños con deficiencia hipofisaria múltiple, GHD, TBI, Turner y PEG los dos primeros años de tratamiento ⁽¹⁷⁵⁾.

En cuanto a modelos españoles, Lechuga *et al* desarrollan un modelo de predicción en pacientes prepúberes con DGH para el primer año de tratamiento. Incluyen las variables talla inicial en cm, EO ajustada a la edad cronológica y la dosis de GH con una alta predicción del 97,8% en varones ⁽¹⁷⁶⁾.

Carrascosa *et al*, realizan a su vez un estudio durante los dos primeros años de tratamiento en 318 pacientes prepúberes con DGH, no encontrando correlación con los valores de GH en los test de estímulo ⁽¹⁶⁰⁾. La respuesta se asoció a la edad, la DE del IMC, la DE de VC, las DE de tallas previas y la talla media parental con escasa predicción del 16,4%.

Otros estudios, en su mayoría desarrollados sobre pacientes prepúberes con déficit de GH se centran en la optimización de la dosis de rhGH empleada ⁽¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾ y la respuesta bioquímica como predictores de respuesta ^(125,180).

Así mismo, con el avance de las técnicas de laboratorio, han surgido modelos basados en perfiles proteómicos que analizan concentraciones de pre-albúmina, apolipoproteínas A-I y A-II, amiloide A-4 o hemoglobina beta sérica asociándolos a respuesta auxológica ^(181,182). Existen además líneas de investigación dirigidas a definir qué genes y qué variantes se relacionan con la respuesta al tratamiento con rhGH. En ellas se analizan polimorfismos de IGBP-3, variantes de IGF-I o el gen del receptor de GH: GHR ^(183,184). En este sentido, el estudio PREDICT realizado en pacientes con DGH y síndrome de Turner encuentra asociaciones entre variantes polimórficas en alrededor de 100 genes relacionados con el crecimiento (SNPs) en DNA genómico y patrones de

expresión génica (RNA mensajero en leucocitos de sangre periférica) con marcadores bioquímicos y auxológicos de respuesta al tratamiento ^(185,186).

En definitiva, los estudios actuales van dirigidos a adaptar el tratamiento con rhGH 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.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El tratamiento con rhGH en el niño PEG con talla baja se ha mostrado eficaz y seguro ya que consigue mejorar su talla adulta y alcanzar la talla genética. No obstante lo anterior, existe una importante variabilidad en la respuesta a dicho tratamiento de manera que no todos los pacientes obtienen el mismo grado de beneficio. Esta variabilidad está ligada fundamentalmente a factores genéticos de difícil identificación. Los modelos de predicción de respuesta al tratamiento con rhGH tienen como objetivo identificar aquellos factores que se correlacionan con una mejor respuesta y con una mejor ganancia de talla adulta para poder elaborar un patrón de respuesta de referencia o esperada.

La ganancia de talla adulta depende de la respuesta a corto plazo (primer año de tratamiento) y de la ganancia de talla en el periodo prepuberal siendo por ello muy importante la edad de inicio del tratamiento y el incremento de talla conseguido antes de iniciar el desarrollo puberal. La ganancia de talla durante la pubertad es mínima siendo una fase del crecimiento poco modificable con el tratamiento aislado con rhGH y aquellos pacientes con una expectativa de talla adulta muy patológica en el inicio de la pubertad se beneficiarían de un retraso del brote puberal.

2.1.1 HIPÓTESIS NULA (H_0)

Los niños y adultos nacidos PEG con baja talla no presentan mejoría de la talla con el tratamiento con hormona de crecimiento y los modelos de predicción de respuesta al tratamiento con rhGH no resultan útiles en esta población.

2.1.2 HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_a)

Los niños y adultos nacidos PEG con baja talla presentan mejoría de la talla con el tratamiento con hormona de crecimiento y los modelos de predicción de respuesta al tratamiento con rhGH resultan útiles en el manejo terapéutico en esta población.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la talla adulta y la ganancia de talla en la edad adulta en niños/as PEG con talla baja y tratados con hormona de crecimiento (rhGH).

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer los antecedentes perinatales, familiares y la auxología al inicio del tratamiento y su relación con la respuesta a largo plazo.
2. Conocer la respuesta al tratamiento en el primer y segundo año y durante la prepubertad y su relación con la respuesta a largo plazo.
3. Evaluar las modificaciones de IGF-I, IGBP-3 y función tiroidea durante el tratamiento con rhGH y su relación con la respuesta a largo plazo.
4. Estudiar el desarrollo puberal y el efecto del tratamiento combinado con aGnRH.
5. Evaluar los criterios de respuesta al tratamiento a corto y largo plazos.
6. Validación y desarrollo de un modelo de predicción de respuesta al tratamiento con rhGH.

3. CASUÍSTICA Y MÉTODOS

3. CASUÍSTICA Y MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

La muestra estudiada comprende un total de 152 pacientes con edades al inicio del seguimiento comprendidas entre los 3 y 14 años de edad que han sido controlados en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet por baja talla asociada a haber nacido pequeños para la edad gestacional y que precisaron tratamiento con rhGH.

3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Peso y/o longitud menor o igual a - 2 SDS al nacimiento.
- Haber recibido tratamiento con rhGH durante al menos un año.
- Ausencia de enfermedad concomitante.

3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.
- Cromosopatías, síndrome de Silver-Russell, síndrome de Noonan, mutaciones del receptor de IGF-I, displasias óseas, enfermedades que requieran tratamiento médico crónico.

De los 152 pacientes, 139 formaron finalmente parte del análisis estadístico, 115 seguidos hasta talla adulta, siendo excluidos los 13 pacientes restantes por las siguientes razones:

- 2 pacientes diagnosticados de síndrome de Silver-Russell
- 1 paciente presentó mutación del receptor de IGF-I.
- 1 paciente diagnosticado de celiaquía al año de tratamiento, siendo suspendido éste posteriormente.

- 2 pacientes por escaso cumplimiento del tratamiento y mal cumplimiento del seguimiento.
- 1 paciente por pérdida en el seguimiento.
- 6 pacientes por no cumplir criterios estrictos de PEG al nacimiento.

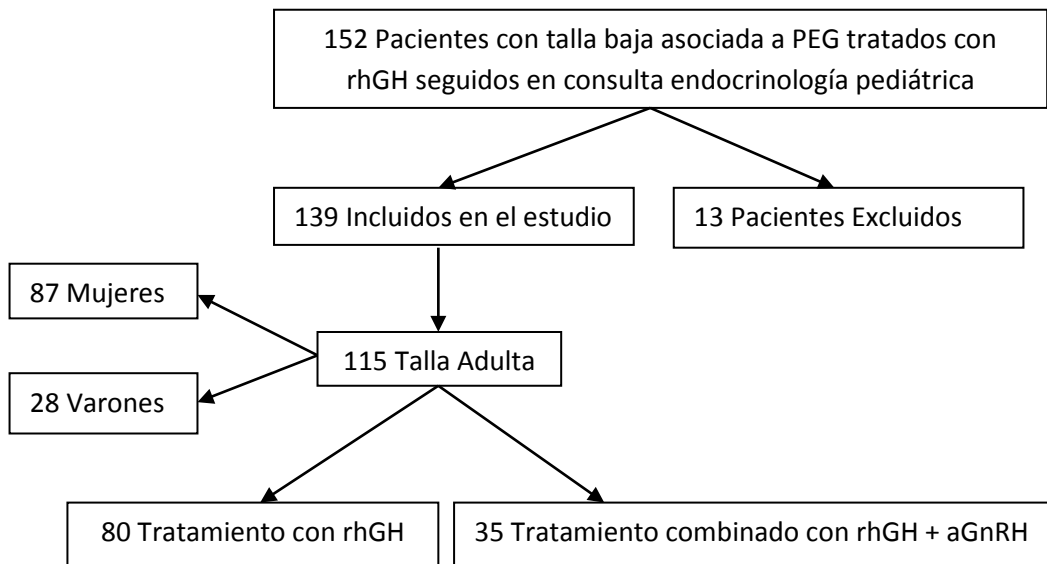


Figura 2: algoritmo de la selección muestral

El 80,4% de los pacientes presentaba talla por debajo de -2 SDS al inicio del tratamiento. El 19,4% de la muestra restante (N=27) presentaron talla por encima a -2 SDS al inicio del tratamiento, siendo en su mayoría púberes con pronóstico de crecimiento desfavorable.

En cuanto a los motivos de interrupción del tratamiento, de los 115 pacientes que alcanzaron talla adulta o casi talla adulta, en 108 (93,9%) se suspendió el tratamiento por haber alcanzado talla final, en 4 por respuesta insuficiente, en 2 pacientes se suspendió por mal cumplimiento y en una paciente por empeoramiento de una escoliosis ya presente previamente al inicio del tratamiento. No se objetivaron otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento con rhGH.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Se han valorado los parámetros auxológicos de la exploración al nacimiento y durante el seguimiento de los 139 pacientes estudiados. Se han expresado los resultados en valor absoluto y SDS, de acuerdo al estudio transversal español de crecimiento 2008⁽¹⁸⁷⁾ para la auxología del recién nacido y al estudio longitudinal de crecimiento Andrea Prader⁽¹⁸⁸⁾ para el resto de medidas auxológicas recogidas a lo largo del seguimiento:

- Peso:

Al nacimiento se empleó una báscula modelo SECA (peso mínimo 10 g). Se acostó al niño sobre la plataforma de la báscula sin tocar fuera de ella con ninguna extremidad y sin moverse. Para la exploración de seguimiento en consulta se utilizó una báscula modelo AMGI-IMSA (peso mínimo 100 g). La medida se expresó en kilogramos (kg). En el momento de la exploración se les colocó en el punto medio de la plataforma de la báscula sin tocarla en parte alguna.

- Longitud o talla:

Al nacimiento se empleó un infantómetro modelo Holtain. Para la exploración de seguimiento en consulta se ha utilizado un tallímetro modelo Harpenden. Las medidas se expresaron en centímetros (cm). Para los niños menores de 2 años se emplea el término longitud mientras que para los mayores de 2 años el término talla.

Se colocó al niño recién nacido en el infantómetro en posición horizontal apoyando el vértex en el tope fijo; se estiró ligeramente de la cabeza, colocando la palma sobre los pabellones auriculares, los pulgares sobre ambos parietales y los restantes dedos sobre la región temporo-occipital con el niño en decúbito supino. Se deslizó el tope móvil hasta tocar en el talón del pie izquierdo con la extremidad totalmente extendida; en todos los casos se movió la plataforma varias veces hasta tomar el dato definitivo. Ha sido realizado por parte de enfermería del servicio de Neonatal.

En el momento de la exploración en consulta se les colocó de pie en el tallímetro, en posición erecta, de manera que los tobillos, nalgas y hombros estaban perfectamente

alineados, las manos y los brazos relajados con las palmas vueltas hacia dentro y la cabeza con el plano de Frankfurt paralelo al suelo. La pieza horizontal del tallímetro se deslizó verticalmente hasta tocar la cabeza del niño, haciendo la presión suficiente para aplastar el pelo. Realizado por las auxiliares de la consulta de Endocrinología Pediátrica.

- Perímetro cefálico:

Se utilizó cinta métrica flexible e inextensible. Las medidas se expresaron en centímetros (cm).

Se colocó al niño con la cabeza erguida y se ajustó la cinta sobre la eminencia frontal y por detrás sobre la protuberancia occipital hasta conseguir la circunferencia máxima. Ha sido realizado por parte de enfermería del servicio de Neonatal.

- Talla adulta:

Se ha definido talla adulta cómo la talla alcanzada por el paciente con estadio Tanner 5 (adulto) con VC menor a 2cm/año el último año y menor a 1cm/año los últimos 6 meses. Se han calculado los datos de DE de talla adulta para una edad cronológica en mujeres de 16 años y 18 años en varones según los estándares del estudio longitudinal Andrea Prader (Talla adulta media en varones $175,63 \pm 6,63$ cm, mujeres $162,22 \pm 5,07$ cm).

- Talla genética:

Calculada cómo talla del padre más talla de la madre dividido para dos $\pm 6,5$ cm dependiendo de si niño o niña respectivamente.

3.2.2 EDAD

- Edad cronológica:

La edad cronológica (en edad decimal, considerando los meses).

- Edad ósea:

La edad ósea ha sido calculada mediante el atlas de Greulich y Pyle por parte de facultativos especialistas en endocrinología pediátrica.

3.2.3 ESTADIO PUBERAL

Se recogió el estadio puberal con valores de 1 a 5 según la escala de desarrollo puberal de Tanner en cada exploración. En los varones, se recogió el volumen testicular mediante un orquidómetro de Prader. En función del volumen testicular en los varones se consideró estadio 1 de Tanner a un volumen < 4 mL, estadio 2: 4 - 6 mL, estadio 3: 6 -12 mL, estadio 4: 12 - 20 mL y estadio 5 con volumen testicular > 20 mL ⁽¹⁸⁹⁾.

3.2.4 MEDIDAS BIOQUÍMICAS Y HORMONALES

Se realizaron en todos los casos en ayunas entre las 8:00 y las 10:00 horas, por el Servicio de Bioquímica o por el Servicio de Pruebas Funcionales del Hospital Miguel Servet en el caso de estudio de secreción de GH.

- GH: determinada mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente tipo sandwich en fase sólida. La fase sólida se encuentra recubierta con anticuerpo monoclonal de ratón anti hGH. El reactivo contiene fosfatasa alcalina conjugada con anticuerpo policlonal de conejo anti-hGH. El reactivo y la hGH de la muestra son incubados junto con una bola recubierta con anticuerpo monoclonal de ratón anti-hGH para formar un complejo de anticuerpos tipo sandwich. El conjugado con enzima no unido es entonces eliminado mediante lavado y centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción y la señal generada es proporcional al enzima unido. Realizada con el analizador Inmulite 2000 (Siemens).
- IGF-I: determinada mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente, en fase sólida. La

fase sólida se encuentra recubierta con anticuerpo monoclonal de ratón anti IGF-I. El reactivo contiene fosfatasa alcalina conjugada con anticuerpo policlonal de conejo anti-IGF-I. El principio de análisis es el mismo que la GH salvo que para la determinación de IGF-I la muestra requiere de un pre-tratamiento en medio ácido y posterior adición de exceso de IGF-II para liberar la IGF-I unida a la IGFBP-3. Realizada con el analizador Inmulite 2000 (Siemens).

- IGFBP-3: determinada mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente, en fase sólida. La fase sólida se encuentra recubierta con anticuerpo monoclonal de ratón anti IGFBP-3. El reactivo contiene fosfatasa alcalina conjugada con anticuerpo policlonal de conejo anti-IGFBP-3, en solución tampón. El principio de análisis es el mismo que la GH. Realizada con el analizador Inmulite 2000 (Siemens).
- TSH: determinada mediante quimioluminiscencia. El antígeno en la muestra del paciente es sometido a una reacción tipo sándwich, entre el anticuerpo covalentemente unido a las partículas paramagnéticas y el anticuerpo marcado con especie quimioluminiscente produciendo luz cuando se combina con su sustrato. Realizada con autoanalizador UniCel Dxl 800 (Beckman Coulter).
- T4-L: determinada mediante quimioluminiscencia, con equipo autoanalizador UniCel Dxl 800 (Beckman Coulter).

3.2.5 INFORMÁTICA

Para el manejo de datos se ha utilizado un PC con procesador intel core 2 duo en entorno Windows 2010.

Los datos se introdujeron en una hoja de datos creada con el SPSS para Windows versión 17.0. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows versión 20.0.

3.2.6 MÉTODO ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, desviación típica y mediana. Las variables categorías se describieron como frecuencia (N) y porcentajes.

El nivel de significación utilizado en todo el estudio fue $\alpha (p) = 0,05$. De forma previa a la aplicación de las pruebas de hipótesis se comprobó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 30$) y Shapiro-Wilk ($n < 30$) y los supuestos de aplicación de cada una de las pruebas utilizadas.

Para estudiar la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado y el Estadístico Exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación ($F_e \geq 5$).

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se aplicó el Coeficiente de Correlación de Pearson y la Rho de Spearman para variables no normales.

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas y categóricas se utilizó la t de Student (T-Test) y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

3.2.6.1 MODELOS DE PREDICCIÓN DE RESPUESTA

Para la creación de los modelos de predicción de respuesta al tratamiento se realizó inicialmente el estudio de regresión incluyendo las posibles variables predictoras para cada modelo. Posteriormente se empleó el método STEPWISE introduciendo sólo las variables significativas. En este método las variables se incorporan al modelo de regresión una a una. En el primer paso se selecciona la variable independiente que, además de superar los criterios de entrada, más alto correlaciona (positiva o negativamente) con la dependiente. En los siguientes pasos se utiliza como criterio de selección el coeficiente de correlación parcial: van siendo seleccionadas una a una las variables que, además de superar los criterios de entrada, poseen el coeficiente de correlación parcial más alto en valor absoluto (la relación se parcializa controlando el efecto de las variables independientes previamente seleccionadas). La selección de variables se detiene cuando no quedan variables que superen el criterio. En todos los

análisis se ha utilizado el método pasos sucesivos (criterio: probabilidad de F para entrar $\leq 0,05$, probabilidad de F para salir $\geq 0,1$) y se han comprobado los supuestos de aplicación (linealidad, independencia de los términos de error, homocedasticidad, ausencia de multicolinealidad y normalidad).

3.2.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas en la Declaración de Helsinki (52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, 2000), las normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo con la legislación vigente española que regula la investigación biomédica en humanos (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica) y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). El proyecto del trabajo ha sido evaluado y aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Miguel Servet y por el CEICA. Los datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetará la confidencialidad de los mismos.

3.3 VARIABLES

3.3.1 VARIABLES CUALITATIVAS

1. Sexo:
 1. Varón.
 2. Mujer.
2. Parto:
 1. Eutócico.
 2. Instrumental.
 3. Cesárea.
3. Gestación múltiple:
 0. No.
 1. Sí.
4. Patología perinatal asociada:
 0. No.
 1. Sí.
5. Telarquia: valores de 1 a 5 según estadio Tanner.
 - Determinada al inicio del tratamiento con rhGH, al inicio de la pubertad y al inicio del tratamiento con aGnRH.
6. Pubarquia: valores de 1 a 5 según estadio Tanner.
 - Determinada al inicio del tratamiento con rhGH, al inicio de la pubertad y al inicio del tratamiento con aGnRH.
7. Estadio puberal al inicio del tratamiento: valores de 1 a 5 según estadio Tanner. Determinado en función de telarquia en las niñas (equivalente al estadio de telarquia) y volumen testicular en los niños medido con orquidómetro de Prader: estadio 1: Volumen < 4 mL; estadio 2: 4-6 mL; estadio 3: 6-12 mL; estadio 4: 12-20 mL; estadio 5: > 20 mL.
8. aLHRH (aGnRH): tratado con análogos de gonadotropinas:
 1. Si
 2. No

9. Reevaluación: realizada analítica de reevaluación tras finalizado el tratamiento con rhGH:
1. Si
 2. No
10. Comorbilidad cuál: qué enfermedad concomitante padece el paciente.
11. Efectos secundarios: si el paciente ha presentado efectos secundarios durante el tratamiento con rhGH.
1. Si
 2. No
12. Motivo Suspensión: motivo por el cual se suspendió el tratamiento con rhGH:
0. Talla final
 1. Efectos secundarios
 2. Incumplimiento
 3. Suspensión por parte del comité de evaluación
 4. Respuesta insuficiente
 5. Otras

3.3.2 VARIABLES CUANTITATIVAS

13. Test de Apgar al minuto de vida: valores 0-10.
14. Test de Apgar a los 5 minutos de vida: valores 0-10.
15. Talla_padre: talla padre (cm).
16. Talla_padre_sds: desviación estándar (DE) de talla padre.
17. Talla_madre: talla madre (cm).
18. Talla_madre_sds: DE talla madre.
19. Talla_genética: talla genética (cm).
20. Talla_genética_sds: DE talla genética.
21. EG: edad gestacional (semanas).
22. PesoRN: peso recién nacido (g).
23. PesoRN_sds: DE peso recién nacido.
24. LongitudRN: longitud recién nacido (cm).

25. LongitudRN_sds: DE longitud recién nacido.
26. PC: perímetro craneal recién nacido (cm).
27. PC_sds: DE perímetro craneal recién nacido.
28. EC_1antes: edad decimal un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
29. Peso_1antes: peso (kg) un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
30. Peso_1antes_sds: DE del peso un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
31. Talla_1antes: talla (cm) un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
32. Talla_1antes_sds: DE de la talla un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
33. IMC_1antes: índice de masa corporal (kg/m^2) un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
34. IMC_1antes_sds: DE del IMC un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
35. EO_1antes: edad ósea (años decimales) un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
36. PC_1antes: pronóstico de crecimiento (cm) un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
37. PC_1antes_sds: DE del PC un año antes de empezar el tratamiento con rhGH.
38. GH_estimulación_Ejerciciosimple: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con ejercicio físico.
39. GH_estimulación_ejerciciopropanolol: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con ejercicio físico y administración de propanolol vía oral.
40. GHbasal_clonidina: valor de hormona de crecimiento previa a estímulo con Clonidina.
41. GH_estimulación_clonidina: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con Clonidina.
42. GHbasal_ITT: valor de hormona de crecimiento previa a estímulo con Insulina.
43. GH_estimulacion_ITT: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con Insulina.
44. GH_estimulacion_GRF: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con GRF.
45. GHbasal_ornitina: valor de hormona de crecimiento previa a estímulo con Ornitina.
46. GH_estimulación_Ornitina: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con Ornitina.
47. GHbasal_Arginina: valor de hormona de crecimiento previa a estímulo con Arginina.

48. GH_estimulación_Arginina: valor de hormona de crecimiento tras estímulo con Arginina.
49. GH_SecrNocturna_pico: valor máximo de hormona de crecimiento durante el test de secreción nocturna.
50. GH_SecrNocturna_media: valor medio de GH entre las 23 muestras extraídas durante el test de secreción nocturna.
51. EdadC_iniciotto: edad decimal al inicio del tratamiento con rhGH.
52. Peso_iniciotto: peso (kg) al inicio del tratamiento con rhGH.
53. Peso_iniciotto_sds: DE del peso al inicio del tratamiento con rhGH.
54. Talla_iniciotto: talla (cm) al inicio del tratamiento con rhGH.
55. Talla_iniciotto_sds: DE de la talla al inicio del tratamiento con rhGH.
56. IMC_iniciotto: índice de masa corporal (kg/m^2) al inicio del tratamiento con rhGH.
57. IMC_iniciotto_sds: DE del IMC al inicio del tratamiento con rhGH.
58. Testes_iniciotto: volumen testicular (mL) al inicio del tratamiento con rhGH.
59. VCpretto: velocidad de crecimiento (cm/año) los 6 meses-1 año previo al inicio del tratamiento con rhGH.
60. VCpretto_sds: DE de la VC los 6 meses-1 año previo al inicio del tratamiento con rhGH.
61. EO_Iniciotto: edad ósea (años decimales) al inicio del tratamiento con rhGH.
62. Pronost_crec_Iniciotto: pronóstico de crecimiento (cm) al inicio del tratamiento con rhGH.
63. PC_Iniciotto_sds: DE del PC al inicio del tratamiento con rhGH.
64. IGF1_pretto: IGF-I (ng/mL) previo al inicio del tratamiento con rhGH.
65. IGFBP3_pretto: IGFBP-3 (mcg/mL) previo al inicio del tratamiento con rhGH.
66. TSH_pretto: TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$) previo al inicio del tratamiento con rhGH.
67. T4L_pretto: T4 libre (ng/dL) previo al inicio del tratamiento con rhGH.
68. DosisGHinicial: dosis de rhGH (mg/kg/día) previo al inicio del tratamiento con rhGH.
69. EdadC_4m: edad decimal tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
70. Talla_4m: talla (cm) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
71. Talla_4m_sds: DE de la talla tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
72. Peso_4m: peso (kg) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.

73. Peso_4m_sds: DE del peso tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
74. IMC_4m: índice de masa corporal (kg/m^2) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
75. IMC_4m_sds: DE del IMC tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
76. VC_4m: velocidad de crecimiento ($\text{cm}/\text{año}$) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
77. VC_4m_sds: DE de la VC tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
78. IGF1_4m: IGF-I (ng/mL) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
79. IGFBP3_4m: IGFBP-3 (mcg/mL) tras 4 meses de tratamiento con rhGH.
80. EdadC_1d: edad decimal tras un año de tratamiento con rhGH.
81. Talla_1d: talla (cm) tras un año de tratamiento con rhGH.
82. Talla_1d_sds: DE de la talla tras un año de tratamiento con rhGH.
83. Peso_1d: peso (kg) tras un año de tratamiento con rhGH.
84. Peso_1d_sds: DE del peso tras un año de tratamiento con rhGH.
85. IMC_1d: índice de masa corporal (kg/m^2) tras un año de tratamiento con rhGH.
86. IMC_1d_sds: DE del IMC tras un año de tratamiento con rhGH.
87. VC_1d: velocidad de crecimiento ($\text{cm}/\text{año}$) tras un año de tratamiento con rhGH.
88. VC_1d_sds: DE de la VC tras un año de tratamiento con rhGH.
89. EO_1d: edad ósea (años decimales) tras un año de tratamiento con rhGH.
90. Pronost_crec_1d: pronóstico de crecimiento (cm) tras un año de tratamiento con rhGH.
91. Pronost_crec_1d_sds: DE del PC tras un año de tratamiento con rhGH.
92. DosisGH_1d: dosis de rhGH ($\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) al año de tratamiento con rhGH.
93. IGF1_postto: IGF-I (ng/mL) tras un año de tratamiento con rhGH.
94. IGFBP3_postto: IGFBP-3 (mcg/mL) tras un año de tratamiento con rhGH.
95. TSH_postto: TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$) tras un año de tratamiento con rhGH.
96. T4L_postto: T4 libre (ng/dL) tras un año de tratamiento con rhGH.
97. EdadC_2d: edad decimal tras dos años de tratamiento con rhGH.
98. Talla_2d: talla (cm) tras dos años de tratamiento con rhGH.
99. Talla_2d_sds: DE de la talla tras dos años de tratamiento con rhGH.
100. Peso_2d: peso (kg) tras dos años de tratamiento con rhGH.
101. Peso_2d_sds: DE del peso tras dos años de tratamiento con rhGH.
102. IMC_2d: índice de masa corporal (kg/m^2) tras dos años de tratamiento con rhGH.

103. IMC_2d_sds: DE del IMC tras dos años de tratamiento con rhGH.
104. VC_2d: velocidad de crecimiento (cm/año) tras dos años de tratamiento con rhGH.
105. VC_2d_sds: DE de la VC tras dos años de tratamiento con rhGH.
106. EO_2d: edad ósea (años decimales) tras dos años de tratamiento con rhGH.
107. Pronost_crec_2d: pronóstico de crecimiento (cm) tras dos años de tratamiento con rhGH.
108. Pronost_crec_2d_sds: DE del PC tras dos años de tratamiento con rhGH.
109. IGF1_2d: IGF-I (ng/mL) tras dos años de tratamiento con rhGH.
110. IGFBP3_2d: IGFBP-3 (mcg/mL) tras dos años de tratamiento con rhGH.
111. TSH_2d: TSH (μ U/mL) tras dos años de tratamiento con rhGH.
112. T4L_2d: T4 libre (ng/dL) tras dos años de tratamiento con rhGH.
113. DosisGH_2d: dosis de rhGH (mg/kg/día) a los dos años de tratamiento con rhGH.
114. EC_iniciopuber: edad decimal al inicio de la pubertad.
115. Testesvol_iniciopuber: volumen testicular (mL) al inicio de la pubertad.
116. Talla_iniciopuber: talla (cm) al inicio de la pubertad.
117. Talla_iniciopuber_sds: DE de la talla al inicio de la pubertad.
118. Peso_iniciopuber: peso (kg) al inicio de la pubertad.
119. Peso_iniciopuber_sds: DE del peso al inicio de la pubertad.
120. IMC_iniciopuber: índice de masa corporal (kg/m^2) al inicio de la pubertad.
121. IMC_iniciopuber_sds: DE del IMC al inicio de la pubertad.
122. EO_iniciopuber: edad ósea (años decimales) al inicio de la pubertad.
123. Pronost_crec_iniciopuber: pronóstico de crecimiento (cm) al inicio de la pubertad.
124. Pronostcrec_iniciopuber_sds: DE del PC al inicio de la pubertad.
125. EdadC_adulta: edad decimal en la exploración de adulto.
126. Talla_adulta: talla (cm) en la exploración de adulto.
127. Talla_adulta_sds: DE de la talla en la exploración de adulto.
128. Peso_adulta_sds: peso (kg) en la exploración de adulto.
129. IMC_adulta: índice de masa corporal (kg/m^2) en la exploración de adulto.
130. IMC_adulto_sds: DE del IMC en la exploración de adulto.

131. EdadC_fintto: edad decimal al final del tratamiento con rhGH.
132. EO_finaltto_GH: edad ósea (años decimales) al final del tratamiento con rhGH.
133. PC_finalTTO: pronóstico de crecimiento (cm) al final del tratamiento con rhGH.
134. EC_inicio_aLHRH: edad decimal al inicio del tratamiento con análogos de gonadotropinas.
135. EO_inicio_aLHRH: edad ósea (años decimales) al inicio del tratamiento con análogos de gonadotropinas.
136. Testes_inicio_aLHRH: volumen testicular (mL) al inicio del tratamiento con análogos de gonadotropinas.
137. EC_final_aLHRH: edad decimal al inicio del tratamiento con análogos de gonadotropinas.
138. IGF1_tras_suspensión_tto: IGF-I (ng/mL) un año después de finalización de tratamiento con rhGH.
139. IGFBP3_tras_suspensión_tto: IGFBP-3 (mcg/mL) un año después de finalización de tratamiento con rhGH.
140. TSH_tras_suspensión_tto: TSH (μ U/mL) un año después de finalización de tratamiento con rhGH.
141. T4L_tras_suspensión_tto: T4 libre (ng/dL) un año después de finalización de tratamiento con rhGH.

3.3.3 VARIABLES GENERADAS

1. Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds o Ganancia de talla adulta sds:
(Talla_adulta_sds – Talla_iniciotto_sds)
2. Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds:
(Talla_adulta_sds – PC_Iniciotto_sds)
3. Ganancia de talla respecto a talla genética SDS :
(Talla_adulta_sds – Talla_genética_sds)
4. Talla baja familiar:
 - Sí: talla padre < 164,4 cm y/o Talla madre < 154,3 cm (es decir, talla padre y/o talla madre por debajo de percentil 3 a talla adulta según estudio Andrea Prader).

- No: no cumplir lo anterior.
5. Duración del tratamiento con rhGH:
(EdadC_fintto – EdadC_iniciotto)
 6. Dosis media de GH los dos primeros años de tratamiento:
(DosisGHinicial + DosisGH_1d + DosisGH_2d) / 3)
 7. Pico máximo de GH: valor máximo de GH de las siguientes variables para cada individuo: GH_estimulación_Ejerciciosimple; GH_estimulación_ejerciciopropanolol; GH_estimulación_clonidina; GH_estimulacion_ITT; GH_estimulacion_GRF; GH_estimulación_Ornitina; GH_estimulación_Arginina.
 8. Déficit de GH: en función de variables 39-49:
 - Sí: ≥ 2 variables con valor < 10 .
 - No: No cumplir lo anterior.
 9. Ganancia de talla el primer año sds:
(Talla_1d_sds – Talla_iniciotto_sds)
 10. Ganancia de talla el segundo año sds:
(Talla_2d_sds – Talla_1d_sds)
 11. Ganancia de talla en la prepubertad sds: sólo en los prepúberes al inicio del tratamiento (Estadio puberal al inicio del tratamiento = 1)
(Talla_iniciopuber_sds – Talla_iniciotto_sds)
 12. Años de tratamiento en prepubertad: sólo en los prepúberes al inicio del tratamiento:
(EC_iniciopuber – EdadC_iniciotto)
 13. Ganancia de talla durante la pubertad (cm):
(Talla_adulta – Talla_iniciopuber)
 14. Ganancia de talla durante la pubertad sds:
(Talla_adulta_sds – Talla_iniciopuber_sds)
 15. Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento sds:
(Talla_iniciotto_sds – Talla_genética_sds)
 16. Diferencia con talla padre sds:
(Talla_iniciotto_sds – Talla_padre_sds)
 17. Diferencia con talla madre sds:

- (Talla_iniciotto_sds – Talla_padre_sds)
18. EO relativa un año antes:
(EC_1antes – EO_1antes)
 19. EO relativa al inicio del tratamiento:
(EdadC_iniciotto – EO_Iniciotto)
 20. EO relativa 1 año de tratamiento:
(EdadC_1d – EO_1d)
 21. EO relativa 2 años de tratamiento:
(EdadC_2d – EO_2d)
 22. EO relativa al inicio de la pubertad:
(EC_iniciopuber – EO_iniciopuber)
 23. EO relativa al final del tratamiento:
(EdadC_fintto –EO_finaltto_GH)
 24. Edad ósea relativa al inicio del tratamiento con aGnRH (o aLHRH):
(EC_inicio_aGnRH –EO_inicio_aGnRH)
 25. Progresión de EO durante la prepubertad:
(EO_iniciopuber - EO_Iniciotto) / (EC_iniciopuber – EdadC_iniciotto)
 - Progresión EO rápida en prepubertad: Si > 1
 - Progresión EO lenta en prepubertad: Si ≤ 1
 26. Respuesta a corto plazo según VC en cm el primer año:
 - Moderada: VC_1d – Vcpretto < 3
 - Buena: VC_1d – Vcpretto ≥ 3
 27. Respuesta a corto plazo según VC SDS el primer año:
 - Moderada: VC_1d_sds < 1
 - Buena: VC_1d_sds ≥ 1
 28. Respuesta a corto plazo según ganancia de talla SDS 0.5 el primer año:
 - Moderada: (Talla_1d_sds – Talla_iniciotto_sds) < 0.5
 - Buena: (Talla_1d_sds – Talla_iniciotto_sds) ≥ 0.5
 29. Respuesta a corto plazo según ganancia de talla SDS 0.3 el primer año:
 - Moderada: (Talla_1d_sds – Talla_iniciotto_sds) < 0.3
 - Buena: (Talla_1d_sds – Talla_iniciotto_sds) ≥ 0.3
 30. Respuesta a largo plazo:

- Moderada si: $(\text{Talla_adulta_sds} - \text{Talla_genética_sds}) < 0$
- Buena si: $(\text{Talla_adulta_sds} - \text{Talla_genética_sds}) \geq 0$

31. VC predicha el primer año (cm/año) ⁽¹⁶⁹⁾:

$$9,4 + (-0,31 \times \text{EdadC_iniciotto}) + (0,30 \times \text{Peso_iniciotto_sds}) + (56,51 \times \text{DosisGHinicial}) + (0,11 \times \text{Talla_genética_sds})$$

32. Índice de Respuesta VC primer año ⁽¹⁶⁹⁾:

$$(\text{VC_1d} - \text{VC predicha el primer año}) / 1,3$$

33. VC predicha el segundo año ⁽¹⁶⁹⁾:

$$8 + (-0,2 \times \text{EdadC_iniciotto}) + (0,19 \times \text{Peso_1d_sds}) + (27,48 \times \text{DosisGH_1d}) + (0,16 \times \text{Talla_genética_sds}) + (0,3 \times \text{VC_1d})$$

34. Índice de Respuesta VC segundo año ⁽¹⁶⁹⁾:

$$(\text{VC_2d} - \text{VC predicha el segundo año}) / 1,1$$

35. Talla adulta SDS predicha: (KIGS) ⁽¹⁷⁰⁾:

$$-0,73 + (0,70 \times \text{Talla_iniciotto_sds}) + (0,90 \times \text{Ganancia de talla el primer año SDS}) + (0,14 \times \text{Años de tratamiento}) + (0,21 \times \text{Talla_madre_sds}) + (0,14 \times \text{LongitudRN_sds})$$

36. Índice de respuesta talla adulta SDS ⁽¹⁷⁰⁾:

$$(\text{Talla_adulta_sds} - \text{Talla adulta SDS predicha}) / 0,6$$

37. Ganancia de Talla SDS predicha ⁽¹⁷⁰⁾:

$$-1,08 + (1 \times \text{Ganancia de talla el primer año SDS}) + (0,16 \times \text{Años de tratamiento}) + (-0,18 \times \text{Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS}).$$

38. Índice de respuesta de Ganancia de Talla SDS ⁽¹⁷⁰⁾:

$$(\text{Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS} - \text{Ganancia de Talla SDS predicha}) / 0,7$$

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

EVALUAR LA TALLA ADULTA Y LA GANANCIA DE TALLA EN LA EDAD ADULTA EN NIÑOS/AS PEG CON TALLA BAJA Y TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH).

4.1.1 DESCRIPTIVO DE LA EXPLORACIÓN A TALLA ADULTA

	N	M	DT	Md
EdadC_iniciotto	115	10,02	2,55	10,65
Talla_iniciotto_sds	115	-2,49	0,80	-2,50
Talla_genética_sds	114	-1,40	0,77	-1,37
Diferencia con talla genética_inicio_tto	114	-1,09	1,00	-1,13
EdadC_adulta	115	15,94	1,33	15,62
Talla_adulta_sds	115	-1,70	0,73	-1,57
Peso_adulta_sds	115	-0,93	0,78	-0,95
IMC_adulto_sds	114	-0,28	0,97	-0,41
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	115	0,80	0,82	0,84
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	50	0,70	0,68	0,72
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	114	-0,28	0,89	-0,31
Duración tto medido en años	114	4,61	2,72	4,00

Tabla 3: descriptivo evolución a talla adulta.

En esta tabla se presenta la auxología a edad adulta y la ganancia de talla del total de la muestra. En ella se destaca que los pacientes inician el tratamiento a una edad media de $10,02 \pm 2,5$ años y talla $-2,49 \pm 0,8$ SDS, alcanzando una talla adulta media de $-1,70 \pm 0,7$ SDS, con ganancia de talla adulta desde el inicio de tratamiento de $0,8 \pm 0,8$ SDS.

Un 41,2% de los pacientes (N=47) alcanzan su talla genética en el momento de la exploración adulta, frente a un 58,8% (N=67) cuya talla adulta SDS se sitúa por debajo a su talla genética. Presentan una ganancia de talla respecto a su talla genética

de $-0,28 \pm 0,89$ SDS, por encima de la diferencia con talla genética presente al inicio del tratamiento de $-1,09 \pm 1$ SDS ($P < 0,001$).

4.1.1.1 SEGÚN SEXO

Un 75,6% de los pacientes a talla adulta son mujeres frente al 24,4% de varones.

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_adulta	28	17,07	1,14	17,16	87	15,57	1,18	15,23	<0,001
Talla_adulta_sds	28	-1,79	0,75	-1,69	87	-1,67	0,73	-1,55	0,430
Peso_adulta_sds	28	-1,00	0,89	-1,04	87	-0,91	0,75	-0,88	0,595
IMC_adulto_sds	28	-0,27	0,85	-0,40	86	-0,28	1,02	-0,43	0,986
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	28	0,82	0,73	0,92	87	0,79	0,86	0,84	0,874
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	17	0,29	0,53	0,41	33	0,91	0,66	0,97	0,002
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	28	-0,37	0,79	-0,33	86	-0,25	0,92	-0,30	0,529
Duración tto medido en años	27	4,93	2,25	4	87	4,51	2,28	4	0,367

Tabla 4: descriptivo y comparativa de evolución a talla adulta en función del sexo.

En esta tabla se presenta la auxología a edad adulta y la ganancia de talla del total de la muestra distribuido según sexo. En la comparación de medias entre ambos sexos, existen diferencias significativas en cuanto que la media de edad cronológica en el momento de exploración adulta es superior en el grupo de varones ($17,07 \pm 1,13$ años) respecto a las mujeres ($15,57 \pm 1,17$ años, $p < 0,001$). La ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS es superior en el grupo de mujeres ($0,91 \pm 0,66$) frente a los varones ($0,29 \pm 0,53$, $p = 0,002$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros antropométricos, ganancias de talla ni duración del tratamiento.

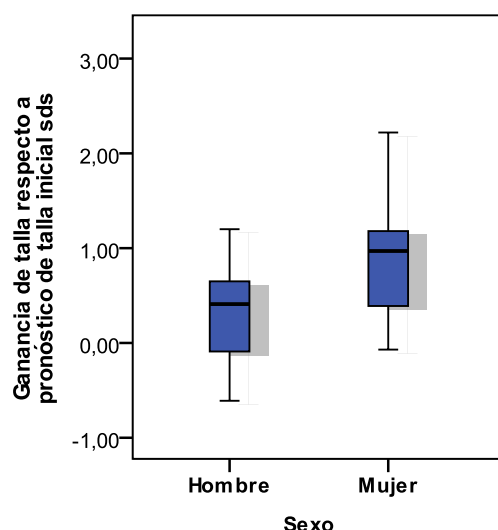


Figura 3: gráfico de cajas de ganancia de talla respecto a pronóstico inicial SDS según sexo.

	Sexo								Chi cuadrado (sig)
	Varones				Mujeres				
	N	% dentro de categoría	% de varones	% del total	N	% dentro de categoría	% de mujeres	% del total	
Déficit de GH	18	27,30%	40,00%	12,90%	48	72,70%	51,10%	34,50%	0,222
Talla baja familiar	26	32,50%	57,80%	18,70%	54	67,50%	57,40%	38,80%	0,971
Años de tto en prepubertad ≥ 2	14	29,20%	45,20%	11,70%	34	70,80%	38,20%	28,30%	0,496

Tabla 5: descriptivo y comparativa características de la muestra en función del sexo.

En esta tabla se presenta la distribución de las características de la muestra según sexo en cuanto a porcentaje de deficitarios de GH, antecedente de talla baja familiar y tratamiento en prepubertad mayor a 2 años. Se comparan estos porcentajes de déficit de GH, talla baja familiar y duración del tratamiento ≥ 2 años en prepubertad según sexo sin encontrarse diferencias significativas entre varones y mujeres.

4.1.1.2 SEGÚN ESTADIO PUBERAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO: PREPÚBERES/PÚBERES

Un 61,8% del total de muestra y 55,6% de los pacientes que alcanzaron talla adulta eran prepúberes al inicio del tratamiento con rhGH. A continuación se muestran las características auxológicas y ganancia de talla adulta en función del estadio puberal al inicio del tratamiento.

	PREPÚBERES/PÚBERES al inicio del tratamiento								Sig. (bilat)
	Prepúberes				Púberes				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	63	8,72	2,49	8,81	52	11,61	1,53	11,64	<0,001
Talla_iniciotto_sds	63	-2,79	0,70	-2,65	52	-2,14	0,80	-2,21	<0,001
Talla_genética_sds	63	-1,37	0,75	-1,34	51	-1,44	0,79	-1,41	0,627
Diferencia con talla genética_inicio_tto	63	-1,42	0,89	-1,32	51	-0,70	0,99	-0,77	<0,001
EdadC_adulta	64	15,86	1,31	15,51	51	16,03	1,37	16,07	0,533
Talla_adulta_sds	64	-1,60	0,77	-1,48	51	-1,82	0,67	-1,77	0,123
Peso_adulta_sds	64	-0,99	0,76	-1,00	51	-0,85	0,81	-0,85	0,446
IMC_adulto_sds	63	-0,42	0,89	-0,50	51	-0,10	1,05	-0,16	0,123
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	64	1,17	0,66	1,19	51	0,33	0,77	0,37	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	21	0,67	0,63	0,65	29	0,72	0,73	0,80	0,948
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	64	-0,23	0,88	-0,17	50	-0,34	0,91	-0,43	0,512
Dosis M de GH	62	0,030	0,010	0,027	43	0,030	0,007	0,029	0,327
Duración tto medido en años	62	5,87	2,12	6,00	52	3,10	1,35	3,00	<0,001

Tabla 6: descriptivo y comparativa de características de la muestra en función del estadio puberal al inicio del tratamiento.

En la comparación de medias realizada se observa que la edad cronológica es significativamente menor en el grupo de prepúberes ($p < 0,001$). La diferencia con la talla genética al inicio del tratamiento es mayor en los prepúberes ($p < 0,001$) y la talla al inicio del tratamiento es superior en el grupo de púberes ($p < 0,001$). La media de ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS observada en el grupo de prepúberes al inicio del tratamiento es superior a la observada en el grupo de púberes (prepúberes $1,17 \pm 0,66$, púberes $0,33 \pm 0,77$, $p < 0,001$). La duración del tratamiento en el grupo de prepúberes es mayor al grupo de púberes ($p < 0,001$).

