



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2019-2020

ESTUDIO DE UNA COHORTE DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE
CRECIMIENTO

Autor: **MANUEL CARAZO VALENCIA**

Tutora: **DRA. PILAR BAHILLO CURIESES**

ÍNDICE.

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
1. EL CRECIMIENTO HUMANO.....	4
2. HORMONA DE CRECIMIENTO.....	5
3. INDICACIONES APROBADAS DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.	6
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	9
2. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO.....	9
3. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL INICIO DE TRATAMIENTO, COMPARADAS POR INDICACIÓN.	9
4. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL AÑO DE TRATAMIENTO.....	10
5. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL AÑO DE TRATAMIENTO, COMPARADAS POR INDICACIÓN.....	11
6. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON DGH, AL INICIO DEL TRATAMIENTO.	11
7. EFECTOS ADVERSOS.....	12
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	22
PÓSTER.....	24

RESUMEN.

Introducción: El crecimiento es un proceso continuo en el cual intervienen varios factores en las distintas etapas del desarrollo, siendo la hormona de crecimiento (GH) uno de los más importantes. Esta hormona es un polipéptido secretado por la adenohipófisis, cuya secreción está regulada por hormonas hipotalámicas y un mecanismo de retroalimentación negativo. Las indicaciones de tratamiento con GH aprobadas en España son el déficit de GH (DGH), síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica (IRC), síndrome de Prader-Willi, pequeño para la edad gestacional (PEG) y alteraciones del gen SHOX.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que están recibiendo o recibieron tratamiento con GH en una consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en los últimos 5 años. Se analizaron estadísticamente los datos tomando un $p < 0,05$ como umbral de significación estadística.

Resultados: Se estudiaron 60 pacientes con las siguientes indicaciones de tratamiento: 60% DGH; 18,3% PEG; 8,3% alteraciones de SHOX; 6,7% tratamiento fuera de indicación; 5% síndrome de Turner y 1,7% tratamientos privados. La edad media de inicio del tratamiento fue de $7,58 \pm 3,8$ años (73,3% prepuberales). La dosis media de inicio fue de $0,037 \pm 0,008$ mg/kg/día. La velocidad media de crecimiento pasó de $4,79 \pm 1,49$ cm/año previo al inicio del tratamiento a $9,44 \pm 1,65$ cm/año el primer año de tratamiento. El incremento medio de talla en DE en el primer año de tratamiento fue de $0,87 \pm 0,44$. La única diferencia estadísticamente significativa hallada fue que los pacientes con DGH y con tratamiento fuera de indicación fueron los que presentaron la mayor afectación inicial de la talla. No acontecieron efectos adversos relevantes durante el tratamiento

Conclusiones: 1.-La indicación más frecuente de tratamiento es el DGH. 2.-Los pacientes de todos los grupos de tratamiento presentaron criterios de buena respuesta al año de tratamiento.3.- Los 17 pacientes que finalizaron el tratamiento lo hicieron con tallas en el rango de la normalidad para su edad y sexo.

INTRODUCCIÓN.

1. El crecimiento humano

El **crecimiento humano** se puede definir como un proceso que consta de dos dimensiones, una **somática**, la cual hace referencia al proceso complejo y dinámico por el cual el nuevo ser evoluciona desde el óvulo fecundado hasta el adolescente con las epífisis completamente fusionadas y con un desarrollo físico completo; y una parte más **funcional, o psicosocial**, la cual implica el perfeccionamiento y adquisición de funciones por integración biológica, social o psicológica.

Este proceso no ocurre de forma homogénea durante la vida del niño, si no que comprende diferentes fases en las que tiene lugar el crecimiento y desarrollo. Estas fases son divisiones académicas, ya que el proceso de crecimiento y desarrollo es un continuo desde la concepción hasta finalizar el mismo ¹. Las **fases o etapas** son las siguientes:

Etapla prenatal: Es el periodo durante el cual tiene lugar el mayor crecimiento y desarrollo del individuo; siendo la etapa de mayor velocidad de crecimiento a partir del 2º trimestre de gestación ¹. Los factores que más influyen en esta fase son el **estado nutricional y la talla maternos**, si bien existe una interacción compleja entre sustratos fetales, maternos y placentarios, como por ejemplo la acción de factores de crecimiento insulínicos (IGF), sobre todo los tipos 1 y 2, los cuales se producen en el útero independientemente de la influencia de la GH ¹.