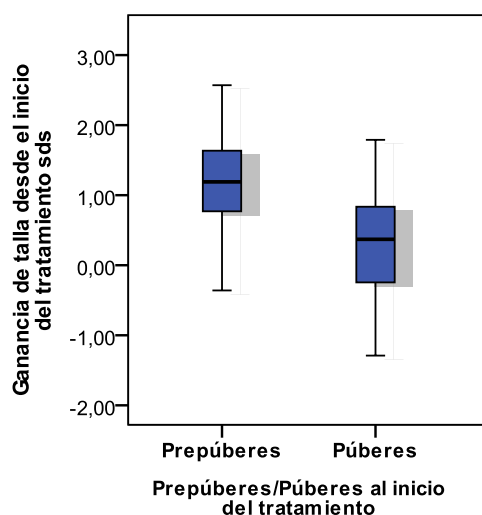


Figura 4: gráfico de cajas de ganancia de talla adulta SDS según estadio puberal al inicio del tratamiento.

4.1.1.3 SEGÚN DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PREPUBERTAD

El 40% del total de pacientes prepúberes al inicio del tratamiento presentan una duración del tratamiento en prepubertad ≥ 2 años. Dentro de los prepúberes seguidos hasta talla adulta, el 62,9% habían recibido tratamiento durante ≥ 2 años en prepubertad. A continuación se muestran las características auxológicas y ganancia de talla adulta en función de la duración del tratamiento previo al inicio de la pubertad.

	Años de tratamiento en prepubertad								Sig. (bilat)
	< 2 años				≥ 2 años				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	22	11,05	,92	11,43	39	7,26	1,97	7,11	<0,001
Talla_iniciotto_sds	22	-2,53	,49	-2,53	39	-2,98	0,71	-2,80	0,011
Talla_genética_sds	22	-1,42	0,69	-1,28	39	-1,38	0,77	-1,41	0,841
Diferencia con talla genética_inicio_tto	22	-1,12	,76	-1,21	39	-1,60	,94	-1,43	0,043
EdadC_adulta	22	15,99	1,02	15,92	39	15,79	1,50	15,31	0,538
Talla_adulta_sds	22	-1,55	0,71	-1,47	39	-1,69	0,80	-1,48	0,503
Peso_adulta_sds	22	-0,99	0,68	-0,87	39	-0,99	0,82	-1,03	0,996
IMC_adulto_sds	22	-0,35	0,88	-0,41	38	-0,44	0,93	-0,62	0,716
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	22	0,99	0,62	1,04	39	1,29	0,64	1,33	0,075
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	12	0,68	0,55	0,72	6	0,64	0,67	0,83	0,880
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	22	-0,13	0,74	-0,02	39	-0,31	0,96	-0,31	0,452
Dosis M de GH	21	0,027	0,003	0,026	39	0,032	0,011	0,028	0,314
Duración tto medido en años	22	3,91	0,81	4,00	38	7,16	1,60	7,00	<0,001

Tabla 7: descriptivo y comparativa de características de la muestra en función del tiempo en prepubertad durante el tratamiento.

La comparación de medias de las anteriores variables indica que la edad al inicio del tratamiento y la talla al inicio del tratamiento SDS es superior en el grupo de pacientes en tratamiento en la prepubertad menor a dos años ($p < 0,001$ y $p = 0,011$ respectivamente). La diferencia con la talla genética al inicio del tratamiento es mayor en los prepúberes durante ≥ 2 años en tratamiento ($p = 0,043$). La duración total del tratamiento es también mayor en el grupo que recibió tratamiento durante ≥ 2 años de prepubertad ($p < 0,001$).

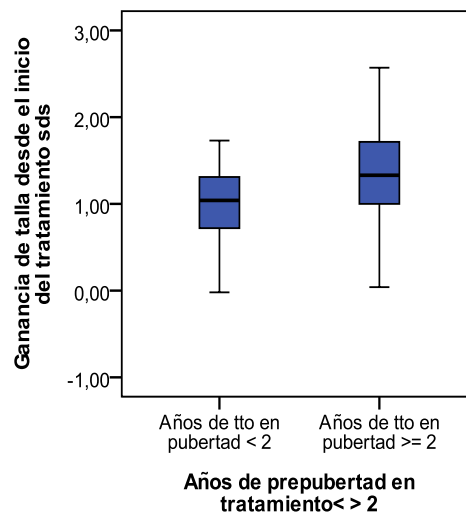


Figura 5: gráfico de cajas de ganancia de talla adulta SDS según años de prepubertad en tratamiento.

4.1.1.4 SEGÚN DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

	DÉFICIT/NO DÉFICIT DE GH								Sig. (bilat)
	Déficit				No déficit				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	57	10,12	2,72	10,84	58	9,93	2,40	10,39	0,692
Talla_iniciotto_sds	57	-2,55	0,85	-2,50	58	-2,44	0,77	-2,50	0,847
Talla_genética_sds	57	-1,39	0,79	-1,43	57	-1,42	0,75	-1,26	0,844
Diferencia con talla genética_inicio_tto	57	-1,16	1,03	-1,19	57	-1,03	0,97	-1,06	0,476
EdadC_adulta	57	16,02	1,42	15,37	58	15,85	1,25	15,68	0,497
Talla_adulta_sds	57	-1,72	0,75	-1,55	58	-1,67	0,72	-1,58	0,710
Peso_adulta_sds	57	-0,88	0,80	-1,01	58	-0,98	0,77	-0,90	0,462
IMC_adulto_sds	57	-0,26	0,99	-0,45	57	-0,30	0,96	-0,37	0,844
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	57	0,83	0,84	0,88	58	0,77	0,81	0,82	0,697
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	21	0,61	0,69	0,56	29	0,76	0,68	0,82	0,461
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	57	-0,33	0,95	-0,37	57	-0,22	0,84	-0,28	0,512
Dosis M de GH	51	0,027	0,004	0,026	54	0,033	0,010	0,029	0,003
Duración tto medido en años	56	4,52	2,28	4,00	57	4,72	2,29	4,00	0,783

Tabla 8: descriptivo y comparativa en función de la secreción de GH.

En esta tabla se muestran las características auxológicas y ganancia de talla adulta en función de presentar o no déficit de GH (definido déficit como GH < 10 ng/mL en 2 test de estímulo diferentes). Se observa que la dosis media de rhGH empleada los dos primeros años de tratamiento en el grupo de no deficitarios es de 0,033 mg/kg/día, superior al grupo de deficitarios, en el que la dosis es de 0,028 mg/kg/día (p=0,003).

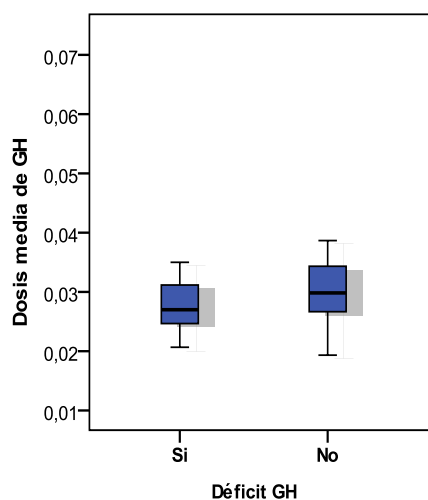


Figura 6: gráfico de cajas de dosis de rhGH según déficit de GH.

4.1.1.5 SEGÚN ANTECEDENTE DE TALLA BAJA FAMILIAR

Un 58% de la muestra que alcanza talla adulta presenta antecedente de talla baja familiar.

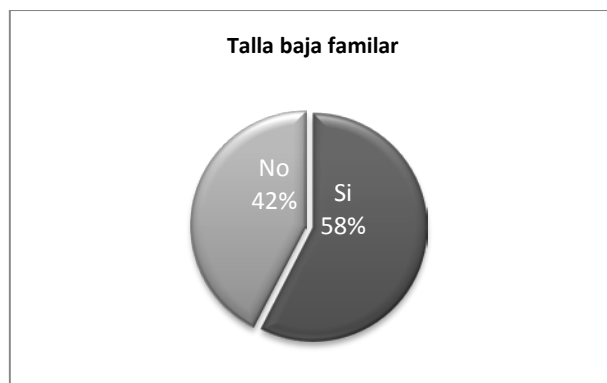


Figura 7: gráfico ilustrativo de distribución de la muestra según talla baja familiar.

	TALLA BAJA FAMILIAR								Sig. (bilat)
	SÍ				NO				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	67	10,06	2,70	10,99	48	9,97	2,35	10,49	0,845
Talla_iniciotto_sds	67	-2,62	0,78	-2,58	48	-2,33	0,83	-2,41	0,084
Talla_genética_sds	67	-1,85	0,06	-1,88	47	-0,76	0,52	-0,78	<0,001
Diferencia con talla genética_inicio_tto	67	-0,76	0,95	-0,75	47	-1,57	0,88	-1,47	<0,001
EdadC_adulta	67	16,06	1,35	15,70	48	15,77	1,30	1,30	0,248
Talla_adulta_sds	67	-1,80	0,67	-1,76	48	-1,55	0,79	0,79	0,075
Peso_adulta_sds	67	-0,91	0,85	-0,95	48	-0,96	0,68	0,68	0,724
IMC_adulto_sds	67	-0,24	1,02	-0,45	47	-0,33	0,92	0,92	0,610
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	67	0,81	0,80	0,80	48	0,78	0,87	0,87	0,818
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	29	0,75	0,74	0,82	21	0,63	0,60	0,60	0,569
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	67	0,05	0,80	0,08	47	-0,75	0,80	0,80	<0,001
Dosis M de GH	61	0,031	0,010	0,028	44	0,029	0,005	0,028	0,868
Duración tto medido en años	66	4,59	2,42	4,00	47	4,66	2,09	4,00	0,611

Tabla 9: descriptivo y comparativa en función del antecedente de talla baja familiar.

En esta tabla se muestran las características auxológicas y de ganancia de talla adulta según los pacientes presentan o no el antecedente de talla baja familiar. En la comparación de medias, se observa que la talla genética SDS es superior en el grupo

que no presenta talla baja familiar ($p < 0,001$). La diferencia con la talla genética al inicio del tratamiento es mayor en los pacientes con antecedente de talla baja familiar ($P < 0,001$). La media de ganancia de talla respecto a talla genética SDS observada en el grupo con antecedente de talla baja familiar es superior ($p < 0,001$) al grupo sin antecedente de talla baja familiar.

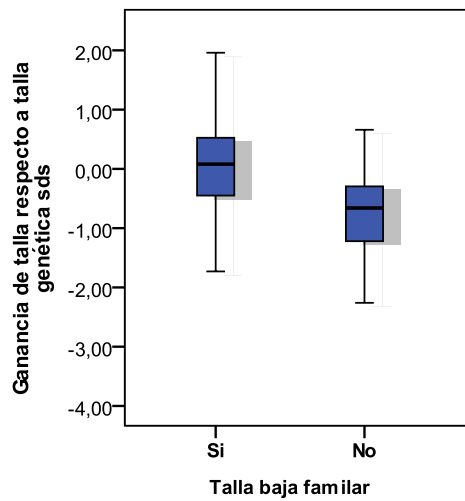


Figura 8: gráfico de cajas de ganancia de talla respecto a talla genética SDS según antecedente de talla baja familiar.

4.1.1.6 SEGÚN TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE GnRH

	aGnRH								Sig. (bilat)
	SÍ				NO				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	35	9,93	2,73	10,69	80	10,06	2,49	10,65	0,800
Talla_iniciotto_sds	35	-2,28	1,13	-2,12	80	-2,59	0,60	-2,56	0,136
Talla_genética_sds	34	-1,39	0,75	-1,36	80	-1,41	0,78	-1,38	0,879
Diferencia con talla genética_inicio_tto	34	-0,90	1,22	-0,89	80	-1,18	0,89	-1,21	0,174
EdadC_adulta	35	15,97	1,33	15,86	80	15,92	1,34	15,56	0,877
Talla_adulta_sds	35	-1,85	0,89	-1,65	80	-1,63	0,65	-1,55	0,212
Peso_adulta_sds	35	-0,87	0,80	-0,84	80	-0,96	0,77	-0,98	0,597
IMC_adulto_sds	35	-0,15	1,13	-0,45	79	-0,33	0,90	-0,40	0,360
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	35	0,44	0,98	0,32	80	0,96	0,70	1,06	0,007
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	19	0,91	0,72	0,83	31	0,57	0,63	0,56	0,089
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	34	-0,41	1,14	-0,60	80	-0,22	0,76	-0,25	0,377
Dosis M de GH	31	0,028	0,005	0,028	74	0,031	0,010	0,028	0,245
Duración tto medido en años	33	4,48	2,40	4,00	80	4,68	2,24	4,00	0,563

Tabla 10: descriptivo y comparativa en función de tratamiento con aGnRH.

La anterior tabla muestra las características auxológicas y ganancia de talla adulta en función de haber sido tratados únicamente con rhGH o haber recibido tratamiento combinado con rhGH y análogos de gonadotropinas. Así pues, al comparar ambos grupos cabe destacar que la media de ganancia de talla SDS desde el inicio del tratamiento observada en el en el grupo tratado únicamente con rhGH es superior a la observada en el grupo de tratamiento combinado rhGH+aGnRH ($p=0,007$).

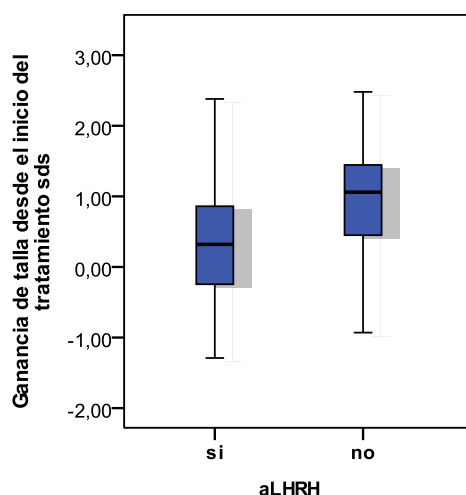


Figura 9: gráfico de cajas de ganancia de talla adulta SDS según tratamiento con aGnRH

4.1.2 DESCRIPTIVO A TALLA ADULTA EN TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH (EXCLUYENDO A LOS TRATADOS CON aGnRH)

	N	M	DT	Md
EC_inicio tto	80	10,06	2,49	10,65
Talla_iniciotto_sds	80	-2,59	0,60	-2,56
Talla_genética_sds	80	-1,41	0,78	-1,38
Diferencia con talla genética_inicio_tto	80	-1,18	0,89	-1,21
EdadC_adulta	80	15,92	1,34	15,56
Talla_adulta_sds	80	-1,63	0,65	-1,55
Peso_adulta_sds	80	-0,96	0,77	-0,98
IMC_adulto_sds	79	-0,33	0,90	-0,40
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	80	0,96	0,70	1,06
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	31	0,57	0,63	0,56
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	80	-0,22	0,76	-0,25
Duración tto medido en años	80	4,68	2,24	4,00
Dosis media GH primeros 2 años tto	74	0,031	0,010	0,028

Tabla 11: descriptivo a talla adulta en el grupo tratado únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra las características auxológicas y de ganancia de talla adulta en el grupo tratado únicamente con rhGH. Se observa una talla adulta de $-1,63 \pm 0,65$ SDS con ganancia de talla adulta de $0,96 \pm 0,7$ SDS, $-0,22 \pm 0,76$ SDS respecto a la talla

genética, por encima de la diferencia con talla genética hallada al inicio del tratamiento de $-1,18 \pm 0,89$ SDS.

4.1.2.1 SEGÚN SEXO

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_inicio tto	23	10,86	2,58	11,58	57	9,74	2,40	10,41	0,068
Talla_iniciotto_sds	23	-2,69	0,56	-2,67	57	-2,55	0,62	-2,55	0,373
Talla_genética_sds	23	-1,52	0,66	-1,80	57	-1,37	0,82	-1,34	0,434
Diferencia con talla genética_inicio_tto	23	-1,17	0,79	-1,06	57	-1,19	0,93	-1,28	0,936
EdadC_adulta	23	17,16	1,11	17,21	57	15,42	1,08	15,12	<0,001
Talla_adulta_sds	23	-1,78	0,68	-1,70	57	-1,58	0,63	-1,50	0,209
Peso_adulta_sds	23	-1,08	0,91	-1,09	57	-0,91	0,72	-0,85	0,377
IMC_adulto_sds	23	-0,41	0,69	-0,45	56	-0,30	0,98	-0,35	0,310
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	23	0,91	0,70	1,17	57	0,98	0,70	1,06	0,694
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	13	0,27	0,58	0,41	18	0,79	0,59	0,84	0,022
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	23	-0,26	0,80	-0,15	57	-0,21	0,75	-0,25	0,791
Dosis M de GH	23	0,034	0,012	0,029	51	0,030	0,008	0,027	0,203
Duración tto medido en años	23	5,22	2,32	5,00	57	4,46	2,19	4,00	0,177

Tabla 12: descriptivo a talla adulta en el grupo tratado únicamente con rhGH según sexo.

En esta tabla se muestran los resultados en función del sexo en la muestra tratada únicamente con rhGH. Se observa que la edad cronológica en el momento de exploración adulta es superior en los varones ($p < 0,001$). La ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS es superior en las mujeres ($p = 0,022$).

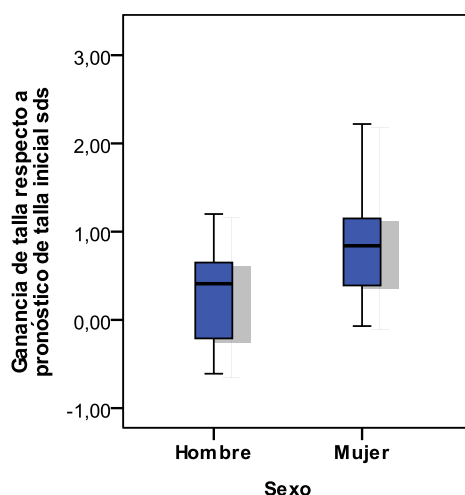


Figura 10: gráfico de cajas de ganancia de talla respecto a pronóstico inicial SDS según sexo en tratados únicamente con rhGH.

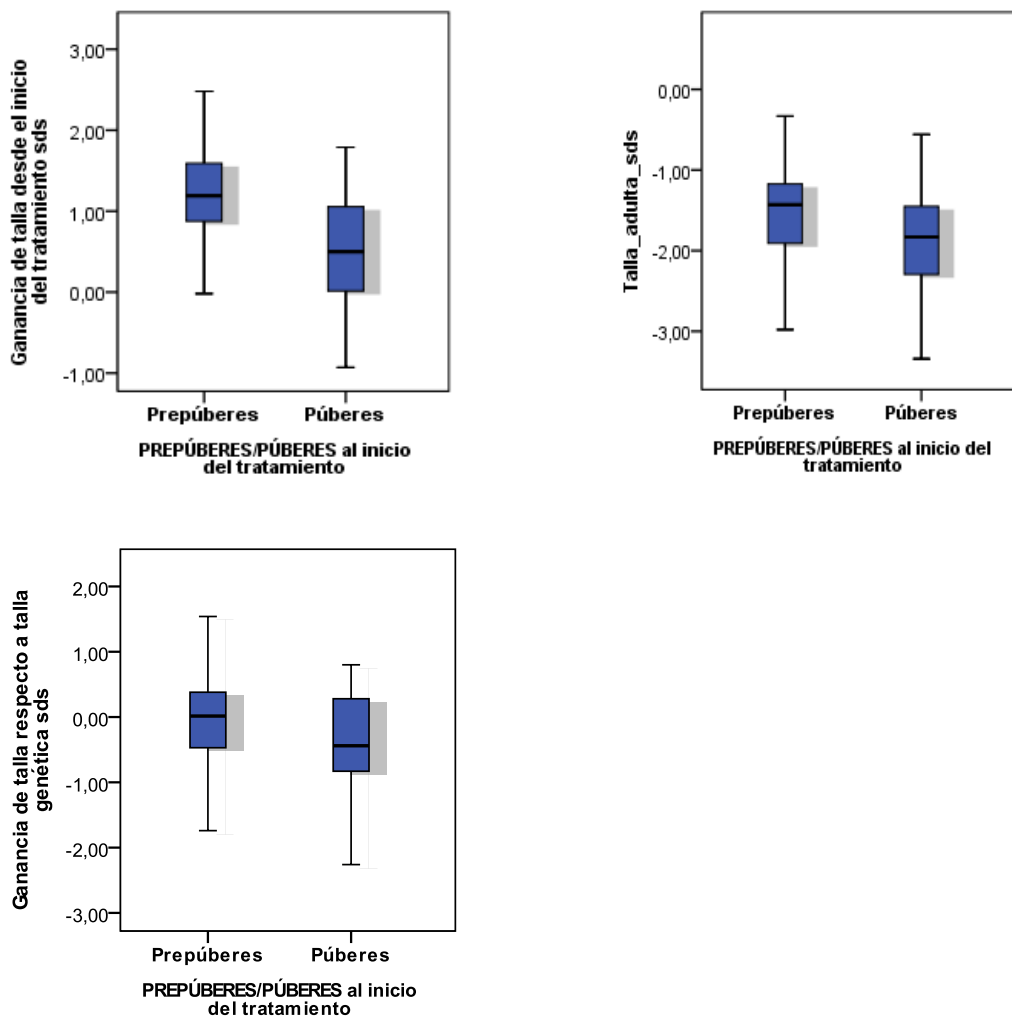
4.1.2.2 SEGÚN ESTADIO PUBERAL: PREPÚBERES/PÚBERES

Un 65% de los pacientes que recibieron únicamente tratamiento con rhGH y alcanzaron talla adulta eran prepúberes al inicio del tratamiento.

	PREPÚBERES/PÚBERES al inicio del tratamiento								Sig. (bilat)
	Prepúberes				Púberes				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_inicio tto	52	9,03	2,36	9,95	28	11,99	1,27	11,75	<0,001
Talla_iniciotto_sds	52	-2,68	0,52	-2,58	28	-2,43	0,72	-2,38	0,076
Talla_genética_sds	52	-1,39	0,75	-1,32	28	-1,44	0,84	-1,49	0,775
Diferencia con talla genética_inicio_tto	52	-1,29	0,81	-1,26	28	-0,98	1,00	-1,16	0,147
EdadC_adulta	52	15,81	1,29	15,36	28	16,14	1,43	16,06	0,301
Talla_adulta_sds	52	-1,49	0,61	-1,43	28	-1,90	0,64	-1,83	0,006
Peso_adulta_sds	52	-0,98	0,77	-0,98	28	-0,90	0,79	-0,95	0,658
IMC_adulto_sds	51	-0,47	0,83	-0,50	28	-0,09	0,98	-0,22	0,079
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	52	1,19	0,58	1,19	28	0,53	0,69	0,50	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	18	0,67	0,57	0,72	13	0,44	0,71	0,09	0,320
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	52	-0,10	0,72	0,02	28	-0,46	0,80	-0,44	0,044
Dosis M de GH	51	0,031	0,010	0,027	23	0,031	0,008	0,029	0,830
Duración tto medido en años	52	5,67	2,04	5,50	28	2,82	1,16	3,00	<0,001

Tabla 13: descriptivo y comparativa de características de la muestra en función de estadio puberal al inicio del tratamiento en tratados únicamente con rhGH.

En la anterior tabla se muestran los resultados a edad adulta en función del estadio puberal al inicio del tratamiento en la muestra tratada únicamente con rhGH. En la comparación de medias se observa que la edad cronológica al inicio del tratamiento es significativamente menor en los prepúberes ($p < 0,001$). La talla adulta SDS alcanzada en los prepúberes es significativamente mayor ($p = 0,006$) respecto a los púberes. La ganancia de talla adulta SDS y respecto a talla genética SDS es significativamente mayor en los prepúberes ($p < 0,001$ y $p = 0,044$ respectivamente). La duración del tratamiento con rhGH es mayor en los prepúberes al inicio del tratamiento ($p < 0,001$).



Figuras 11,12 Y 13: gráficos de cajas de ganancia de talla desde el inicio SDS, ganancia de talla respecto a talla genética SDS y talla adulta SDS según estadio puberal al inicio del tratamiento en tratados únicamente con rhGH.

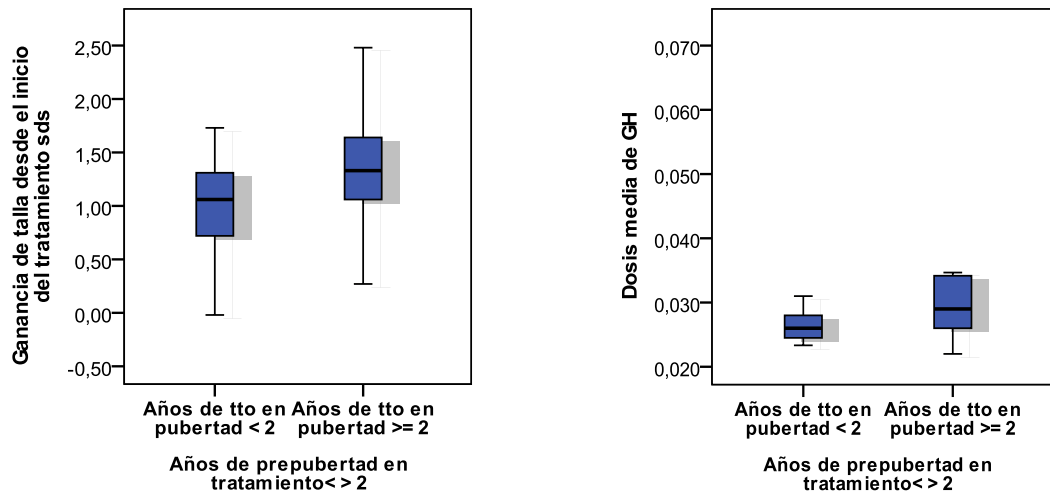
4.1.2.3 SEGÚN DURACIÓN DE TRATAMIENTO EN PREPUBERTAD

Dentro de los prepúberes seguidos hasta talla adulta y tratados únicamente con rhGH, el 58,4% habían recibido tratamiento durante ≥ 2 años en prepubertad.

	Años de tratamiento en prepubertad								Sig. (bilat)
	< 2 años				≥ 2 años				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_inicio tto	21	11,15	0,80	11,54	31	7,58	1,94	7,14	<0,001
Talla_iniciotto_sds	21	-2,52	0,50	-2,50	31	-2,79	0,51	-2,65	0,064
Talla_genética_sds	21	-1,43	0,70	-1,34	31	-1,37	0,79	-1,30	0,796
Diferencia con talla genética_inicio tto	21	-1,09	0,77	-1,18	31	-1,42	0,82	-1,32	0,158
EdadC_adulta	21	16,02	1,04	15,99	31	15,67	1,44	15,15	0,347
Talla_adulta_sds	21	-1,53	0,72	-1,43	31	-1,47	0,53	-1,43	0,733
Peso_adulta_sds	21	-0,96	0,68	-0,85	31	-1,00	0,84	-1,03	0,849
IMC_adulto_sds	21	-0,31	0,88	-0,37	30	-0,57	0,79	-0,62	0,279
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	21	0,99	0,63	1,06	31	1,32	0,51	1,33	0,044
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	12	0,68	0,55	0,72	6	0,64	0,67	0,83	0,880
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	21	-0,10	0,74	0,01	31	-0,10	0,72	0,02	0,985
Dosis M de GH	20	0,027	0,003	0,026	31	0,034	0,012	0,029	0,003
Duración tto medido en años	21	3,81	0,68	4,00	31	6,94	1,63	7,00	<0,001

Tabla 14: descriptivo y comparativa características de la muestra en función de tiempo en prepubertad durante el tratamiento en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestran los resultados en función del tiempo en tratamiento en prepubertad en la muestra tratada únicamente con rhGH. Al comparar los tratados durante ≥ 2 años frente a los tratados < 2 años durante su prepubertad se observa que la edad al inicio del tratamiento es superior en el grupo de pacientes en tratamiento en la prepubertad menor a dos años ($p < 0,001$). La ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS y la dosis media de rhGH empleada los dos primeros años es mayor en los tratados con rhGH durante ≥ 2 años en prepubertad ($p = 0,044$ y $p = 0,003$ respectivamente). La duración total del tratamiento es también mayor en el grupo que recibió tratamiento durante ≥ 2 años de prepubertad ($p < 0,001$).



Figuras 14 y 15: gráficos de cajas de ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS y dosis media de rhGH según años de tratamiento en prepubertad en tratados únicamente con rhGH.

4.1.2.4 SEGÚN DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

	DÉFICIT DE GH								Sig. (bilat)
	SI				NO				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_inicio tto	41	10,17	2,48	10,81	39	9,95	2,53	10,31	0,684
Talla_iniciotto_sds	41	-2,57	0,60	-2,55	39	-2,62	0,61	-2,57	0,722
Talla_genética_sds	41	-1,42	0,83	-1,41	39	-1,40	0,72	-1,30	0,943
Diferencia con talla genética_inicio_tto	41	-1,15	0,99	-1,28	39	-1,21	0,78	-1,16	0,762
EdadC_adulta	41	15,83	1,36	15,34	39	16,02	1,33	15,85	0,527
Talla_adulta_sds	41	-1,69	0,65	-1,64	39	-1,58	0,65	-1,50	0,449
Peso_adulta_sds	41	-0,93	0,88	-1,09	39	-0,99	0,66	-0,89	0,740
IMC_adulto_sds	41	-0,36	0,99	-0,50	38	-0,31	0,79	-0,32	0,822
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	41	0,88	0,67	0,97	39	1,04	0,72	1,18	0,310
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	12	0,38	0,57	0,53	19	0,69	0,65	0,65	0,175
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	41	-0,27	0,81	-0,35	39	-0,17	0,72	-0,15	0,570
Dosis M de GH	37	0,028	0,004	0,027	37	0,034	0,012	0,029	0,013
Duración tto medido en años	41	4,51	2,12	4,00	39	4,85	2,37	4,00	0,623

Tabla 15: descriptivo y comparativa de características de la muestra según déficit de GH en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra los resultados a talla adulta en función del hallazgo de déficit de GH en el paciente. Se objetiva que la dosis media de rhGH es superior en el grupo sin déficit de GH ($P=0,013$) respecto a los deficitarios.

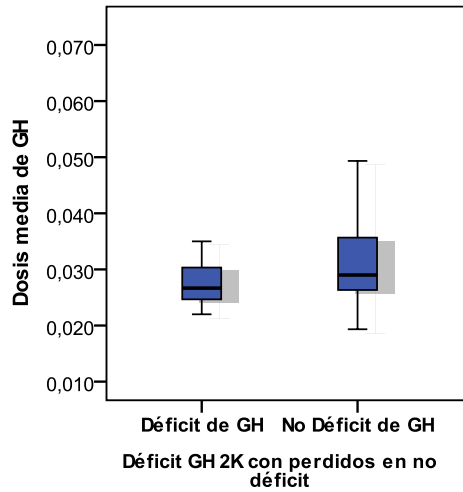


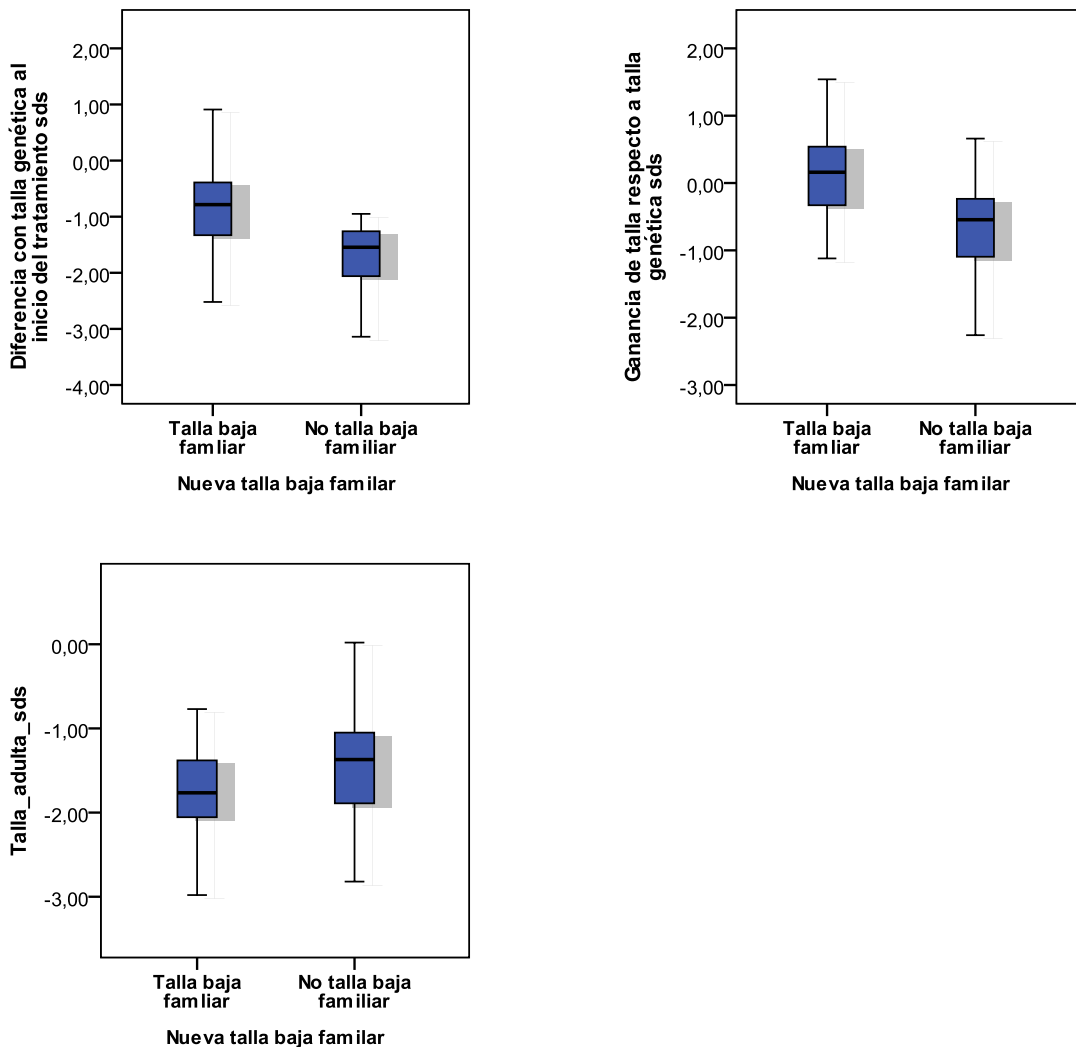
Figura 16: gráfico de cajas de dosis media de rhGH según déficit de GH en tratados únicamente con rhGH.

4.1.2.5 SEGÚN ANTECEDENTE DE TALLA BAJA FAMILIAR

	TALLA BAJA FAMILIAR								Sig. (bilat)
	SI				NO				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_inicio tto	44	10,10	2,79	10,79	36	10,02	2,10	10,49	0,899
Talla_iniciotto_sds	44	-2,70	0,60	-2,63	36	-2,46	0,59	-2,45	0,082
Talla_genética_sds	44	-1,91	0,57	-1,90	36	-0,80	0,51	-0,84	<0,001
Diferencia con talla genética_inicio tto	44	-0,78	0,85	-0,79	36	-1,66	0,67	-1,55	<0,001
EdadC_adulta	44	16,07	1,44	15,44	36	15,75	1,21	15,70	0,288
Talla_adulta_sds	44	-1,81	0,56	-1,77	36	-1,42	0,69	-1,37	0,006
Peso_adulta_sds	44	-0,89	0,86	-0,94	36	-1,04	0,66	-1,01	0,373
IMC_adulto_sds	44	-0,21	0,93	-0,31	35	-0,49	0,84	-0,50	0,161
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	44	0,89	0,70	1,08	36	1,04	0,69	1,04	0,321
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	16	0,39	0,60	0,51	15	0,76	0,62	0,79	0,106
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	44	0,10	0,66	0,16	36	-0,62	0,70	-0,55	<0,001
Dosis M de GH	40	0,033	0,012	0,028	34	0,029	0,005	0,028	0,587
Duración tto medido en años	44	4,70	2,52	4,00	36	4,64	1,87	4,00	0,724

Tabla 16: descriptivo y comparativa de características de la muestra según el antecedente de talla baja familiar en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra las características auxológicas y de ganancia de talla adulta en el grupo tratado únicamente con rhGH según presenten el antecedente de talla baja familiar. En la comparación de medias entre ambos grupos cabe resaltar que la talla genética SDS es superior en el grupo sin talla baja familiar ($p < 0,001$). La diferencia con talla genética al inicio del tratamiento es superior en el grupo de talla baja familiar ($p < 0,001$). La talla adulta SDS es superior en el grupo de no talla baja familiar ($p = 0,006$) y la ganancia de talla respecto a talla genética SDS es superior en el grupo con antecedente de talla baja familiar ($p < 0,001$).



Figuras 17,18 y 19: gráficos de cajas de diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS, ganancia de talla respecto a talla genética SDS y talla adulta SDS según antecedente de talla baja familiar en tratados únicamente con rhGH.

4.2 OBJETIVO SECUNDARIO 1

CONOCER LOS ANTECEDENTES PERINATALES, FAMILIARES Y LA AUXOLOGÍA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA A LARGO PLAZO.

4.2.1 DESCRIPTIVO

4.2.1.1 ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES

	N	M	DT	Md
Talla_padre_sds	136	-0,96	1,01	-0,97
Talla_madre_sds	138	-1,10	1,21	-1,07
Talla_genética_sds	135	-1,33	0,77	-1,27
EG	138	38,16	2,78	39,00
PesoRN_sds	139	-2,05	0,92	-2,04
LongitudRN_sds	131	-2,62	0,91	-2,30
PC_sds	41	-1,29	1,26	-1,31
IMC_RN_sds	48	-1,28	1,57	-1,18
Apgar_1	97	8,55	1,28	9,00
Apgar_5	97	9,81	0,67	10,00

Tabla 17: descriptivo de antecedentes familiares y perinatales.

Aquí se muestran los antecedentes familiares y perinatales del grupo total. Se observa que la talla genética media es de $-1,33 \pm 0,77$ SDS, el peso al nacimiento es de $-2,05 \pm 0,92$ SDS y la longitud de $-2,62 \pm 0,91$ SDS. Además de lo presentado en la tabla, cabe añadir que de los 72 pacientes en los que se recogió la variable gestación múltiple, 5 presentaban antecedente de generalidad (6,9%) frente al 93,1% de gestaciones únicas.

4.2.1.2 AÑO PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO

El 67,6% de los pacientes eran mujeres frente al 32,4% de varones el año previo al inicio del tratamiento. A continuación se muestran la auxología y el pronóstico de crecimiento el año previo a comenzar el tratamiento.

	N	M	DT	Md
EC_1antes	118	8,18	3,13	8,86
Peso_1antes_sds	118	-1,71	0,82	-1,74
Talla_1antes_sds	118	-2,65	0,82	-2,65
IMC_1antes_sds	118	-0,72	0,98	-0,77
PC_1antes_sds	62	-2,30	0,83	-2,33

Tabla 18: descriptivo de exploración el año previo al inicio del tratamiento con rhGH.

4.2.1.3 INICIO DEL TRATAMIENTO

	N	M	DT	Md
EdadC_iniciotto	139	9,24	3,01	10,14
Peso_iniciotto_sds	139	-1,62	0,89	-1,70
Talla_iniciotto_sds	139	-2,61	0,84	-2,58
IMC_iniciotto_sds	139	-0,65	0,97	-0,68
Diferencia con talla genética_inicio_tto	135	-1,27	1,08	-1,27
Diferencia con talla padre	136	-1,65	1,33	-1,49
Diferencia con talla madre	138	-1,51	1,43	-1,54
VCpretto_sds	139	-0,73	1,76	-0,99
Peri Craneal_Iniciotto_sds	52	-2,33	0,72	-2,32
Dosis_GH_inicial	139	0,031	0,009	0,029

Tabla 19: descriptivo de exploración al inicio del tratamiento con rhGH.

Estadio Puberal al inicio del tratamiento		
Tanner	Frecuencia	Porcentaje
1	86	61,90
2	35	25,20
3	15	10,80
4	3	2,20
Total	139	100

Tabla 20: descriptivo estadio puberal al inicio del tratamiento con rhGH.

En las anteriores tablas se muestran las características del grupo total al inicio del tratamiento. Así pues, se observa que parten de una VC el año previo de $-0,73 \pm 1,76$ SDS, talla de $-2,61 \pm 0,84$ SDS, a $-1,27 \pm 1,08$ SDS de su talla genética. La dosis inicial es de $0,031 \pm 0,009$ mg/kg/día. El 61,9% de los pacientes se encuentran en estadio Tanner 1.

4.2.1.4 SEGÚN SEXO

4.2.1.4.1 Antecedentes familiares y perinatales

	Sexo								Sig (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
Talla_padre_sds	44	-1,00	1,20	-0,97	92	-1	0,94	-0,97	0,983
Talla_madre_sds	45	-1,30	1,00	-1,24	93	-1	1,28	-0,94	0,205
Talla_genética_sds	43	-1,30	0,80	-1,24	92	-1,40	0,78	-1,32	0,471
EG	45	38	2,70	38	93	38,30	2,82	39	0,368
PesoRN_sds	45	-2,20	1,10	-2,1	94	-2	0,79	-2,04	0,144
LongitudRN_sds	42	-2,80	1,10	-2,37	89	-2,50	0,77	-2,30	0,746
PC_sds	11	-1,60	1,10	-1,36	30	-1,20	1,31	-1,29	0,381
Apgar_1	29	8,50	1,40	9	68	8,60	1,25	9	0,763
Apgar_5	29	9,80	0,60	10	68	9,80	0,70	10	0,852

Tabla 21: descriptivo de antecedentes familiares y perinatales en función del sexo.

	Varones		Mujeres	
	Parto			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Eutócico	19	67,90	36	80
Instrumental	1	3,60	0	0
Cesárea	8	28,60	9	20
Total	28	100	45	100
Gestación múltiple				
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No	25	96,20	42	91,30
Sí	1	3,80	4	8,70
Total	26	100	46	100

Tabla 22: descriptivo de antecedentes obstétricos en función del sexo.

Las anteriores tablas muestran los antecedentes familiares y perinatales en función del sexo. En la comparación de medias no se encuentran diferencias significativas entre varones y mujeres.

4.2.1.4.2 Año previo al inicio del tratamiento

	Sexo								Sig (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_1antes	41	7,80	3,80	9,20	77	8,40	2,72	8,78	0,361
Peso_1antes_sds	41	-2,00	0,80	-1,85	77	-1,60	0,78	-1,57	0,006
Talla_1antes_sds	41	-2,80	0,80	-2,74	77	-2,60	0,82	-2,52	0,107
IMC_1antes_sds	41	-0,70	1,10	-0,70	77	-0,70	0,93	-0,79	0,745
PC_1antes_sds	15	-1,70	0,60	-1,65	47	-2,50	0,81	-2,61	0,001

Tabla 23: descriptivo del año previo al inicio del tratamiento con rhGH en función del sexo.

En la anterior tabla se muestra la exploración el año previo al inicio del tratamiento en función del sexo. Al comparar varones y mujeres se observa que el peso el año previo es mayor en las mujeres ($p=0,006$) y el pronóstico de crecimiento el año previo es mayor en los varones ($p=0,001$).

4.2.1.4.3 Inicio del tratamiento

	Sexo								Sig (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_iniciotto	45	8,80	3,70	10	94	9,50	2,60	10,20	0,409
Peso_iniciotto_sds	45	-2,00	0,90	-1,93	94	-1,40	0,82	-1,61	0,001
Talla_iniciotto_sds	45	-2,80	0,90	-2,69	94	-2,50	0,82	-2,56	0,132
IMC_iniciotto_sds	45	-0,70	0,90	-0,68	94	-0,60	0,98	-0,71	0,665
Diferencia con talla genética_inicio_tto	43	-1,52	1,05	43	92	-1,15	1,08	-1,23	0,839
Diferencia con talla padre	44	-1,81	1,47	44	92	-1,58	1,26	-1,58	0,183
Diferencia con talla madre	45	-1,49	1,21	45	93	-1,52	1,53	-1,59	0,060
VCpretto_sds	45	-0,90	1,40	-1,03	94	-0,60	1,91	-0,98	0,358
EO_Iniciotto	21	9,90	3,10	11,50	37	10,30	2,55	11	0,606
PC_Iniciotto_sds	19	-2,00	0,70	-2,13	33	-2,50	0,65	-2,41	0,005
Dosis_GH_inicial	45	0,032	0,010	0,030	94	0,030	0,008	0,028	<0,001

Tabla 24: descriptivo al inicio del tratamiento con rhGH en función del sexo.

	Varones		Mujeres
	Tanner	%(n)	%(n)
Pubarquia inicio tratamiento	1	85,3(29)	71,2(52)
	2	8,8(3)	20,5(15)
	3	5,9(2)	5,5(4)
	4	0(0)	2,7(2)
	Total	100(34)	100(73)
Estadio puberal Inicio del tratamiento	1	77,8(35)	54,3(51)
	2	17,8(8)	28,7(27)
	3	2,2(1)	14,9(14)
	4	2,2(1)	2,1(2)
	Total	100(45)	100(94)

Tabla 25: descriptivo del estadio puberal al inicio del tratamiento con rhGH en función del sexo.

Las anteriores tablas muestran los datos al inicio del tratamiento en función del sexo. Al realizar la comparación entre varones y mujeres cabe destacar que el peso medio al inicio del tratamiento SDS es inferior en el grupo de varones ($p=0,001$). El pronóstico de crecimiento al inicio del tratamiento SDS es superior en los varones ($p=0,005$). El estadio puberal al inicio del tratamiento es mayor en las mujeres ($p=0,006$). La dosis de rhGH establecida inicialmente es mayor en el grupo de varones (0,032 frente a 0,030 mg/kg/día en las mujeres, $p<0,001$). No se observaron diferencias según sexo en el resto de variables analizadas al inicio del tratamiento.

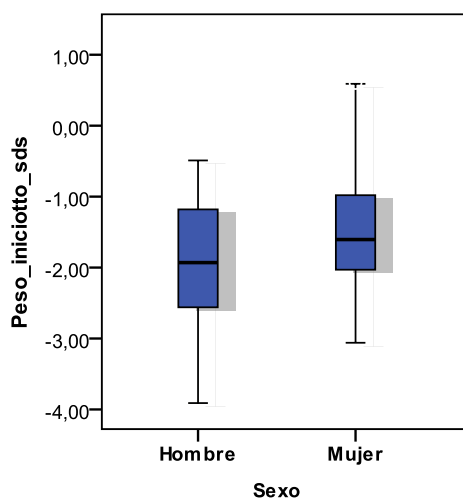


Figura 20: gráfico de cajas de peso al inicio del tratamiento SDS según sexo.

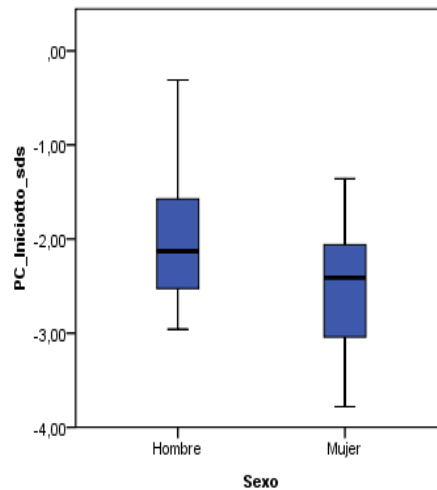


Figura 21: Gráfico de cajas de PC al inicio del tratamiento SDS según sexo.

4.2.2 ESTUDIO DE CORRELACIÓN

4.2.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE: TALLA ADULTA SDS

	Talla_adulta_sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_padre_sds	113	0,09	0,346
Talla_madre_sds	114	0,25	0,007
Talla_genética_sds	114	0,28	0,002
PesoRN_sds	115	-0,09	0,323
Peso_iniciotto_sds	115	-0,08	0,419
Talla_iniciotto_sds	115	0,43	<0,001
IMC_iniciotto_sds	115	-0,30	0,001
Diferencia con talla genética_inicio_tto	114	0,15	0,111
Diferencia con talla padre	113	0,24	0,011
Diferencia con talla madre	114	0,04	0,641
VCpretto_sds	115	0,06	0,317
EO_Iniciotto	55	-0,18	0,181
PC_Iniciotto_sds	50	0,49	<0,001
EG	114	0,08	0,414
LongitudRN_sds	108	0,04	0,671
EdadC_iniciotto	115	-0,12	0,190
EstadioPuberal_iniciotto	115	-0,22	0,019

Tabla 26: estudio de correlación de características basales y talla adulta SDS.

La anterior tabla muestra los resultados del estudio de correlación entre las características previas al inicio del tratamiento y la talla adulta SDS.

Se observa que la talla adulta SDS se correlaciona de manera directa y significativa con las variables:

- Talla materna SDS ($r=0,25$, $p=0,007$)
- Talla genética SDS ($r=0,28$, $p=0,002$)
- Diferencia con la talla del padre SDS al inicio del tratamiento ($r=0,24$, $p=0,011$).
- Talla al inicio del tratamiento SDS ($r=0,43$, $p<0,001$).
- Pronóstico de crecimiento al inicio del tratamiento SDS ($r=0,49$, $p<0,001$).

Por el contrario, la correlación es negativa entre talla adulta SDS y las variables:

- IMC SDS ($r=-0,30$, $p=0,001$).
- Estadio puberal al inicio del tratamiento ($\rho=-0,22$, $p=0,019$).

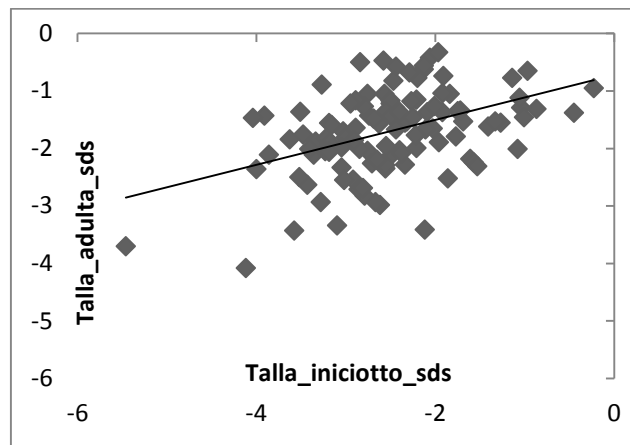


Figura 22: gráfico de dispersión talla al inicio de tratamiento y talla adulta SDS.

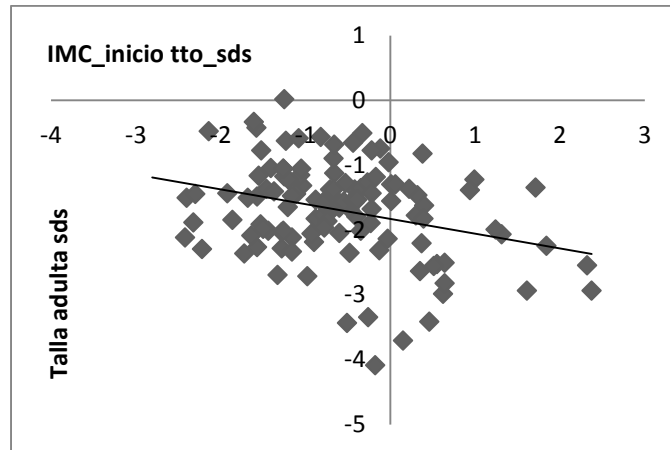


Figura 23: gráfico de dispersión IMC al inicio de tratamiento y talla adulta SDS.

4.2.2.2 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA ADULTA SDS

	Ganancia de talla adulta sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_padre_sds	113	0,04	0,661
Talla_madre_sds	114	0,08	0,428
Talla_genética_sds	114	0,06	0,560
PesoRN_sds	115	-0,05	0,634
Peso_iniciotto_sds	115	-0,58	<0,001
Talla_iniciotto_sds	115	-0,60	<0,001
IMC_iniciotto_sds	115	-0,42	<0,001
Diferencia con talla genética_inicio_tto	114	-0,53	<0,001
Diferencia con talla padre	113	-0,44	<0,001
Diferencia con talla madre	114	-0,44	<0,001
VCpretto_sds	115	-0,30	0,001
EO_Iniciotto	55	-0,49	<0,001
PC_Iniciotto_sds	50	0,25	0,075
EG	114	0,02	0,856
LongitudRN_sds	108	0,07	0,465
EdadC_iniciotto	115	-0,23	0,013
EstadioPuberal_iniciotto	115	-0,53	<0,001

Tabla 27: estudio de correlación de características basales y ganancia de talla adulta SDS.

La anterior tabla muestra los resultados del estudio de correlación entre las características previas al inicio del tratamiento y la ganancia de talla adulta SDS. En ella

cabe destacar que la ganancia de talla adulta SDS se correlaciona de manera indirecta y significativa con las variables:

- Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento ($r = -0,53$, $p < 0,001$).
- Diferencia con talla paterna al inicio del tratamiento ($r = -0,44$, $p < 0,001$).
- Diferencia con talla materna SDS al inicio del tratamiento ($r = -0,44$, $p < 0,001$).
- Edad cronológica al inicio del tratamiento ($\rho = -0,23$, $p = 0,013$).
- Peso al inicio tratamiento SDS ($r = -0,58$, $p < 0,001$).
- Talla al inicio del tratamiento SDS ($r = -0,59$, $p < 0,001$).
- IMC al inicio del tratamiento SDS ($r = -0,42$, $p < 0,001$).
- Edad ósea al inicio del tratamiento ($r = -0,49$, $p < 0,001$).
- Estadio puberal al inicio de tratamiento ($\rho = -0,52$, $p < 0,001$).

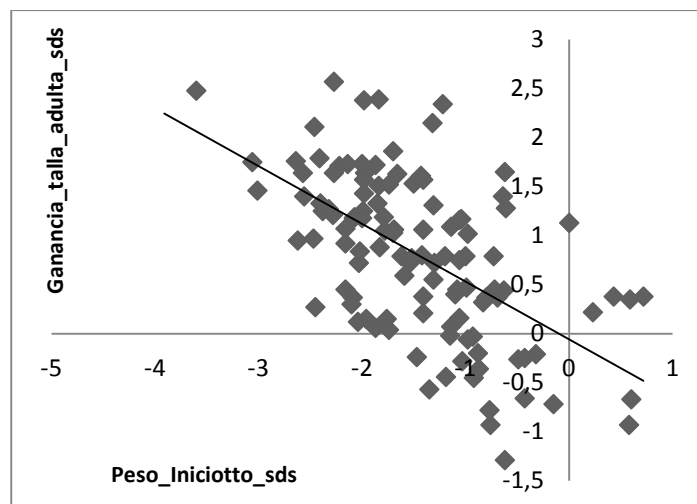


Figura 23: gráfico de dispersión peso al inicio de tratamiento y ganancia de talla adulta SDS.

4.2.2.3 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A PRONÓSTICO DE TALLA INICIAL SDS

	Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Talla_padre_sds	49	-0,07	0,649
Talla_madre_sds	49	0,00	0,998
Talla_genética_sds	50	-0,12	0,390
PesoRN_sds	50	0,16	0,281
Peso_iniciotto_sds	50	-0,10	0,491
Talla_iniciotto_sds	50	0,09	0,530
IMC_iniciotto_sds	50	-0,16	0,277
Diferencia con talla genética_inicio_tto	50	0,19	0,195
Diferencia con talla padre	49	0,13	0,386
Diferencia con talla madre	49	0,05	0,708
VCpretto_sds	50	-0,06	0,678
EO_Iniciotto	50	-0,10	0,488
PC_Iniciotto_sds	50	-0,48	<0,001
EG	50	0,10	0,480
LongitudRN_sds	46	0,27	0,067
EdadC_iniciotto	50	-0,46	0,001
EstadioPuberal_iniciotto	50	-0,15	0,301

Tabla 28: estudio de correlación de características basales y ganancia respecto a pronóstico de talla inicial SDS.

La anterior tabla muestra los resultados del estudio de correlación entre las características previas al inicio del tratamiento y la ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de talla inicial SDS. Se observa correlación negativa con:

- Edad al inicio del tratamiento ($\rho = -0,46$, $p = 0,001$).
- Pronóstico de crecimiento al inicio de tratamiento SDS ($r = -0,48$, $p < 0,001$).

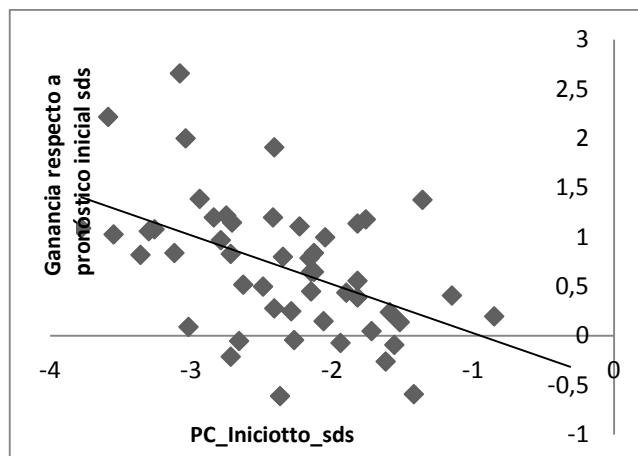


Figura 24: gráfico de dispersión pronóstico de crecimiento al inicio de tratamiento y ganancia de talla adulta respecto a pronóstico inicial SDS.

4.2.2.4 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A TALLA GENÉTICA SDS

	Ganancia de talla respecto a talla genética sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_padre_sds	113	-0,50	<0,001
Talla_madre_sds	113	-0,40	<0,001
Talla_genética_sds	114	-0,63	<0,001
PesoRN_sds	114	0,08	0,406
Peso_iniciotto_sds	114	0,02	0,820
Talla_iniciotto_sds	114	0,20	0,036
IMC_iniciotto_sds	114	-0,05	0,602
Diferencia con talla genética_inicio_tto	114	0,64	<0,001
Diferencia con talla padre	113	0,52	<0,001
Diferencia con talla madre	113	0,47	<0,001
VCpretto_sds	114	0,02	0,819
EO_Iniciotto	55	-0,03	0,836
PC_Iniciotto_sds	50	-0,03	0,825
EG	113	0,01	0,939
LongitudRN_sds	107	0,12	0,238
EdadC_iniciotto	114	-0,04	0,680
EstadioPuberal_iniciotto	114	-0,14	0,150

Tabla 29: estudio de correlación de características basales y ganancia respecto a talla genética SDS.

Aquí se muestran los resultados del estudio de correlación entre las características previas al inicio del tratamiento y la ganancia de talla adulta respecto a la talla genética SDS. Se observa correlación significativa directa con las variables:

- Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento ($r=0,64$, $p<0,001$).
- Diferencia con la talla paterna SDS ($r=0,52$, $p<0,001$).
- Diferencia con la talla materna SDS ($r=0,47$, $p<0,001$).
- Talla SDS al inicio de tratamiento ($r=0,2$, $p=0,036$).

Por otro lado, la correlación es significativa e indirecta con las variables:

- Talla paterna SDS ($r= -0,50$, $p<0,001$).
- Talla materna SDS ($r= -0,40$, $p<0,001$).
- Talla genética SDS ($r= -0,63$, $p<0,001$).

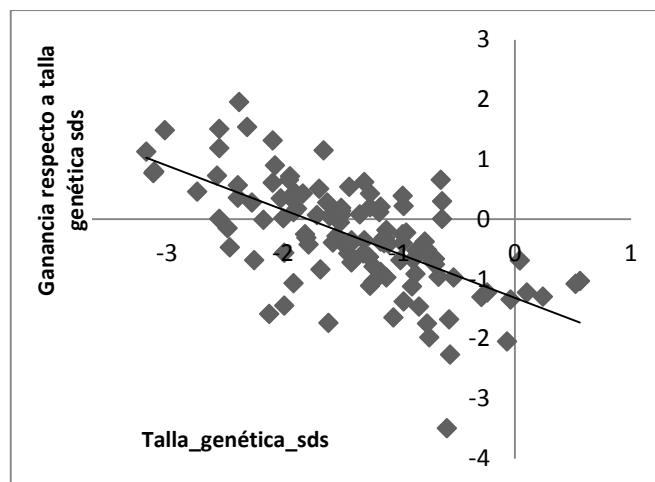


Figura 25: gráfico de dispersión talla genética SDS y ganancia de talla adulta respecto a talla genética SDS.

4.3 OBJETIVO SECUNDARIO 2

CONOCER LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL PRIMER Y SEGUNDO AÑO Y DURANTE LA PREPUBERTAD Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA A LARGO PLAZO

4.3.1 DESCRIPTIVO

4.3.1.1 DESPUÉS DE 4 MESES DE TRATAMIENTO

	N	M	DT	Md
EdadC_4m	139	9,59	3,02	10,48
Talla_4m_sds	138	-2,41	0,79	-2,39
Peso_4m_sds	138	-1,54	0,87	-1,68
IMC_4m_sds	138	-0,69	0,96	-0,79
VC_4m_sds	138	2,41	3,21	2,17
Ganancia Talla 4m sds	138	0,23	0,42	0,19

Tabla 30: descriptivo de exploración tras 4 meses de tratamiento con rhGH.

En la anterior tabla se muestran las características auxológicas tras 4 meses de tratamiento en el grupo total. Se observa una VC media de $2,41 \pm 3,21$ SDS junto a una ganancia de talla media de $0,23 \pm 0,42$ SDS.

4.3.1.2 DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO

	N	M	DT	Md
EdadC_1d	139	10,25	3,01	11,05
Talla_1d_sds	139	-2,12	0,80	-2,13
Peso_1d_sds	139	-1,41	0,80	-1,52
IMC_1d_sds	139	-0,71	0,93	-0,82
VC_1d_sds	139	2,05	1,92	1,82
EO_1d	125	9,71	3,23	11,00
Pronost_crec_1d_sds	97	-1,69	0,72	-1,72
DosisGH_1d	139	0,031	0,01	0,03
Ganancia Talla 1 año sds	139	0,48	0,47	0,45

Tabla 31: descriptivo de exploración tras un año de tratamiento con rhGH.

En la anterior tabla se muestran las características de la muestra tras 1 año de tratamiento en el grupo total. De ella cabe resaltar una VC de $2,05 \pm 1,92$ SDS junto a una ganancia de talla de $0,48 \pm 0,47$ SDS el primer año.

4.3.1.3 DESPUÉS DE DOS AÑOS DE TRATAMIENTO

	N	M	DT	Md
EdadC_2d	128	11,14	2,96	12,04
Talla_2d_sds	128	-1,84	0,70	-1,78
Peso_2d_sds	128	-1,27	0,75	-1,41
IMC_2d_sds	128	-0,68	0,90	-0,73
VC_2d_sds	128	1,58	1,64	1,51
EO_2d	116	10,50	3,06	11,38
Pronost_crec_2d_sds	100	0,12	15,48	-1,30
DosisGH_2d	126	0,029	0,008	0,028
Ganancia Talla 2 años sds	129	0,81	0,56	0,81
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	128	0,30	0,41	0,36
Dosis M de GH los dos primeros años	126	0,030	0,007	0,028

Tabla 32: descriptivo de exploración tras dos años de tratamiento con rhGH.

En esta tabla se muestran las características de la muestra tras 2 años de tratamiento en el grupo total. Se observa una talla media de $-1,84 \pm 0,7$ SDS, con VC de $1,58 \pm 1,64$ SDS. La ganancia de talla el segundo año es de $0,30 \pm 0,41$ SDS y la dosis media de rhGH los dos primeros años de tratamiento es de $0,030$ mg/kg/día.

4.3.1.4 INICIO DE LA PUBERTAD

	N	M	DT	Md
Talla_iniciopuber_sds	120	-1,92	0,79	-1,93
Peso_iniciopuber_sds	120	-1,21	0,69	-1,30
IMC_iniciopuber_sds	120	-0,58	0,85	-0,71
Pronostrec_iniciopuber_sds	97	-1,97	1,00	-1,90
Ganancia Talla ini pub sds	86	1,14	0,83	1,13
Ganancia Talla pub sds	110	0,25	0,74	0,30

Tabla 33: descriptivo de exploración al inicio de la pubertad.

La anterior tabla muestra las características al inicio de la pubertad en el grupo total. La talla media se sitúa en $-1,92 \pm 0,79$ SDS con ganancia media previa a la pubertad de $1,14 \pm 0,83$ SDS y durante la pubertad de $0,25 \pm 0,74$ SDS.

4.3.1.5 FINAL DEL TRATAMIENTO

	N	M	DT	Md
EdadC_fintto	113	14,63	1,43	14,54
EO_finaltto_GH	75	14,84	1,02	14,75
EdadC_adulta	115	15,94	1,33	15,62
Talla_adulta_sds	115	-1,70	0,73	-1,57
Peso_adulta_sds	115	-0,93	0,78	-0,95
IMC_adulto_sds	114	-0,28	0,97	-0,41

Tabla 34: descriptivo de exploración al finalizar el tratamiento.

En esta tabla se muestran las características al final del tratamiento y a edad adulta en el grupo total. Se observa que la edad media al final de tratamiento es de $14,63 \pm 1,43$ años y la talla adulta media alcanzada es de $-1,70$ SDS.

4.3.1.6 EVOLUCIÓN DE LA EDAD ÓSEA RELATIVA (EOR) DURANTE EL SEGUIMIENTO (EDAD CRONOLÓGICA – EDAD ÓSEA)

	N	M	DT	Md
EO relativa un año antes	82	0,80	1,20	0,80
EO relativa al inicio del tratamiento	58	0,60	1,50	0,80
EO relativa 1 año de tratamiento	125	0,80	1,00	0,90
EO relativa 2 años de tratamiento	125	0,80	1,00	0,90
EO relativa al inicio de la pubertad	97	0,20	1,10	0,20
EO relativa al final del tratamiento	74	-0,10	1,00	0,00
Edad ósea relativa al inicio del tratamiento con aLHRH	18	-0,70	1,00	-0,50

Tabla 35: descriptivo edad ósea relativa.

Esta tabla muestra los valores medios de EOR a lo largo del seguimiento en la muestra total. Se observa por ejemplo, que la EOR al inicio del tratamiento es de $0,60 \pm 1,5$ y al final del tratamiento es de $-0,10 \pm 1$.

4.3.1.6.1 Descriptivo EOR en prepúberes al inicio del tratamiento y tratados únicamente con rhGH (excluyendo tratados con aGnRH)

	N	M	DT	Md
EO relativa un año antes	42	1,19	0,92	1,11
EO relativa al inicio del tratamiento	22	1,57	0,95	1,56
EO relativa 1 año de tratamiento	65	1,20	0,88	1,17
EO relativa 2 años de tratamiento	65	1,20	0,88	1,17
EO relativa al inicio de la pubertad	50	0,39	0,95	0,56
EO relativa al final del tratamiento	37	-0,20	0,98	-0,08

Tabla 36: descriptivo edad ósea relativa en prepúberes al inicio del tratamiento, tratados únicamente con rhGH.

Esta tabla muestra los valores medios de EOR a lo largo del seguimiento en la muestra que inició prepúber el tratamiento y fue tratada únicamente con rhGH. Así pues, se observa que la EOR al inicio del tratamiento es de $1,57 \pm 0,95$, a los 2 años es de $1,20 \pm 0,88$, al inicio de la pubertad aumenta a $0,39 \pm 0,95$ llegando a $-0,20 \pm 0,98$ al final del tratamiento.

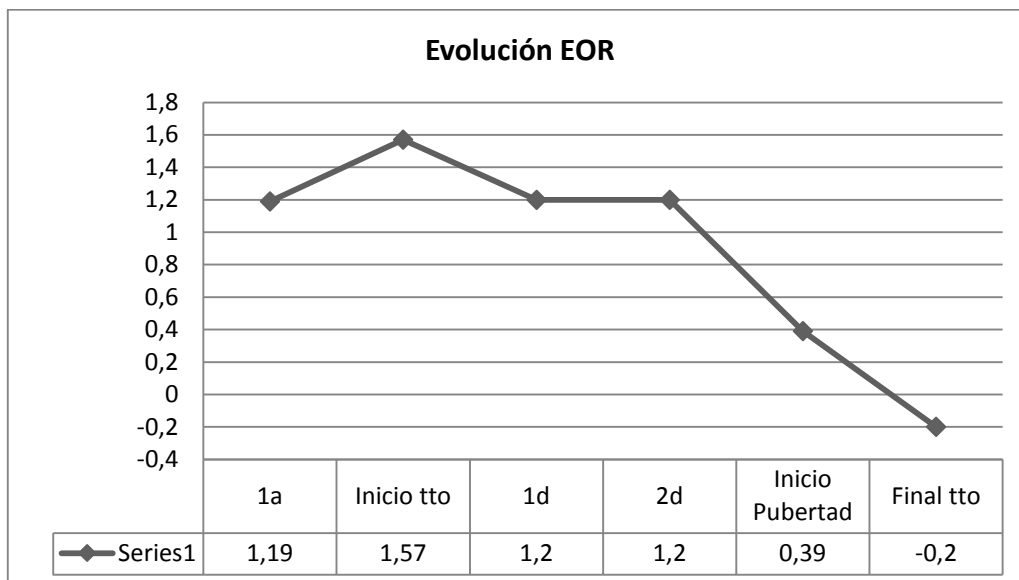


Figura 26: gráfico de líneas evolución de Edad ósea relativa.

4.3.1.6.2 Análisis de la evolución de Edad ósea relativa intraindividuo en tratados únicamente con rhGH y prepúberes al inicio del tratamiento

Al analizar la evolución de EOR a lo largo del seguimiento en los pacientes que comenzaron el tratamiento prepúberes y recibieron tratamiento únicamente con rhGH se observa que la EO relativa media un año antes es superior a la media de EO relativa al inicio de la pubertad ($p=0,001$) y al final del tratamiento ($p<0,001$). A su vez, la EO relativa al inicio del tratamiento es superior a la EO relativa al inicio de la pubertad ($p=0,005$) y al final del tratamiento ($p=0,002$). La media de EO relativa tras 1 año de tratamiento es superior a la media de EO al inicio de la pubertad ($p<0,001$) y al final del tratamiento ($p<0,001$). La media de EO relativa 2 años de tratamiento es superior a la media de EO relativa al inicio de la pubertad ($p<0,001$) y a la EO relativa al final del tratamiento ($p<0,001$). La EO relativa al inicio de la pubertad es superior a la media de EO relativa al final del tratamiento ($p=0,010$). En el resto de comparaciones no se observan diferencias significativas.

4.3.1.7 SEGÚN SEXO

A continuación se exponen los datos auxológicos, dosis de rhGH y ganancia de talla en los diferentes puntos analizados durante el tratamiento: 4 meses, un año y dos años tras ser iniciado el tratamiento, al inicio de la pubertad y a edad adulta distribuido según sexo.

4.3.1.7.1 Después de 4 meses de tratamiento

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_4m	45	9,12	3,71	10,30	94	9,81	2,61	10,55	0,400
Talla_4m_sds	45	-2,54	0,82	-2,45	94	9,81	2,61	10,55	0,173
Peso_4m_sds	45	-1,87	0,85	-1,86	93	-1,38	0,83	-1,55	0,002
IMC_4m_sds	45	-0,76	0,89	-0,77	93	-0,65	1,00	-0,81	0,521
VC_4m_sds	45	2,91	3,54	1,99	93	2,17	3,02	2,29	0,200

Tabla 37: descriptivo y comparativa tras 4 meses de tratamiento con rhGH en función del sexo.

En la comparación de medias se observa que la media de peso SDS a los 4 meses observada en el grupo de varones es inferior a la observada en el grupo de mujeres (-1,87±0,85 en varones, -1,38±0,83 en mujeres, p=0,002).

4.3.1.7.2 Después de 1 año de tratamiento

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_1d	45	9,80	3,70	11,03	94	10,46	2,61	11,18	0,415
Talla_1d_sds	45	-2,22	0,74	-2,14	94	-2,08	0,82	-2,12	0,312
Peso_1d_sds	45	-1,70	0,74	-1,58	94	-1,28	0,80	-1,41	0,003
IMC_1d_sds	45	-0,75	0,84	-0,73	94	-0,69	0,97	-0,86	0,732
VC_1d_sds	45	2,28	1,92	2,22	94	1,94	1,92	1,72	0,338
EO_1d	39	9,22	3,71	10,00	86	9,94	2,98	11,00	0,522
Pronost_crec_1d_sds	24	-1,47	0,82	-1,48	73	-1,77	0,67	-1,74	0,078
DosisGH_1d	45	0,033	0,01	0,03	94	0,029	0,008	0,028	0,022
Ganancia Talla 1 año sds	45	0,54	0,33	0,53	94	0,46	0,53	0,40	0,337

Tabla 38: descriptivo y comparativa tras un año de tratamiento con rhGH en función del sexo.

Tras un año de tratamiento, se objetiva que la media de peso SDS observada en el grupo de varones es inferior a la observada en el grupo de mujeres (1,69±0,74 en varones, -1,27±0,80 en mujeres, p=0,003). La dosis media de rhGH el primer año de tratamiento es superior en el grupo de varones (0,033 frente a 0,029 mg/kg/día en mujeres, p=0,022).

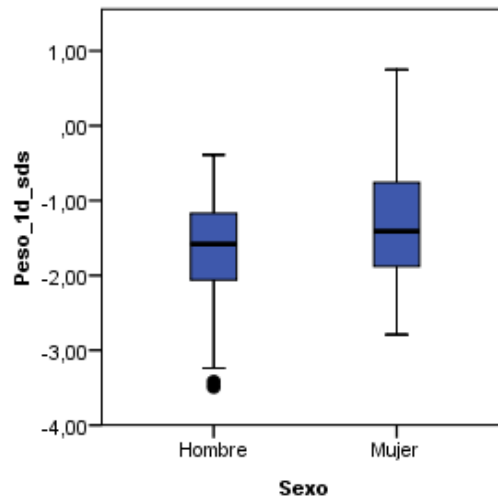


Figura 27: gráfico de cajas de peso SDS el primer año según sexo.

4.3.1.7.3 Después de 2 años de tratamiento

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_2d	43	10,86	3,77	12,06	86	11,26	2,47	11,93	0,818
Talla_2d_sds	43	-1,84	0,70	-1,72	86	-1,82	0,73	-1,83	0,996
Peso_2d_sds	43	-1,48	0,67	-1,47	86	-1,15	0,79	-1,33	0,024
IMC_2d_sds	43	-0,70	0,77	-0,69	86	-0,66	0,96	-0,73	0,856
VC_2d_sds	43	1,56	1,72	1,51	86	1,60	1,60	1,55	0,933
EO_2d	38	10,43	3,83	12,00	79	10,54	2,62	11,25	0,506
DosisGH_2d	43	0,031	0,01	0,03	84	0,028	0,007	0,027	0,040
Pronost_crec_2d_sds	26	-1,34	0,56	-1,30	75	0,62	17,87	-1,29	0,841
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	43	0,37	0,26	0,39	85	0,27	0,46	0,33	0,208
Dosis M de GH los 2 primeros años	43	0,032	0,010	0,030	83	0,029	0,007	0,028	0,049

Tabla 39: descriptivo y comparativa tras dos años de tratamiento con rhGH en función del sexo.

La anterior tabla muestra las características auxológicas, del tratamiento y ganancia de talla tras 2 años de tratamiento. De ella se destaca que el peso el segundo año de tratamiento es menor en los varones ($p=0,024$). La dosis media de rhGH al segundo año de tratamiento es superior en el grupo de varones (0,031 frente a 0,028 mg/kg/día en las mujeres, $p=0,040$), al igual que la dosis media de rhGH los dos primeros años de tratamiento (varones 0,032 mg/kg/día, mujeres 0,029 mg/kg/día, $p=0,049$).

4.3.1.7.4 Inicio de la pubertad

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EC_iniciopuber	31	12,13	1,37	12,28	89	10,80	1,29	10,87	<0,001
Talla_iniciopuber_sds	31	-1,90	0,81	-1,81	89	-2,10	1,70	-2,00	0,895
Peso_iniciopuber_sds	31	-1,28	0,63	-1,20	89	-1,19	0,71	-1,30	0,541
IMC_iniciopuber_sds	31	-0,51	0,71	-0,54	89	-0,603	0,90	-0,74	0,597
EO_iniciopuber	24	11,97	0,98	12,00	73	10,58	0,96	10,75	<0,001
Pronostrec_iniciopuber_sds	24	-1,07	0,70	-1,21	73	-2,27	0,90	-2,33	<0,001
Ganancia Talla ini pub sds	22	1,17	0,95	0,79	48	1,12	0,78	1,17	0,304
Años de prepubertad en tratamiento	31	2,00	2,39	0,96	89	1,31	2,42	0,68	0,147
Ganancia de talla durante la pubertad sds	26	0,30	0,60	0,30	84	0,30	0,80	0,20	0,991

Tabla 40: descriptivo y comparativa al inicio de la pubertad en función del sexo.

Volumen testicular inicio Pubertad		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
4	17	58,60
5	10	34,50
6	2	6,90
Total	29	100,0
Telarquia inicio Pubertad		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
2	82	92,10
3	7	7,90
Total	89	100,0

Tabla 41: descriptivo estadio puberal al inicio de la pubertad en función del sexo.

Aquí se exponen los datos al inicio de la pubertad. La media de pronóstico de crecimiento al inicio de la pubertad SDS observada en el grupo de varones es superior a la observada en el grupo de mujeres ($-1,07 \pm 0,70$ frente a $-2,27 \pm 0,90$ respectivamente, $p < 0,001$).

4.3.1.7.5 Final del tratamiento y edad adulta

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Md	N	M	DT	Md	
EdadC_fintto	27	15,70	2,13	15,98	86	14,12	1,80	14,25	0,002
EO_fintto_GH	19	15,99	0,68	16,00	56	14,45	0,79	14,50	0,027
EdadC_adulta	28	17,07	1,14	17,16	87	15,57	1,18	15,23	<0,001
Talla_adulta_sds	28	-1,79	0,75	-1,69	87	-1,67	0,73	-1,55	0,430
Peso_adulta_sds	28	-1,00	0,89	-1,04	87	-0,91	0,75	-0,88	0,595
IMC_adulto_sds	28	-0,27	0,85	-0,40	86	-0,28	1,02	-0,43	0,986

Tabla 42: descriptivo y comparativa al finalizar el tratamiento en función del sexo.

En esta tabla se expone la auxología a edad adulta según sexo. De su comparación cabe resaltar que, tanto la media de edad cronológica como la de edad ósea al finalizar el tratamiento y al llegar a la edad adulta son significativamente superiores en el grupo de varones (EC al final del tratamiento de $15,7 \pm 2,13$ años en varones, $14,12 \pm 1,80$ años en mujeres, $p=0,002$; EO $15,99 \pm 0,68$ años en varones, EO $14,45 \pm 0,79$ años en mujeres, $p=0,027$).

4.3.1.7.6 Evolución de la edad ósea relativa durante el seguimiento

	Sexo								Sig. (bilat)
	Varones				Mujeres				
	N	M	DT	Me	N	M	DT	Me	
EO relativa un año antes	23	1,30	1,20	0,90	59	0,60	1,20	0,70	0,036
EO relativa al inicio del tratamiento	21	1,20	1,30	1,40	37	0,30	1,40	0,40	0,040
EO relativa 1 año de tratamiento	39	1,20	1,00	1,00	86	0,70	1,00	0,70	0,017
EO relativa 2 años de tratamiento	39	1,20	1,00	1,00	86	0,70	1,00	0,70	0,017
EO relativa al inicio de la pubertad	24	0,20	1,40	0,30	73	0,20	1,10	0,20	0,850
EO relativa al final del tratamiento	19	0,30	1,00	0,10	55	-0,20	1,00	0,00	0,083
Edad ósea relativa al inicio del tratamiento con aLHRH	4	-0,70	1,20	-0,80	14	-0,70	1,00	-0,50	0,961

Tabla 43: descriptivo edad ósea relativa según sexo.

La anterior tabla muestra la evolución de EOR a lo largo del seguimiento en el grupo total distribuida en función del sexo. De ella se destaca que la media de EOR un año antes de iniciar el tratamiento observada en el grupo de varones es superior a la observada en el grupo de mujeres ($p=0,036$). También es significativamente mayor en los varones la EOR al inicio del tratamiento ($p=0,04$), al año ($p=0,017$) y a los 2 años de tratamiento ($p=0,017$). En el resto de comparaciones no se observan diferencias significativas.

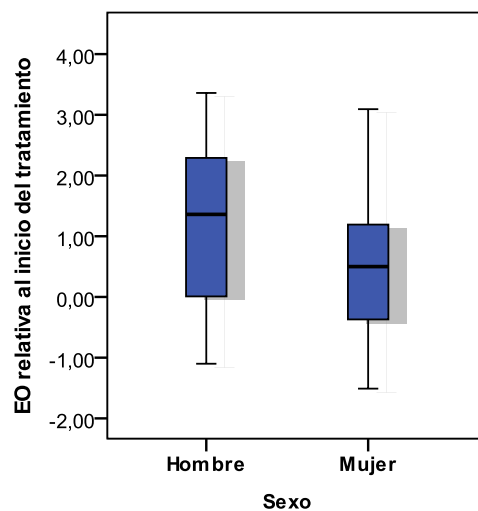


Figura 28: gráfico de cajas Edad ósea relativa al inicio del tratamiento según sexo.

4.3.1.8 DESCRIPTIVO EN NIÑOS PREPÚBERES AL INICIO DEL TRATAMIENTO

A continuación se describen los datos auxológicos, dosis de rhGH y ganancia de talla a los 4 meses, un año y dos años tras ser iniciado el tratamiento, al inicio de la pubertad y a edad adulta en el grupo que inició el tratamiento prepúber.

4.3.1.8.1 Después de 4 meses de tratamiento

	N	M	DT	Md
EdadC_4m	86	8,17	2,79	7,85
Talla_4m_sds	86	115,71	15,20	113
Peso_4m_sds	86	-1,88	0,66	-1,87
IMC_4m_sds	86	-0,97	0,76	-0,98
VC_4m_sds	86	3,02	3,29	2,66
Ganancia Talla 4m sds	86	0,29	0,49	0,22

Tabla 44: descriptivo de exploración tras 4 meses de tratamiento con rhGH en los prepúberes.

En la anterior tabla se muestran las características tras 4 meses de tratamiento en el grupo que inició el tratamiento prepúber. Se observa que, a los 4 meses, la VC es de $3,02 \pm 3,29$ SDS y la ganancia de talla es de $0,29 \pm 0,49$ SDS.

4.3.1.8.2 Después de 1 año de tratamiento

	N	M	DT	Md
EdadC_1d	86	8,84	2,80	8,36
Talla_1d_sds	86	-2,26	0,77	-2,21
Peso_1d_sds	86	-1,71	0,63	-1,72
IMC_1d_sds	86	-0,98	0,76	-10,00
VC_1d_sds	86	2,54	1,87	2,23
EO_1d	74	7,99	2,95	7,63
Pronost_crec_1d_sds	47	-1,58	0,78	-1,61
DosisGH_1d	86	0,03	0,01	0,03
Ganancia Talla 1 año sds	86	0,62	0,48	0,54

Tabla 45: descriptivo de exploración tras un año de tratamiento con rhGH en los prepúberes.

En la anterior tabla se muestran las características tras 1 año de tratamiento en el grupo que inició el tratamiento prepúber. La VC encontrada es de $2,54 \pm 1,87$ SDS con una ganancia de talla de $0,62 \pm 0,48$ SDS el primer año.

4.3.1.8.3 Después de 2 años de tratamiento

	N	M	DT	Md
EdadC_2d	84	9,90	2,80	9,43
Talla_2d_sds	84	-1,86	0,68	-1,76
Peso_2d_sds	84	-1,44	0,62	-1,50
IMC_2d_sds	84	-0,85	0,75	-0,94
VC_2d_sds	84	1,86	1,46	1,63
DosisGH_2d	82	0,029	0,008	0,028
Ganancia Talla 2 años sds	83	1,04	0,42	1,02
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	83	0,40	0,41	0,44

Tabla 46: descriptivo de exploración tras dos años de tratamiento con rhGH en los prepúberes.

En esta tabla se muestran las características tras 2 años de tratamiento en el grupo que inició el tratamiento prepúber. Se observa que la VC el segundo año media es de $1,86 \pm 1,46$ SDS con una ganancia durante el segundo año de tratamiento de $0,40 \pm 0,41$ SDS.

4.3.1.8.4 Inicio de la pubertad

	N	M	DT	Md
Talla_iniciopuber_sds	70	-1,77	0,80	-1,71
Peso_iniciopuber_sds	70	-1,27	0,62	-1,32
IMC_iniciopuber_sds	70	-0,74	0,73	-0,78
Pronostrec_iniciopuber_sds	57	-1,55	0,76	-1,51
Ganancia Talla ini pub sds	71	1,12	0,84	1,12
Ganancia Talla pubertad sds	61	0,18	0,76	0,20
Años de prepubertad en tratamiento	120	1,49	2,42	0,78
Progresión de EO durante la prepubertad	10	1,45	0,42	1,58

Tabla 47: descriptivo de exploración al inicio de la pubertad en los prepúberes.

Volumen testicular inicio Pubertad		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
4	12	57,10
5	7	33,30
6	2	9,50
Total	21	100,0
Telarquia inicio Pubertad		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
2	47	97,9
3	1	2,1
Total	48	100

Tabla 48: descriptivo de estadio puberal al inicio de la pubertad en los prepúberes.

Las anteriores tablas muestran las características al inicio de la pubertad en el grupo que inició el tratamiento prepúber. De ella, destaca que la talla al inicio de la pubertad es de $-1,77 \pm 0,8$ sds, la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento al inicio de la pubertad es de $1,12 \pm 0,84$ SDS y durante la pubertad de $0,18 \pm 0,76$ SDS. La media de años de tratamiento en prepubertad es de $1,49 \pm 2,42$ SDS y la progresión de EO durante la prepubertad ((EO inicio pubertad – EO inicio tratamiento) / (EC inicio pubertad – EC inicio tratamiento)) es de $1,45 \pm 0,42$.

4.3.1.8.5 Datos al final del tratamiento y edad adulta

	N	M	DT	Md
EdadC_iniciotto	86	7,84	2,79	7,48
EdadC_fintto	62	14,58	1,43	14,54
Talla_adulta_sds	63	-1,57	0,74	-1,47
Peso_adulta_sds	63	-0,97	0,74	-0,98
IMC_adulto_sds	62	-0,40	0,89	-0,48
EO_finallyto_GH	43	14,84	0,88	14,50

Tabla 49: descriptivo de exploración al finalizar el tratamiento en los prepúberes.

La anterior tabla muestra las características al final del tratamiento y a edad adulta en el grupo que inició el tratamiento prepúber. Se observa que la EC media al final del tratamiento es de $14,58 \pm 1,43$ años con talla adulta media de $-1,57 \pm 0,74$ SDS.

4.3.1.9 EVOLUCIÓN TALLA SDS, VC SDS Y GANANCIA DE TALLA SDS

En la siguiente tabla se exponen la talla, velocidad de crecimiento y ganancia de talla alcanzados en cada punto del seguimiento estudiados en los pacientes que iniciaron prepúberes el tratamiento.

	N	M	DT	Md
Talla_iniciotto_sds	86	-2,89	0,72	-2,76
Talla_4m_sds	86	-2,65	0,72	-2,51
Talla_1d_sds	86	-2,27	0,78	-2,21
Talla_2d_sds	83	-1,86	0,69	-1,76
Talla_iniciopuber_sds	70	-1,77	0,80	-1,71
Talla_adulta_sds	63	-1,60	0,78	-1,47
VCpretto_sds	86	-1,07	1,40	-1,19
VC_4m_sds	86	3,01	3,30	2,66
VC_1d_sds	86	2,57	1,86	2,23
VC_2d_sds	83	1,86	1,46	1,64
Ganancia Talla 4m sds	86	0,30	0,49	0,22
Ganancia Talla 1 año sds	86	0,63	0,48	0,56
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	83	0,40	0,42	0,44
Ganacia Talla ini pub sds	70	1,14	0,83	1,13
Ganancia Talla adulta sds	63	1,19	0,66	1,19

Tabla 50: descriptivo de talla sds, VC SDS y ganancia de talla SDS a lo largo del seguimiento en los pacientes prepúberes al inicio del tratamiento.

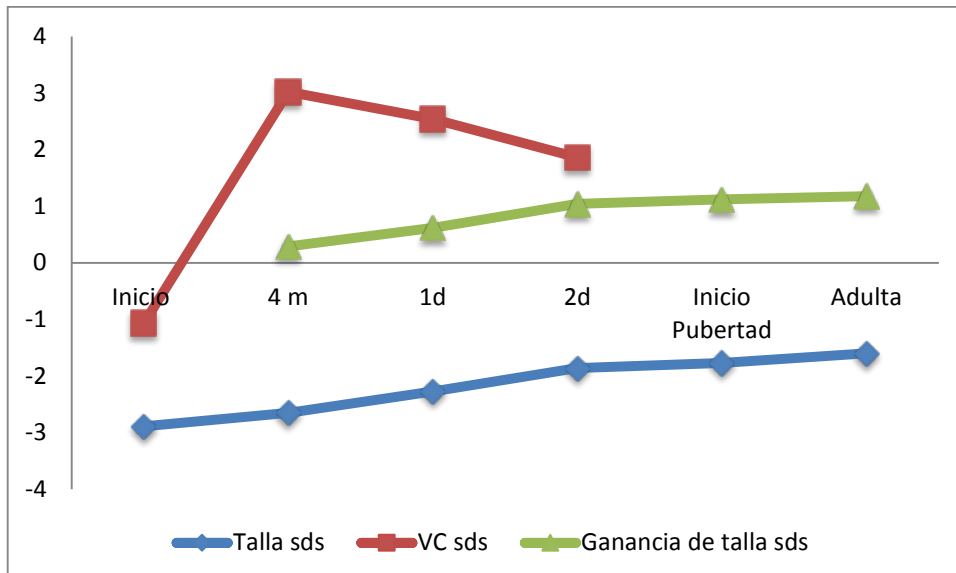


Figura 29: gráfico de líneas de Talla SDS, VC SDS y ganancia de talla SDS a lo largo del seguimiento en los pacientes prepúberes al inicio del tratamiento.