Lactancia: Durante esta fase, los **factores genéticos** ganan importancia, y la pierden los factores maternos. Esto ocasiona **cambios de canal de crecimiento**, los cuales tienen lugar en dos de cada tres lactantes entre los 6 y los 18 meses ¹. El aumento de secreción de testosterona al final de la gestación sigue teniendo su acción en los lactantes varones durante los 3-6 primeros meses de vida. La velocidad de crecimiento va descendiendo desde los 20 cm/año de los primeros meses, hasta los 10-12 cm/año al cabo de 1 año. Actualmente se sabe que la deficiencia de GH y la carencia de receptores de GH, ocasionan una deficiencia severa de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), lo cual condiciona una **gran influencia** en el crecimiento posnatal ¹.

Infancia: Desde los 3 años hasta la pubertad la velocidad de crecimiento se estabiliza en 5-6 cm/año, si bien se puede retrasar hasta 2 cm/año un tiempo antes del brote de crecimiento puberal ¹. Este retraso es especialmente perceptible en niños con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD), el cual suele acompañarse de una respuesta reducida a la GH en las pruebas de estimulación, lo cual lleva a un diagnóstico erróneo de deficiencia de GH ¹. Durante esta etapa,

también tiene lugar el **cambio en las proporciones corporales**, pasando la proporción entre la parte superior y la inferior del cuerpo de 1,7 en el momento del nacimiento hasta 1 a los 10 años ¹.

Adolescencia: Las niñas entran en la pubertad una media de 6 meses antes que los niños ¹. Estas comienzan el brote de crecimiento puberal 2 años antes que los varones, explicando esto, junto con los mayores niveles de testosterona en los varones, la mayor estatura final del varón adulto. Este **brote puberal** aporta más del 20% de la estatura final del adulto, así como el 50% de la masa ósea final ¹.

En esta etapa también participan en gran medida la insulina, GH, IGF-1, así como una correcta función tiroidea.

El crecimiento **finaliza** por acción de los estrógenos, ya sean secretados por los ovarios en el caso de las mujeres, o como resultado de la aromatización de la testosterona en el varón ¹.

2. Hormona de crecimiento.

La GH es un polipéptido con gran heterogeneidad molecular que exhibe una gran complejidad ². Consiste en una **mezcla compleja de isoformas** moleculares y sus multímeros. En los humanos el locus genético que codifica la GH, reside en el cromosoma 17q24.2, el cual presenta 46.83 Kb que conforman 5 genes distintos relacionados con la hormona de crecimiento (GH1, GH2, CS1, CS2 Y CSL), cada uno de los cuales, a su vez, contiene 5 exones y 4 intrones ². La principal isoforma de la GH sérica es la **GH1 con 22 KDa de peso molecular**. Representa el **90%** del total de la GH sérica, y se expresa sobre todo en la hipófisis anterior o **adenohipófisis** ². El producto de este gen es la GH, una proteína de una única cadena de 191 aminoácidos estabilizada por dos puentes disulfuro. Esta molécula, además, puede sufrir modificaciones posteriores a la traducción (se han descrito acetilación, fosforilación, deaminación y glucosilación) que potencialmente modifican las acciones de la GH ².

La GH es un péptido secretado en las células somatotropas de la adenohipófisis y tiene efectos sobre la **regulación central del crecimiento**, sobre todo posnatal, y sobre el **metabolismo**; así como, acciones pleiotrópicas sobre varios tejidos, tales como el sistema inmune, el sistema cardiovascular, neurogénesis o incluso el envejecimiento ³. Su secreción es pulsátil, con sus mayores picos durante el sueño, sobre todo en las fases III y IV (sueño profundo) ³.

La secreción de GH está regulada positivamente por la **hormona liberadora de hormona de crecimiento** (GHRH), y negativamente por la **somatostatina** (SSTN), ambas, hormonas hipotalámicas ⁴. Otro factor que regula la secreción de GH es la grelina, la cual es producida por las células endocrinas gástricas y por el hipotálamo, actuando como secretagogo de la GH ³. Además, hay otros estímulos para la secreción como son las hormonas tiroideas, leptina, andrógenos, estrógenos, nutrición, ejercicio y composición corporal (*Ver Anexo 1*) ^{3,4}.