4.3.1.9.1 Según sexo

A continuación se describen los anteriores resultados en función del sexo.

	Sexo							
	Varones				Mujeres			
	N	M	DT	Me	N	M	DT	Me
Talla_iniciotto_sds	35	-2,86	0,87	-2,69	51	-2,92	0,62	-2,82
Talla_4m_sds	35	-2,61	0,82	-2,49	51	-2,67	0,64	-2,52
Talla_1d_sds	35	-2,24	0,75	-2,10	51	-2,29	0,80	-2,27
Talla_2d_sds	33	-1,80	0,73	-1,72	50	-1,90	0,67	-1,84
Talla_iniciopuber_sds	22	-1,70	0,73	-1,63	48	-1,81	0,84	-1,75
Talla_adulta_sds	19	-1,64	0,79	-1,43	44	-1,59	0,78	-1,49
VCpretto_sds	35	-0,95	1,41	-1,03	51	-1,15	1,40	-1,24
VC_4m_sds	35	3,43	3,70	2,50	51	2,72	3,00	2,68
VC_1d_sds	35	2,73	1,72	2,48	51	2,46	1,95	2,04
VC_2d_sds	33	1,54	1,47	1,54	50	2,07	1,44	2,05
Ganancia Talla 4m sds	35	0,25	0,23	0,20	51	0,33	0,60	0,22
Ganancia Talla 1 año sds	35	0,62	0,30	0,60	51	0,64	0,58	0,50
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	33	0,42	0,23	0,42	50	0,39	0,51	0,45
Ganancia Talla ini pub sds	22	1,17	0,95	0,79	48	1,12	0,78	1,17
Ganancia Talla adulta sds	19	1,03	0,68	1,19	44	1,25	0,65	1,19

Tabla 51: descriptivo de talla SDS, VC SDS y ganancia de talla SDS a lo largo del seguimiento en los pacientes prepúberes al inicio del tratamiento según sexo.

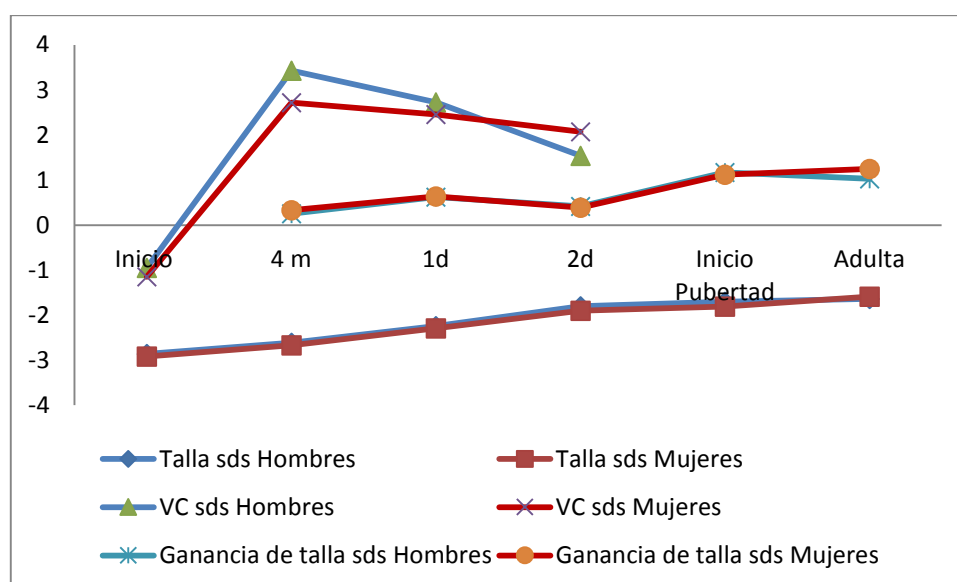


Figura 30: gráfico de líneas de Talla SDS, VC SDS y ganancia de talla SDS a lo largo del seguimiento en los pacientes prepúberes al inicio del tratamiento según sexo.

4.3.2 EVOLUCIÓN DEL IMC A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

	N	Media	Desviación típica
IMC_iniciotto_sds	101	-0,67	0,92
IMC_1d_sds	101	-0,74	0,91
IMC_2d_sds	101	-0,65	0,94
IMC_iniciopuber_sds	101	-0,63	0,84
IMC_adulto_sds	101	-0,33	0,96

Tabla 52: descriptivo de evolución de IMC a lo largo del seguimiento.

Tras realizar un análisis ANOVA para medidas repetidas de los valores de IMC registrados a lo largo del seguimiento, se obtiene que el IMC SDS en el momento adulto es superior a las demás medidas previas de IMC SDS ($p < 0,001$). No se observan diferencias significativas entre el resto de valores de IMC SDS analizados.

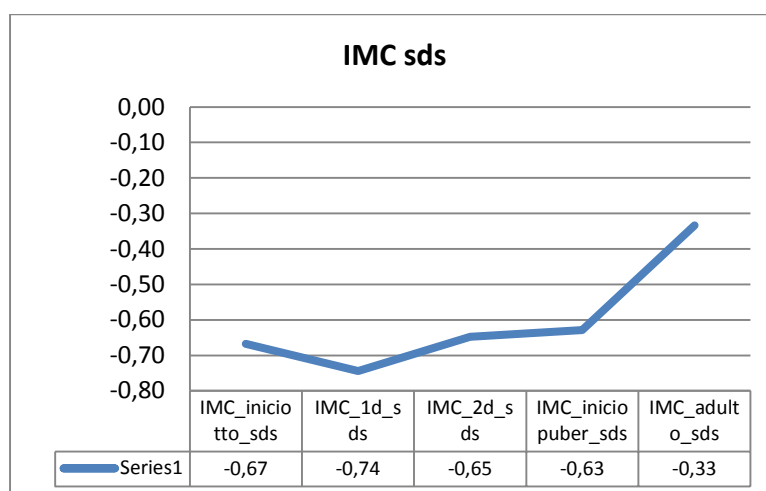


Figura 31: gráfico de líneas de evolución de IMC a lo largo del seguimiento.

4.3.3 ESTUDIO DE CORRELACIÓN

4.3.3.1 VARIABLE DEPENDIENTE: TALLA ADULTA SDS

	Talla adulta sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_4m_sds	114	0,47	<0,001
Peso_4m_sds	114	-0,03	0,757
IMC_4m_sds	114	-0,26	0,680
VC_4m_sds	114	0,20	0,033
Talla_1d_sds	115	0,51	<0,001
Peso_1d_sds	115	-0,01	0,916
IMC_1d_sds	115	-0,27	0,004
VC_1d_sds	115	0,21	0,027
Pronost_crec_1d_sds	91	0,48	<0,001
Talla_2d_sds	107	0,62	<0,001
Peso_2d_sds	107	-0,01	0,904
IMC_2d_sds	107	-0,28	0,004
VC_2d_sds	107	0,21	0,032
EC_iniciopuber	110	0,05	0,587
Talla_iniciopuber_sds	110	0,51	<0,001
Peso_iniciopuber_sds	110	0,01	0,957
IMC_iniciopuber_sds	110	-0,22	0,021
Pronostrec_iniciopuber_sds	89	0,38	<0,001
Ganancia Talla 1 año sds	115	0,09	0,321
Ganancia Talla ini pub sds	61	-0,00	0,984
Ganancia Talla pubertad sds	110	0,43	<0,001
Pronost_crec_2d_sds	94	0,62	<0,001
DosisGH_1d	115	0,03	0,765
DosisGH_2d	105	-0,11	0,252
Dosis M de GH	105	-0,06	0,518
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	107	0,12	0,220
Años de prepubertad en tratamiento	61	-0,20	0,115

Tabla 53: estudio de correlación respuesta a corto plazo y talla adulta SDS.

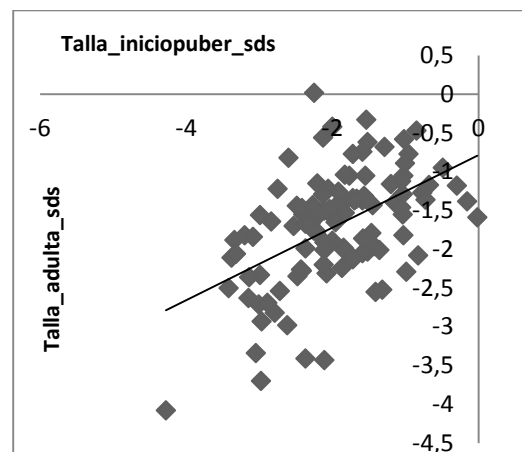
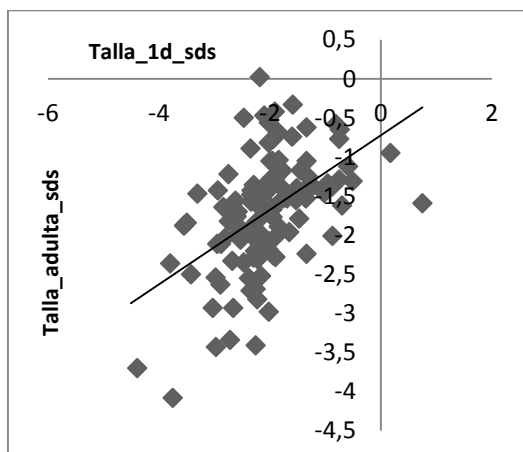
La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la talla adulta SDS y los datos auxológicos, ganancia de talla y características del tratamiento recogidas los dos primeros años y al inicio de la pubertad. Se observa correlación positiva entre la talla adulta SDS y las siguientes variables:

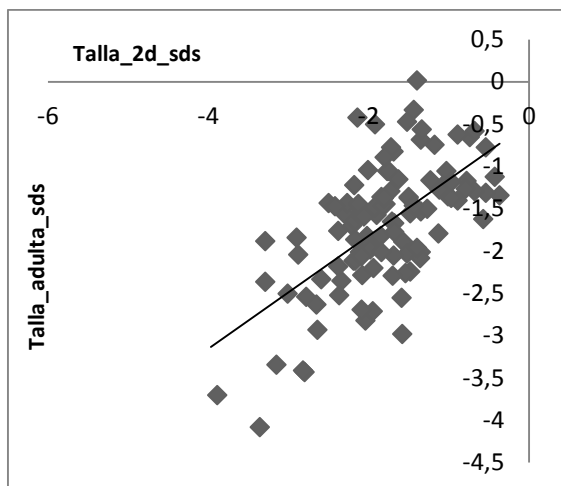
- Talla a los 4 meses SDS ($r=0,47$, $p<0,001$).
- Velocidad de crecimiento a los 4 meses SDS ($r=0,20$, $p=0,033$).

- Talla el primer año SDS ($r=0,51$, $p<0,001$).
- Velocidad de crecimiento el primer año de tratamiento ($r=0,21$, $p=0,027$).
- Pronóstico de crecimiento SDS al año de tratamiento ($r=0,48$, $p<0,001$).
- Talla SDS a los 2 años de tratamiento ($r=0,62$, $p<0,001$).
- Velocidad de crecimiento el segundo año de tratamiento ($r=0,21$, $p=0,032$).
- Talla al inicio de la pubertad SDS ($r=0,51$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r=0,43$, $p<0,001$).
- Pronóstico de crecimiento a los dos años de tratamiento ($\rho=0,62$, $p<0,001$).
- Pronóstico de crecimiento al inicio de la pubertad ($r=0,38$, $p<0,001$).

La correlación es por el contrario negativa entre la talla adulta SDS y las siguientes variables:

- IMC a los 4 meses SDS ($r= -0,26$, $p=0,005$).
- IMC al año de tratamiento SDS ($r= -0,27$, $p=0,004$).
- IMC a los 2 años de tratamiento SDS ($r= -0,28$, $p=0,004$).
- IMC al inicio de la pubertad SDS ($r= -0,22$, $p=0,021$).





Figuras 32,33 y 34: gráficos de dispersión de talla tras uno, dos años de tratamiento con rhGH y talla al inicio de pubertad frente a talla adulta SDS.

4.3.3.2 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA ADULTA SDS

	Ganancia de talla adulta sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_4m_sds	114	-0,52	<0,001
Peso_4m_sds	114	-0,55	<0,001
IMC_4m_sds	114	-0,42	<0,001
VC_4m_sds	114	0,31	0,001
Talla_1d_sds	115	-0,34	<0,001
Peso_1d_sds	115	-0,52	<0,001
IMC_1d_sds	115	-0,43	<0,001
VC_1d_sds	115	0,47	<0,001
Pronost_crec_1d_sds	91	0,28	0,007
Talla_2d_sds	107	-0,11	0,272
Peso_2d_sds	107	-0,42	<0,001
IMC_2d_sds	107	-0,40	<0,001
VC_2d_sds	107	0,55	<0,001
EC_iniciopuber	110	0,30	0,001
Talla_iniciopuber_sds	110	-0,05	0,595
Peso_iniciopuber_sds	110	-0,31	0,001
IMC_iniciopuber_sds	110	-0,34	<0,001
Pronostrec_iniciopuber_sds	89	0,42	<0,001
Ganancia Talla 1 año sds	115	0,44	<0,001
Ganancia Talla ini pub sds	61	0,42	0,001
Ganancia Talla pubertad sds	110	0,49	<0,001
Pronost_crec_2d_sds	94	0,42	<0,001
DosisGH_1d	115	0,05	0,631

	Ganancia de talla adulta sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
DosisGH_2d	105	0,10	0,322
Dosis M de GH	105	0,01	0,933
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	107	0,54	<0,001
Años de prepubertad en tratamiento	61	0,23	0,080

Tabla 54: estudio de correlación respuesta a corto plazo y ganancia de talla adulta SDS.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la ganancia de talla adulta SDS y los datos auxológicos, ganancia de talla y características del tratamiento recogidas los dos primeros años y al inicio de la pubertad. Se observa correlación positiva entre la ganancia de talla adulta SDS y las siguientes variables:

- Velocidad de crecimiento a los 4 meses de tratamiento ($r=0,31$, $p=0,001$).
- Velocidad de crecimiento el primer año SDS ($r=0,47$, $p<0,001$).
- Pronóstico de crecimiento el primer año SDS ($r=0,28$, $p=0,007$).
- Ganancia de talla el primer año SDS ($r=0,44$, $p<0,001$).
- Velocidad de crecimiento el segundo año SDS ($r=0,55$, $p=0,032$).
- Pronóstico de crecimiento el segundo año SDS ($\rho=0,42$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla SDS el segundo año ($\rho=0,54$, $p<0,001$).
- Edad cronológica al inicio de la pubertad ($r=0,30$, $p=0,001$).
- Pronóstico de crecimiento SDS al inicio de la pubertad ($r=0,42$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla hasta al inicio de la pubertad SDS ($r=0,42$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r=0,49$, $p<0,001$).

La correlación es por el contrario negativa entre la ganancia de talla adulta SDS y las siguientes variables:

- Talla SDS a los 4 meses de tratamiento ($r= -0,52$, $p<0,001$).
- Peso SDS a los 4 meses de tratamiento ($r= -0,55$, $p<0,001$).
- IMC SDS a los 4 meses de tratamiento ($r= -0,42$, $p<0,001$).
- Talla SDS el primer año de tratamiento ($r= -0,34$, $p<0,001$).
- IMC SDS el primer año de tratamiento ($r= -0,43$, $p<0,001$).
- Peso SDS el segundo año de tratamiento ($r= -0,42$, $p<0,001$).

- IMC SDS el segundo año de tratamiento ($r = -0,396$, $p < 0,001$).
- Peso SDS al inicio de la pubertad ($r = -0,31$, $p = 0,001$).
- IMC SDS al inicio de la pubertad ($r = -0,34$, $p < 0,001$).

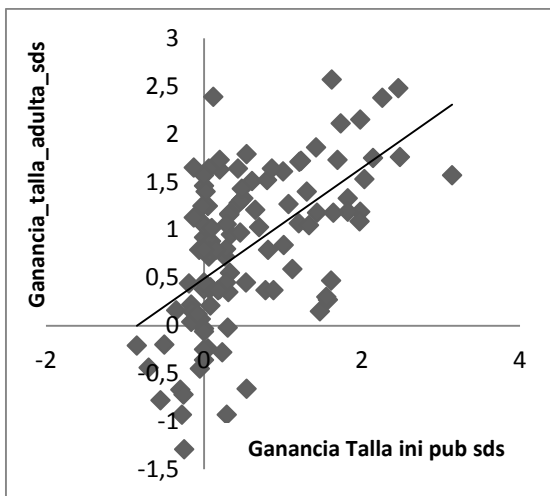
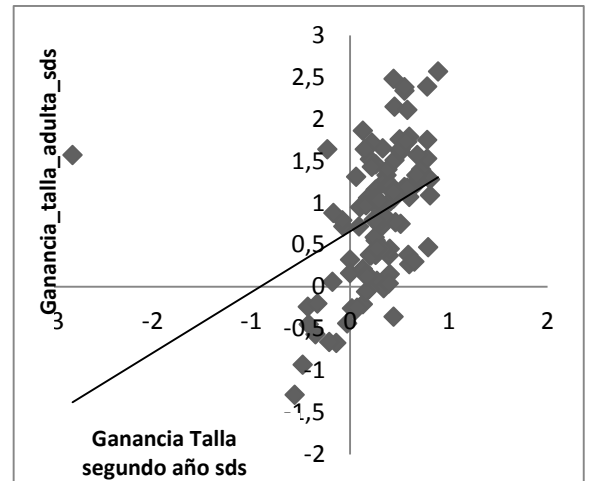
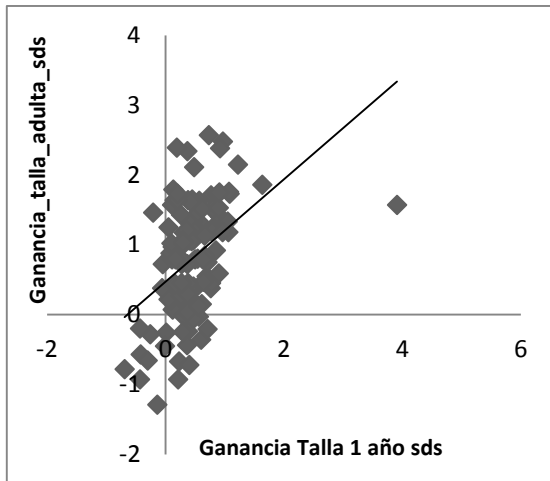


Figura 35,36 y 37: gráficos de dispersión de ganancia de talla tras uno, dos años de tratamiento con rhGH y hasta el inicio de pubertad frente a ganancia de talla adulta SDS.

4.3.3.3 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A PRONÓSTICO DE TALLA INICIAL SDS

	Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_4m_sds	49	0,13	0,379
Peso_4m_sds	49	-0,05	0,712
IMC_4m_sds	49	-0,14	0,348
VC_4m_sds	49	0,07	0,616
Talla_1d_sds	50	0,15	0,285
Peso_1d_sds	50	0,05	0,751
IMC_1d_sds	50	-0,07	0,625
VC_1d_sds	50	0,02	0,916
Pronost_crec_1d_sds	47	0,05	0,730
Talla_2d_sds	44	0,15	0,334
Peso_2d_sds	44	0,20	0,196
IMC_2d_sds	44	0,04	0,797
VC_2d_sds	44	-0,03	0,843
EC_iniciopuber	45	-0,33	0,025
Talla_iniciopuber_sds	45	0,13	0,399
Peso_iniciopuber_sds	45	-0,01	0,963
IMC_iniciopuber_sds	45	-0,08	0,583
Pronostrec_iniciopuber_sds	37	-0,21	0,220
Ganancia Talla 1 año sds	50	0,10	0,512
Ganancia Talla ini pub sds	18	0,03	0,922
Ganancia Talla pubertad sds	45	0,35	0,017
Pronost_crec_2d_sds	41	0,18	0,273
DosisGH_1d	50	-0,09	0,558
DosisGH_2d	42	-0,33	0,034
Dosis M de GH	42	-0,17	0,275
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	44	-0,01	0,937
Años de prepubertad en tratamiento	18	-0,01	0,990

Tabla 55: estudio de correlación respuesta a corto plazo y ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS y los datos auxológicos, ganancia de talla y características del tratamiento recogidas los dos primeros años y al inicio de la pubertad. Se observa correlación directa entre la ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS y:

- Ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r=0,35$, $p=0,017$).

Por otro lado, la correlación es indirecta entre la ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS y las siguientes variables:

- Edad cronológica al inicio de la pubertad ($r = -0,33$, $p = 0,025$).
- Dosis de rhGH el segundo año ($\rho = -0,33$, $p = 0,034$).

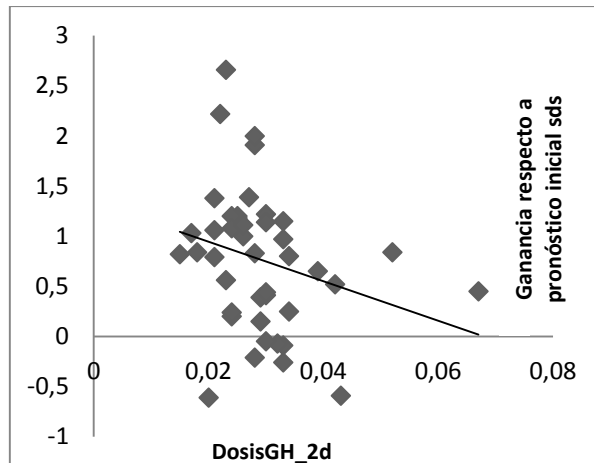


Figura 38: gráfico de dispersión dosis rhGH a los dos años de tratamiento y ganancia de talla respecto a pronóstico inicial SDS.

4.3.3.4 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A TALLA GENÉTICA SDS

	Ganancia de talla respecto a talla genética sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_4m_sds	113	0,20	0,039
Peso_4m_sds	113	0,04	0,702
IMC_4m_sds	113	-0,05	0,636
VC_4m_sds	113	0,19	0,049
Talla_1d_sds	114	0,18	0,060
Peso_1d_sds	114	0,09	0,367
IMC_1d_sds	114	-0,01	0,911
VC_1d_sds	114	0,18	0,061
Pronost_crec_1d_sds	91	0,14	0,196
Talla_2d_sds	106	0,30	0,002
Peso_2d_sds	106	0,06	0,522
IMC_2d_sds	106	-0,08	0,444
VC_2d_sds	106	0,16	0,099
EC_iniciopuber	109	0,05	0,603

	Ganancia de talla respecto a talla genética sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Talla_iniciopuber_sds	109	0,13	0,399
Peso_iniciopuber_sds	109	0,05	0,575
IMC_iniciopuber_sds	109	-0,04	0,710
Pronostrec_iniciopuber_sds	88	0,13	0,245
Ganancia Talla ini pub sds	61	-0,01	0,934
Ganancia Talla pubertad sds	46	0,09	0,560
Pronost_crec_2d_sds	94	0,31	0,002
DosisGH_1d	114	0,10	0,314
DosisGH_2d	104	0,04	0,691
Dosis M de GH	104	0,09	0,388
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	106	0,16	0,112
Años de prepubertad en tratamiento	61	-0,06	0,652

Tabla 56: estudio de correlación respuesta a corto plazo y ganancia de talla respecto a talla genética SDS.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la ganancia de talla respecto a talla genética SDS y los datos auxológicos, ganancia de talla y características del tratamiento recogidas los dos primeros años y al inicio de la pubertad. Se observa correlación positiva entre la ganancia de talla respecto a talla genética SDS y las siguientes variables:

- Talla a los 4 meses SDS ($r=0,19$, $p=0,039$).
- Velocidad de crecimiento los primeros 4 meses SDS ($r=0,19$, $p=0,049$).
- Talla el segundo año de tratamiento SDS ($r=0,297$, $p=0,002$).
- Pronóstico de crecimiento el segundo año SDS ($\rho=0,31$, $p=0,002$).

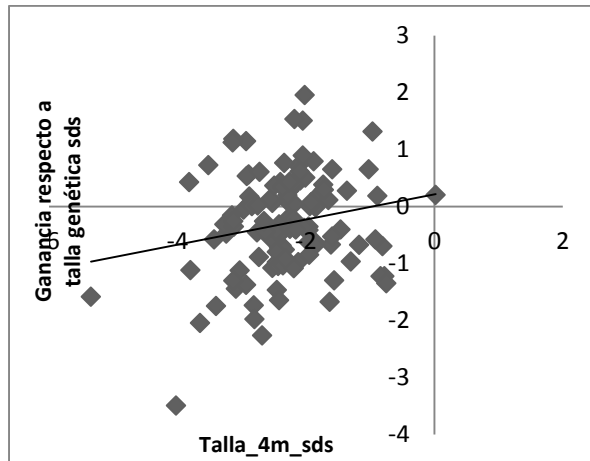


Figura 39: gráfico de dispersión de talla a los 4 meses de tratamiento con rhGH y ganancia de talla respecto a talla genética SDS.

4.3.3.5 VARIABLE DEPENDIENTE: PROGRESIÓN DE EDAD ÓSEA DURANTE LA PREPUBERTAD

	Progresión de EO durante la prepubertad		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	39	0,36	0,023
Talla_adulta_sds	39	0,23	0,154
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	34	0,02	0,930
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	39	0,15	0,356

Tabla 57: estudio de correlación progresión de EO en la pubertad y ganancia de talla SDS.

Esta tabla muestra el estudio de correlación entre la progresión de EO durante la prepubertad y la talla adulta SDS y ganancia de talla SDS a edad adulta. Se objetiva que la progresión de EO durante la prepubertad está directamente correlacionada con la ganancia de talla adulta SDS ($r=0,36$, $p=0,023$).

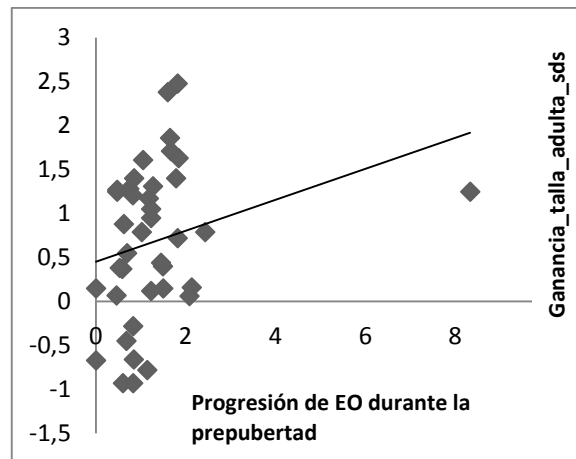


Figura 40: gráfico de progresión de EO antes de la pubertad y ganancia de talla adulta SDS.

4.3.3.6 CORRELACIÓN PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO Y TALLA ADULTA SDS

	Talla_adulta_sds		
	N	Correlación	Sig. (bilat)
PC_1antes_sds	60	0,36	0,005
Pronost_crec_Iniciotto_sds	50	0,49	<0,001
Pronost_crec_1d_sds	91	0,48	<0,001
Pronostrec_iniciopuber_sds	89	0,38	<0,001
Pronost_crec_2d_sds	94	0,62	<0,001

Tabla 58: estudio correlación de pronósticos de crecimiento con la talla adulta SDS.

En esta tabla se muestra el estudio de correlación entre talla adulta SDS y los pronósticos de crecimiento realizados a lo largo del seguimiento. Se observa correlación directa significativa entre la talla adulta SDS alcanzada y todos los pronósticos de talla SDS realizados durante el seguimiento, tanto un año antes, al inicio del tratamiento, tras uno, dos años de tratamiento y al inicio de la pubertad. La correlación más fuerte la encontramos con el pronóstico de crecimiento el segundo año de tratamiento ($\rho=0,62$, $p<0,001$) y la más débil con el pronóstico de crecimiento el año previo al inicio de tratamiento ($r=0,35$, $p=0,005$).

4.4 OBJETIVO SECUNDARIO 3

EVALUAR LAS MODIFICACIONES DE IGF-I, IGBP-3 Y FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL TRATAMIENTO CON rhGH Y SU RELACIÓN CON LA TALLA ADULTA.

4.4.1 DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN DE MEDIAS

4.4.1.1 EVOLUCIÓN DE IGF-I (ng/mL) E IGFBP-3 (mcg/mL)

	N	M	DT	Md	EC media para el grupo
IGF1_preto	131	220,78	164,02	180,00	9,16
IGF1_4m	74	445,25	237,52	408,50	10,33
IGF1_postto	127	493,97	226,74	472,00	9,35
IGF1_2d	120	538,24	251,62	498,00	11,16
IGF1_tras suspensión tto	31	438,48	115,54	448,00	
IGFBP3_preto	126	3,78	1,20	3,65	9,30
IGFBP3_4m	76	5,14	3,99	4,72	9,37
IGFBP3_postto	122	4,97	1,28	5,07	10,43
IGFBP3_2d	118	5,16	1,43	4,98	11,17
IGFBP3_tras suspensión tto	30	6,81	6,84	5,90	

Tabla 59: descriptivo de valores de IGF-1 e IGFBP3 a lo largo del seguimiento.

En la anterior tabla se exponen los valores de IGF-I e IGFBP-3 recogidos a lo largo del seguimiento junto con la edad media correspondiente al grupo de datos analizado. De ello cabe destacar que previo al inicio del tratamiento la IGF-I media es de $220,78 \pm 164,02$ ng/mL e IGFBP-3 de $3,78 \pm 1,20$ mcg/mL. Al año de tratamiento la IGF-I hallada es de $493,97 \pm 226,74$ ng/mL e IGFBP3 de $4,97 \pm 1,28$ mcg/mL y un año tras ser suspendido el tratamiento la IGF-I media es de $438,48 \pm 115,54$ ng/mL e IGFBP-3 de $6,81 \pm 6,84$ mcg/mL.

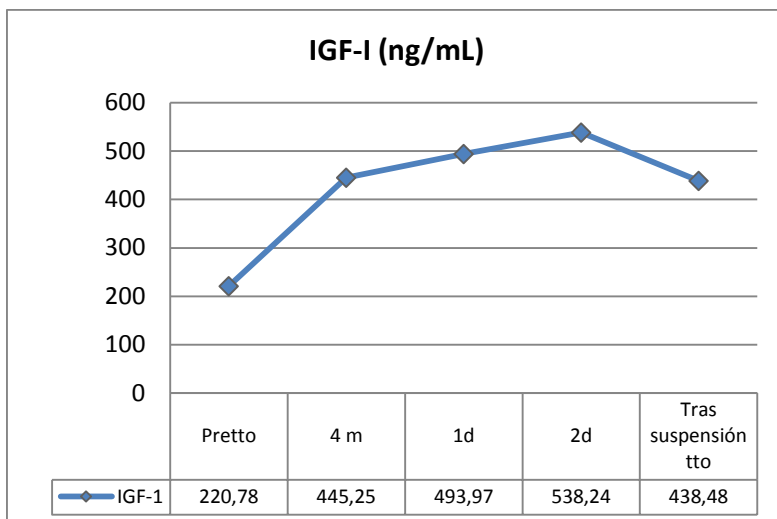


Figura 41: gráfico de líneas de la evolución de los valores de IGF-I.

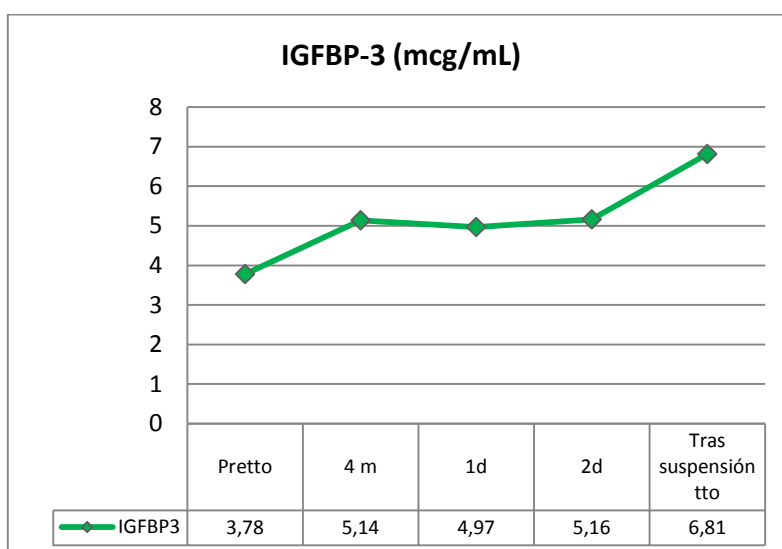


Figura 42: gráfico de líneas de la evolución de los valores de IGFBP-3.

4.4.1.1.1 Análisis de diferencias intraindividuo a lo largo de la evolución de IGF-I

Al comparar mediante la prueba t student para muestras relacionadas los valores de IGF-I intraindividuo a lo largo del seguimiento se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre la IGF-I previa al inicio del tratamiento y todas las

medidas posteriores (IGF-I a los 4 meses, un año, dos años de tratamiento y un año después de haber sido suspendido este) siendo inferior la IGF-I previa al tratamiento ($p < 0,001$). Entre el resto de medidas no se observan diferencias significativas.

4.4.1.1.2 Análisis de diferencias intraindividuo a lo largo de la evolución de IGFBP-3

Se realiza una comparación de valores de IGFBP-3 intraindividuo a lo largo del seguimiento mediante la test de Wilcoxon para pruebas no paramétricas, encontrando que los valores de IGFBP-3 pre-tratamiento son significativamente menores a los valores de IGFBP-3 a los 4 meses, un año, dos años de tratamiento y tras suspendido el tratamiento ($p < 0,001$).

La media de IGFBP-3 a los 4 meses es menor a la encontrada al año ($p = 0,003$) y a los 2 años de tratamiento ($p < 0,001$). Los valores de IGFBP-3 al año de tratamiento son significativamente inferiores a los observados a los 2 años de tratamiento ($p = 0,024$) y tras suspendido el tratamiento ($p = 0,020$). En las restantes comparaciones no se hallan diferencias significativas.

4.4.1.2 EVOLUCIÓN DE FUNCIÓN TIROIDEA TSH ($\mu\text{U/mL}$) Y T4 LIBRE (ng/dL)

	N	M	DT	Md
TSH_pretto	92	2,49	1,37	2,19
TSH_postto	98	2,19	1,00	1,98
TSH_2d TSH_2d	90	2,05	1,13	1,75
TSH_reevaluación	35	2,13	0,99	1,79
T4L_pretto T4L_pretto	92	0,98	0,25	0,93
T4L_postto T4L_postto	99	0,92	0,19	0,87
T4L_2d	89	0,96	0,49	0,87
T4L_tras suspensión tto	35	0,84	0,14	0,83

Tabla 60: descriptivo función tiroidea a lo largo del seguimiento.

La anterior tabla recoge los valores medios de TSH y T4L a lo largo del seguimiento. Se observa al inicio del tratamiento TSH de $2,29 \pm 1,37 \mu\text{U/mL}$ y T4L de $0,98 \pm 0,25 \text{ ng/dL}$.

Tras dos años de tratamiento, la TSH es de $2,05 \pm 1,13$ $\mu\text{U}/\text{mL}$ y un año tras haberse suspendido el tratamiento la T4L es de $0,84 \pm 0,14$ ng/dL .

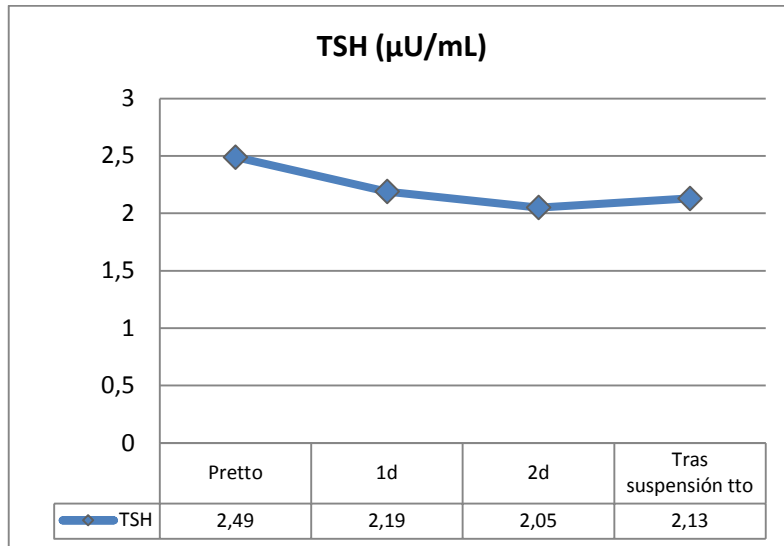


Figura 43: gráfico de líneas de la evolución de los valores de TSH.

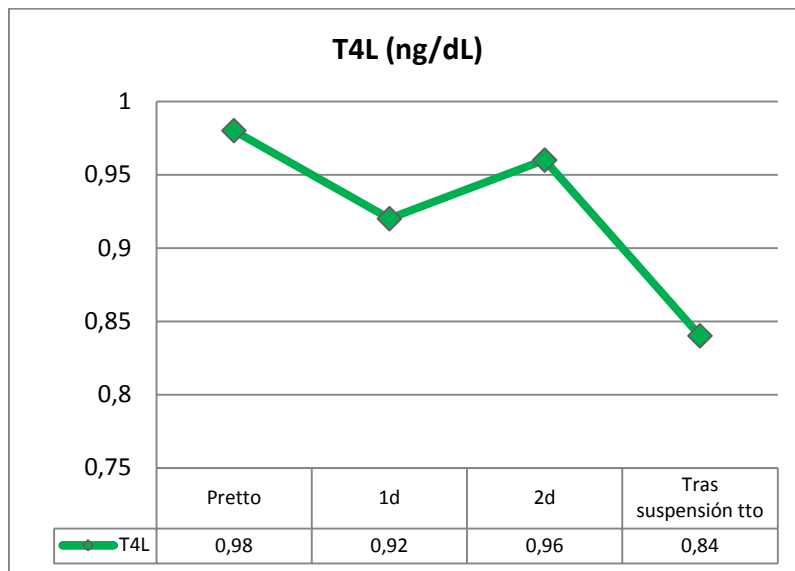


Figura 44: gráfico de líneas de la evolución de los valores de T4 libre.

4.4.1.2.1 Análisis de diferencias intraindividuo a largo de la evolución de función tiroidea (TSH y T4L)

Para la evaluación de modificaciones de la función tiroidea a lo largo del tratamiento se realiza el test de ANOVA de comparación por pares (análisis de la variancias). Se realizan además, contrastes post-hoc con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se observa que los valores de TSH pre-tratamiento son significativamente superiores a los valores de TSH a los 2 años y tras suspenderse el tratamiento.

En el caso de las variables que no se distribuyen según la ley normal se aplica el test de Wilcoxon para pruebas no paramétricas. La T4 libre previa al inicio del tratamiento es superior respecto a la observada al año de tratamiento ($p=0,024$) y a los 2 años de tratamiento ($p=0,006$). Entre el resto de medidas no se observan diferencias significativas.

4.4.2 ESTUDIO DE CORRELACIÓN

4.4.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE: TALLA ADULTA SDS

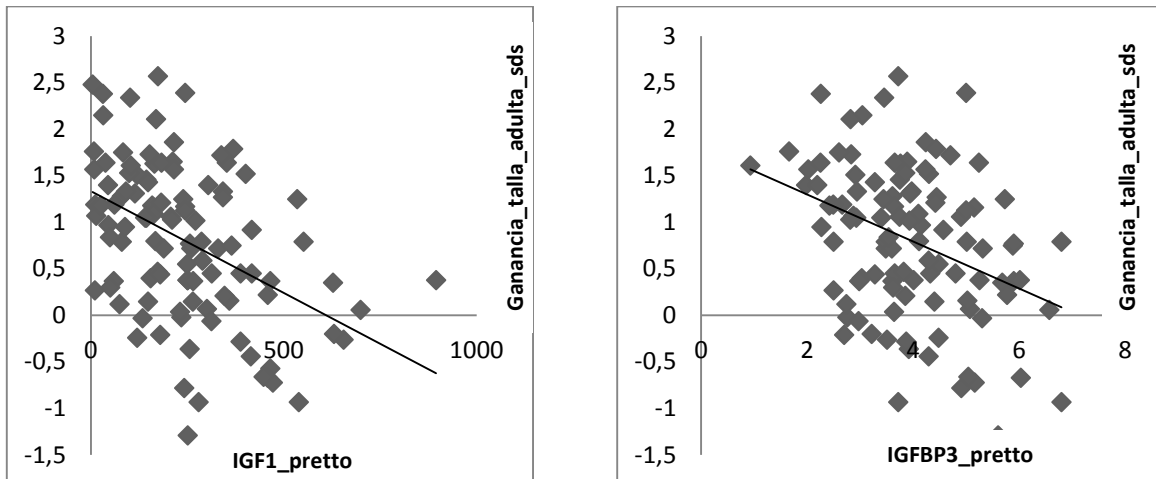
Al realizar la correlación entre los valores de IGF-I e IGFBP-3 recogidos a lo largo del seguimiento y la talla adulta sds, no se observa relación estadísticamente significativa.

4.4.2.2 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA ADULTA_SDS

	Ganancia de talla_adulta_sds		
	N	Correlación	Sig. (bilateral)
IGF1_pretto	108	-0,45	<0,001
IGF1_4m	56	-0,31	0,021
IGF1_postto	105	-0,32	0,001
IGF1_2d	99	-0,30	0,002
IGF1_reevaluación	31	0,24	0,185
IGFBP3_pretto	105	-0,37	<0,001
IGFBP3_postto	102	-0,19	0,053

	Ganancia de talla_adulta_sds		
	N	Correlación	Sig. (bilateral)
IGFBP3_2d	97	-0,32	0,001
IGFBP3_4m	58	-0,20	0,126
IGFBP3_tras suspensión tto	30	0,09	0,636

Tabla 61: estudio de correlación valores de IGF-I e IGFBP-3 y ganancia de talla adulta SDS.



Figuras 45 y 46: gráficos de dispersión de IGF-I e IGFBP-3 pretratamiento y ganancia de talla adulta SDS.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación llevado a cabo entre la ganancia de talla adulta SDS y los valores de IGF-I e IGFBP-3 recogidos a lo largo del seguimiento. Se observa correlación negativa entre la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento a talla adulta SDS y:

- IGF-I previa al inicio del tratamiento ($r = -0,45$, $p < 0,001$).
- IGF-I a los 4 meses de tratamiento ($r = -0,31$, $p = 0,021$).
- IGF-I al año de tratamiento ($r = -0,32$, $p = 0,001$).
- IGF-I a los 2 años de tratamiento ($r = -0,30$, $p = 0,002$).
- IGFBP-3 previos al inicio del tratamiento ($r = -0,37$, $p < 0,001$).
- IGFBP-3 a los 2 años de tratamiento ($r = -0,32$, $p = 0,001$).

4.4.2.3 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A PRONÓSTICO DE TALLA INICIAL SDS

No se observan correlaciones significativas entre los valores de IGF-I o IGFBP-3 y la ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS.

4.4.2.4 VARIABLE DEPENDIENTE: GANANCIA DE TALLA RESPECTO A TALLA GENÉTICA SDS

No se observan correlaciones significativas entre los valores de IGF-I o IGFBP-3 y la ganancia de talla respecto a talla genética SDS.

4.5 OBJETIVO SECUNDARIO 4

ESTUDIAR EL DESARROLLO PUBERAL Y EL EFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANÁLOGOS DE GnRH.

4.5.1 DESCRIPTIVO

Tratamiento combinado con análogos de GnRH: un total de 36 pacientes recibieron tratamiento combinado con aGnRH (25,9% de la muestra). El 83,3% (N=30) eran mujeres, frente al 16,7% (N=6) de varones.

4.5.1.1 SEGÚN TRATADOS O NO TRATADOS CON ANÁLOGOS DE GNRH (aGNRH)

A continuación se exponen las principales variables recogidas en función de haber recibido tratamiento únicamente con rhGH o haber recibido tratamiento combinado con rhGH y análogos de GnRH.

4.5.1.1.1 Antecedentes familiares y perinatales

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típ.	N	Media	Desviación típ.	
Talla_padre_sds	35	-0,84	0,87	101	-1,00	1,06	0,438
Talla_madre_sds	36	-1,40	1,18	102	-1,00	1,20	0,085
Talla_genética_sds	35	-1,38	0,74	100	-1,31	0,79	0,684
PesoRN_sds	36	-2,34	1,09	103	-1,95	0,84	0,028
LongitudRN_sds	32	-2,74	0,97	99	-2,58	0,89	0,165
EG	36	37,93	3,36	102	38,24	2,55	0,838

Tabla 62: descriptivo antecedentes familiares y perinatales según tratamiento con aGnRH.

En la anterior tabla se muestran los antecedentes perinatales y familiares en función del tratamiento con aGnRH. Al realizar la comparación de medias entre ambos grupos, se observa que la media observada de peso al nacimiento SDS en el grupo no tratado con aGnRH es superior ($p=0,028$) a los tratados.

4.5.1.1.2 Año previo al inicio del tratamiento

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típ.	N	Media	Desviación típ.	
EC_1antes	26	8,59	3,06	92	8,06	3,16	0,456
Peso_1antes_sds	26	-1,34	0,88	92	-1,82	0,77	0,008
Talla_1antes_sds	26	-2,39	1,21	92	-2,72	0,66	0,188
IMC_1antes_sds	26	-0,42	0,99	92	-0,81	0,96	0,075
PC_1antes_sds	15	-2,68	0,67	47	-2,18	0,84	0,042

Tabla 63: descriptivo de exploración el año previo según tratamiento con aGnRH.

En la comparativa de las variables anteriores según haber recibido o no tratamiento con análogos de GnRH, observamos que los tratados con análogos de GnRH presentan significativamente mayor peso SDS el año previo al inicio del tratamiento ($p=0,008$) y menor pronóstico de crecimiento SDS el año previo ($p=0,042$).

4.5.1.1.3 Inicio del tratamiento

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típ.	N	Media	Desviación típ.	
Peso_iniciotto_sds	36	-1,24	0,9	103	-1,75	0,85	0,002
Talla_iniciotto_sds	36	-2,30	1,12	103	-2,72	0,69	0,041
IMC_iniciotto_sds	36	-0,38	0,95	103	-0,74	0,91	0,051
VCpretto_sds	36	-0,47	2,36	103	-0,82	1,49	0,401
PC_Iniciotto_sds	20	-2,60	0,75	32	-2,16	0,65	0,026
EdadC_iniciotto	36	9,81	2,79	103	9,05	3,07	0,192
DosisGHinicial	36	0,03	0,01	103	0,03	0,01	0,186

Tabla 64: descriptivo de la exploración al inicio del tratamiento según tratamiento con aGnRH.

En la anterior tabla se muestran los datos al inicio del tratamiento en función de haber sido tratados con aGnRH. De ella se destaca que los tratados con análogos de GnRH presentan significativamente mayor peso SDS al inicio del tratamiento ($p=0,002$), mayor talla SDS ($p=0,041$) y menor pronóstico de crecimiento SDS al inicio del tratamiento respecto a los no tratados ($p=0,026$).

4.5.1.1.4 Después de 4 meses de tratamiento

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típ.	N	Media	Desviación típ.	
Talla_4m_sds	35	-2,19	1,064	103	-2,49	0,66	0,124
Peso_4m_sds	35	-1,13	0,9	103	-1,68	0,81	0,001
IMC_4m_sds	35	-0,32	0,96	103	-0,81	0,93	0,009
VC_4m_sds	35	1,45	3,36	103	2,74	3,10	0,040
EdadC_4m	36	10,14	2,79	103	9,39	3,08	0,207

Tabla 65: descriptivo exploración tras 4 meses de tratamiento con rhGH según tratamiento con aGnRH.

La anterior tabla expone las variables recogidas tras 4 meses de tratamiento según haber recibido tratamiento con aGnRH. De ella se extrae que el peso SDS y el IMC SDS a los 4 meses de tratamiento con rhGH son significativamente mayores en los tratados con análogos (P=0,001 y p=0,009 respectivamente). Por otra parte, la velocidad de crecimiento SDS los primeros 4 meses es menor en los tratados con análogos (p=0,040).

4.5.1.1.5 Después de 1 año de tratamiento

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típ.	N	Media	Desviación típ.	
Talla_1d_sds	36	-2,00	0,93	103	-2,17	0,74	0,260
Peso_1d_sds	36	-1,05	0,82	103	-1,54	0,76	0,001
IMC_1d_sds	36	-0,36	0,95	103	-0,83	0,89	0,008
VC_1d_sds	36	0,99	1,96	103	2,42	1,77	<0,001
Pronost_crec_1d_sds	28	-1,88	0,57	69	-1,62	0,76	0,115
Ganancia Talla 1 año sds	36	0,30	0,41	103	0,55	0,48	0,007
DosisGH_1d	36	0,03	0,01	103	0,03	0,01	0,120

Tabla 66: descriptivo de la exploración tras 1 año de tratamiento según tratamiento con aGnRH.

Esta tabla expone las variables recogidas tras un año de tratamiento según haber recibido o no tratamiento con aGnRH. Se observa que el peso SDS y el IMC SDS al año de tratamiento son significativamente mayores en los tratados con aGnRH (p=0,001 y p=0,008 respectivamente). La velocidad de crecimiento SDS el primer año de tratamiento es menor en los tratados con análogos (p<0,001). La ganancia de talla SDS el primer año es mayor en los tratados únicamente con rhGH (p=0,007).

4.5.1.1.6 Después de 2 años de tratamiento

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	
EdadC_2d	33	11,68	2,76	95	10,94	3,02	0,236
Pronost_crec_2d_sds	25	-1,66	0,88	75	0,72	17,86	0,124
DosisGH_2d	32	0,03	0,01	94	0,03	0,01	0,203
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	33	0,18	0,38	95	0,34	0,41	0,004
Talla_2d_sds	33	-1,91	0,78	95	-1,81	0,67	0,490
Peso_2d_sds	33	-0,98	0,79	95	-1,37	0,72	0,011
IMC_2d_sds	33	-0,32	1,06	95	-0,80	0,81	0,007
VC_2d_sds	33	1,04	1,71	95	1,77	1,58	0,026

Tabla 67: descriptivo de la exploración tras 2 años de tratamiento según tratamiento con aGnRH.

La anterior tabla muestra las variables recogidas tras dos años de tratamiento según haber recibido tratamiento con aGnRH. Se observa que el peso SDS y el IMC SDS a los dos años de tratamiento con rhGH son significativamente mayores en los tratados con aGnRH ($p=0,011$ y $p=0,007$ respectivamente). La velocidad de crecimiento SDS el segundo año de tratamiento es mayor en los tratados únicamente con rhGH ($p=0,026$). La ganancia de talla SDS el segundo año es también mayor en este grupo ($p=0,004$).

4.5.1.1.7 Inicio de la pubertad

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	
EC_iniciopuber	32	10,03	1,54	88	11,55	1,15	<0,001
Talla_iniciopuber_sds	32	-1,82	0,84	88	-1,96	0,78	0,410
Peso_iniciopuber_sds	32	-1,02	0,67	88	-1,28	0,69	0,069
IMC_iniciopuber_sds	32	-0,34	0,87	88	-0,66	0,83	0,068
Pronostrec_iniciopuber_sds	28	-2,82	0,59	69	-1,63	0,93	<0,001
Ganancia de talla durante la pubertad sds	31	-0,05	0,80	79	0,38	0,70	0,007
EO relativa al inicio de la pubertad	28	-0,62	1,07	69	0,50	1,00	<0,001

Tabla 68: descriptivo de la exploración al inicio de la pubertad según tratamiento con aGnRH.

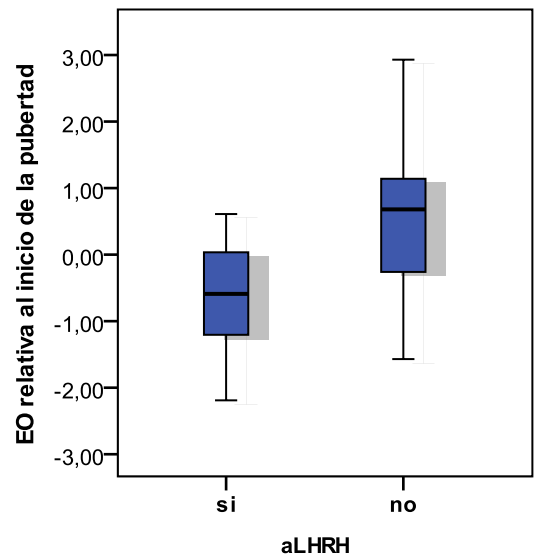
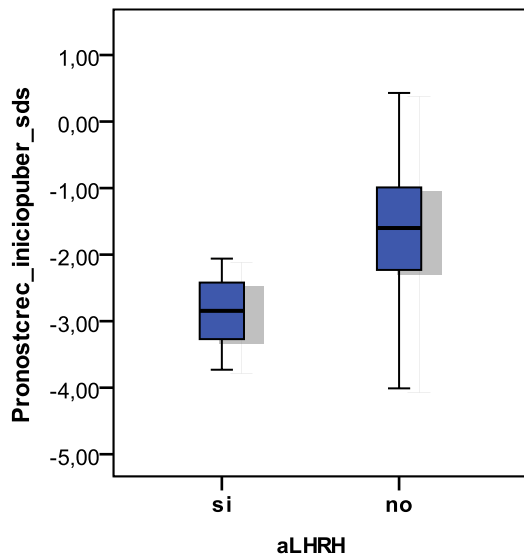
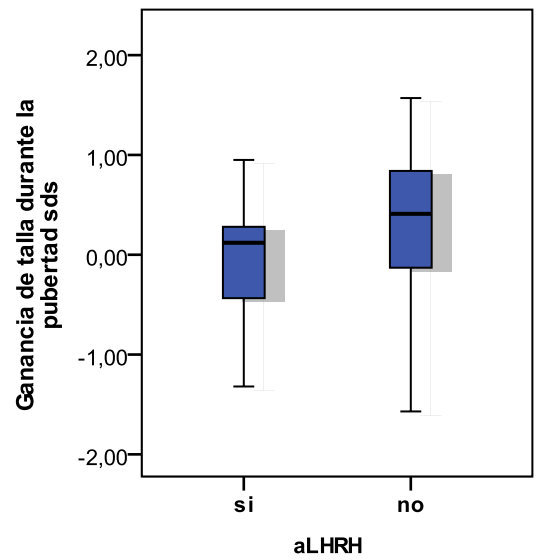
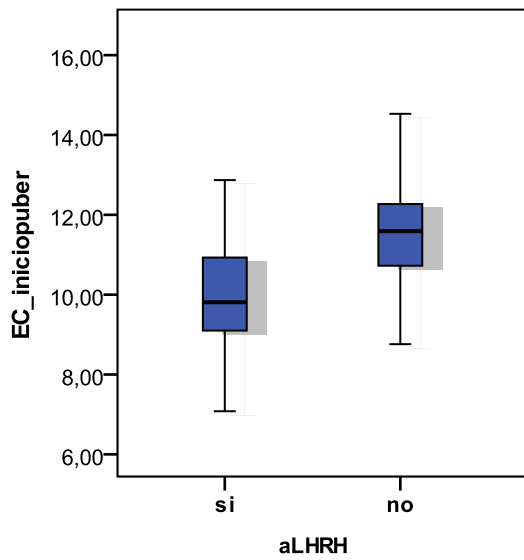
La anterior tabla expone las variables recogidas al inicio de la pubertad según haber recibido tratamiento con aGnRH. La edad al inicio de la pubertad es superior en los tratados únicamente con rhGH ($p<0,001$), también es mayor el PC al inicio de la pubertad SDS en este grupo ($p<0,001$). La ganancia de talla durante la pubertad SDS es menor en los tratados con análogos de GnRH ($p=0,007$). La media observada de EO relativa al inicio de la pubertad en el grupo no tratado con análogos es superior ($p<0,001$).

4.5.1.1.8 Talla adulta

	aGnRH						Sig. (bilat)
	SI			NO			
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	
EdadC_adulta	35	15,97	1,33	80	15,92	1,34	0,877
Talla_adulta_sds	35	-1,85	0,89	80	-1,63	0,65	0,212
Peso_adulta_sds	35	-0,87	0,80	80	-0,96	0,77	0,597
IMC_adulto_sds	35	-0,15	1,13	79	-0,33	0,90	0,360
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	19	0,91	0,72	31	0,57	0,63	0,089
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	34	-0,41	1,14	80	-0,22	0,76	0,377
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	35	0,44	0,98	80	0,96	0,70	0,007

Tabla 69: descriptivo de la exploración adulta según tratamiento con aGnRH.

Esta tabla expone las variables recogidas a edad adulta según haber recibido tratamiento con aGnRH. De ella se extrae que la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS es mayor en el grupo tratado únicamente con rhGH ($p=0,007$).



Figuras 47-50: gráfico de cajas de edad cronológica al inicio de pubertad, ganancia de talla en la pubertad SDS, pronóstico de crecimiento al inicio de la pubertad y edad ósea relativa al inicio de la pubertad según tratamiento con análogos de GnRH.

4.5.3 COMPARACIÓN DE LA PUBERTAD CON LA POBLACIÓN NORMAL

A continuación se muestra la comparativa entre la exploración al inicio de la pubertad y la ganancia de talla durante la pubertad respecto a la población de referencia en ambos sexos:

- **Varones:**

	Valores población normal (Andrea Prader)		Población de estudio			Sig. (bilat)
	Varones		Varones			
	M	DT	N	M	DT	
EC_iniciopuber	12,30	1,09	26	12,12	1,37	0,482
Talla_iniciopuber	152,03	7,46	26	137,92	6,62	<0,001
Peso_iniciopuber	44,56	8,51	26	33,59	3,60	<0,001
IMC_iniciopuber	19,18	2,93	26	17,67	1,61	<0,001
EO_iniciopuber	13,17	0,90	21	11,97	0,98	<0,001
Ganancia de talla durante la pubertad	26,20	4,20	22	23,02	4,07	0,001

Tabla 70: descriptivo y comparativa pubertad normal y pubertad en población de estudio en varones.

Se utilizó la prueba T-Test de comparación de una media observada con una media poblacional de referencia encontrando que:

- No existen diferencias significativas entre la media poblacional y la media observada en cuanto a la edad de inicio de la pubertad ($p=0,482$).
- La talla SDS al inicio de la pubertad es menor a la población de referencia ($p<0,001$).
- El peso SDS al inicio de la pubertad observado es menor al poblacional ($p<0,001$).
- El IMC SDS al inicio de la pubertad observado es menor al poblacional ($p<0,001$).
- La edad ósea al inicio de la pubertad es menor a la población de referencia ($p<0,001$).

- o La ganancia de talla durante la pubertad en cm es inferior a la población de referencia en el grupo total ($p=0,001$). También es significativamente inferior la ganancia observada en los tratados únicamente con rhGH (ganancia de talla en la pubertad = $23,19\pm 4,23$ cm, $p=0,003$) y en los que recibieron tratamiento combinado (ganancia de talla en la pubertad = $22,12\pm 3,40$ cm, $p=0,09$, $N=4$) aunque no estadísticamente significativa en estos últimos.

- **Mujeres:**

	Valores población normal (Andrea Prader)		Población de estudio			Sig. (bilat)
	Mujeres		Mujeres			
	M	DT	N	M	DT	
EC_iniciopuber	10,7	1,03	62	10,80	1,29	0,451
Talla_iniciopuber	143,10	5,74	62	133,3	6,36	<0,001
Peso_iniciopuber	37,97	6,70	62	30,36	5,68	<0,001
IMC_iniciopuber	18,45	2,67	62	19,81	6,00	<0,001
EO_iniciopuber	10,99	0,94	48	10,72	0,72	0,014
Ganancia de talla durante la pubertad	20,30	4,40	57	19,81	6,00	0,463

Tabla 71: descriptivo y comparativa pubertad normal y pubertad en población de estudio en mujeres.

Se utilizó la prueba T-Test de comparación de una media observada con una media teórica encontrando que:

- o No existen diferencias significativas entre la media poblacional y la media observada en cuanto a la edad de inicio de la pubertad ($p=0,451$).
- o La talla SDS al inicio de la pubertad es menor a la población de referencia ($p<0,001$).
- o El peso SDS al inicio de la pubertad observado es menor al poblacional ($p<0,001$).
- o El IMC SDS al inicio de la pubertad observado es menor al poblacional ($p<0,001$).

- La edad ósea al inicio de la pubertad es menor a la población de referencia ($p=0,014$).
- No existen diferencias significativas entre la media poblacional y la media observada en cuanto a la ganancia de talla durante la pubertad en cm en el grupo total ($p=0,463$). Esa diferencia media sí es significativamente menor a la poblacional en las niñas tratadas únicamente con rhGH (ganancia de talla en pubertad = $17,94 \pm 3,93$ cm, $p<0,001$). En las pacientes que recibieron tratamiento combinado la ganancia de talla durante la pubertad es por el contrario significativamente superior a la poblacional ($23,78 \pm 0,60$ cm, $p=0,025$, $N=31$).

4.6 OBJETIVO SECUNDARIO 5

EVALUAR LOS CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A CORTO Y LARGO PLAZO.

4.6.1 DESCRIPTIVO

4.6.1.1 GRUPO TOTAL

A continuación se muestran los porcentajes de buena y moderada respuesta para cada criterio de respuesta empleado a corto y largo plazo en el grupo total.

Criterio	Respuesta	N	Porcentaje
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	82	59,0%
	Buena	57	41,0%
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	80	57,6%
	Buena	59	42,4%
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	43	31,4%
	Buena	94	68,6%
VC SDS el primer año	Moderada	35	25,2%
	Buena	104	74,8%
Superación de talla genética	Moderada	67	58,8%
	Buena	47	41,2%

Tabla 72: distribución de buenos y moderados respondedores según criterio de respuesta.

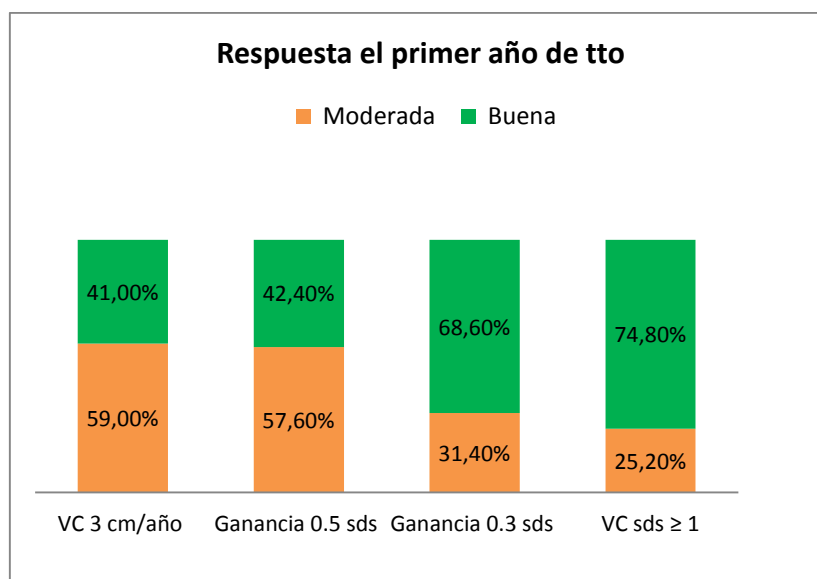


Figura 51: gráfico de barras respuesta el primer año de tratamiento.

4.6.1.1.1 Según estadio puberal al inicio del tratamiento: prepúberes/púberes

A continuación se muestran los porcentajes de buena y moderada respuesta para cada criterio de respuesta empleado a corto y largo plazo según estadio puberal al inicio del tratamiento.

- Respuesta a corto plazo:

Criterio	Respuesta	Respuesta según prepúberes/púberes al inicio del tratamiento	
		Prepúberes	Púberes
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	52,90%	69,20%
	Buena	47,10%	30,80%
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	19,80%	51,00%
	Buena	80,20%	49,00%
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	44,80%	78,80%
	Buena	55,20%	21,20%
VC SDS el primer año	Moderada	19,50%	34,60%
	Buena	80,50%	65,40%

Tabla 73: distribución de buenos y moderados respondedores según estadio puberal y criterio de respuesta a corto plazo.

De la anterior tabla cabe destacar que los porcentajes de respuesta moderada o buena respuesta en función de incremento de *VC mayor a 3 cm/año* no varían de manera significativa según los casos sean prepúberes o púberes al inicio del tratamiento.

Se observa relación entre la *Ganancia de talla SDS 0.3* el primer año y estar en prepubertad o en pubertad al inicio del tratamiento. Los pacientes prepúberes presenta mayor porcentaje de buena respuesta (buenos respondedores prepúberes 80,2%, púberes 49%, $p < 0,001$).

Existe relación entre la *Ganancia de talla SDS 0.5* el primer año y ser prepúber o púber al inicio del tratamiento. Los púberes presentar menor porcentaje de buena

respuesta respecto a los prepúberes (buenos respondedores prepúberes 55,2%, púberes 21,2%, $p < 0,001$).

Se observa también relación entre la *VC SDS el primer año* y el estadio puberal al inicio del tratamiento con mayor porcentaje de buena respuesta en los prepúberes (buenos respondedores prepúberes 80,5%, púberes 65,4%, $p = 0,048$).

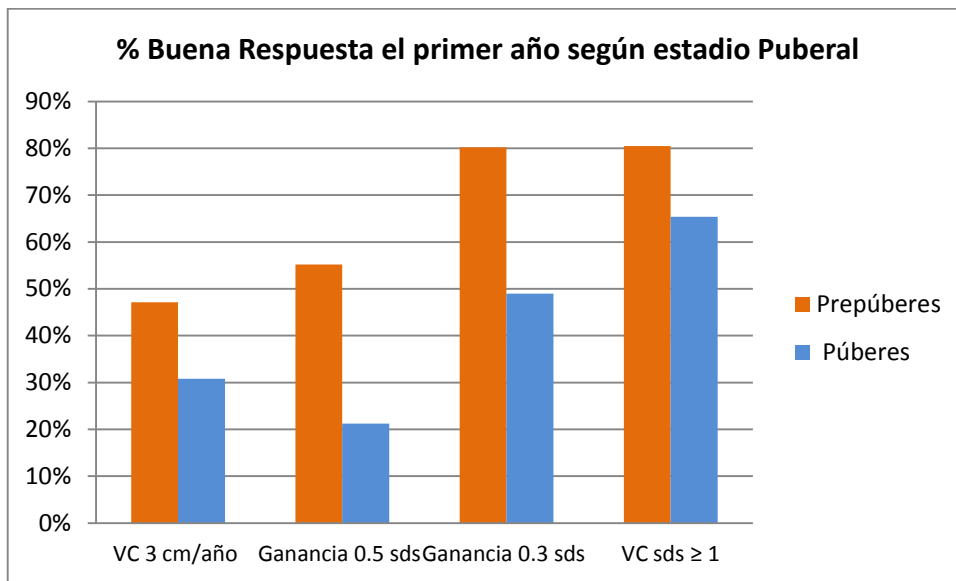


Figura 52: gráfico de barras respuesta el primer año de tratamiento según estadio puberal.

- **Respuesta a largo plazo:**

		Respuesta según prepúberes/púberes al inicio del tratamiento	
		Prepúberes	Púberes
Superación de talla genética	Moderada	53,10%	66,00%
	Buena	46,90%	34,00%

Tabla 74: distribución de buenos y moderados respondedores según estadio puberal para el criterio superación de talla genética.

En cuanto a la respuesta a largo plazo en función a la superación de la talla genética, no existe relación significativa entre el *superación de talla genética* y ser prepúber o púber al inicio del tratamiento.

4.6.1.2 TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

A continuación se muestran los porcentajes de buena y moderada respuesta para cada criterio de respuesta empleado a corto y largo plazos en el grupo tratado únicamente con rhGH.

Criterio	Respuesta	N	Porcentaje
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	54	52,4%
	Buena	49	47,6%
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	55	53,4%
	Buena	48	46,6%
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	27	26,7%
	Buena	74	73,3%
VC SDS el primer año	Moderada	19	18,4%
	Buena	84	81,6%
Superación de talla genética	Moderada	45	56,3%
	Buena	35	43,8%

Tabla 75: distribución de buenos y moderados respondedores según criterio de respuesta en tratados únicamente con rhGH.

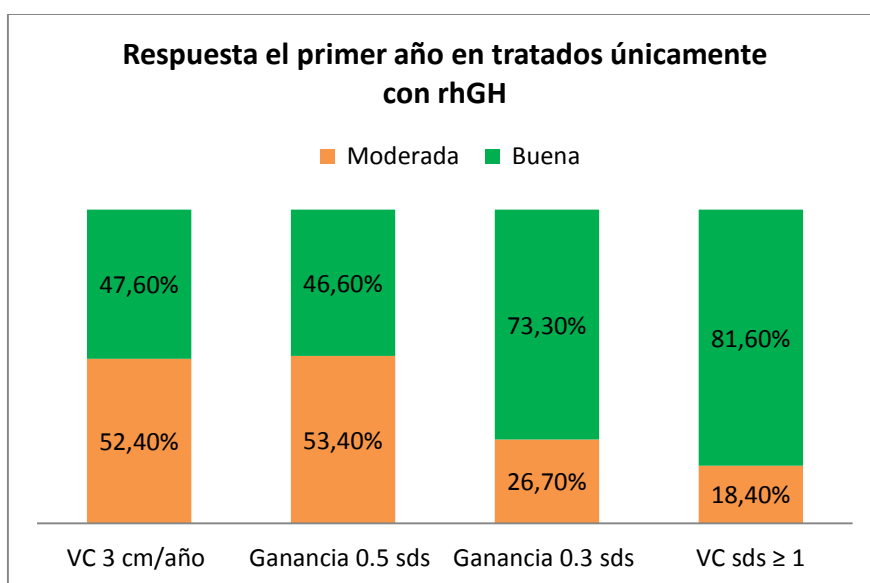


Figura 53: gráfico de barras: respuesta el primer año de tratamiento en tratados únicamente con rhGH.

4.6.2.1.1 Según estadio puberal al inicio del tratamiento: prepúberes/púberes

A continuación se muestran los porcentajes de buena y moderada respuesta para cada criterio de respuesta empleado a corto y largo plazos según estadio puberal al inicio del tratamiento en los pacientes tratados únicamente con rhGH.

- Respuesta a corto plazo:

Criterio	Respuesta	Respuesta según prepúberes/púberes al inicio del tratamiento	
		Prepúberes	Púberes
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	51,4%	55,2%
	Buena	48,6%	44,8%
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	45,9%	72,4%
	Buena	54,1%	27,6%
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	20,5%	42,9%
	Buena	79,5%	57,1%
VC SDS el primer año	Moderada	18,9%	17,2%
	Buena	81,1%	82,8%

Tabla 76: distribución de buenos y moderados respondedores según estadio puberal y criterio de respuesta a corto plazo en tratados únicamente con rhGH.

Al realizar el estudio comparativo del porcentaje de buena y moderada respuesta en función del estadio puberal al inicio del tratamiento en los tratados únicamente con rhGH se observa que existe relación significativa entre el estadio puberal al inicio del tratamiento y la respuesta a corto plazo según el criterio *ganancia de talla SDS 0.5* el primer año (buenos respondedores prepúberes 79,5%, púberes 57,1%, $p=0,015$). Existe también relación significativa entre el estadio puberal al inicio del tratamiento y la respuesta a corto plazo según el criterio *ganancia de talla SDS 0.3* el primer año (buenos respondedores prepúberes 54,1%, púberes 27,6%, $p=0,023$).

Por el contrario, no existe relación entre el estadio puberal al inicio del tratamiento y la respuesta a corto plazo según el criterio *aumento de VC 3 cm/año* el primer año ni el criterio *VC > 1 SDS* el primer año.

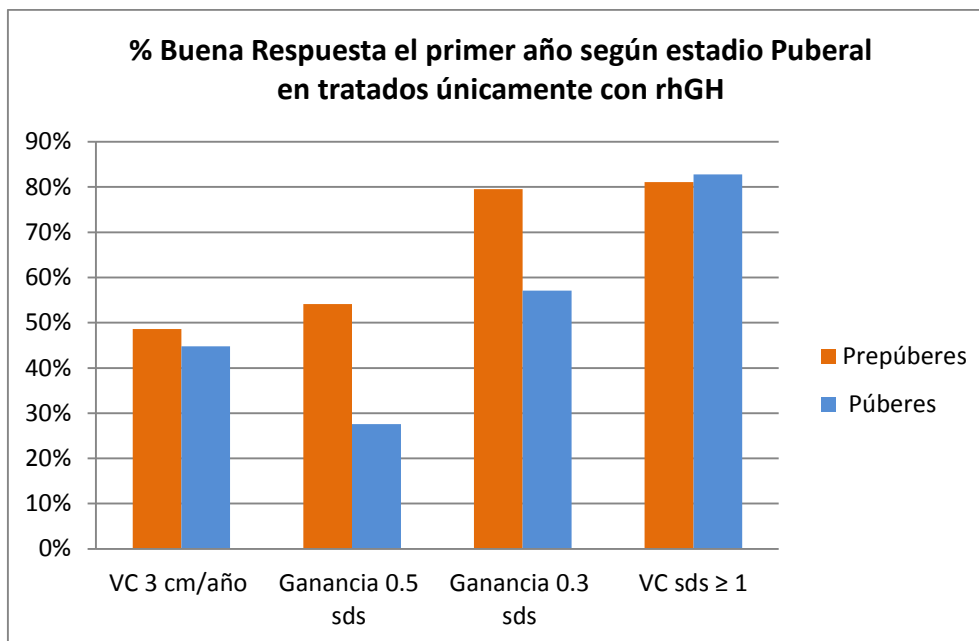


Figura 54: gráfico de barras: respuesta el primer año de tratamiento según estadio puberal en tratados únicamente con rhGH.

- **Respuesta a largo plazo:**

		Respuesta según prepúberes/púberes al inicio del tratamiento	
		Prepúberes	Púberes
Superación de talla genética	Moderada	48,1%	71,4%
	Buena	51,9%	28,6%

Tabla 77: distribución de buenos y moderados respondedores según estadio puberal para el criterio superación de talla genética en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra los porcentajes de buena y moderada respuesta para el criterio a largo plazo *superación de talla genética* en el grupo tratado únicamente con rhGH. De ella se extrae que existe relación significativa entre el estadio puberal al inicio del tratamiento y la respuesta a largo plazo según el criterio superación de talla genética (buenos respondedores prepúberes 51,9%, púberes 28,6%, $p=0,045$).

4.6.2 ANÁLISIS DE GANANCIA DE GANANCIA DE TALLA ADULTA SDS EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

4.6.2.1 GRUPO TOTAL

Criterio	Respuesta	N	Ganancia talla adulta sds	Sig (Bilat)
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	71	0,63	0,015
	Buena	44	1,08	
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	74	0,62	0,243
	Buena	41	1,13	
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	43	0,47	0,001
	Buena	94	0,98	
VC SDS el primer año	Moderada	32	0,38	0,001
	Buena	83	0,96	
Superación de talla genética	Moderada	67	0,66	0,012
	Buena	47	1,04	

Tabla 78: ganancia de talla adulta según respuesta al tratamiento y criterio de respuesta empleado.

La anterior tabla muestra el estudio de comparación de medias de ganancia de talla adulta SDS entre los buenos y los moderados respondedores para cada criterio de respuesta empleado. Se observa que, salvo para la definición de buena respuesta en función de *ganancia de talla SDS 0.5*, en el que no se observan diferencias significativas entre grupos, para el resto de criterios de respuesta a corto y largo plazos existe mayor ganancia de talla SDS a edad adulta en los definidos como buenos respondedores respecto a los definidos como moderados respondedores.

Se comparó también la ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de talla inicial SDS y respecto a talla genética SDS no encontrando diferencias significativas en función de buena/moderada respuesta para los criterios definidos a corto plazo. Para el criterio de respuesta a largo plazo *superación de talla genética* sí se observa mayor ganancia de talla respecto al pronóstico inicial SDS en el grupo de buenos respondedores (1,04 SDS frente a 0,47 SDS en los moderados respondedores, $p=0,003$)

y mayor ganancia respecto a talla genética SDS (0,54 SDS, frente a -0,86 SDS para los moderados respondedores, $p < 0,001$).

4.6.2.2 TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

Criterio	Respuesta	N	Ganancia talla adulta sds	Sig (Bilat)
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	Moderada	43	0,85	0,156
	Buena	37	1,08	
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	Moderada	49	0,85	0,074
	Buena	31	1,13	
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	Moderada	24	0,77	0,117
	Buena	54	1,04	
VC SDS el primer año	Moderada	16	0,66	0,054
	Buena	64	1,03	
Superación de talla genética	Moderada	45	0,88	0,265
	Buena	35	1,06	

Tabla 79: ganancia de talla adulta según respuesta al tratamiento y criterio de respuesta empleado en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra la comparación de medias de ganancia de talla adulta SDS en función del grado de respuesta al tratamiento para cada criterio empleado en el grupo tratado únicamente con rhGH. No existen diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.

4.6.3 SUPERACIÓN DE TALLA GENÉTICA EN FUNCIÓN DE RESPUESTA A CORTO PLAZO

Se describe a continuación el porcentaje de buenos respondedores a largo plazo según el criterio *superación de talla genética* dentro de los buenos respondedores a corto plazo definidos en función de los distintos criterios empleados. Se presentan los resultados por separado en el grupo total y en los tratados únicamente con rhGH.

4.6.3.1 GRUPO TOTAL

Criterio	Superación talla genética (%)
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	47,7
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	36,6
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	43,8
VC SDS el primer año	43,4

Tabla 80: superación de talla genética en buenos respondedores a corto plazo para cada criterio de respuesta empleado.

La anterior tabla muestra el porcentaje de pacientes que superan la talla genética dentro de los considerados como buenos respondedores a corto plazo mediante los diferentes criterios de respuesta empleados. De ella cabe destacar que el criterio de respuesta *VC mayor a 3 cm/año* en la velocidad de crecimiento el primer año presenta el mayor porcentaje de buenos respondedores a largo plazo, seguido del criterio *Ganancia de talla SDS 0.3* el primer año, *VC SDS el primer año* el primer año y por último *Ganancia de talla SDS 0.5* el primer año, que presenta el menor porcentaje de buenos respondedores a largo plazo.

4.6.3.2 TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

Criterio	Superación talla genética (%)
Aumento de VC 3 cm/año el primer año	45,9
Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año	41,9
Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año	44,4
VC SDS el primer año	42,2

Tabla 81: superación de talla genética en buenos respondedores a corto plazo para cada criterio de respuesta empleado en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra el porcentaje de pacientes que superan la talla genética dentro de los considerados como buenos respondedores a corto plazo mediante los diferentes criterios de respuesta empleados, en los tratados únicamente con rhGH. De ella cabe destacar que, similar a lo hallado en el grupo total, el criterio de respuesta *VC mayor a 3 cm/año* presenta el mayor porcentaje de buenos respondedores a largo plazo, seguido del criterio *Ganancia de talla SDS 0.3 el primer año*, *VC SDS el primer año* y por último la *Ganancia de talla SDS 0.5 el primer año*, que presenta el menor porcentaje de buenos respondedores a largo plazo.

4.6.4 ESTUDIO DE CORRELACIÓN EN EL GRUPO TOTAL

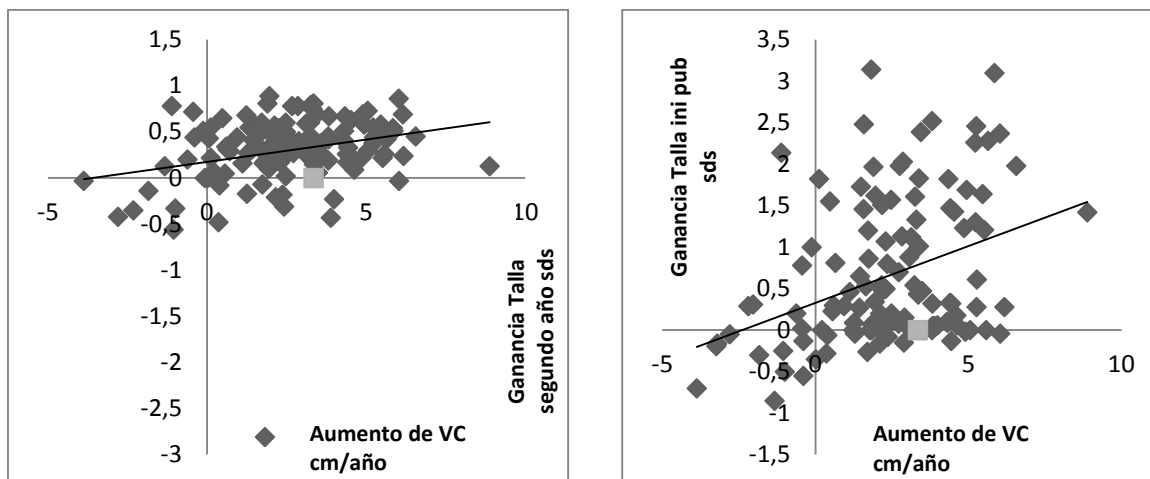
4.6.4.1 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN INCREMENTO DE VC (CM/AÑO) EL PRIMER AÑO

	Incremento de VC el primer año		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	57	0,52	<0,001
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	57	0,43	0,001
Ganancia Talla ini pub sds	51	0,28	0,048
Ganancia de talla durante la pubertad sds	110	0,14	0,151
Ganancia de talla adulta sds	115	0,47	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	50	0,13	0,366
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	114	0,12	0,200

Tabla 82: estudio correlación ganancias de talla e incremento de VC el primer año (cm/año).

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la VC el primer año (cm/año) y las ganancias de talla registradas a lo largo del tratamiento. Se observa que existe correlación positiva entre respuesta corto plazo según incremento de VC cm/año y las siguientes variables:

- Ganancia Talla 1 año SDS ($r=0,52$, $p<0,001$).
- Ganancia el segundo año SDS ($r=0,43$, $p=0,01$).
- Ganancia hasta el inicio de la pubertad SDS ($r=0,79$, $p=0,048$).
- Ganancia de talla adulta SDS ($r=0,47$, $p<0,001$).



Figuras 55 y 56: gráficos de dispersión de ganancia de talla el segundo año de tratamiento y previa a la pubertad frente al incremento de VC el primer año (cm/año).

4.6.4.2 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN VC SDS EL PRIMER AÑO

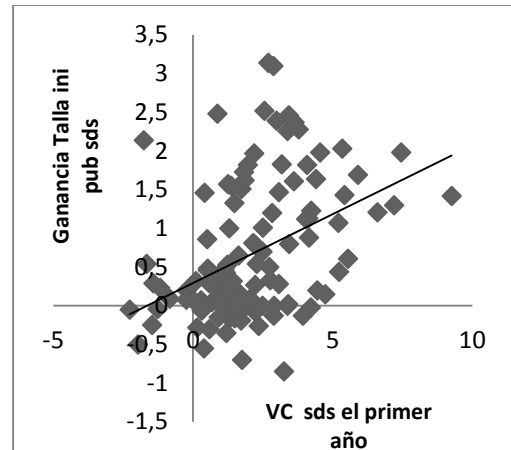
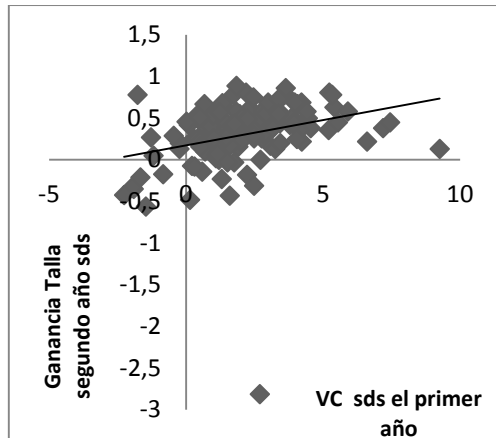
	VC_1d_sds		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	139	0,61	<0,001
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	128	0,34	<0,001
Ganancia Talla ini pub sds	120	0,42	<0,001
Ganancia de talla durante la pubertad sds	110	0,067	0,485
Ganancia de talla adulta sds	115	0,47	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	50	0,02	0,916
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	114	0,18	0,061

Tabla 83: estudio de correlación de ganancias de talla y VC SDS el primer año.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la VC el primer año SDS y las ganancias de talla registradas a lo largo del tratamiento. Se observa correlación positiva entre respuesta corto plazo según VC SDS el primer año SDS y las siguientes variables:

- Ganancia Talla 1 año SDS ($r=0,61$, $p<0,001$).
- Ganancia el segundo año SDS ($r=0,33$, $p<0,001$).

- Ganancia hasta el inicio de la pubertad ($r=0,41$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla adulta SDS ($r=0,47$, $p<0,001$).



Figuras 57 y 58: gráficos de dispersión de ganancia de talla el segundo año de tratamiento con rhGH y previa a la pubertad frente a ganancia de talla el primer año SDS.

4.6.4.3 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN GANANCIA DE TALLA SDS EL PRIMER AÑO

	Ganancia de talla SDS el primer año		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	128	0,36	<0,001
Ganancia Talla ini pub sds	120	0,56	<0,001
Ganancia de talla durante la pubertad sds	110	-0,20	0,036
Ganancia de talla adulta sds	115	0,44	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	50	0,10	0,512
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	114	-0,04	0,651

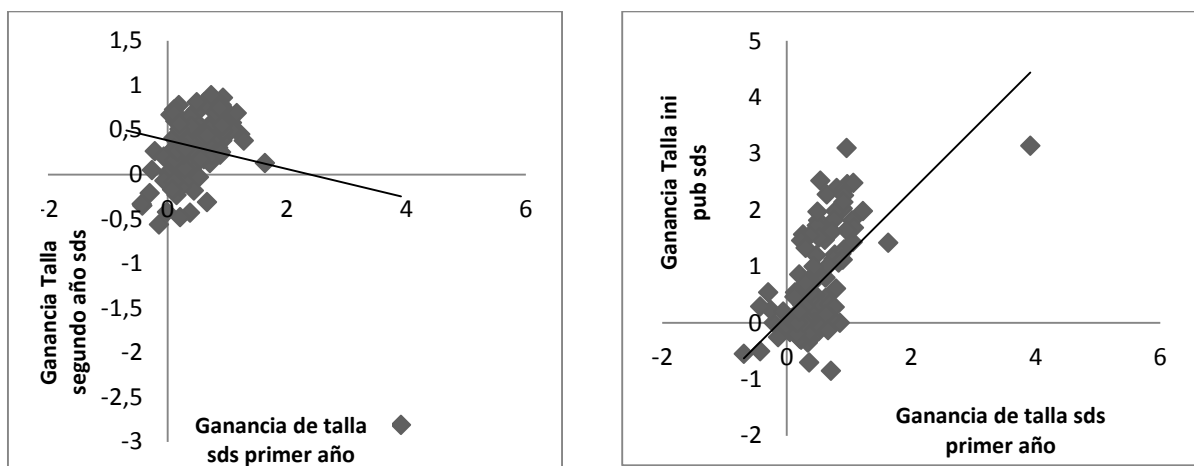
Tabla 84: Estudio de correlación de ganancias de talla y ganancia de talla SDS el primer año.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la ganancia de talla el primer año SDS y las ganancias de talla registradas posteriormente a lo largo del tratamiento.

De ello se destaca que existe correlación positiva entre respuesta corto plazo según ganancia de talla SDS el primer año y las siguientes variables:

- Ganancia el segundo año SDS ($r=0,36$, $p<0,001$).
- Ganancia hasta el inicio de la pubertad ($r=0,55$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla adulta SDS está también correlacionada de manera directa con la ganancia SDS el primer año ($r=0,44$, $p<0,001$).

Por otro lado, la ganancia de talla el primer año SDS está correlacionada de manera indirecta con la ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r= -0,20$, $p=0,036$).



Figuras 59 y 60: gráficos de dispersión de ganancia de talla del segundo año de tratamiento con rhGH y previa a la pubertad frente a ganancia de talla SDS el primer año.

4.6.4.4 RESPUESTA A LARGO PLAZO SEGÚN SUPERACIÓN DE TALLA GENÉTICA SDS

	Superación de talla genética		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	114	-0,04	0,651
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	106	0,15	0,112
Ganancia Talla ini pub sds	109	0,08	0,423
Ganancia de talla durante la pubertad sds	109	0,30	0,002
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	114	0,31	0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	50	0,54	<0,001

Tabla 85: estudio correlación ganancias de talla y superación de talla genética SDS.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la superación de talla genética o ganancia de talla respecto a talla genética SDS y las ganancias de talla registradas a lo largo del tratamiento. Se observa relación directa entre la superación de talla genética y las siguientes variables:

- Ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r=0,30$, $p=0,002$).
- Ganancia de talla adulta SDS ($r=0,31$, $p=0,001$).
- Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS ($r=0,54$, $p<0,001$).