Una vez liberada a la circulación, la GH se une y activa los receptores de GH de la superficie celular, actuando como el regulador clave de la secreción de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), el cual es secretado por los tejidos diana, en especial el hígado³. Los niveles elevados de GH e IGF-1 dan lugar a una retroalimentación negativa que estimula la secreción de somatostatina hipotalámica, la cual inhibe la secreción de GH en la adenohipófisis.³

3. Indicaciones aprobadas de tratamiento con hormona de crecimiento.

En la actualidad, las indicaciones para el tratamiento con GH recombinante en la población pediátrica según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social⁵, son las siguientes:

Déficit de hormona de crecimiento: Una talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE) menor a la media para la edad y sexo o un déficit de talla mayor a -1 DE respecto a la talla diana, constituyen los principales criterios auxológicos para su diagnóstico⁶. Según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social, para iniciar el tratamiento con GH recombinante se deben cumplir criterios auxológicos y bioquímicos de deficiencia de GH⁵.

Síndrome de Turner: Este síndrome consiste en la ausencia parcial o total de un cromosoma X (cariotipo X0). Estas pacientes presentan talla baja, malformaciones cardíacas y/o aórticas congénitas, linfedema congénito, malformaciones renales, hipoacusia neurosensorial, entre otras. Se ha descrito que la talla baja mejora con la administración exógena de hormona de crecimiento⁷.

Insuficiencia renal crónica: El hipocrecimiento es muy frecuente en niños con insuficiencia renal crónica. Su etiología es multifactorial estando implicados: bajo aporte calórico, osteodistrofia, trastornos hidroelectrolíticos, acidosis, anemia, infecciones y resistencia a factores de crecimiento⁸. Para prevenir el hipocrecimiento en este contexto resulta esencial un aporte energético y proteico adecuado a la edad cronológica. Una vez instaurado el hipocrecimiento, la terapia con GH en dosis suprafisiológicas incrementa la velocidad de crecimiento, siendo su utilización precedida de la corrección de otros posibles factores etiológicos⁸.

Síndrome de Prader-Willi: Está causado por una falta de expresión de genes localizados en el locus paterno 15q11q13, pudiéndose deber a múltiples causas⁹. Está caracterizado por hipotonía durante la etapa neonatal y en la infancia, acompañado de un retraso del desarrollo psicomotor. Además, cursa con otros trastornos endocrinos como hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotropo y, ocasionalmente, déficit de GH⁹. El tratamiento con GH se utiliza para mejorar la composición corporal y/o para tratar el déficit de GH cuando éste exista⁹.

Pequeño para la edad gestacional: La definición más aceptada de “pequeño para la edad gestacional” (PEG) es el recién nacido con peso y/o talla inferior o igual a -2 DE de la media de una población de referencia, por sexo y por edad gestacional (si bien otras definiciones emplean percentiles, estableciendo el punto de corte en el percentil 10 ó 3 de peso y/o talla para la edad gestacional) ¹⁰. Estos niños además tienden a tener un desarrollo puberal alterado ¹¹.

Los niños nacidos PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla de aproximadamente -1 DE. La mayoría de los PEG experimentan un crecimiento acelerado recuperador. En aquellos casos que no existe crecimiento recuperador a los 4 años, y la talla está por debajo de -2,5 DE, estaría indicada la administración de hormona de crecimiento ^{10,11}.

Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX: El gen SHOX (Short Stature Homebox) está localizado en los brazos cortos del cromosoma X e Y (región PAR1), y se necesitan dos copias activas de éste para un crecimiento normal ¹². La proteína que resulta de la transcripción y traducción de SHOX controla la apoptosis de condrocitos regulando múltiples genes implicados en el proceso. Es conocida la relación entre las deleciones del gen SHOX y la talla baja idiopática, siendo la clínica dosis dependiente, es decir, el espectro y la gravedad de la clínica varía en función de la cantidad de material genético alterado ¹³. Algunos pueden presentar sólo talla baja, mientras otros pueden presentar formas clínicas más graves incluyendo la discondrosteosis de Léri-Weill, o la displasia mesomélica de Langer (esta última por afectación completa de los dos alelos del gen SHOX) ^{12,13}. El tratamiento con hormona de crecimiento se ha demostrado beneficioso para casos de haploinsuficiencia de SHOX ¹².