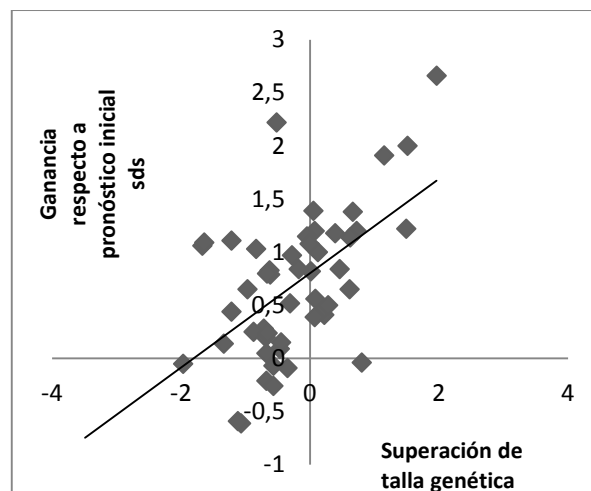


Figura 61: gráfico de dispersión ganancia de talla respecto a pronóstico inicial SDS frente a superación de talla genética.

4.6.5 ESTUDIO DE CORRELACIÓN EN TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

4.6.5.1 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN INCREMENTO DE VC (CM/AÑO) EL PRIMER AÑO

	Incremento de VC el primer año		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	103	0,55	<0,001
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	95	0,092	0,377
Ganancia Talla ini pub sds	88	0,187	0,082
Ganancia Talla durante la pubertad sds	79	-0,067	0,560
Ganancia de talla adulta sds	80	0,25	0,026
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	31	0,31	0,093
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	80	0,07	0,512

Tabla 86: estudio de correlación ganancias de talla e incremento de VC el primer año (cm/año) en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre el incremento de VC el primer año (cm/año) y las ganancias de talla registradas a lo largo del tratamiento en el grupo tratado únicamente con rhGH. Se observa que existe correlación positiva entre respuesta corto plazo según incremento de VC cm/año y las siguientes variables:

- Ganancia de talla el primer año año SDS ($r=0,55$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS ($r=0,47$, $p=0,026$).

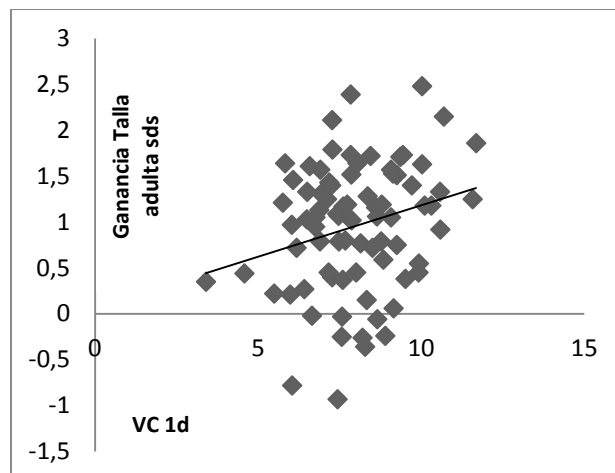


Figura 62: Gráfico de dispersión de ganancia de adulta SDS frente a incremento de VC primer año (cm/año) en el grupo tratado únicamente con rhGH.

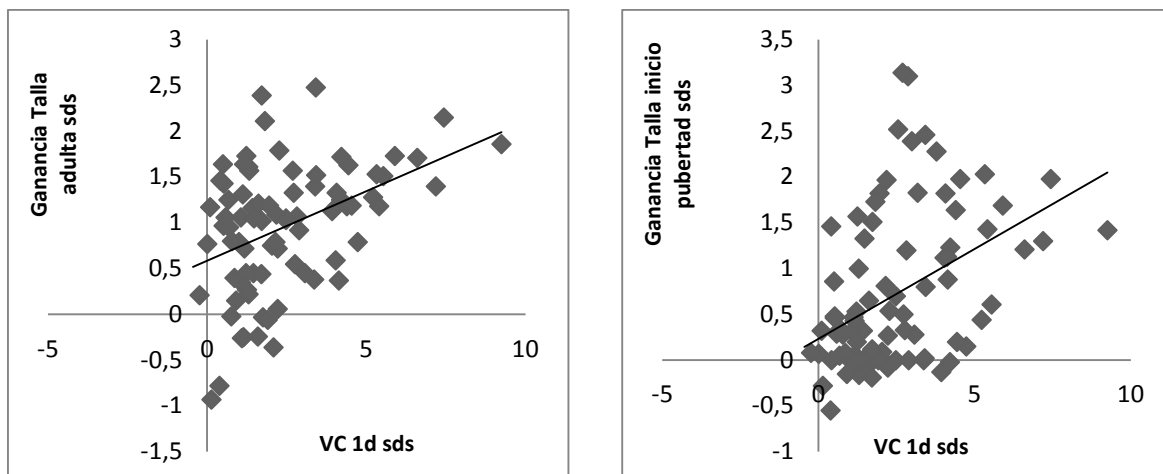
4.6.5.2 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN VC SDS EL PRIMER AÑO

	VC_1d_sds		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	103	0,54	<0,001
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	95	0,30	0,003
Ganancia Talla ini pub sds	88	0,44	<0,001
Ganancia Talla durante la pubertad sds	79	-0,12	0,301
Ganancia de talla adulta sds	80	0,42	<0,001
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	31	0,24	0,191
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	80	0,17	0,133

Tabla 87: estudio de correlación de ganancias de talla y VC SDS el primer año en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la VC el primer año SDS y las ganancias de talla registradas posteriormente a lo largo del tratamiento en el grupo tratado únicamente con rhGH. De ello se destaca que existe correlación positiva entre respuesta corto plazo según VC SDS el primer año y las siguientes variables:

- Ganancia de talla el primer año SDS ($r=0,54$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla el segundo año ($\rho=0,30$, $p=0,003$).
- Ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad SDS ($\rho=0,44$, $p<0,001$).
- Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS ($r=0,42$, $p<0,001$).



Figuras 63 y 64: gráfico de dispersión de ganancia de adulta SDS y ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad frente a VC primer año SDS en el grupo tratado únicamente con rhGH.

4.6.5.3 RESPUESTA A CORTO PLAZO SEGÚN GANANCIA DE TALLA SDS EL PRIMER AÑO

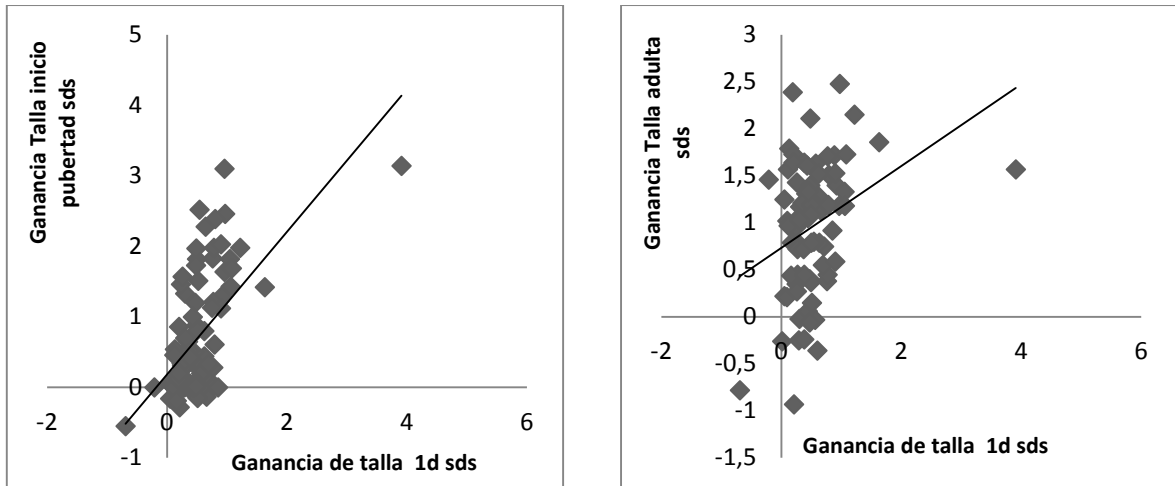
	Ganancia de talla SDS el primer año		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	95	0,146	0,157
Ganacia Talla ini pub sds	88	0,51	<0,001
Ganancia Talla durante la pubertad sds	79	-0,39	<0,001
Ganancia de talla adulta sds	80	0,32	0,004
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	31	0,30	0,100
Ganancia de talla respecto a talla genética sds	80	-0,055	0,628

Tabla 88: Estudio de correlación ganancias de talla y ganancia de talla SDS el primer año en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la ganancia de talla el primer año SDS y las ganancias de talla registradas posteriormente a lo largo del tratamiento en el grupo tratado únicamente con rhGH. De ello se destaca que existe correlación positiva entre respuesta corto plazo según ganancia de talla SDS el primer año y las siguientes variables:

- Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS ($r=0,32$, $p=0,004$).
- Ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad SDS ($\rho=0,51$, $p<0,001$).

Por otro lado, la ganancia de talla el primer año SDS está correlacionada de manera indirecta con la ganancia de talla durante la pubertad SDS ($r=-0,39$, $p<0,001$).



Figuras 65 y 66: gráfico de dispersión de ganancia de adulta SDS y ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad frente a ganancia de talla el primer año SDS en el grupo tratado únicamente con rhGH.

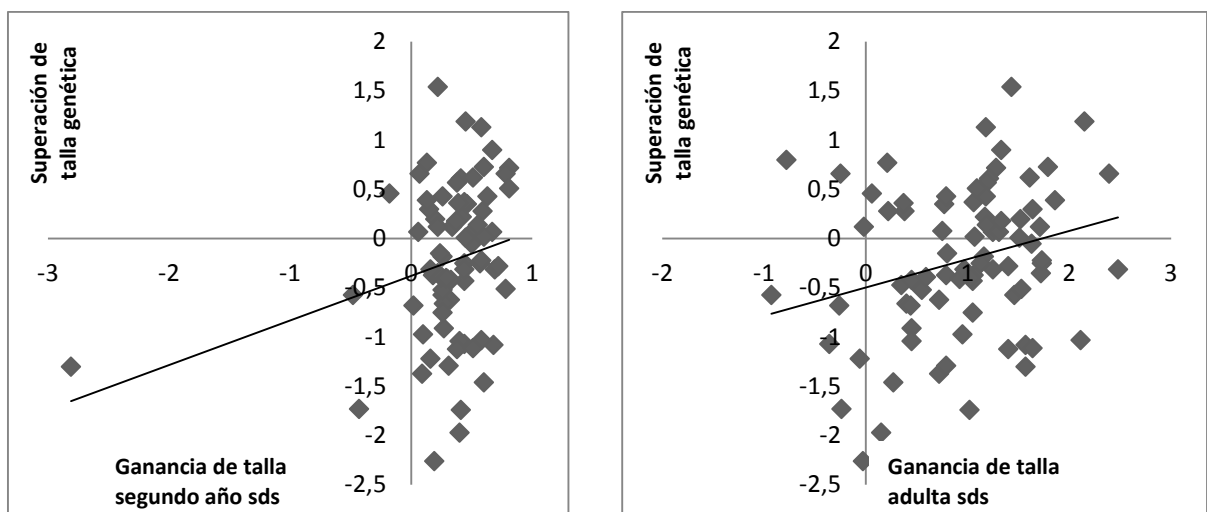
4.6.5.4 RESPUESTA A LARGO PLAZO SEGÚN SUPERACIÓN DE TALLA GENÉTICA SDS

	Superación de talla genética		
	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilat)
Ganancia Talla 1 año sds	80	-0,05	0,628
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	75	0,24	0,037
Ganacia Talla ini pub sds	79	0,19	0,087
Ganancia de talla durante la pubertad sds	79	0,11	0,344
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	80	0,26	0,019
Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial sds	31	0,42	0,018

Tabla 89: estudio de correlación de ganancias de talla y superación de talla genética SDS en tratados únicamente con rhGH.

La anterior tabla muestra el estudio de correlación entre la superación de talla genética o ganancia de talla respecto a talla genética SDS y las ganancias de talla registradas a lo largo del tratamiento en el grupo tratado únicamente con rhGH. Se observa relación directa entre la superación de talla genética y las siguientes variables:

- Ganancia de talla el segundo año SDS ($r=0,24$, $p=0,037$).
- Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS ($r=0,26$, $p=0,019$).
- Ganancia de talla respecto a pronóstico de talla inicial SDS ($r=0,42$, $p=0,018$).



Figuras 67 y 68: gráfico de dispersión de ganancia de adulta SDS y ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad frente a superación de talla genética en el grupo tratado únicamente con rhGH.

4.7 OBJETIVO SECUNDARIO 6

VALIDACIÓN Y DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH.

4.7.1 DESCRIPTIVO

Los siguientes modelos se han realizado incluyendo únicamente a pacientes prepúberes al inicio del tratamiento, aquí se exponen las características de esta muestra:

4.7.1.1 ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES

	N	Media	Mediana	Desv. típ.
PesoRN_sds	87	-2,03	-2,04	0,91
LongitudRN_sds	84	-2,55	-2,26	1,01
Talla_genética_sds	84	-1,26	-1,25	0,76

Tabla 90: descriptivo antecedentes familiares y perinatales.

4.7.1.2 INICIO DEL TRATAMIENTO

	N	Media	Mediana	Desv. típ.
EdadC_iniciotto	87	7,83	7,36	2,77
Peso_iniciotto_sds	87	-1,97	-1,97	0,70
Talla_iniciotto_sds	87	-2,89	-2,76	0,73
Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento sds	84	-1,62	-1,49	0,98
VCpretto_sds	87	-1,06	-1,14	1,39

Tabla 91: descriptivo exploración al inicio del tratamiento.

4.7.1.3 DESPUÉS DE 1 AÑO DE TRATAMIENTO

	N	Media	Mediana	Desv. típ.
VC_1d_sds	87	2,54	2,23	1,86
VC_1d	87	8,09	7,89	1,38
DosisGH_1d	87	0,03	0,03	0,01
Ganancia Talla 1 año sds	87	0,63	0,54	0,48

Tabla 92: descriptivo exploración tras un año de tratamiento con rhGH.

4.7.1.4 DESPUÉS DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO

	N	Media	Mediana	Desv. típ.
VC_2d_sds	84	1,86	1,63	1,46
VC_2d	84	7,43	7,61	1,20
DosisGH_2d	83	0,03	0,03	0,01
Ganancia Talla entre talla 1d y talla 2d sds	84	0,40	0,44	0,42

Tabla 93: descriptivo exploración tras dos años de tratamiento con rhGH.

4.7.1.5 TALLA ADULTA

	N	Media	Mediana	Desv. típ.
EdadC_adulta	64	15,86	15,51	1,31
Talla_adulta_sds	64	-1,60	-1,48	0,77
Peso_adulta_sds	64	-0,99	-1,00	0,76

Tabla 94: descriptivo exploración adulta.

4.7.2 PREDICCIÓN DE RESPUESTA E ÍNDICE DE RESPUESTA SEGÚN MODELO DE PREDICCIÓN KIGS

	N	Media	Mediana	Moda	Desv. típ.
VC predicha el primer año (cm/año): (KIGS)	84	8,01	8,08	6,29	0,99
Índice de Respuesta VC primer año	84	0,06	-0,02	-3,00	1,06
VC predicha el segundo año: (KIGS)	84	9,19	9,00	7,62	0,84
Índice de Respuesta VC segundo año	82	-1,53	-1,67	-4,51	1,25
Talla adulta SDS predicha: (KIGS)	60	-1,87	-1,88	-3,18	0,70
Índice de respuesta talla adulta sds	59	0,43	0,58	-5,14	1,37
Ganancia de Talla SDS predicha: (KIGS)	63	0,73	0,60	-0,45	0,85
Ganancia de talla desde el inicio del tratamiento sds	64	1,17	1,19	1,18	0,66
Índice de respuesta de Ganancia de Talla sds	62	0,62	0,68	-4,60	1,25

Tabla 95: descriptivo predicción a través de fórmulas KIGS e índice de respuesta hallado.

La anterior tabla muestra los resultados tras la aplicación de las fórmulas de predicción de respuesta definidas por KIGS en la presente muestra, además del índice de respuesta para cada predicción al comparar el resultado teórico calculado con el real

observado en la muestra. Así pues, se observa que la VC el primer año es mayor a la predicha, en cambio, la VC el segundo año es menor a la predicha. La talla adulta SDS y la ganancia de talla SDS observadas son mayores a las predichas por el modelo KIGS.

4.7.3 CREACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN

Para la predicción de talla adulta SDS y ganancia de talla adulta SDS se han incluido las siguientes variables en el modelo:

- Datos perinatales y familiares: sexo, peso RN SDS, longitud RN SDS, talla genética SDS.
- Características basales previas al inicio del tratamiento: pico máximo de GH, edad cronológica al inicio del tratamiento, diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS, velocidad de crecimiento el año previo al inicio del tratamiento SDS, peso al inicio del tratamiento SDS y talla inicio del tratamiento SDS.
- Datos posteriores al inicio del tratamiento: VC a los 4 meses SDS, VC el primer y segundo año SDS, dosis de rhGH al año y dos años de tratamiento, ganancia de talla el primer año SDS, ganancia de talla el segundo año SDS, duración del tratamiento, edad cronológica al inicio de la pubertad y talla al inicio de la pubertad SDS.

En todos los modelos se cumplen los supuestos de aplicación del modelo (linealidad, independencia de los términos de error, homocedasticidad, ausencia de multicolinealidad y normalidad).

Modelo de regresión lineal múltiple: ecuación del modelo:

$$Y = A + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p + \epsilon$$

Se ha utilizado el método de pasos sucesivos (criterio: probabilidad de F para entrar $\leq 0,05$, probabilidad de F para salir $\geq 0,10$)

Se representa para cada modelo de predicción las nubes de puntos de las gráficas parciales de dispersión de las variables independientes y la variable dependiente que muestran una tendencia hacia la relación lineal.

Se ha intentado la creación de modelos de predicción para la VC el primer y segundo años sin encontrar un modelo significativo para estas variables. Se han realizado modelos para predicción de talla adulta SDS y ganancia de talla adulta SDS. Se presentan por separado según hayan recibido tratamiento únicamente con rhGH o combinado con rhGH y análogos de GnRH.

4.7.3.1 PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA SDS EN TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

	Parámetro estimado	Orden	R cuadrado parcial
(Constante)	-0,06		
Talla_genética_sds	0,49	1	0,35
LongitudRN_sds	0,25	2	0,15
R cuadrado	0,49		
Error SD	0,45		

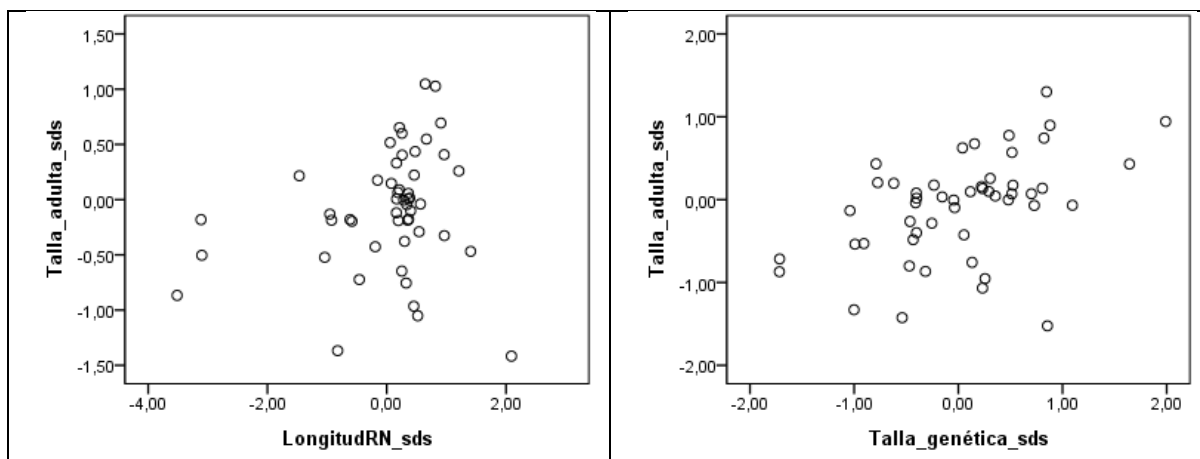
Tabla 96: modelo de predicción talla adulta SDS.

El modelo final se obtiene en dos pasos. La bondad de ajuste del modelo final es 49,3% ($R^2=0,493$). Es decir, el modelo explica un **49,3%** de la variabilidad de la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS. El modelo con dos variables en la ecuación es significativo ($F=17,98$; $p<0,001$) que son la talla genética SDS ($P<0,001$) y la longitud al nacimiento SDS ($p=0,002$).

Ecuación del modelo:

$$Tadulta\ SDS = -0,059 + [0,492] \times Talla\ genética\ SDS + [0,252] \times Longitud\ RN\ SDS$$

La desviación estándar del error de la fórmula es $\pm 0,45$.



Figuras 69 y 70: gráficos de dispersión de longitud del recién nacido SDS y talla genética SDS frente a talla adulta SDS.

4.7.3.2 PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA SDS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO COMBINADO CON rhGH Y ANÁLOGOS DE GnRH

	Parámetro estimado	Orden	R cuadrado parcial
(Constante)	-3,13		
Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento sds	0,74	1	0,25
DosisGH_2d	64,29	2	0,17
Ganancia Talla 1 año sds	1,15	3	0,17
R cuadrado	0,58		
Error SD	0,62		

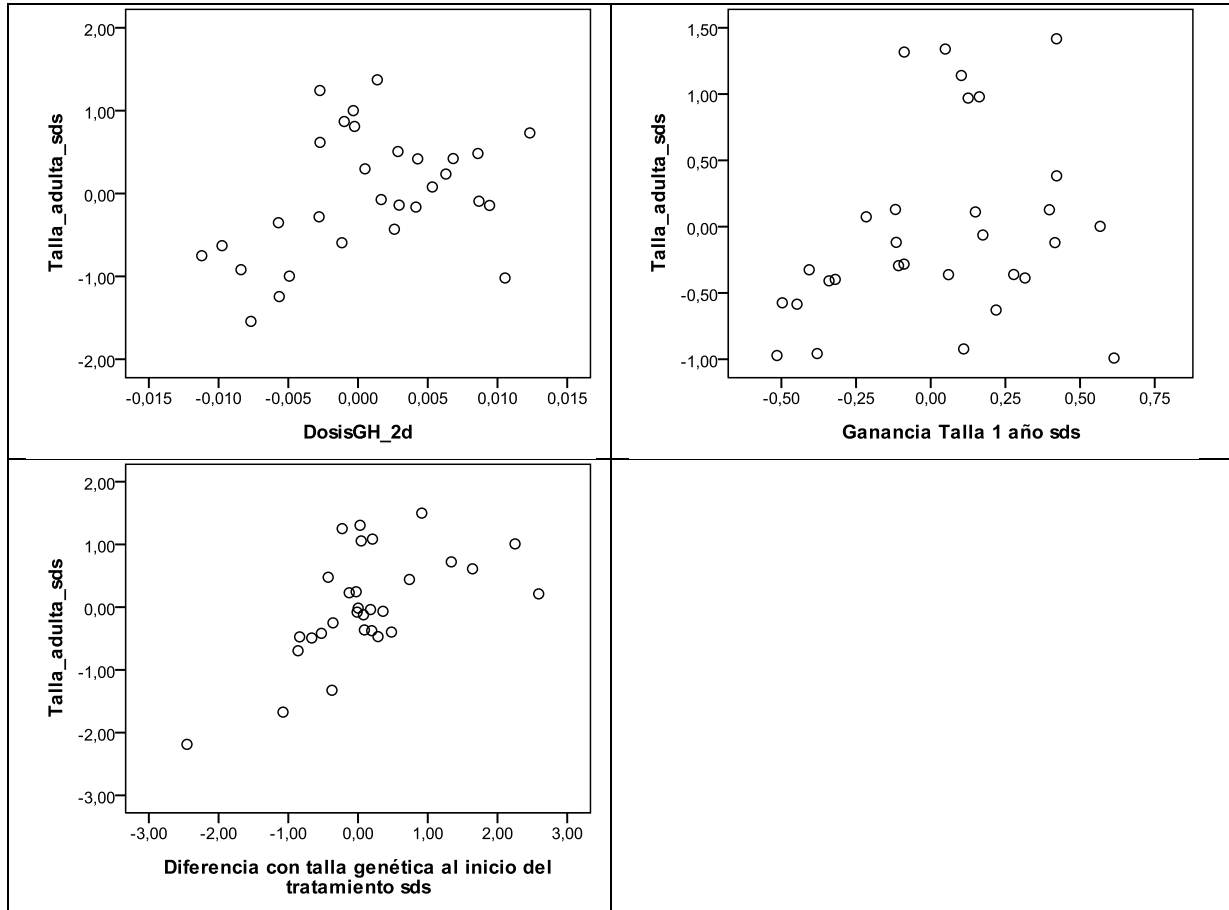
Tabla 97: modelo de predicción de talla adulta SDS para los tratados con aGnRH.

El modelo final se obtiene en tres pasos. La bondad de ajuste del modelo final es **58,4%**. El modelo con tres variables en la ecuación es significativo ($F=7,48$; $p=0,002$) que son la diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS ($p<0,001$), la dosis rhGH el segundo año de tratamiento ($p=0,008$) y la ganancia de talla al año de tratamiento SDS ($p=0,023$).

Ecuación del modelo:

Talla adulta SDS = -3.13 + [0,737] x Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS + [64,29] x DosisGH_2d + [1,15] x Ganancia Talla primer año SDS

La desviación estándar del error de la fórmula es ± 0,62.



Figuras 71-73: gráficos de dispersión dosis de rhGH el segundo año, ganancia de talla el primer año SDS y diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS frente a talla adulta SDS.

4.7.3.3 PREDICCIÓN DE GANANCIA DE TALLA ADULTA SDS EN TRATADOS ÚNICAMENTE CON rhGH

	Parámetro estimado	Orden	R cuadrado parcial
(Constante)	0,33		
Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento sds	-0,32	1	0,30
LongitudRN_sds	0,26	3	0,11
Peso_iniciotto_sds	-0,45	2	0,14
VC_1d_sds	0,07	4	0,06
R cuadrado	0,61		
Error SD	0,57		

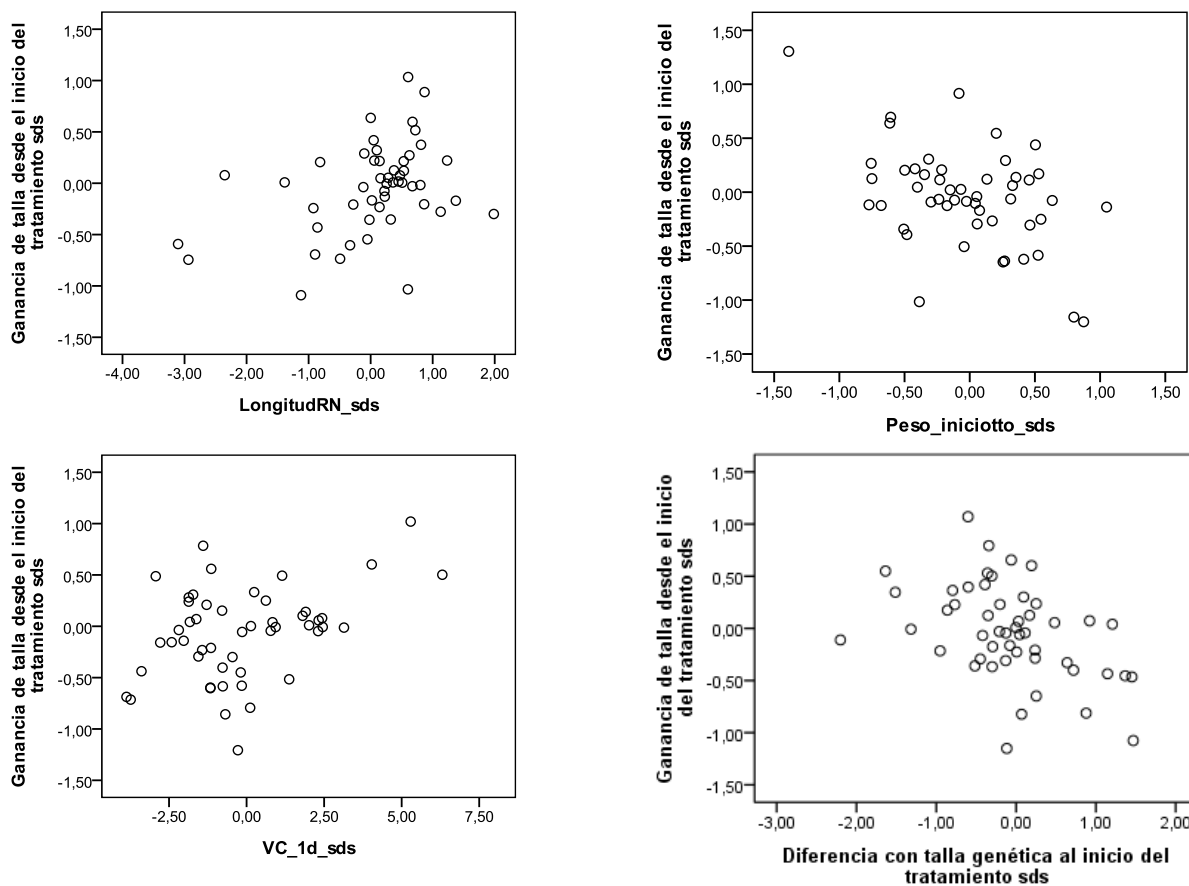
Tabla 98: modelo de predicción de ganancia de talla adulta SDS.

El modelo final se obtiene en cuatro pasos. La bondad de ajuste del modelo final es 61,4%. Es decir, el modelo explica un **61,4%** de la variabilidad de la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS. El modelo con cuatro variables en la ecuación es significativo ($F=13,94$; $p<0,001$) siendo la diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS ($p=0,001$), la longitud RN SDS ($p<0,001$), el peso al inicio tratamiento SDS ($p=0,004$) y la velocidad de crecimiento el primer año SDS ($p=0,023$) las variables predictoras.

Ecuación del modelo:

Ganancia de talla adulta SDS = $0,328 - [0,318] \times$ Diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS + $[0,258] \times$ Longitud RN SDS - $[0,447] \times$ Peso al inicio tratamiento SDS + $[0,067] \times$ Velocidad de crecimiento el primer año SDS

La desviación estándar del error de la fórmula es $\pm 0,57$.



Figuras: 75-78: gráficos de dispersión de longitud del recién nacido SDS, peso al inicio del tratamiento SDS, velocidad de crecimiento el primer año de tratamiento SDS y diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS frente a Ganancia de talla adulta SDS.

4.7.3.4 PREDICCIÓN DE GANANCIA DE TALLA ADULTA SDS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO COMBINADO CON rhGH Y ANÁLOGOS DE GnRH

	Parámetro estimado	Orden	R cuadrado parcial
(Constante)	-2,32		
VC_2d_sds	0,29	1	0,42
Peso_iniciotto_sds	-0,45	2	0,16
R cuadrado	0,58		
Error SD	0,68		

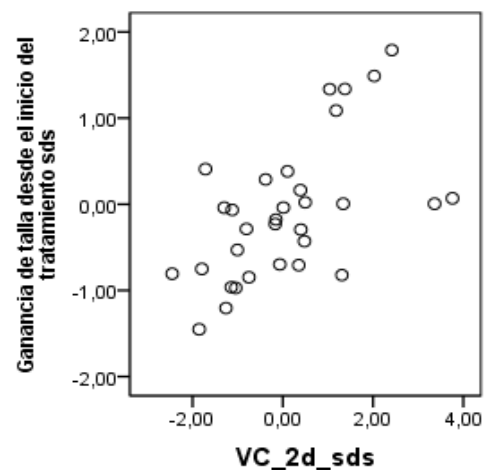
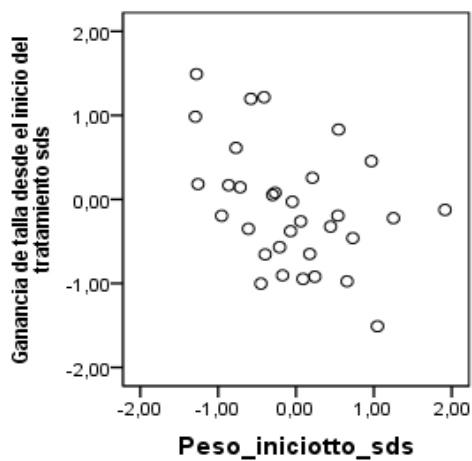
Tabla 99: modelo de predicción Ganancia de talla adulta SDS para los tratados con aGnRH.

El modelo final se obtiene en dos pasos. La bondad de ajuste del modelo final es 57,7%. Es decir, el modelo explica un **57,7%** de la variabilidad de la ganancia de talla adulta SDS. El modelo con dos variables en la ecuación es significativo ($F=11,608$; $p=0,001$) siendo la velocidad de crecimiento el segundo año SDS ($p=0,012$) y el peso al inicio de tratamiento SDS ($p=0,022$) las variables predictoras.

Ecuación del modelo:

Ganancia de talla adulta SDS = $-0,232 + [0,294] \times \text{VC 2d SDS} - [0,452] \times \text{Peso al inicio de tratamiento SDS}$

La desviación estándar del error de la fórmula es $\pm 0,68$.



Figuras 79 y 80: gráficos de dispersión peso al inicio del tratamiento SDS y velocidad de crecimiento el segundo año de tratamiento SDS frente a Ganancia de talla adulta SDS.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El tratamiento con hormona de crecimiento en los niños PEG se ha venido investigando desde comienzo de los años 70 ^(190,191), con datos iniciales contradictorios en probable relación a la baja dosis empleada y escasa frecuencia en la administración. En las últimas dos décadas se han publicado la mayoría de estudios, y han demostrado que el tratamiento con rhGH resulta eficaz en esta población.

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio observacional retrospectivo sobre la evolución de 139 pacientes nacidos PEG y tratados con rhGH por talla baja, de los cuales 115 alcanzaron talla adulta o casi talla adulta. [La edad media de inicio del tratamiento en esta muestra es de $9,24 \pm 3,01$ años (8,8 años en niños, 9,5 años en niñas); edad tardía de inicio respecto a otros trabajos debido a una mayor prevalencia de niños púberes en esta muestra. Existe un predominio de niñas al inicio del tratamiento del 67,6% frente al 32,4% de varones. La talla al inicio del tratamiento es de $-2,61 \pm 0,84$ SDS (-2,8 SDS en niños, -2,5 SDS en niñas) con velocidad de crecimiento el año previo de $-0,73 \pm 1,76$ SDS. La duración media del tratamiento es de 4,61 años con edad media al final del tratamiento de $14,63 \pm 1,43$ años. En el grupo total, la talla adulta alcanzada es de $-1,70 \pm 0,73$ SDS, -1,79 SDS en varones y -1,67 SDS en mujeres, con ganancia de talla hasta edad adulta de $0,80 \pm 0,82$ SDS en el grupo total, 0,82 SDS en varones y 0,79 SDS en mujeres].

5.1 RESULTADOS A TALLA ADULTA. FACTORES DE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La mayoría de estudios publicados a talla adulta en niños PEG son estudios no controlados y cuentan con escaso número de pacientes ⁽¹⁹²⁾ o incluyen sólo PEG con DGH ⁽¹⁹³⁾. Ensayos controlados y aleatorizados, que aportarían las mejores evidencias sobre la eficacia de la rhGH sobre la talla adulta, son escasos y cuentan con limitaciones como el escaso tamaño muestral o la diversidad en la procedencia de sus pacientes.

Se han publicado trabajos que demuestran el beneficio del tratamiento con rhGH en esta población frente a controles no tratados. Maiorana *et al* elaboran un metanálisis de cuatro ensayos clínicos a talla final en el que los niños tratados presentaban una talla adulta de +0,9 SDS frente a los no tratados ⁽¹⁹⁴⁾, con talla adulta media en el grupo tratado de -1,5 SDS (rango entre -2,1 y -1 SDS según el estudio), frente a talla adulta media de -2,4 SDS en los no tratados.

En Holanda se puso en marcha un ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento hasta talla adulta. Han publicado resultados en distintos puntos del seguimiento y bajo diferentes regímenes terapéuticos. El trabajo inicial consta de 79 pacientes prepúberes asignados aleatoriamente a dosis estándar de 33 mcg/kg/día o doble de 66 mcg/kg/día ⁽¹³³⁾. A talla adulta, inicialmente muestran resultados de 54 pacientes ⁽⁸²⁾ que alcanzan talla final de -1,1 para dosis estándar y -0,9 SDS para dosis doble, posteriormente, presentan resultados de 136 pacientes, también prepúberes al inicio del tratamiento con edad media al inicio de 7,1 años y talla al inicio de -3 SDS. Los pacientes alcanzan una talla final de -1,8 SDS en los varones (-1,1 SDS corregida según talla genética) y -1,9 SDS en mujeres (-1,3 SDS corregida), similar a la encontrada en este estudio: -1,7 SDS o -1,63 SDS para el grupo tratado únicamente con rhGH (-1,79 en varones, -1,67 SDS en mujeres), a -0,28 SDS de la talla genética en el grupo total. Observan que los pacientes con menor talla al inicio y que por tanto habían presentado un menor crecimiento recuperador espontáneo presentaban en contra de lo previsto, mayor ganancia total de talla durante el tratamiento con rhGH ⁽¹⁹⁵⁾.

En el presente estudio la talla adulta objetivada es de -1,7 SDS en el grupo total y -1,63 SDS en los tratados únicamente con rhGH. El subgrupo que mejores resultados de talla adulta obtiene es el de prepúberes al inicio del tratamiento, tratados únicamente con rhGH durante al menos dos años en prepubertad que alcanzan una talla adulta de -1,47 SDS. Por otra parte, se observa que una mayor talla tanto a los 4 meses ($r=0,47$) al año ($r=0,51$), dos años ($r=0,62$) o al inicio de la pubertad ($r=0,51$) se correlaciona fuertemente con mayor talla adulta SDS ($p<0,001$) y aunque menor, también es significativa y positiva la correlación de talla adulta con la VC los primeros 2 años de tratamiento. Por otra parte, menor IMC los primeros 2 años de tratamiento ($r= -0,30$ al inicio del tratamiento, $r= -0,27$ el primer año, $r= -0,28$ el segundo año) y al

inicio de la pubertad ($r = -0,22$) se relacionan con mayor talla adulta SDS. Por tanto, los niños con mayor talla y menor IMC durante los primeros dos años de tratamiento presentan mejor resultado de talla final.

Resultados de talla adulta por encima a los encontrados en el presente estudio los hallamos en el trabajo del grupo sueco ⁽¹⁹⁶⁾, que incluye únicamente a pacientes prepúberes al inicio del tratamiento y que objetiva talla adulta de -1,4 SDS en el grupo total (-1,3 SDS en varones, -1,9 SDS en mujeres). La talla adulta fue mayor para el grupo tratado durante más de dos años en prepubertad (-1,2 SDS) frente a -1,6 SDS en el tratado durante menos de dos años en prepubertad. Para este grupo, la talla adulta encontrada es similar a la presente muestra, con -1,47 SDS en el grupo tratado durante un tiempo mayor o igual a dos años en prepubertad y -1,53 SDS en el tratado durante menos de dos años.

Por el contrario, reportan menor talla final a este estudio, el trabajo de Coutant *et al*, que incluye pacientes PEG con talla baja asociada a DGH y que alcanzan talla adulta de -2 SDS ⁽¹⁹³⁾, frente a -1,69 SDS de talla final en el grupo denominado deficitario tratado únicamente con rhGH en la presente muestra. Zucchini *et al* en un trabajo similar sobre 29 pacientes PEG deficitarios hallan talla final de -1,78 SDS, también por debajo a este estudio ⁽¹⁹⁷⁾. Carel *et al* encuentran también peor resultado de talla adulta de -2,1 SDS en 91 pacientes con edad media al inicio del tratamiento no obstante ligeramente superior a este trabajo de 10,5 años en niñas y 12,5 años en varones.

En cuanto a la respuesta a corto plazo, ensayos aleatorizados han demostrado ganancia de talla durante el tratamiento con rhGH en grado variable del rango de +1,2 DE en 2 años en un grupo mixto de 20 niños prepúberes y púberes en el estudio de Prasad *et al* ⁽¹⁹⁸⁾, o de +0,6 SDS el primer año y +0,3 SDS el segundo año en el grupo KIGS ⁽¹⁶⁹⁾. De cualquier forma, significativamente mayor a los controles no tratados que presentan una ganancia media total desde +0,2 a +0,5 DE al final del crecimiento ⁽¹⁹⁹⁾.

El programa americano ANSWER, con una base de datos de más de 2800 pacientes en tratamiento con rhGH bajo diferentes indicaciones, muestra resultados de 360 pacientes PEG en los primeros años de tratamiento ⁽²⁰⁰⁾. Hallan un incremento

de talla el primer y dos primeros años respectivamente de: +0,8/0,58 DE y +1,23/0,59 SDS en varones (según <11/≥11 años al inicio del tratamiento) o +0,31/0,26 DE y +1/0,87 SDS en mujeres (según <10/≥10 años al inicio del tratamiento), siendo peor la respuesta en los pacientes más mayores al inicio de tratamiento y encontrando significativamente mayor el incremento de talla el primer año en los varones PEG.

El primer año de tratamiento resulta en un aumento significativo en la velocidad de crecimiento, más marcado los primeros meses, sin que parezca existir diferencias entre sexos ⁽²⁰¹⁾. Así pues, la mayoría de niños prepúberes normalizan la talla el primer año de tratamiento, manteniendo posteriormente talla normal hasta edad adulta ^(82,196).

El estudio longitudinal de Schwarz *et al* desarrollado en pacientes prepúberes ⁽²⁰¹⁾ publica recientemente resultados a dos años de tratamiento ⁽²⁰²⁾: Los pacientes continuaron con velocidad de crecimiento adecuada el segundo año (VC SDS media el segundo año de + 2,23), con un incremento sostenible de talla SDS desde el inicio del tratamiento aunque con tendencia al descenso en la VC respecto al primer año de tratamiento.

En el presente estudio, al analizar de manera global a todo el grupo se observa que la ganancia de talla el primer año es de +0,48 SDS, disminuyendo el segundo año a +0,3 SDS con una ganancia total en los dos primeros años de +0,81 SDS. La ganancia de talla en cm el primer año es mayor en los varones (en varones $8,32 \pm 1,66$, en mujeres $7,59 \pm 1,82$, $p=0,024$), sin embargo, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a ganancia SDS los primeros dos años de tratamiento en función del sexo. Al analizar por separado a los pacientes que son prepúberes al inicio del tratamiento, la ganancia es algo mayor, situándose en +0,62 SDS el primer año, +0,4 el segundo año con un total de ganancia de +1,04 SDS los dos primeros años de tratamiento, similar a lo descrito para el grupo de menor edad en el estudio ANSWER.

La mayor velocidad de crecimiento media en el presente trabajo se objetiva a los 4 meses de tratamiento (2,41 SDS), seguida de la VC al año de tratamiento (2,05 SDS) para decaer ligeramente el segundo año a 1,58 SDS. Se encuentra no obstante, por encima a la VC previa al inicio de tratamiento de -0,73 SDS durante todo el periodo

de tratamiento analizado. De manera similar, en los prepúberes al inicio del tratamiento, la mayor VC la encontramos los primeros 4 meses con VC de $3,02 \pm 3,29$ SDS, seguida de $2,54 \pm 1,84$ SDS el primer año y $1,86 \pm 1,46$ SDS el segundo año.

Estudios con mayor tiempo de observación muestran ganancia de talla desde + 2 DE en 7,8 años de duración de tratamiento en 54 pacientes ⁽⁸²⁾, + 1,3 DE en de 5,5 y a casi talla adulta de +1,7 DE a 10 años de seguimiento en 11 pacientes ⁽²⁰³⁾. El grupo holandés encuentra a los 5 años ganancia significativa de talla respecto a talla inicial, sobre todo a expensas de los primeros 3 años de tratamiento con rhGH ⁽¹³⁴⁾, acorde a otros autores ⁽²⁰³⁾.

Entre los estudios a largo plazo que evalúan la respuesta al tratamiento a talla adulta ^(136,137,196) se encuentra el estudio observacional del grupo sueco ⁽¹⁹⁶⁾. Incluye 77 niños prepúberes al inicio del tratamiento seguidos hasta talla adulta con una ganancia media de + 1,3 SDS respecto al pronóstico inicial, mayor a los 0,67 SDS encontrada los prepúberes tratados con rhGH de la presente muestra. La ganancia de talla fue mayor en el grupo tratado durante más de dos años en prepubertad (1,7 SDS, respecto a 0,9 SDS en el grupo tratado durante menos de dos años en prepubertad). Encuentran que son mejor respondedores los niños más jóvenes, delgados y con talla más baja al inicio del tratamiento, similar a lo hallado en este trabajo. La ganancia de talla es mayor en el grupo tratado durante más de dos años en prepubertad (1,7 SDS, respecto a 0,9 SDS en el grupo tratado durante menos de dos años en prepubertad).

En el metanálisis de Maiorana *et al*, la ganancia de talla adulta media fue de +1,5 SDS en los tratados (+1,1 SDS ⁽¹⁹⁹⁾, +1,4 SDS ⁽¹⁹⁶⁾, +1,5 SDS ⁽¹⁵⁰⁾, +1,95 SDS ⁽⁸²⁾ en dependencia del estudio) frente a +0,25 SDS en los no tratados. No encontraban diferencias significativas en función a la dosis empleada en los diferentes ensayos incluidos. Los factores predictores de buena respuesta al tratamiento fueron una edad temprana al inicio del tratamiento y mayor número de años en prepubertad durante el tratamiento.

El estudio KIGS por otro lado, describe la evolución de 161 pacientes que alcanzaron talla final (55 de ellos afectados de síndrome de Silver-Russell). En él objetivan una ganancia de +1,4 SDS tras 7,7 años de duración media del tratamiento ⁽¹⁷⁰⁾. El

trabajo del grupo holandés incluye 150 pacientes y es de carácter observacional prospectivo, multicéntrico. Al igual que en el estudio KIGS, también incluye a pacientes afectados de síndrome de Silver-Russell; la ganancia total que observan es de +1,6 SDS con una duración media del tratamiento de 8 años ⁽²⁰⁴⁾. Hallan además que la ganancia de talla adulta se correlacionaba de manera negativa con la edad cronológica y ósea al inicio del tratamiento ($r = -0,36$ y $r = -0,46$ respectivamente).

Estos resultados de ganancia de talla adulta se sitúan por encima a los hallados en los pacientes de este estudio, en los que en el grupo total se objetiva ganancia total a talla adulta de + 0,8 SDS. Probablemente este valor más pobre se debe a diversos factores que caracterizan la muestra estudiada como el menor tiempo de tratamiento (media de 4,61 años de duración del tratamiento), heterogeneidad en sus características de base, menor dosis de rhGH o una mayor edad cronológica al inicio del tratamiento. No obstante, al analizar de manera aislada a los tratados únicamente con rhGH, tras descartar a los pacientes que recibieron análogos de GnRH, se observa cómo esta ganancia de talla adulta es significativamente mayor, alcanzando +0,96 SDS. Además, al incluir únicamente a los prepúberes al inicio del tratamiento tratados con rhGH, la ganancia de talla adulta es de +1,16 SDS, más próxima a la encontrada en las publicaciones anteriores. A diferencia del presente estudio, estos trabajos incluyen pacientes afectados de síndrome de Silver-Russell, parten de tallas menores al inicio del tratamiento (KIGS -3,2 SDS, holandés -3 SDS, $-2,61 \pm 0,84$ SDS en esta muestra) y todos los pacientes son tratados con dosis óptimas de rhGH.

En la muestra que se presenta, se observa que los pacientes más jóvenes al inicio del tratamiento presentan mayor ganancia de talla adulta ($R = -0,23$, $p = 0,013$) y mayor ganancia respecto al pronóstico inicial ($r = -0,46$, $p = 0,001$). Un menor estadio puberal al inicio del tratamiento también se relaciona con mayor ganancia de talla adulta final ($r = -0,53$, $p < 0,001$).

Al comparar por sexo, vemos cómo la ganancia de talla respecto al pronóstico inicial es mayor en las mujeres pero no hubo diferencias en cuanto a ganancia total entre ambos sexos. La ganancia de talla los primeros dos años y previa a la pubertad tampoco presenta diferencias significativas entre varones y mujeres.

La presencia de un menor peso e IMC basales se correlacionan de manera significativa con mayor talla adulta y ganancia de talla adulta alcanzada en esta muestra. Así mismo, partir de menor talla al inicio del tratamiento se relaciona de manera positiva con mayor ganancia de talla total SDS aunque de manera negativa con la talla adulta final alcanzada.

La ganancia de talla adulta se relaciona además de manera directa con la velocidad de crecimiento los primeros dos años de tratamiento: $r=0,31$ los primeros 4 meses o $r=0,47$ el primer año. La correlación observada más fuerte es con la VC el segundo año de tratamiento ($r=0,55$).

Además de conseguir incremento en la talla durante el tratamiento con rhGH, estudios que comparan pacientes tratados/no tratados muestran un incremento significativo de peso e IMC los primeros años del tratamiento con rhGH, sin verse aumentada la adiposidad ^(205,206), no confirmado no obstante por otros autores ⁽²⁰¹⁾.

En el presente estudio el IMC medio observado se mantiene dentro de la normalidad aunque en rango negativo durante el seguimiento. El IMC al inicio del tratamiento es de $-0,65\pm 0,97$ SDS, manteniéndose posteriormente muy similar los primeros dos años de tratamiento: el primer año $-0,71\pm 0,93$ SDS, el segundo año $-0,68\pm 0,90$ SDS, aumentando posteriormente al inicio de la pubertad a $-0,58\pm 0,85$ SDS hasta llegar a edad adulta con IMC medio de $-0,27\pm 0,85$ SDS. Se observa un aumento significativo en la edad adulta de IMC SDS respecto a las exploraciones anteriores, sin hallar otras diferencias significativas en el IMC medio durante el seguimiento.

En los pacientes nacidos PEG, el “*catch up*” inducido al inicio del tratamiento con rhGH es como vemos variable, y se ha visto relacionado con factores como la dosis empleada, la edad al inicio del tratamiento, la talla al inicio del tratamiento o la talla media parental. Según De Zegher *et al* la respuesta los primeros años parece estar condicionada por la dosis media de rhGH, la diferencia con talla genética y la edad al inicio del tratamiento ⁽²⁰⁶⁾. Esto se ha confirmado en otros estudios posteriores donde la magnitud de la respuesta al tratamiento depende fundamentalmente de la dosis de rhGH ⁽²⁰⁷⁾, la edad al inicio del tratamiento (mejor respuesta cuanto más joven el

paciente), y la diferencia de talla respecto a la talla diana o genética (mayor distancia, mejor respuesta) ^(205,208).

En España, Sánchez Zahonero *et al* ⁽²⁰⁹⁾ publican recientemente un trabajo retrospectivo acerca de la efectividad del tratamiento con rhGH en un grupo de 115 niños PEG prepúberes al inicio del tratamiento, 35 de los cuales alcanzaron talla adulta, que se sitúa en -2,22 SDS, a -0,49 SDS de su talla diana con una ganancia total similar a esta muestra de 0,85 SDS, objetivando la mayor ganancia de talla los primeros dos años de tratamiento.

La definición de criterios de moderada o buena respuesta al tratamiento con rhGH resulta útil a la hora de establecer la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento. Diferentes autores han propuesto distintos puntos de corte para definir una respuesta adecuada al tratamiento con rhGH en estos pacientes. La ganancia de talla el primer año SDS es uno de los criterios más utilizados, sin embargo, su punto de corte varía según la fuente, desde $< 0,2$ ⁽²¹⁰⁾ para los malos respondedores a $\geq 0,5$ SDS para los buenos respondedores en otras guías de consenso ⁽¹⁶⁾. También es empleada la velocidad de crecimiento el primer año para definir los buenos respondedores: ≥ 1 SDS ⁽²⁰¹⁾ en el grupo de países del este, mayor a 2,5 cm/año ⁽⁴²⁾ según Spagnoli *et al* ⁽⁴²⁾ o ≥ 3 cm/año para la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) ⁽⁴³⁾.

Ranke *et al* proponen clasificar la respuesta al tratamiento el primer año en función de la ganancia de talla observada, así pues, consideran adecuada respuesta un incremento de talla el primer año de +0,3 SDS para los PEG, en comparación con el corte de +0,5 SDS empleado para el DGH ⁽²¹¹⁾. En el consenso europeo para el manejo de los niños PEG, por el contrario, establecen como respuesta positiva al tratamiento con rhGH un incremento de +0,5 SDS el primer año ⁽¹⁶⁾.

En el presente estudio, se analizan los criterios de respuesta a corto plazo propuestos por Bang *et al* ⁽²¹²⁾. Este trabajo, que incluye pacientes prepúberes tratados bajo diferentes indicaciones, en su mayoría DGH, analiza también la respuesta de 54 pacientes PEG. En dependencia del criterio empleado, encuentran de un 55 al un 75% de buenos respondedores dentro de los pacientes PEG con baja talla. El criterio que menor proporción de buenos respondedores encuentra para todos los grupos es el

definido por aumento de ≥ 3 cm/año el primer año de tratamiento. Este criterio se sigue en los niños PEG por la ganancia de talla $\geq 0,5$ SDS, la VC ≥ 1 SDS y por último, el que mayor porcentaje de buenos respondedores engloba, y por tanto, menos estricto es el definido por ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS el primer año.

Tras la aplicación de estos criterios en esta muestra, se constata que, al igual que para Bang *et al*, la definición de buenos respondedores el primer año varía notablemente en función de qué criterio se utilice. Así pues, al igual que lo hallado por Bang *et al*, el más estricto correspondería al incremento de VC mayor a 3 cm/año el primer año en el que se observa un 41% de buenos respondedores, a él lo seguirían la ganancia de talla $\geq 0,5$ SDS con un 42,4% de buenos respondedores, un 68,6% en cambio si utilizamos el corte de incremento de talla $\geq 0,3$ SDS el primer año y por último el menos estricto sería el criterio que clasifica buenos respondedores según VC ≥ 1 SDS con un 74,8% de buenos respondedores. Este porcentaje varía significativamente en función del estadio puberal del paciente, así pues, los niños prepúberes presentan significativamente mayor porcentaje de buenos respondedores para todos los criterios de respuesta a corto plazo salvo para el criterio que emplea la VC > 3 cm/año en el que no se encuentran diferencias significativas en función del estadio puberal al inicio del tratamiento. Al analizar por separado al grupo tratado únicamente con rhGH, aumentan ligeramente los porcentajes de buena respuesta encontrados. Al emplear el criterio VC mayor a 3 cm/año hallamos un 47,6% de buenos respondedores, con el criterio ganancia de talla $\geq 0,5$ SDS los buenos respondedores son el 46,6% de la muestra, un 73,3% si empleamos el corte de ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS y finalmente aumenta a 81,6% de buenos respondedores al considerar como criterio de buena respuesta una VC ≥ 1 SDS.

A la hora de evaluar la respuesta a largo plazo, se ha empleado como criterio de buena respuesta la superación de la talla genética obteniendo un 41,2% de buenos respondedores frente a un 58,8% de moderada respuesta, en los que no se alcanza la talla genética. La respuesta a largo plazo, al analizar el grupo total no parece verse influenciada por el estadio puberal al inicio del tratamiento en los pacientes analizados, pues no se observan diferencias significativas entre ambos grupos en función de la superación de la talla genética. Sin embargo, al analizar por separado a

los tratados únicamente con rhGH sí existen diferencias significativas, con mayor porcentaje de buena respuesta a largo plazo en los que son prepúberes al inicio del tratamiento. El criterio superación de talla genética presenta correlación significativa con la ganancia de talla en la pubertad SDS ($r=0,30$, $p=0,002$), la ganancia de talla frente al pronóstico inicial ($r= 0,54$, $p<0,001$) y la ganancia de talla adulta SDS ($r= 0,31$, $p=0,001$). Estas dos últimas correlaciones se observan también al estudiar a los tratados únicamente con rhGH, además de hallar significación en la correlación ganancia de talla el segundo año SDS ($r=0,24$, $p=0,037$) para este grupo.

Se estudia también el porcentaje de pacientes que presentan buena respuesta a largo plazo definida como superación de talla genética entre los buenos respondedores a corto plazo. De ello se extrae que el criterio que más buenos respondedores a largo plazo incluye es VC mayor a 3 cm/año (47,7% en el grupo total / 45,9% en los tratados únicamente con rhGH), le sigue ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS (43,8/44,4%), VC ≥ 1 SDS (43,4/42,2%) y por último el criterio ganancia de talla $\geq 0,5$ SDS (36,6/41,9%).

Se compara también la ganancia de talla adulta alcanzada en los considerados como buenos y moderados respondedores el primer año de tratamiento. Se observa como para el grupo total la ganancia de talla adulta SDS es mayor en los que presentan buena respuesta clasificados por los criterios VC > 3 cm/año, ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS y VC ≥ 1 SDS, y aunque también es mayor la ganancia de talla adulta en los buenos respondedores el primer año, al analizar los tratados únicamente con rhGH no objetivamos diferencias estadísticamente significativas de ganancia de talla adulta entre ambos grupos.

En el estudio de correlación realizado entre las variables de buena respuesta a corto plazo (VC el primer año (cm/año), VC el primer año SDS y ganancia de talla el primer año SDS) y la ganancia de talla observada posteriormente a lo largo del tratamiento se observa que existe buena correlación con la ganancia de talla tanto el segundo año, previa a la pubertad o la ganancia de talla adulta tanto en el grupo total como en los tratados únicamente con rhGH. Una mayor VC y ganancia de talla el primer año se correlacionarían con mayor ganancia de talla el segundo año, en la

prepubertad y hasta talla adulta. El grado de correlación entre las diferentes variables analizadas a corto plazo y la ganancia de talla adulta SDS resulta muy similar: El coeficiente de correlación es de $r=0,47$ para VC el primer año (cm/año), $r=0,47$ para la VC SDS el primer año y $r=0,44$ para ganancia de talla el primer año SDS. En los tratados únicamente con rhGH, la correlación aunque también significativa, es algo menor a la encontrada en el grupo total. Así pues, con la VC el primer año (cm/año) se objetiva un coeficiente de correlación $r=0,25$, para la VC SDS el primer año $r=0,42$ y $r=0,32$ para ganancia de talla el primer año SDS.

Los criterios a corto plazo que emplean la VC y ganancia de talla el primer año resultan pues útiles a la hora de predecir la respuesta a medio y largo plazo pues se objetiva una buena correlación con la ganancia de talla final observada. No obstante, el punto de corte resulta clave a la hora de definir adecuadamente a los pacientes como buenos respondedores, debido a que pueden resultar demasiado permisivos o por el contrario demasiado estrictos.

Consecuentemente, los criterios de respuesta a corto plazo que en esta muestra más se asemejan al porcentaje de buena respuesta encontrada a largo plazo son los que emplean el aumento $VC > 3$ cm/año o la ganancia de talla $\geq 0,5$ SDS. Al considerar la respuesta a largo plazo, los criterios de $VC \geq 1$ SDS o la ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS podrían resultar demasiado permisivos en su definición de buenos respondedores. Conforme a los hallazgos observados en este estudio, consideramos que los criterios de respuesta a corto plazo que mejor definen la respuesta a largo plazo, y que por tanto resultarían más fiables a la hora de definir a los buenos respondedores en nuestra muestra son los criterios que emplean el aumento de ≥ 3 cm/año en la velocidad de crecimiento del primer año o la ganancia de talla $\geq 0,3$ SDS.

El pronóstico de crecimiento realizado a través de la estimación de edad ósea con el método de Greulich-Pyle resulta también un buen predictor de talla adulta SDS en cuanto que se correlaciona significativamente y de manera directa con ésta en todos los momentos del seguimiento. En este estudio, el pronóstico que presenta una correlación más fuerte con la talla adulta SDS alcanzada es el realizado el segundo año de tratamiento ($r=0,62$, $p<0,001$).

5.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL DÉFICIT DE GH

Los pacientes PEG presentan gran variabilidad en su perfil secretor de GH. En los trabajos publicados en esta población, existe escasa información acerca del perfil secretor de GH en sus pacientes y los criterios empleados para definir déficit de GH difieren entre los diferentes autores. Así por ejemplo, el grupo sueco encuentra hasta un 37% de sus pacientes con criterios de déficit de GH severo (pico máximo de respuesta de GH en test de Arginina-Insulina $< 5,3 \mu\text{g/L}$)⁽¹⁹⁶⁾ y el grupo de KIGS en su trabajo en niños de 2 a 4 años encuentra un 24% de pacientes con pico máximo de GH $< 10 \mu\text{g/L}$ y un 7% con pico de GH en los test de estímulo por debajo a $5 \mu\text{g/L}$ ⁽²¹³⁾. Otros trabajos, excluyen del análisis a los pacientes considerados como deficitarios, basados en resultados $< 7,7 \mu\text{g/L}$ en un test de estímulo para el grupo holandés⁽¹⁵⁷⁾ o $< 20 \text{mU/L}$ en un test de estímulo o durante un perfil de 24 horas para el grupo sueco⁽²⁰⁵⁾.

En el ensayo controlado holandés a talla adulta en 54 pacientes nacidos PEG⁽⁸²⁾, se comparó la ganancia de talla y talla adulta alcanzada según déficit parcial /no déficit de GH según resultados en 2 test de estímulo de GH 10-20/ $>20 \text{mU/L}$ respectivamente, no encontrando tampoco diferencias significativas.

En comparación con los pacientes con déficit de GH o síndrome de Turner, el estudio KIGS muestra que los pacientes PEG presentan una VC previa al inicio del tratamiento mayor al resto de condiciones y que la VC y la ganancia de talla los primeros dos años de tratamiento es similar a la encontrada en los pacientes con déficit de GH parcial o menos severo⁽²¹¹⁾.

Dos estudios no controlados en pacientes PEG con DGH muestran una ganancia de talla adulta de 0,5 y 0,9 DE respectivamente^(192,193), por debajo de lo encontrado en las series descritas anteriormente que incluyen pacientes con diferentes perfiles secretores de GH. No obstante, estos trabajos incluyen pacientes en su mayoría púberes, tratados durante menos tiempo y a dosis más bajas a las habituales que podrían confundir los resultados obtenidos.

En este trabajo se define como deficitarios de GH a los pacientes que presentan valores de GH máximos tras estímulo por debajo a 10 ng/mL en dos test diferentes, encontrando que casi la mitad de los pacientes (49,5%) presentaban déficit de GH.

La dosis media de rhGH empleada en el grupo de no deficitarios (0,033 mg/kg/día) es mayor a la utilizada en el grupo con déficit de GH (0,027 mg/kg/día, $p=0,001$). No obstante, no se objetivan diferencias significativas en cuanto a talla adulta alcanzada ni ganancia de talla adulta en función del perfil secretor de GH en los test de estímulo: la ganancia de talla adulta hallada en los pacientes PEG con DGH asociado en este trabajo es de +0,83 SDS o +0,88 SDS en los tratados únicamente con rhGH y en los no deficitarios se objetiva ganancia total de de +0,77 SDS en el grupo total o +1,04 SDS en los tratados únicamente con rhGH sin ser significativa la diferencia entre los grupos.

Dahlgren *et al*, en un estudio comparativo de 54 niños PEG deficitarios y no deficitarios de GH observan así mismo, que la ganancia de talla es significativa en ambos grupos, siendo independiente a la secreción de GH presente el paciente ⁽¹⁹⁶⁾, argumento confirmado también por otros autores ⁽²¹⁴⁾.

Los niños PEG con baja talla parecen pues beneficiarse del tratamiento con rhGH, tengan o no déficit demostrado analíticamente, y la variabilidad existente en su respuesta al tratamiento no parece estar determinada por su perfil secretor de GH ⁽²¹⁵⁾.

5.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA TALLA GENÉTICA

En esta muestra se registra un porcentaje elevado de pacientes con antecedente de TBF, del 55,6%, con talla genética media de -1,33 SDS en el grupo total. No se observan sin embargo, diferencias en cuanto a ganancia de talla adulta SDS en función del antecedente de TBF, siendo muy similar entre los grupos (+0,81 en TBF, +0,78 SDS en los que no presentaban TBF en el grupo total o +0,89 en TBF frente a +1,04 en los no TBF en los tratados únicamente con rhGH).

Por otra parte, los niño/as que presentan antecedente de TBF alcanzan una talla adulta para la talla genética en SDS superior en relación a los que no tienen

antecedente de TBF (0,05 SDS frente a -0,75 SDS, $p < 0,001$ o 0,10 SDS, frente a -0,62 SDS en los tratados únicamente con rhGH, $p < 0,001$). Los que presentan TBF superan entonces su talla genética, en cambio, los que presentan talla familiar normal no llegan a alcanzarla. En el presente estudio se observa igualmente que la diferencia de la talla para la talla genética entre la edad adulta y la edad de inicio de tratamiento es muy semejante en ambos grupos indicando que ambos grupos presentan una ganancia de talla similar en relación a su talla genética.

El estudio de correlación muestra una previsible mayor talla adulta en los pacientes con talla genética más alta ($r = 0,28$) y que partían de mayor talla al inicio del tratamiento. Aunque no encontramos correlación entre la talla genética y la ganancia de talla adulta SDS, sí que objetivamos como partir de menor talla genética se relaciona con menor distancia final a la talla genética ($r = -0,63$, $p < 0,001$). Es decir, presentar una menor talla genética favorece poder alcanzarla más fácilmente, siendo similar la respuesta al tratamiento en cuanto a ganancia de talla adulta independientemente de la talla genética.

Este elevado porcentaje de talla baja familiar observado en nuestra población, se objetiva también en diferente medida en los trabajos publicados en niños PEG. En su estudio a talla adulta, Ranke *et al* parten de una talla genética de -1,4 SDS y en general sus pacientes no alcanzan dicha talla genética situándose a una talla adulta SDS media de -2,2 SDS, a -1,1 de la talla genética ⁽¹⁷⁰⁾.

Van Pareren *et al* encuentran que el 98% de los niños nacidos PEG tratados con rhGH alcanzan su talla genética, sin necesidad de emplear mayor dosis de rhGH en los niños con antecedente de talla baja familiar ⁽⁸²⁾, algo menor, el 86%, en el grupo sueco ⁽¹⁹⁶⁾, no obstante significativamente mayor al 50% de los PEG no tratados ⁽²¹⁶⁾. En el metanálisis de Maiorana *et al* ⁽¹⁹⁴⁾ encontramos que la talla adulta SDS media en los tratados fue de -0,3 SDS, no llegando a alcanzar la talla genética SDS media en ninguno de los ensayos incluidos.

En la población analizada en este estudio, un 41,2% de los pacientes alcanzan su talla diana frente al 58,8% que no lo hacen en el grupo total (43,8% en el grupo tratado únicamente con rhGH). La talla adulta SDS media es de $-1,70 \pm 0,73$ SDS, a -0,28

SDS de la talla genética media de $-1,40 \pm 0,77$ SDS, distancia no obstante menor a la encontrada al inicio del tratamiento, donde la diferencia con la talla genética es de $-1,09 \pm 1$ SDS, existiendo una ganancia de talla respecto a talla genética significativa con el tratamiento ($p < 0,001$).

La diferencia con la talla genética al inicio del tratamiento se ha visto correlacionada con la respuesta los primeros años de tratamiento ⁽²⁰⁶⁾. Uno de los criterios europeos de inicio de tratamiento empleados en los niños PEG es que presenten una distancia mayor a 1 SDS respecto a su talla genética o diana. A este respecto el grupo holandés publica un trabajo para comprobar la idoneidad de este criterio ⁽²¹⁷⁾, en él comparan la respuesta los primeros 4 años de una cohorte amplia de niños prepúberes que clasifican en varios grupos en función de la distancia a talla genética al inicio del tratamiento, así pues, encuentran correlación negativa entre la distancia a talla genética y la talla a los 4 años de tratamiento y correlación positiva con la ganancia de talla alcanzada, con lo que a mayor distancia, mayor ganancia de talla los primeros cuatro años. Sin embargo, no es capaz de delimitar un punto de corte de talla para la talla genética a partir del cual exista una ganancia de talla significativamente diferente. Encuentran que, al margen de otros factores predictivos de ganancia de talla adulta, una diferencia de talla para la talla genética superior a -1 SDS implicaría únicamente una ganancia de talla adicional de 0.13 SDS en la respuesta a cuatro años. En el estudio de correlación múltiple, la distancia a talla diana tan sólo explicaría el 3% de la variabilidad de respuesta, objetivando gran variabilidad de respuesta en todos los grupos de corte de distancia a talla diana sin hallar diferencias significativas entre ellos. Justifican con ello la limitación de este criterio a la hora de decidir qué paciente es candidato al tratamiento con rhGH y aconsejan individualizar la decisión y emplear los modelos de predicción de respuesta.

En el presente trabajo se observa que la diferencia con talla genética existente al inicio del tratamiento es una variable fuertemente relacionada con la ganancia de talla final: a mayor diferencia con la talla genética, mayor es la ganancia de talla alcanzada a edad adulta ($r = -0,53$, $p < 0,001$) pero menor es la ganancia respecto a la talla genética ($r = 0,64$, $p < 0,001$). Por otro lado, una mayor ganancia de talla respecto a la talla genética está relacionada de manera significativa pero más débil, con una

buena VC los primeros 4 meses ($r=0,19$, $p=0,049$) y una talla más alta tanto a los 4 meses ($r=0,19$), como a los 2 años de tratamiento ($r=0,30$). Con lo que mayor talla, sobre todo a los 2 años de tratamiento y mayor VC inicial se relacionan con menor diferencia final con la talla genética, lo que reflejaría que los pacientes que mejor responden inicialmente al tratamiento tienen mayor probabilidad de alcanzar su talla genética.

Estos resultados encontrados irían en contra del empleo de la TBF como un criterio excluyente para el tratamiento con rhGH en los pacientes PEG, pues se observa que ambos grupos responden positivamente al tratamiento, sin hallar diferencias significativas entre ellos en la ganancia de talla adulta. La diferencia con la talla genética por otro lado, resulta un indicador relevante en la respuesta a largo plazo al tratamiento, en tanto que una mayor diferencia con la talla genética al inicio del tratamiento favorece una mayor ganancia de talla total.

5.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE rhGH EMPLEADA Y CAMBIOS EN IGF-I E IGFBP-3

El grupo de trabajo del niño pequeño para la edad gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, acorde a las guías europeas, recomienda la dosis diaria de 0,035 mg/kg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0,050 mg/kg/día de manera individualizada ⁽¹³⁹⁾.

Previo al inicio del tratamiento, se ha objetivado en los diferentes trabajos publicados, que los niños PEG con talla baja muestran niveles variables de IGF-I, encontrándose en la mayoría dentro de la normalidad y en un menor porcentaje bajos al igual que los niveles de IGFBP-3 basales que son normales en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, se observa que tras un año de tratamiento, tanto los niveles de IGF-I como IGFBP-3 se ven incrementados de manera significativa ⁽²⁰¹⁾. El incremento de IGF-I e IGFBP-3 que muestran los niños PEG durante el tratamiento se ha visto correlacionado positivamente con la dosis de rhGH empleada ^(133,218,219). El empleo de dosis de 0,067 mg/kg/d supone un aumento significativamente mayor de la

ratio IGF-I/IGFBP-3 y los niveles de GH circulantes frente a la dosis de 0,033 mg/kg/d⁽⁶⁶⁾.

En este estudio se objetiva una IGF-I media previa al inicio del tratamiento de 241,3±169,7 ng/mL e IGFBP-3 de 3,9±1,2 mcg/mL, las mediciones posteriores los primeros dos años de tratamiento son significativamente superiores alcanzando a los dos años valores de IGF-I de 593±233 ng/mL e IGFBP-3 de 5,3±1,4 mcg/mL (P<0,001). Además, los valores de IGFBP-3 sufren un aumento progresivo y significativo los primeros dos años de tratamiento, dato no observado para IGF-I que se mantuvo estable.

Niveles más bajos de GH, IGF-I e IGFBP-3 previo al inicio del tratamiento se han correlacionado con mayor ganancia de talla inicial, indicando una mayor sensibilidad al tratamiento con rhGH en estos pacientes⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, no se ha demostrado que el incremento de estos marcadores durante el tratamiento se derive en mejor respuesta^(66,82,133). Esto podría deberse a cierta insensibilidad de los receptores de IGF-I o que una vez se encuentran totalmente estimulados, mayores aumentos de GH o IGF-I no tienen un efecto extra en cuanto a ganancia de talla. El estudio holandés en cambio, sí muestra correlación entre el incremento de IGF-I e IGFBP-3 y la respuesta al tratamiento⁽²⁰⁶⁾. Además, encuentra una correlación negativa entre los niveles basales de IGFBP-3 SDS y la dosis empleada, interpretando que valores altos basales de IGFBP-3 se correlacionarían con menor efecto dosis-dependiente en los pacientes PEG⁽²⁰⁴⁾.

En el presente trabajo, los valores de IGF-I analizados durante el seguimiento no se relacionan con la talla adulta alcanzada, en cambio, sí se observa una relación media e inversa con la IGF-I previa y la ganancia de talla final ($r = -0,45$, $p < 0,001$), y aunque con menor fuerza, también se observa esta relación con los valores de IGFBP3 basales ($r = -0,37$, $p < 0,001$). Posteriormente, se mantiene esta relación tanto con IGF-I los primeros dos años de tratamiento como con IGFBP3 el segundo año. Así pues, valores más bajos de IGF-I e IGFBP3 tanto basales como al comienzo del tratamiento estarían ligados a mayor ganancia de talla adulta.

En cuanto a las pautas de tratamiento empleadas en los niños PEG, un estudio multicéntrico europeo⁽²²⁰⁾ comparó el tratamiento continuado frente al discontinuo

durante un máximo de 6 años en pacientes nacidos PEG prepúberes al inicio del tratamiento y no deficitarios de GH. Se emplearon diferentes pautas y dosis según el centro, mostrando efectividad en incremento en SDS de talla con los distintos regímenes. El empleo de dosis altas pareció tener un mayor efecto a corto plazo no prolongado en el tiempo, asemejándose posteriormente a dosis más bajas de rhGH (133,207). El estudio europeo OPTIMA (178) por otra parte, compara el ajuste individualizado de dosis en niños prepúberes frente a una dosis fija alta de 0,067 mg/kg/día de rhGH desde el inicio y durante un periodo de un año, concluyendo resultados similares con ambas terapias, reservando el cambio a dosis alta a pacientes con ganancia de talla <0,75 SDS el primer año.

De un modo paralelo, aunque con menor muestra, el grupo japonés realiza un ensayo clínico a dosis estándar de 0,033 mg/kg/día frente a 0,067 mg/kg/día no objetivando diferencias significativas en ganancia de talla según la dosis empleada a 10 años de seguimiento (203).

En definitiva, la dosificación a 67 mcg/kg/día frente a 33 mcg/kg/día presenta modestas diferencias en cuanto a incremento de talla a largo plazo en pacientes que iniciaron el tratamiento prepúberes. No obstante, los pacientes con menor talla al inicio sí parecen beneficiarse, sobre todo inicialmente, de dosis más altas (195,221). Por otro lado, la utilización de dosis elevadas resulta cuestionable puesto supone duplicar el coste del tratamiento para alcanzar un resultado de talla final similar (82,137). Además, se ha demostrado en estudios observacionales que dosis de 0,033 mg/kg/d resultan igual de efectivas que dosis mayores de 0,067 mg/kg/d en este grupo de pacientes en cuanto ganancia de talla inicial (66) o talla adulta alcanzada (82,150).

La dosis media de rhGH durante el tratamiento en este trabajo es de 0,030 mg/kg/día. No se objetiva correlación entre la dosis empleada los dos primeros años de tratamiento y la talla adulta alcanzada o la ganancia de talla adulta SDS observada.

Por otra parte, el aumento marcado de los niveles de IGF-I ha sido motivo de preocupación en cuanto a un riesgo aumentado de cáncer de mama, colon o próstata (25,26), por ese motivo es importante un adecuado ajuste de dosis y control de estos factores de manera estrecha durante el seguimiento de los pacientes, manteniendo los

niveles dentro de la normalidad para edad, sexo y estadio puberal, no existiendo evidencias en la actualidad que apoyen el tratamiento con dosis altas en estos pacientes.

5.5 RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y ESTADIO PUBERAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Según afirman Dahlgren *et al*, el tratamiento iniciado al menos dos años antes de la pubertad parece corresponder a mayor crecimiento que si éste se inicia más tarde, con una diferencia de +0,4 SDS (2,5 cm) en talla adulta alcanzada entre el grupo tratado más de dos años antes de la pubertad frente al tratado menos de 2 años en la prepubertad. Una mayor duración del tratamiento durante los años en prepubertad supone entonces, mayor ganancia de talla SDS durante los años de prepubertad (+1,8 SDS si > 2 años de tratamiento en prepubertad frente a +0,8 SDS si <2 años)⁽¹⁹⁶⁾.

De la misma forma, un inicio a edad más precoz dentro de los prepúberes parece beneficiar también un mayor incremento de talla los primeros 3 años de tratamiento según publica Boguszewski *et al*. En su muestra, la ganancia de talla los primeros 3 años se situaría en +1,6 SDS para los pacientes que inician el tratamiento con una edad entre 2 y 4 años frente a +1,4 SDS en los que lo comienzan con entre los 4 y 6 años de edad⁽²¹³⁾.

Un 61,8% del total de la muestra analizada (55,6% de los pacientes que alcanzaron talla adulta) son prepúberes al inicio del tratamiento con rhGH. La ganancia de talla adulta es significativamente mayor en los que comienzan el tratamiento prepúberes frente a los que lo hacen una vez iniciada la pubertad (+1,17 SDS frente a +0,33 SDS respectivamente, $P < 0,001$). También se halla esta diferencia en los tratados únicamente con rhGH con una ganancia de talla adulta de +1,19 SDS en los prepúberes y +0,53 SDS en los púberes. En este grupo además, existe mayor ganancia respecto a la talla genética en el grupo de prepúberes (-0,10 SDS frente a -0,46 SDS en los púberes).

La ganancia de talla adulta es mayor, aunque no significativa, en los pacientes que reciben tratamiento durante al menos dos años previamente al inicio de la pubertad (+0,99 si < 2 años en prepubertad; + 1,29 si ≥ 2 años). Al analizar a los pacientes tratados únicamente con rhGH por separado, se observa que la duración del tratamiento en la prepubertad ≥ 2 años conlleva mayor ganancia de talla adulta estadísticamente significativa (+1,32 SDS, respecto a +0,99 SDS en los tratados menos de dos años en prepubertad, $p=0,044$).

Una menor edad cronológica ($r= -0,23$) y en mayor medida, una menor edad ósea ($r= -0,49$) al inicio del tratamiento se relacionan con una mayor ganancia de talla adulta. También es significativa la correlación con el estadio puberal al inicio del tratamiento ($r= -0,52$, $p<0,001$). Además, la ganancia de talla respecto al pronóstico inicial presenta también relación inversa con la edad al inicio del tratamiento ($r= -0,46$, $p=0,001$).

Así pues, acorde a lo observado en este estudio, iniciar el tratamiento con rhGH a una edad cronológica y ósea temprana, ser prepúberes al inicio del tratamiento y estar al menos dos años en prepubertad durante el tratamiento favorece una mayor ganancia de talla final.

La ganancia de talla previa al inicio a la pubertad en este estudio es de $+1,1\pm 0,8$ SDS, mayor a la observada durante la pubertad de $+0,3\pm 0,7$ SDS. La ganancia de talla previa a la pubertad se relaciona con la ganancia de talla final de manera directa ($r=0,42$, $p=0,001$). Sin embargo, los años en tratamiento en la prepubertad no se relacionan de manera significativa con la ganancia de talla adulta pese a que en los tratados únicamente con rhGH durante ≥ 2 años en prepubertad es mayor la ganancia total observada.

Se observa que una edad más tardía de inicio de la pubertad se relaciona también con mayor ganancia de talla adulta ($r= 0,30$, $p=0,001$). Contrariamente a lo anterior, una edad temprana al inicio de la pubertad, se relaciona de forma débil con mayor ganancia respecto al pronóstico inicial SDS ($r= -0,33$, $p=0,034$), en posible relación a un pronóstico inicial más desfavorable en estos niños, en su mayoría

pacientes con pubertad adelantada, mal pronóstico de talla inicial, tratados con análogos de LHRH.

La ganancia de talla previa al inicio de la pubertad parece ser clave dentro de la ganancia de talla total en estos pacientes. Así pues, la talla adulta en el grupo holandés fue de -1,4 SDS, menor a la talla al inicio de la pubertad de -1,2 SDS con mayor ganancia de talla previa a la pubertad (+1,9 SDS) y pérdida de ganancia de talla posterior durante la pubertad ⁽²⁰⁴⁾.

Aunque el paciente nacido PEG con talla baja debería ser evaluado lo más precozmente posible, en la práctica clínica un porcentaje no desdeñable de pacientes son valorados una vez iniciada la pubertad, y pueden beneficiarse de un incremento en la talla y mejor resultado de talla adulta con el tratamiento. Carel *et al*, en un ensayo con niños púberes o cercanos a la pubertad, en el que 91 recibían tratamiento (periodo medio 2,7 años) y 31 no, objetivan que los tratados crecen 4 cm más (0,6 SDS) que los no tratados durante este periodo ⁽¹⁹⁹⁾.

Se ha planteado que durante la pubertad, los pacientes puedan beneficiarse del empleo de dosis mayores de rhGH de 0,064 mg/kg/día frente a la dosis de 0,035 mg/kg/día ⁽¹⁵⁷⁾, no apoyada esta teoría sin embargo por otros autores que abogan por mantener dosis pues no objetivan mayor ganancia de talla con dosis mayores ⁽¹⁹⁶⁾.

Las ventajas que supone su inicio durante la infancia precoz hacen que no se deba retrasar el tratamiento con rhGH ante el diagnóstico de retraso de crecimiento en estos niños. No obstante, aunque en menor grado, el inicio más tardío o una vez establecida la pubertad, el tratamiento con rhGH también conlleva ganancia de talla significativa ^(157,199).

5.6 DESARROLLO PUBERAL Y EVOLUCIÓN DE EDAD ÓSEA DURANTE EL TRATAMIENTO CON rhGH

En la mayoría de niños PEG tratados con rhGH la pubertad se inicia a una edad normal y progresa adecuadamente, similar a la población de referencia, sin observarse en los

estudios publicados al respecto aceleración de la pubertad durante el tratamiento con rhGH en comparación a los no tratados ^(156,198). A este respecto, el estudio longitudinal japonés ⁽²⁰³⁾ objetiva un comienzo de la pubertad a una edad cronológica semejante a la población de referencia AEG, manteniendo durante el seguimiento un cociente EO/EC estable de 0,9-1. En España, Vicens-Calvet *et al* ⁽²²²⁾, publican un estudio sobre pubertad en niños PEG españoles sin “*catch up*” postnatal no tratados con rhGH. En ellos, el comienzo de la pubertad se da a una talla baja de -2,3 SDS en varones y -2 SDS en niñas, con un inicio más tardío, con intensidad de brote puberal similar a la población de referencia para ambos sexos pero con menor ganancia de talla durante la pubertad en las niñas.

El estudio holandés a talla adulta revela que durante la pubertad los pacientes sufren una pérdida en la ganancia de talla alcanzada previamente durante la prepubertad (-0,4 en varones, -0,5 SDS en mujeres) lo que da lugar a una talla adulta SDS por debajo a la pronosticada al inicio ⁽¹⁹⁵⁾. En este grupo, la ganancia de talla en cm durante la pubertad fue significativamente menor a la presente para niños nacidos AEG, y las niñas comenzaron la pubertad a una edad más tardía respecto a los AEG. La edad ósea al inicio de la pubertad presentaba un avance moderado que no progresó significativamente durante la pubertad.

En esta muestra, la ganancia de talla durante el tratamiento en el periodo de pubertad observada en el grupo total es de +0,25 SDS y +0,18 SDS en el grupo que inicia el tratamiento prepúber, muy por debajo de la ganancia objetivada previa al inicio de la pubertad de +1,12 SDS en este grupo, siendo similar la ganancia durante la pubertad SDS en ambos sexos. Acorde a lo descrito por Renes *et al* ⁽¹⁹⁵⁾, la mayor ganancia de talla observada se halla en el periodo previo a la pubertad para posteriormente sufrir pérdida de ganancia de talla durante la pubertad.

La ganancia de talla durante la pubertad SDS se encuentra relacionada de forma directa con la ganancia de talla adulta SDS ($r=0,49$, $p<0,001$) y con la ganancia respecto al pronóstico inicial SDS ($r=0,35$, $p=0,017$). Los pacientes que presentan mayor ganancia durante la pubertad presentan entonces mejor resultado de ganancia de talla final, siendo un periodo clave del tratamiento.

Al comparar los datos auxológicos y la ganancia de talla en cm durante la pubertad con los valores de referencia poblacionales se observa que, los pacientes comienzan la pubertad a una edad cronológica similar (varones $12,12 \pm 1,37$ años, mujeres $10,80 \pm 1,29$ años). Sin embargo, ambos inician la pubertad con una edad ósea inferior a la población de referencia (varones EO observada de $11,97 \pm 0,98$ años frente a $13,1 \pm 0,90$ en la población de referencia, $p < 0,001$; mujeres la EO observada fue de $10,7 \pm 0,72$ frente a $10,9 \pm 0,94$ años en la población de referencia, $p = 0,014$). Añadido a lo anterior, la población estudiada inicia la pubertad con una talla, peso e IMC SDS menores a la población general. En los varones, la ganancia de talla durante la pubertad (cm) es significativamente menor tanto en el grupo total como en los tratados únicamente con rhGH o en el grupo de tratamiento combinado con rhGH y aGnRH. En cuanto a las mujeres, no se observan diferencias en la ganancia de talla durante la pubertad en el grupo total pero sí es menor a la población de referencia en las tratadas únicamente con rhGH ($17,94 \pm 3,93$ cm vs $20,30 \pm 4,40$, $p < 0,001$). En las pacientes que recibieron tratamiento combinado la ganancia de talla durante la pubertad es por el contrario significativamente superior a la encontrada en la población de referencia ($23,78 \pm 0,60$ cm, $p = 0,025$). Estos hallazgos muestran un potencial beneficio del tratamiento combinado con aGnRH en las niñas PEG, mayor que en niños, las cuales presentan un mayor incremento significativo de talla durante la pubertad frente a las tratadas únicamente con rhGH.

Los resultados del presente estudio son semejantes a los encontrados por otros autores en la literatura como es el caso de Renes *et al* ⁽¹⁹⁵⁾ que observan una menor ganancia de talla durante la pubertad en niños y niñas tratadas con rhGH en relación a la población de referencia; para estos autores los varones tratados ganan 23.5 cms y las mujeres 15.3 cms.

El incremento de la edad ósea en prepúberes durante el tratamiento en estudios caso-control de pacientes tratados y no tratados no muestra diferencias significativas entre grupos ⁽²⁰⁵⁾. La mayoría de trabajos muestran una aceleración significativa pero no patológica en la EO durante el tratamiento, manteniendo una relación EO/EC menor a uno ^(82,220,223,224).

Así pues, la progresión de EO respecto a EC (incremento EO/ incremento EC) fue mayor de 1 durante el tratamiento en el estudio holandés, tanto durante el seguimiento total como en el periodo de tratamiento en prepubertad. No se observaron diferencias significativas en función de la dosis empleada ⁽¹³³⁾. A los 3 años de tratamiento se correlacionó la progresión de EO respecto a EC con la ganancia de talla SDS alcanzada en ese periodo ⁽²⁰⁶⁾.

Similar a lo observado en el estudio holandés, la progresión de EO durante la prepubertad es de $1,45 \pm 0,42$ en este estudio, con lo que la edad ósea durante la prepubertad avanza más rápido que la edad cronológica en este periodo. Esta progresión se muestra directamente relacionada con la ganancia de talla adulta SDS alcanzada ($r= 0,36$, $p=0,023$), con lo que la progresión rápida de EO durante el periodo previo a la pubertad representa mayor ganancia de talla final en esta muestra.

Por otro lado, la edad ósea relativa media ($EOR=EC-EO$) se mantuvo en rango de normalidad durante el seguimiento, próxima a 0 en el grupo total, con valores entre 0,6 al inicio del tratamiento y -0,1 al final del tratamiento. Esta distancia entre EO y EC es mayor al analizar por separado a los tratados únicamente con rhGH y prepúberes al inicio del tratamiento, presentando una EOR de 1,57 al inicio del tratamiento y -0,20 al final de éste. En los varones, la EOR al inicio del tratamiento es significativamente superior a las mujeres (1,2 frente a 0,3 en las mujeres) con mayor retraso de EO.

Durante los dos primeros años la EOR se mantiene positiva tanto en el grupo total como en el tratado únicamente con rhGH. Sin embargo, al inicio de la pubertad, la distancia con la EC se acorta a 0,2 en el grupo total y 0,39 en el tratado únicamente con rhGH. Al finalizar el tratamiento, en los dos grupos se invierte la relación y es mayor la EO a la EC con un valor de EOR de -0,1 en el grupo total y -0,20 en el tratado únicamente con rhGH. Estas tornan significativas las al comparar la EOR previa al inicio del tratamiento y los dos primeros años respecto a la EOR al inicio de la pubertad y al final del tratamiento. De igual forma, también es significativamente mayor la EOR al inicio de la pubertad respecto a la EOR al final del tratamiento. Se objetiva entonces una aceleración de la EO al inicio de la pubertad en estos pacientes que prosigue durante la pubertad con un avance significativo frente a la EC lo que podría derivar en

un empeoramiento del pronóstico de talla durante la pubertad respecto al periodo prepuberal.