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Describir la población pediátrica en seguimiento por haber recibido o estar recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento en una consulta de Endocrinología Pediátrica del HCUV durante los últimos 5 años.
2. Analizar las características de la población de estudio.
3. Analizar las diferentes indicaciones de administración de la hormona de crecimiento.
4. Determinar parámetros auxológicos, clínicos y analíticos al inicio del tratamiento, de forma global e individualizada por indicación.
5. Determinar parámetros auxológicos, clínicos y analíticos al año del inicio del tratamiento, de forma global e individualizada por indicación.
6. Analizar datos de talla final en el caso de que estos estén disponibles.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Pacientes

Se obtuvo una muestra de 72 pacientes en tratamiento con GH, en seguimiento en una de las Consultas Externas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), que están siendo tratados o han recibido tratamiento con GH en los últimos 5 años.

Se excluyeron 12 pacientes por no disponer de datos de seguimiento al año de tratamiento. Las razones de esto fueron: traslado a otras provincias (n=2), pérdida de seguimiento (n=1), no llevar un año de tratamiento (n=7) o bien pérdida de datos (n=2).

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud Valladolid Este; realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Todas las variables, tanto cualitativas como cuantitativas (*Ver Anexo 2*) fueron obtenidas del sistema informático Gestión de Informes, y de las historias clínicas en papel, consultando analíticas e informes de los pacientes.

Las variables auxológicas son las principales variables, junto a la dosis recibida, realizándose un estudio comparativo entre el inicio del tratamiento y al año de haber comenzado el tratamiento, con el objetivo de comparar dichas variables entre las diferentes indicaciones del tratamiento. Estas variables fueron elegidas de acuerdo con la bibliografía relevante sobre el tema.

Análisis estadístico del estudio

Los datos se ingresaron en una base en Excel (Microsoft Office para Mac OS 10.15), y se realizó un análisis estadístico usando el programa "IBM SPSS Statistics versión 24.0" para Windows.

Las pruebas estadísticas comprendieron básicamente **estadística descriptiva** (medias \pm DE), medianas, rangos, percentiles y frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se presentan con la media y desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Se empleó para las variables cuantitativas la **prueba de Mann-Whitney** (prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes), mientras que para las variables cualitativas se empleó la **prueba Chi Cuadrado** (la cual valora la independencia de las variables estudiadas). Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS.

1. Características de la muestra

Se estudiaron **60 pacientes** (n = 60), 48,1 % son varones (n=29) y 51,7% mujeres (n=31), con una mediana de edad actual de 13,83 años (media de 14,1 ± 4,09 IC 95% 13,04 - 15,15). El 60% ha recibido o recibe tratamiento bajo la indicación de **déficit de GH** (n=36), el 18,3% por **PEG** (n=11), el 8,3 % por **alteraciones del gen SHOX** (n=5), el 6,7% fueron tratamientos autorizados **fuera de indicación** (n=4), el 5% por síndrome de **Turner** (n=3), y el 1,7% fueron tratamientos **privados** (n=1). El 28,33% (n=17) de los pacientes han finalizado el tratamiento y se dispone de talla final en todos ellos. La media de la talla final de los varones fue de 166,41 ± 2,54 cm (-1,16 ± 0,55 expresada en DE), y la de las mujeres fue de 153,18 ± 4,44 cm (-1,05 ± 0,78 expresada en DE).

El 35% de los pacientes presentaba antecedentes de tallas bajas familiares, antecedentes de familiares de primer grado en tratamiento con GH o bien retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD) (n=21). El 11,7 % (n=7) presentan antecedentes de retraso puberal paterno (ya sea de padre, madre o ambos).

2. Características auxológicas al inicio del tratamiento.

La mediana de edad cronológica a la que los pacientes comenzaron el tratamiento fue de 6,59 años (media de 7,58 ± 3,8 años, IC 95% 6,6 - 8,56). La dosis media de GH fue 0,037 ± 0,008 mg/kg/día (IC 95% 0,036 - 0,039). Al inicio del tratamiento el 73,3% eran prepuberales (Tanner 1), y el 26,7 % puberales (Tanner ≥ 2) **Las características auxológicas al inicio del tratamiento se resumen en la Tabla 1:**

Tabla 1: Características auxológicas al inicio del tratamiento

VA	MEDIA±DE	IC 95%	MEDIANA
EO (AÑOS)	6,19 ± 3,9	5,18 - 7,2	4,82
TD (CM)	164,09 ± 7,8	162,02 - 166,16	164
PESO (KG)	21,03 ± 10,96	18,2 - 23,87	17,5
TALLA (CM)	110,06 ± 19,6	105 - 115,13	106,35
TALLA (DE)	-2,94 ± 0,6	-3,1 - (-2,79)	-2,85
IMC (KG/m ²)	16,23 ± 2,64	15,54 - 16,91	15,83
IMC (DE)	-0,49 ± 0,81	-0,7 - (-0,28)	-0,59
VC (CM/AÑO)	4,79 ± 1,49	4,41 - 5,18	4,42
VC (DE)	-1,6 ± 1,44	-2 - (-1,26)	-1,74

VA = Variable auxológica, EO = Edad ósea, TD = Talla diana, VC = Velocidad de crecimiento.