Aunque el comienzo de la pubertad sea similar a la población normal, el hecho de que la talla se encuentre significativamente por debajo a la población de referencia hace que estos niños no alcancen en muchas ocasiones una talla adulta normal. El comienzo del tratamiento a una edad prepuberal temprana favorecería que pudieran llegar a la pubertad con una talla más adecuada y por lo tanto mejorar el pronóstico de talla final.

5.7 TRATAMIENTO COMBINADO CON aGnRH

En los pacientes nacidos PEG la pubertad puede iniciarse a una edad más temprana y con mayor frecuencia con una talla subóptima. Ambos hechos se encuentran ligados a peores resultados de talla final, por lo que en esta población se han empleado los análogos de GnRH como tratamiento coadyuvante a la hormona de crecimiento con el fin de detener la pubertad durante un periodo de tiempo determinado y así prolongar el periodo de crecimiento, aumentar la ganancia de talla en ese periodo y mejorar los resultados de talla final. Se encuentran en discusión no obstante el riesgo que plantea la supresión del estirón puberal y existen en la literatura discrepancias acerca de su empleo generalizado en esta población y de su beneficio real en la ganancia de talla final ⁽¹⁵⁵⁾.

Un total de 36 pacientes de la muestra recibió tratamiento combinado con aGnRH, lo que supone un 25,9% del grupo total, 83,3% de ellos mujeres bajo la indicación de pubertad precoz o pubertad adelantada con mal pronóstico de talla final.

Al comparar la evolución auxológica a lo largo del seguimiento entre los tratados con aGnRH y los no tratados, se observa que los que han recibido tratamiento con aGnRH presentan significativamente mayor peso e IMC tanto al inicio del tratamiento SDS como los dos primeros años de tratamiento con rhGH. La talla SDS al inicio del tratamiento es también mayor en los que reciben tratamiento combinado,

pero presentan menor ganancia de talla los primeros dos años de tratamiento respecto a los que recibieron tratamiento únicamente con rhGH.

La edad ósea relativa al inicio de la pubertad es menor en el grupo de tratamiento combinado, con aceleración de EO respecto a EC en rango de $-0,6 \pm 1$ respecto a $0,5 \pm 1$ en los que reciben únicamente rhGH.

Van Gool *et al*, en un estudio de 32 PEG con tratamiento combinado durante 3 años observan mejoría en la predicción de ganancia de talla adulta (de 8 a 10 cm) ⁽¹⁵⁸⁾. Sin embargo, en otros trabajos a talla adulta, la ganancia final obtenida es menor ⁽²²⁵⁾ o muestran escasos beneficios con el tratamiento combinado ^(155,226).

En este estudio, se observa que la ganancia de talla adulta es mayor en los pacientes tratados únicamente con rhGH (+0,96 SDS, frente a +0,44 SDS en los que reciben tratamiento combinado con aGnRH), no existen en cambio, diferencias significativas en la talla adulta alcanzada ni en la ganancia respecto al pronóstico inicial o respecto a la talla genética entre ambos grupos.

El grupo holandés desarrolló un estudio sobre 110 pacientes PEG púberes, 40 de ellos seguidos hasta talla adulta. Trataron con aGnRH ⁽¹⁵⁷⁾ a pacientes con talla muy baja al inicio de la pubertad o de inicio precoz. La ganancia de talla fue de +1,2 DE, alcanzando un 62% talla adulta normal, por encima a otros estudios previos en adolescentes ⁽¹⁹⁹⁾. Se comparó la talla adulta alcanzada en éstos pacientes frente a niños con talla baja tratados con rhGH pero con talla >140 cm al inicio de la pubertad, no encontrando diferencias significativas. Mostraron además, mejor calidad de vida relacionada con la salud durante el tratamiento frente a púberes y prepúberes tratados únicamente con rhGH. En un trabajo posterior ⁽²²⁷⁾, publican efectos metabólicos a largo plazo del tratamiento combinado, para ello evalúan a talla adulta la composición corporal, tensión arterial y perfil lipídico, comparando los resultados con pacientes tratados únicamente con rhGH. Aunque la masa grasa (MG) fue mayor y la magra menor que la población general en el total de la muestra a talla adulta, no se observaron diferencias en la composición corporal entre tratados o no con análogos o en función de la dosis de rhGH empleada. Únicamente observan incremento de MG en pacientes con pubertad precoz durante el tratamiento con análogos, dato ya

objetivado en otros trabajos y que parece no perpetuarse a edad adulta ^(228,229). No se evidenciaron otras diferencias significativas en cuanto a perfil lipídico o presión arterial entre los grupos comparados. Recientemente, este mismo grupo, publica resultados en 76 pacientes a talla adulta ⁽²³⁰⁾: la progresión de la edad ósea fue significativamente menor en el grupo de niñas con tratamiento combinado frente a las tratadas con rhGH, no fueron sin embargo significativas las diferencias en los niños. En cuanto a ganancia de talla, encuentran mayor crecimiento puberal en el grupo tratado con análogos alcanzando talla adulta SDS similar al grupo no tratado, pese a comenzar la pubertad con menor talla SDS.

Acorde al estudio holandés, objetivamos también mayor ganancia de talla durante la pubertad (cm) en el grupo que recibe tratamiento combinado, siendo significativo este efecto en las niñas. Estos pacientes, aunque presentan menor ganancia de talla adulta SDS frente a los tratados únicamente con rhGH, alcanzan similar talla adulta SDS pese a presentar peor pronóstico al inicio de la pubertad. Según lo observado, el tratamiento combinado con aGnRH puede resultar útil por tanto en los pacientes, sobretudo en niñas, que presenten adelanto puberal, baja talla al inicio de la pubertad con mal pronóstico para mejorar el resultado de talla final. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda el uso del tratamiento combinado con rhGH y análogos de manera generalizada y serían necesarios más ensayos clínicos a largo plazo para poder esclarecer su utilidad en esta población ^(219,221).

5.8 MODELOS DE PREDICCIÓN DE RESPUESTA EN NIÑOS NACIDOS PEG

Desde que se implantara el tratamiento con rhGH, diferentes autores han intentado dilucidar qué factores determinan la variabilidad hallada en la respuesta al tratamiento entre individuos. En los últimos años, se han desarrollado modelos de predicción de respuesta multivariantes con el fin de optimizar la terapia con rhGH en sus diferentes indicaciones.

El grupo de países nórdicos desarrolla uno de los primeros estudios de predicción de respuesta en niños PEG tratados con rhGH ⁽²⁰⁵⁾. Incluyen a 48 pacientes

prepúberes tratados durante dos años, explicando el 76% de la variabilidad, siendo los mayores determinantes la dosis de rhGH seguido de la edad al inicio del tratamiento y la diferencia con talla genética.

Van Pareren *et al*, del grupo holandés, muestran como predictores de talla adulta en un grupo de 54 pacientes la talla genética SDS, la talla SDS y edad ósea relativa al inicio del tratamiento ⁽⁸²⁾, explicando un 42% de la variabilidad. Posteriormente, en un trabajo ampliado a 150 pacientes a talla adulta ⁽²⁰⁴⁾ encuentran como predictores de talla adulta directos la talla SDS al inicio del tratamiento, la talla genética SDS, la dosis de rhGH y la edad ósea relativa e indirectos la IGFBP-3 SDS al inicio del tratamiento. Con este modelo explican un 41% de la variabilidad.

El grupo sueco ⁽¹⁹⁶⁾ explica el 51% de la variabilidad de la talla adulta en función de la talla genética, la talla, el peso, la EC al inicio del tratamiento junto y el pico máximo de GH y un 60% de la variabilidad de la ganancia de talla adulta según la diferencia con talla genética, edad, peso y pico máximo de GH al inicio del tratamiento. Si se incluye la exploración al inicio de la pubertad, se puede explicar un 56% de la variabilidad a través de la talla al inicio de la pubertad, la talla genética, el pico máximo de GH y los años de tratamiento en prepubertad y un 66% de la ganancia de talla adulta en función de diferencia de talla SDS al inicio del tratamiento, el peso al inicio de la pubertad y el pico máximo de GH. En otro trabajo posterior muestran un modelo de predicción no lineal para los dos primeros años de tratamiento para su empleo generalizado en independencia de la etiología que justifique la talla baja en los que incluyen múltiples variables auxológicas y bioquímicas (IGF-1, leptina y secreción de GH) con el fin de afinar la predicción de acuerdo al perfil del paciente ⁽¹⁷³⁾.

La base de datos KIGS es la más amplia disponible de niños tratados con rhGH, incluye a más de 300 pacientes en cada una de las categorías diagnósticas y ha desarrollado para cada categoría diferentes modelos matemáticos de predicción para evaluar su respuesta al tratamiento. Inicialmente, publican los modelos de predicción para los dos primeros años en 385 niños PEG ⁽¹⁶⁹⁾. Como predictores directos de la VC el primer año, explicando el 52% de la variabilidad encuentran el peso SDS al inicio del tratamiento, la dosis de rhGH, la talla genética SDS y de manera inversa la edad al

inicio del tratamiento. Para el segundo año, el modelo de predicción de la VC explica el 34% de la variabilidad a través de las variables dosis de rhGH, VC el primer año SDS y de forma inversa la edad al inicio del tratamiento. Posteriormente desarrollan un modelo de predicción de crecimiento total durante la pubertad ⁽²³¹⁾, creado a través de 59 pacientes y realizado por separado para niños y niñas. Encuentran un 66% de predicción para varones y del 65% para mujeres, en ambos modelos las variables predictoras son la edad ósea, la dosis de rhGH y en rango negativo la edad la inicio de la pubertad y la diferencia con talla genética SDS.

Durante los primeros años de tratamiento en prepubertad la edad (más joven, mayor crecimiento) y la dosis (mayor dosis, mayor crecimiento) son los mayores predictores en esta etapa en los modelos desarrollados por KIGS. Además, la VC el año previo parece ser el mayor predictor de la VC el año siguiente durante el segundo y tercer año de tratamiento.

En cuanto a modelos a talla adulta, Ranke *et al* desarrollan un modelo de predicción para talla adulta SDS y ganancia de talla adulta SDS en 161 pacientes nacidos PEG y tratados con rhGH (55 de los cuales afectados de síndrome de Silver-Russell) ⁽¹⁷⁰⁾. Encuentran un modelo que explica el 70% de la variabilidad incluyendo como predictoras directas de talla adulta las variables talla al inicio SDS, talla materna SDS, longitud al nacimiento SDS e indirecta el diagnóstico de síndrome de Silver-Russell. Para ganancia de talla adulta resultan significativas para el modelo la ganancia de talla el primer año SDS, la duración del tratamiento y en rango negativo la diferencia con talla genética SDS, explicando el 60% de la variabilidad.

El peso al nacimiento es importante en cuanto a la respuesta al tratamiento con rhGH. La ganancia de talla los primeros dos años de tratamiento era un 20% mayor en los pacientes que presentaban un peso normal al nacimiento frente a los PEG, el perfil de seguridad era similar en ambos grupos ⁽⁶⁶⁾.

Tanto el grupo holandés como el estudio KIGS encuentran como predictores de talla adulta la edad y talla al inicio del tratamiento y la talla genética ^(134,169).

Se comprueba en este estudio la aplicabilidad del modelo de predicción KIGS sobre los pacientes que iniciaron el tratamiento prepúberes. Al aplicar las fórmulas de predicción de la base de datos KIGS observamos que la VC el primer año es mayor aunque muy similar a la predicha ($IdR=0,063$). El segundo año la VC observada en este estudio se sitúa por debajo a la predicha ($IdR=-1,5$). La talla adulta SDS y la ganancia de talla SDS observadas son mayores en nuestros pacientes a las predichas por KIGS ($IdR=0,4$ e $IdR=0,6$ respectivamente). En general, las fórmulas creadas por KIGS son aplicables a estos pacientes y predicen de manera fiable y precisa la VC el primer año, la talla adulta SDS y la ganancia de talla adulta SDS, con IdR adecuados, cercanos a cero. La predicción es peor para la VC el segundo año siendo mayor a la observada con un IdR bajo.

En el presente estudio se presentan además dos modelos de predicción de respuesta a través de la creación de modelos de regresión multivariante tanto para talla adulta SDS como para ganancia de talla adulta SDS en los pacientes prepúberes al inicio del tratamiento. Se diferencian dos grupos: Pacientes tratados de manera combinada con aGnRH y rhGH y pacientes que han sido tratados únicamente con rhGH.

En el grupo de pacientes tratados únicamente con rhGH, un 49,3% de la variabilidad de talla adulta SDS se explica de forma directa a través de la talla genética SDS y la longitud al nacimiento SDS. La talla genética presenta mayor fuerza que la longitud de RN en la predicción. En el grupo que ha recibido tratamiento combinado con rhGH y aGnRH, el 58,4% de la variabilidad de talla adulta SDS es explicada de forma directa a través de la diferencia con talla genética SDS al inicio del tratamiento, la ganancia de talla el primer año SDS y la dosis de rhGH el segundo año. La diferencia con la talla genética aporta la mayor predicción a la fórmula, seguida de manera equipotente de la dosis de rhGH el segundo año y la ganancia de talla el primer año SDS.

Por otro lado, el modelo desarrollado para ganancia de talla adulta SDS explica el 61,4% de la variabilidad de la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento SDS a través de la diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS, la longitud RN

SDS, el peso al inicio tratamiento SDS y la velocidad de crecimiento el primer año SDS siendo la relación inversa para la diferencia con talla genética al inicio del tratamiento SDS y el peso al inicio tratamiento SDS y directa para la longitud RN SDS y la velocidad de crecimiento el primer año SDS. La fuerza de cada variable en el modelo de predicción es de mayor a menor: la diferencia con talla genética, el peso al inicio del tratamiento SDS, la longitud del RN SDS y por último, la VC el primer año SDS.

En el grupo que recibe tratamiento combinado con rhGH y aGnRH el modelo de predicción resulta significativo con las variables velocidad de crecimiento el segundo año SDS y peso al inicio de tratamiento SDS explicando un 57,7% de la variabilidad de la ganancia de talla. El peso al inicio de tratamiento SDS predice de manera inversa la ganancia de talla y la velocidad de crecimiento el segundo año SDS es un predictor directo de la ganancia de talla adulta SDS. La velocidad de crecimiento el segundo año SDS aporta el mayor grado de predicción en este grupo. Los modelos de predicción de respuesta presentados se encuentran no obstante, pendientes de validación con una muestra independiente de pacientes.

Los hallazgos encontrados en este estudio están en concordancia con lo publicado en la literatura y el tratamiento con rhGH en los niños PEG produce aumento del crecimiento tanto a corto como a largo plazo. La magnitud de ganancia es no obstante variable y depende de múltiples factores tanto inherentes al paciente, previos al tratamiento, como de respuesta a corto y medio plazo. Los modelos de predicción son una herramienta útil para la evaluación de la respuesta al tratamiento en esta población en tanto que pueden ayudar en la toma de decisiones, en la indicación del tratamiento, la decisión de cambios en la terapia o la necesidad de su interrupción en determinados casos.

5.9 EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios del tratamiento con hormona de crecimiento reportados durante el tratamiento son escasos en la mayoría de las muestras. Estudios observacionales como el multicéntrico de Europa del Este y Alemania en niños

muestran un perfil seguro el primer año de tratamiento ⁽²⁰¹⁾, acorde a numerosas publicaciones anteriores ^(133,134,147,232). Los efectos adversos más frecuentes son alteración de la función tiroidea, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, cefalea o escoliosis ⁽²⁰²⁾. La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos es rara ⁽²³³⁾.

El tratamiento con rhGH puede disminuir la sensibilidad a la insulina y puede afectar a la función tiroidea no obstante estos efectos suelen corregirse tras la interrupción del tratamiento. El estudio desarrollado en Europa del Este en niños prepúberes muestra disminución de la DE de T4L en estos niños el primer año de tratamiento, sin cambios en TSH acompañantes con un 2,5% de incidencia de hipotiroidismo asociado al tratamiento ⁽²⁰¹⁾, similar a otros trabajos previos.

En este trabajo, aunque en rango de la normalidad, objetivamos cambios en la función tiroidea durante el tratamiento. La TSH media anterior al inicio del tratamiento es significativamente superior a la encontrada tras dos años de tratamiento y un año tras su interrupción y de forma paralela, la T4L disminuyó de manera significativa tanto al año como a los dos años de tratamiento en comparación con la hallada antes de iniciar el tratamiento. En la reevaluación por el contrario, no se observan cambios de T4L significativos respecto a valores basales.

El estudio holandés a talla adulta, que en la actualidad es el que presenta mayor número de casos seguidos de manera prospectiva concluye que el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes sin hallarse efectos adversos relacionados con la rhGH ⁽¹⁹⁵⁾ salvo elevación de hemoglobina glicosilada en 5 pacientes que tras la interrupción se normalizó al igual que los niveles de IGF-1 que también volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento. El estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes PEG tratados con rhGH y estudiados en la edad adulta 6 años tras la suspensión del tratamiento indican que no presentan mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en comparación con población PEG no tratada ⁽¹⁵⁰⁾.

Aunque parece que las alteraciones metabólicas y hormonales observadas durante el tratamiento se corrigen tras su suspensión, es aconsejable el seguimiento

de estos factores de riesgo metabólico y cardiovascular mediante la toma de presión arterial, la valoración analítica anual de perfil lipídico e hidrocarbonado y el control de IGF-I/IGFBP3.

5.10 METODOLOGÍA, APLICABILIDAD y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El trabajo presentado es un estudio observacional, retrospectivo, de un grupo de pacientes PEG con baja talla que recibieron tratamiento con rhGH.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se debe tener en consideración que la indicación de tratamiento para el niño nacido PEG fue aprobada en España en 2004, este estudio incluye sin embargo, pacientes que iniciaron tratamiento con rhGH antes de dicha fecha y por tanto, lo hicieron bajo otra indicación, en su mayoría DGH, siendo tratados por ello con una dosis menor a la recomendada para el niño PEG.

El estudio retrospectivo ha sido realizado hasta alcanzar la talla adulta o casi talla adulta considerando como tal la talla alcanzada por el paciente con estadio Tanner 5 (adulto) con VC menor a 2cm/año el último año. Muchos pacientes estaban en casi talla adulta por presentar una EO de 14 años en mujeres o de 16 años en varones en el momento de la última exploración por lo que se puede estimar la existencia de un crecimiento residual mínimo de 1-2 cms.

Además, se trata de una población heterogénea en sus características de base. Un porcentaje elevado de los pacientes estudiados presenta el antecedente de talla baja familiar o talla baja constitucional. Un 25,9% han sido tratados también con análogos de análogos de GnRH, al ser pacientes que presentaron una pubertad de evolución rápida con edad ósea avanzada y mal pronóstico de crecimiento. A diferencia de otros estudios, incluye también a pacientes que iniciaron el tratamiento una vez iniciada la pubertad y en consecuencia, fueron tratados durante menor tiempo. No obstante, la influencia de todas estas condiciones sobre la respuesta al tratamiento ha sido analizada y descrita anteriormente.

Aunque existe un predominio de mujeres en la muestra con un 75,6% de los pacientes a talla adulta frente al 24,4% de varones, no se observan diferencias en cuanto a proporción de pacientes con déficit, estadio puberal al inicio del tratamiento o antecedente de talla baja familiar en función del sexo.

Este estudio presenta además las limitaciones propias de un estudio retrospectivo que facilita la aparición de sesgos debidos a la dificultad de recogida y calidad de la información en comparativa a estudios observacionales prospectivos.

Si bien lo anterior, a diferencia de la mayoría de trabajos publicados hasta el momento en niños PEG, que cuentan con escaso número de pacientes o menor tiempo de seguimiento, se presentan resultados de un grupo numeroso de pacientes seguidos hasta talla adulta, de los que se extraen dos modelos de predicción de respuesta con porcentajes adecuados de predicción para talla adulta y ganancia de talla adulta. La selección no sesgada de los participantes, resulta también más realista y representa fielmente lo que se observa en la práctica clínica. Es además una muestra homogénea en cuanto a la procedencia de los pacientes y valoración uniforme por parte del mismo equipo de endocrinólogos pediátricos. Todo ello contribuye a su gran aplicabilidad en la práctica clínica en una consulta de endocrinología pediátrica de un centro de referencia.

En conclusión, el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG y retraso de crecimiento produce un incremento de talla en la edad adulta que si bien les sitúa en el límite inferior de la normalidad les permite alcanzar su rango genético. Se recomienda iniciar el tratamiento a una edad temprana, previa al inicio de la pubertad y a dosis de rhGH óptimas para la obtención de mejores resultados de talla final. El tratamiento con aGnRH puede resultar útil como terapia combinada a la rhGH en los pacientes con pubertad adelantada y mal pronóstico de crecimiento. Los criterios de respuesta a corto plazo son útiles a la hora de clasificar a los buenos y moderados respondedores al tratamiento. Además, los modelos de predicción de respuesta nos aportan una herramienta útil y fiable para la toma de decisiones durante el seguimiento de estos niños.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional y retraso de crecimiento produce un incremento variable de talla en la edad adulta que si bien les sitúa como grupo en el límite inferior de la normalidad les permite alcanzar su rango genético.
2. Los mejores resultados en términos talla adulta y ganancia de talla se producen en el grupo tratado únicamente con rhGH, de inicio en edad prepuberal y con mayor número de años en tratamiento durante la prepubertad y no dependen ni del nivel de respuesta hipofisaria de GH ni del sexo.
3. La presencia de talla baja familiar y el inicio del tratamiento durante la pubertad son un factor limitante pero no excluyente del beneficio del tratamiento.
4. Los factores que se asocian con una mayor ganancia de talla adulta son una menor talla, peso e IMC al inicio del tratamiento, una menor edad cronológica y edad ósea, menor nivel de IGF-I y mayor distancia de la talla genética.
5. La respuesta en los primeros 2 años de tratamiento valorada por la velocidad de crecimiento y la ganancia de talla se asocia con una mejor respuesta a largo plazo y mayor talla adulta.
6. El tratamiento con rhGH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional y retraso de crecimiento no determina un adelanto de la edad cronológica de inicio de la pubertad si bien la edad ósea muestra una progresión más rápida, especialmente a partir del segundo año de tratamiento lo que determina una maduración ósea adelantada al iniciar la pubertad.
7. La asociación de análogos de GnRH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional y retraso de crecimiento no permite alcanzar una mejor talla adulta ni una mayor ganancia de talla en relación al uso aislado de rhGH, si bien posibilita superar el pronóstico de crecimiento y aumentar la ganancia de talla durante la pubertad.
8. El porcentaje de pacientes con buena respuesta varía en función del criterio clínico empleado y del estadio puberal al inicio del tratamiento existiendo un

amplio grupo de pacientes que a pesar de presentar una buena respuesta en el primer año no consiguen superar su talla genética.

9. El parámetro clínico que mejor valora la respuesta al tratamiento a corto plazo y que mayor correlación tiene con la ganancia de talla adulta es el incremento absoluto de la velocidad de crecimiento superior o igual a 3 centímetros el primer año por lo que se propone como indicador de buena respuesta.
10. Los modelos de predicción indican que la ganancia de talla adulta y la talla adulta dependen en gran parte de factores no relacionados con el tratamiento e inherentes al paciente como talla genética y distancia respecto a ella, longitud al nacimiento y peso al inicio del tratamiento, de factores dependientes de la respuesta al tratamiento a corto plazo como ganancia de talla en el primer año y velocidad de crecimiento en el primer y segundo año y de la dosis empleada.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol.* 1998;25:917-38.
2. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340:1234-1238.
3. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. *Nutrición en la infancia y adolescencia.* Madrid: Ergón; 2006. p. 1-51.
4. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero R, Ulied A and the SGA Spanish Collaborative Group. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. *Pediatr Endocr Rev.* 2006;1:15-27.
5. Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live-born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-797.
6. García-Dihinx J, Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Esp Pediatr.* 2002;57:582-594.
7. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995;38:733-739.
8. Morales-Rosello J. Physiologic restriction versus genetic weight potential: Study in normal fetuses and in fetuses with intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med.* 1999;18:343-347.
9. Chard T. The myth of fetal growth retardation at term. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:1076-1081.
10. Danielian P, Allman A, Steer P. Is obstetric and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their growth potential? *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:452-454.
11. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969;74:901-910.
12. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard for fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:55-64.

13. World Health Organisation, Division of Family Health. The incidence of low birth weights: a critical review of available information. *World Health Stat Q.* 1980;33:197-224.
14. Wollmanm HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998;49 (Suppl 2):1-6.
15. Lee PA, Chernausek DE, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. 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.
16. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport 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.
17. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E. Children born small for gestational age: Multidisciplinary approach. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6:324-325.
18. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:198-206.
19. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162:181.
20. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:196.
21. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology pathophysiology and management of the newborn.* 5a ed. Lippincot Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999. p. 411.
22. Vicens-Calvet E, Carrascosa Lezcano A. Anomalías en la regulación del crecimiento fetal. *Revista de hormona y factores de crecimiento.* 2003;4(2):13-19.
23. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr.* 1994;Suppl 399:64-70.

24. Rapaport R, Tuvemo T. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 2005;94:1348-1355.
25. De Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52(1):5-15.
26. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6:332-336.
27. Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. *Protoc diagn ter pediatr.* 2008;9:78-84.
28. Calvo MT, Romo A, Barrio E, Ferrández A. Anomalías en la regulación del crecimiento fetal. *Revista de hormona y factores de crecimiento.* 2003;4(2):6-12.
29. Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, et al. Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology.* 1994;135:1367-71.
30. Léger J, Noel M, Lima I JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insuline-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. *Pediatr Res.* 1996;40:101-107.
31. Boguszewsky M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2599-2606.
32. Harding JE. Periconceptual nutrition determines the fetal growth response to acute maternal undernutrition in fetal sheep of late gestation. *Prenat Neonatal Med.* 1997;2:3010-319.
33. Fabre E, González de Agüero R, Sobreviola M. Dieta materna y crecimiento fetal. *Prog Obstet Gynecol.* 1993;36:19-39.
34. Hardy JB, Mellits DD. Does maternal smoking during pregnancy have a long term effect on the child?. *Lancet.* 1973;2:1332-1336.
35. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1238-1243.

36. Gonzalez-Merlo J, Mestres J, Urme J. Patrón de malformaciones en la descendencia de madres alcohólicas. Síndrome alcohólico-fetal. Symposium sobre subnormalidad mental; Barcelona 1977. En: Esteban-Altirriba J, Sabater J, Balaña F, editores. Prevención de la subnormalidad. Barcelona: Salvat Editores; 1979. p. 313-344.
37. Carrera JM, Izquierdo M, López-Lacal S. Etiología del crecimiento intrauterino retardado. En: Carrera y col, editores. Crecimiento normal y patológico. Barcelona: Masson SA; 1997. p. 225-248.
38. De Arriba Muñoz. El niño nacido pequeño para la edad gestacional. Evolución y comorbilidades. Editorial académica Española; 2014.
39. Albiach Mesado VJ. El crecimiento. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4a ed. España: Mcgraw-hill / Interamericana de España; 2009. p.
40. Milner RDG, Gluckman PD. Regulation of intrauterine growth. En: Gluckman PD, Heymann MA, eds. Pediatrics and Perinatology. Perinatology. The scientific basis. 2a ed. Londres: Arnold. 1993. p. 284-289.
41. Camacho Hubner C. Regulación del crecimiento prenatal. En Tratado en Endocrinología pediátrica. Pombo M , 4a ed. España: Mcgraw-hill / Interamericana de España; 2009. p. 137-152; p 203-222.
42. Pérez-Escamilla R, Pollitt E. Causes and consequences of intrauterine growth retardation in Latin America. Bull Pan Am Health Organ. 1992;26(2):128-147.
43. Pake K. The physiology of the human placenta. London, UCL Press, 1993.
44. Vorherr H. Factors influencing fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 1982;142(5):577-588.
45. Challis JR, Patrick JE. The production of prostaglandins and thromboxanes in the fetoplacental unit and their effects on the developing fetus. Semin perinatal. 1980;4:23-33.
46. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. BR J ObstetGynecol. 1991; 78:128-135.
47. Morris FH et al. Placental transport. En: Knobil E, Neill J. Physiology of reproduction. 2a ed. New York: Raven Oress; 1994. p. 813-861.

48. Igout A, Scippo ML, Frankenne F, Hennen G. Cloning and nucleotide sequence of placental hGH-V cDNA. *Arch Int Physiol Biochem.* 1988;96:63-67.
49. Scippo ML, Frankenne F, Hooghe-Peters EL, Igout A, Velkeniers B, Hennen G. Syncytiotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in placenta. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;92:7-13.
50. Baumann G, Dávila N, Shaw MA, Ray J, Liebhaber SA, Cooke NE. Binding of human growth hormone variant (placental GH) to GH binding proteins in the human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1175-1179.
51. Freemark M, Handwreger S. The role of placental lactogen in the regulation of fetal metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:281-287.
52. Beas F, Salinas A, Gonzalez F, Teran C, Szendro P. A human placental hormone (UTPH) with uterine growth and DNA promoting effects. *Horm Metab Res.* 1975;7:515-520.
53. Roblero L, Beas F, Arrau J. Embryon development under the effects of a new placental protein (UTPH) and its antiserum. *Horm Metab Res.* 1981;13:124-125.
54. Ryan KJ. Placental synthesis of steroid hormones. En: *Maternal-fetal endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 129;3-16.
55. Marconi AM, Cetin I, Davoli E. An evaluation of fetal glucogenesis in intrauterine growth retarded pregnancies. *Metabolism.* 1993;42:860-864.
56. McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, et al. Placental growth hormone (GH), GH binding-protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1143-1150.
57. Gluckman PD. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Acta Paediatr Scand.* 1989;21:415-433.
58. D'Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:573-590.
59. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989; 10:68-91.
60. Han VKM, Hill DJ. Growth factors and fetal growth. En: Thornburn G, Harding R. *Textbook of fetal physiology.* Oxford: Oxford medical publications; 1994.

61. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) I and II and human fetal plasma and relationship to gestational age and fetal size during midpregnancy. *ActaEndocrinol.* 1985;110:558-563.
62. Le Roith D, Werner H, Beithner-Johnson D, Roberts CT jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995;16:143-163.
63. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA. Insulin-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.
64. Yadav S, Rustogi D. Small for Gestational Age: Growth and Puberty Issues. *Indian Pediatr.* 2015;52:135-140.
65. Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:232.
66. Van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ. High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1390.
67. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, et al. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4645.
68. Calvo MT, Romo A, Gutierrez JI, Relano E, Barrio E, Ferrández Longás A. Estudio de la expresión génica de los factores de crecimiento IGFI y EGFR en tejido placentario procedente de gestaciones con retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr.* 2003;58(Supl 2):45-50.
69. Johnson LB, Dahlgren J, Leger J, Gelande L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insuline-like growth factor I (IGF-I) polymorphism, circulating IGF-I, and pre and postnatal growth in two European small for gestacional age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4805-10.

70. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
71. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up?. *Pediatr Res*. 1995;38:267-71.
72. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 34: 808-812.
73. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature?. *Am J Dis Child*. 1993;147:337.
74. Albertsson-Wikland K, Boquszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49:7-13.
75. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine. *Pediatrics*. 2006;117(4):793-795.
76. Luo ZC, Albertson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass of index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:241-245.
77. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J. Reduced final height and indications for insuline resistance in 20 years old born small for gestacional age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315:341-347.
78. Ong K. Catch-up growth in small for gestacional age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:30-34.
79. Puga B, Gil P, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Ferrández A. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6:358-370.
80. Cañete Estrada R, Cañete Vázquez MD, L van Donkelaar E. Tratamiento de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional con hormona de crecimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3(2):95-97.

81. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-2606.
82. 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.
83. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(3):201-208.
84. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:258-261.
85. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1041-1044.
86. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 1986;46:4812-4816.
87. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:815-825.
88. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: short stature and beyond. *Endocrine Reviews*. 2007;28:219-251.
89. Proos L, Gustafsson J. Is early puberty triggered by catch-up growth following undernutrition?. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9:1791.
90. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4535.
91. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson-Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:69-77.
92. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:210.

93. Malin GL, Morris RK, Riley R, Teune MJ, Khan KS. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG*. 2014;121:515.
94. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010; 157:733.
95. 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;36:62-7.
96. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005;48:849-855.
97. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 1999;80:305.
98. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171.
99. Modi N, Thomas EL, Harrington TA, et al. Novel application of magnetic resonance imaging scanning in newborn infants helped to show a very close correlation between early gains in length and adiposity. *Pediatr Res*. 2006;60:345-348.
100. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insuline resistance alter catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2153-2158.
101. Argente J, Mehls O, Barrios V. Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:679-685.
102. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3804-3809.
103. Leunissen RWJ, Stijnent T, Hokken-Koelega S. Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study. *Clin Endocrinol* 2009;70:245-251.
104. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46:190-194.

105. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
106. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
107. Amador-Licona N, Martínez-Cordero C, Guízar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernández J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestational age- A longitudinal Study. *Journal of Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:379-386.
108. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:126.
109. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain.* 2008;131:2028-2041
110. Labarta JI, De Arriba A, Puga B. PEG: Implicaciones en el desarrollo neuropsicológico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012;3(2):108-109.
111. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects?. *Pediatrics.* 2006;117:714.
112. Løhaugen GC, Østgård HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk AM et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr.* 2013;163:447.
113. Marie P. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques. *Rev Med.* 1886;6:297.
114. Aschner B. Demonstration von Hundennach Exirpation der Hypophyse. *Wien Klin Wochenschr.* 1909;22:1730.
115. Smith PE. Hypophysectomy and replacement therapy in the rat. *Am J Anat.* 1930;45:205.
116. Frohman LA, Burek L, Strachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. *Endocrinology.* 1972;91:262-269.

117. Cañete Estrada R, Gil Campos M. Déficit de hormona de crecimiento. En: Tratado en Endocrinología pediátrica. Pombo M, 4a ed. España: Mcgraw-hill/Interamericana de España; 2009. p. 24.
118. Ho Y, Liebhaber SA, Cooke NE. Activation of the human GH gene cluster: roles for targeted chromatin modification. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:40-45.
119. Low MJ. Neuroendocrinología. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Tratado de endocrinología.* 11a ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 117-127.
120. Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol rev.* 1999;79:511-607.
121. Jaffe CA, Ocampo-Lim B, Guo W, et al. Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic. *J Clin Invest.* 1998;102:153-164.
122. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento: nuevas indicaciones. Séptimo curso actualización en pediatría, AEPap. 2010.
123. Melmed S, Kleinberg DL. Adenohipófisis. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Tratado de endocrinología.* 11a ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 206-214.
124. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism.* 1995;44:1126-1129.
125. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2089.
126. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfeld RG, Kappelgaard AM, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmaco-economic considerations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:71.
127. Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54.

128. Martul P. Nuevas indicaciones del tratamiento con hormona de crecimiento en la edad pediátrica. Reunión Científica Conjunta. SVNP-AVPAP Gipuzkoa. 2009. En: <http://www.avpap.org/documentos/gipuzkoa2009/nuevasindicacionesgh.htm>
129. Garagorri Jesus M, Rodríguez G, Samper MP. El niño pequeño para su edad de gestación. En: Tratado en Endocrinología pediátrica. Pombo M, 4a ed. España: Mcgraw-hill/Interamericana de España; 2009. p. 203-222.
130. Job JC, Chaussain JL, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res.* 1996;39:354-359.
131. De Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, et al. High dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1887-1892.
132. Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German study group. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:275-282.
133. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen Mm Reeser M, et al. 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.
134. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, Mulder PG, Cole TJ, De Waal W, et al. Body proportion during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomized, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:675-681.
135. Argente J. Tratamiento del retraso de crecimiento intrauterino. *Revista de hormona y factores de crecimiento.* 2003;4(2):20-24.
136. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2003;60:113-119.
137. 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;115:458-462.

138. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:376-382.
139. Niño pequeño para la edad gestacional recomendaciones para el seguimiento clínico. Grupo de Trabajo PEG
140. Woods KA, Van Helvoirt M, Ong KK, Mohn A, Levy J, de Zegher F et al. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res.* 2002;51:76-80.
141. de Zegher F, Ong, KK., Ibanez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;66:145-152.
142. Christensen T, Buckland A, Bentley A, Djurhuus C, Baker-Searle R. Source Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin Ther.* 2010;32:1068-1082.
143. Van der Kaay D, Bakker B, van der Hulst F, MulD, Mulder J, Schroor E, et al. Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:887-895.
144. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, De Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2234.
145. Martin DD, Schweizer R, Schönau E, Binder G, Ranke MB. Growth hormone-induced increases in skeletal muscle mass alleviates the associated insulin resistance in short children born small for gestational age, but not with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2009;72:38-45.
146. Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *J Pediatr.* 2003;142:113.
147. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65(Suppl3):153.

148. Bachmann S, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Buckl M, Schwarz HP. Insulin sensitivity decreases in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *J Pediatr.* 2009;154:509.
149. Van Pareren YK, De Muinck-Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5442-5448.
150. 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(1):160-165.
151. De Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):148-151.
152. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3786.
153. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:193-204.
154. Carel JC, Hay F, Coutant R, Rodrigue D, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3318–3322.
155. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254–255:226–233.
156. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88, 5753–5758.

157. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, 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.
158. Van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens J, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402.
159. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-2054.
160. Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:106-114.
161. Carrascosa A, Audi L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone (GH) from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr.* 2013;28:145-156.
162. Audí L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A. Predictores de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;(Suppl4).
163. Kristrom B, Wikland KA. Growth prediction models, concept and use. *Horm Res.* 2002;57(2):66-70.
164. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68:53-62.

165. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:423-432.
166. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1174-1183.
167. Ranke MB, Martin DD, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. *Horm Res.* 2003;60:58-59.
168. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K, et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4748-4753.
169. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, et al. 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.
170. Ranke MB, Lindberg A. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:259-266.
171. Kristrom B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:1.
172. Wikland KA, Kristrom B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual

- short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res.* 2000;48:475-484.
173. Dahlgren J, Kristrom B, Niklasson A, Nierop AF, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:40.
174. Kristrom B, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone. Swedish Paediatric Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr.* 1995;84:51-57.
175. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;6.
176. Lechuga-Sancho A, Lechuga-Campoy JL, del Valle-Nunez J, Rivas-Crespo F. Predicting the growth response of children with idiopathic growth hormone deficiency to one year of recombinant growth hormone treatment: derivation and validation of a useful method. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:501-509.
177. Kristrom B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth hormone(GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:483-490.
178. Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schonau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:149-156.
179. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:90-98.
180. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2480-2486.

181. Andersson B, Hellgren G, Nierop AF, HochbergZ, Albertsson-Wikland K. Proteins related to lipoprotein profile were identified using a pharmaco-proteomic approach as markers for growth response to growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children. *Proteome Sci.* 2009;7:40.
182. Decker R, Andersson B, Nierop AF, BosaeusI, Dahlgren J, Albertsson-Wikland K, et al. Protein markers predict body composition during growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):675-82.
183. Van der Kaay DC, Hendriks AE, Ester WA, LeunissenRW, Willemsen RH, de Kort SW, et al. Genetic and epigenetic variability in the gene for IGFBP-3 (IGFBP3): correlation with serum IGFBP-3 levels and growth in short children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19:198-205.
184. Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audi L, et al. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175:867-877.
185. Stevens A, Veimo D, Destenaves B, Chatelain P. Baseline gene expression associated with growth response to growth hormone (GH) in children with GH deficiency (GHD) and Turner Syndrome (TS): the PREDICT long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr.* 2012;78-102.
186. Chatelain P, Kapelari K, Salles JP, Valsesia A, Destenaves B, Clayton P. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with growth response over 3 years on growth hormone (GH) therapy and changes from baseline through the third year of GH therapy in children with GH deficiency (GHD) and Turner syndrome (TS). *Horm Res Paediatr.* 2012;78:103.
187. Ferrández A, Bager L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. (2005) Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Fundación Andrea Prader, Zaragoza, ISBN 609, 3217-6, 1-259.
188. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr.* 2008;68:544-51.
189. Tanner JM. The measurement of maturity. *Trans Eur Orthod Soc.* 1975;45-60.

190. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on the growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child*. 1971;46:745–782.
191. Grunt JA, Enriquez AR, Daughaday WH, Budd S. Acute and long-term responses to hGH in children with idiopathic small-of-dates dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;35:157-168.
192. Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, Cicognani A, Tassinari D, Barbieri E, et al. Adult height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child*. 2001;84:340–343.
193. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: adult height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1070–1074.
194. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009; 124:519-531.
195. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82:854.
196. 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
197. S Zucchini, E Cacciari, A Balsamo, A Cicognani, D Tassinari, E Barbieri, S Gualandi. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child*. 2001;84:340–343.
198. Prasad H, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar A. Growth of short children born small for gestational age and their response to growth hormone therapy. *Indian Pediatr*. 2013;50:497-99.
199. 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.

200. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:494-656.
201. Schwarz HP, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Walczak M, Galesanu C, Metreveli D, et al. One-year data from a long-term phase IV study of recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Biol Ther.* 2014;4:1–13
202. Schwarz HP, Walczak M, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Nanu M, Woehling H, et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Adv Ther.* 2016;33:423–434.
203. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24(1):15–25.
204. 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(2):477–483.
205. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998;87:257.
206. Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, Odink RJ, Stokvis-Brantsma WH, Rongen-Westerlaken C, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59:779–787.
207. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 417:27.

208. Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res.* 1997; 48:173.
209. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.008>.
210. Omokanye A, Onyekpe I, Patel L, Banerjee I, Amin R, Hall C, et al. Defining criteria for poor responders to growth hormone (GH) in short children born small for gestational age (SGA). 37th meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, Reading; 2009 (Endocrine Abstracts 23 P10).
211. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocr Metab.* 2010;95(3):1229–1237.
212. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:335-345.
213. Boguszewski M, Lindberg A, Wollmann H. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age—data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2683–2688.
214. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:525-537.
215. De Zegher F, Chatelain PG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: epianalysis of controlled studies and clinical experience. En: *Progress in Growth Hormone Therapy-10 Years of KIGS*, Ranke M, Wilton P (Eds), J and J Verlag, Mannheim: 1998.
216. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995;38:33–739.
217. Lem AJ, de Kort SW, De Ridder MA, Hokken-Koelega AC. Should short children born small for gestational age with a distance to target height <1 standard deviation score be excluded from growth hormone treatment?. *Clin Endocrinol.* 2010;73:355–360.

218. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, et al. A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2969.
219. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3902–3908.
220. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, et al. Growth Hormone Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age: Growth Responses with Continuous and Discontinuous Regimens Over 6 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2816–2821.
221. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougnères P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004;36:720
222. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A, Spanish SGA Collaborative Group. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):381-8.
223. Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Bazc N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr.* 2013;78(5):288-296
224. Argente J, Gracia R, Ibanez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. 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(8):3095–3101.
225. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone

- agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res.* 2003;60:68.
226. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009; 123:752.
227. Van der Steen M, Lem A, van der Kaay D, Bakker-van Waarde W, van der Hulst F, Neijens F, et al. Metabolic Health in Short Children Born Small for Gestational Age Treated With Growth Hormone and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog: Results of a Randomized, Dose-Response Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3725–3734.
228. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2012;77:743–748.
229. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:506–512.
230. Van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koëelega AC. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRH α versus no GnRH α . *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2005-2012.
231. Ranke M, 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 Medical Informatics and Decision Making.* 2011; 11:38.
232. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25: 951–78
233. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2014;57(9):379-383.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI16/014

10 de febrero de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 10/02/2016, Acta Nº 03/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título Factores predictores de buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional.

Investigador Principal: Anunciación Beisti Ortego, HU Miguel Servet

Versión protocolo: enero/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza, a 10 de febrero de 2016



[Handwritten Signature]
María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

8.2 APROBACIÓN COMISIÓN INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET



HOSPITAL UNIVERSITARIO
"MIGUEL SERVET"
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D. José Manuel LARROSA POVES, Presidente de la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

INFORMA

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación "FACTORS PREDICTORES DE REPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONAS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GETIACIONAL SEGUIDOS HASTA TALLA ADULTA" presentado por Dña. ANUNCIACION BEISTI ORTEGO reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario.

En Zaragoza, a veinte de abril de dos mil dieciséis.

Fdo.:



JOSÉ M. LARROSA

Pº Isabel la Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA
Tel.: 976 765500