3. Características auxológicas al inicio de tratamiento, comparadas por indicación.

Los pacientes que comenzaron el tratamiento con una menor **edad ósea y cronológica** fueron aquellos con indicación de tratamiento por PEG, en contraste con los pacientes con indicación

de alteraciones del gen SHOX y los tratados fuera de indicación, los cuales comenzaron con mayor edad ósea y cronológica ($p>0,05$). Respecto a la **talla diana**, las pacientes tratadas bajo indicación de Síndrome de Turner presentan una menor talla diana, seguidas de aquellos pacientes con alteraciones del gen SHOX ($p>0,05$). Ver Tabla 2.

Los pacientes con mayor **afectación inicial de la talla** (menor talla inicial expresada en DE) fueron los tratados fuera de indicación, seguidos de los pacientes con DGH, mientras que los que presentaron la menor afectación fueron aquellos tratados bajo indicación de Síndrome de Turner y alteraciones del gen SHOX ($p<0,05$ para la diferencia de talla expresada en DE). Lo mismo ocurre con la **velocidad de crecimiento inicial**: mayor afectación en pacientes tratados fuera de indicación y con DGH y menor en los tratados bajo indicación de Síndrome de Turner y alteraciones del gen SHOX ($p>0,05$).

Adicionalmente, cabe destacar que los pacientes que recibieron más **dosis de GH** fueron aquellas diagnosticadas de Síndrome de Turner ($p>0,05$).

Tabla 2: Características auxológicas al inicio del tratamiento, por indicación

VA	DGH	PEG	SHOX	ST	FI
EDAD ÓSEA	5,83 ± 4,25	4,82 ± 1,7	8,95 ± 3,81	6,45 ± 4,97	9,08 ± 3,16
EC	7,63 ± 4,13	6,18 ± 2,13	8,57 ± 3,99	6,54 ± 4,72	10,04 ± 3,57
TD (CM)	164,8 ± 7,8	162,7 ± 6,0	160,1 ± 8,2	158,8 ± 9,7	172,2 ± 8,7
T (CM)	109,6 ± 21,4	102,7 ± 11,9	122,2 ± 19,5	108 ± 25,3	118,4 ± 15,0
T(DE)	-3,04 ± 0,54	-2,94 ± 0,59	-2,35 ± 0,48	-2,07 ± 0,21	-3,59 ± 0,31
D (MG/KG/DÍA)	0,034 ± 0,005	0,044 ± 0,006	0,043 ± 0,01	0,052 ± 0,01	0,034 ± 0,003
VC (CM/AÑO)	4,63 ± 1,31	5,30 ± 1,6	5,14 ± 1,34	6,30 ± 2,60	3,38 ± 1,31
VC (DE)	-1,94 ± 1,08	-1,10 ± 1,44	-0,30 ± 2,02	-0,63 ± 2,38	-1,98 ± 1,32

VA = Variable auxológica, DGH = Déficit de GH, PEG = Pequeño para la Edad Gestacional, ST = Síndrome de Turner, FI = Fuera de indicación, EO = Edad ósea, EC= Edad cronológica, TD = Talla diana, T = Talla, D = Dosis, VC = Velocidad de crecimiento. Los resultados expresados son la media ± DE de los valores de las diferentes variables.

4. Características auxológicas al año de tratamiento

Se observó un incremento de la **velocidad de crecimiento en el primer año** de tratamiento. La velocidad media de crecimiento pasó de $4,79 \pm 1,49$ cm/ año, $-1,6 \pm 1,44$ DE de media; a $9,44 \pm 1,65$ cm/año, $+3,73 \pm 2,73$ DE de media. El **incremento medio de talla en DE** fue de $0,87 \pm 0,44$. Ver Tabla 3.

Tabla 3: Características auxológicas al año de tratamiento

VA	MEDIA±DE	IC 95%	MEDIANA
VC (CM/AÑO)	9,44 ± 1,65	9,01 - 9,86	9,06
VC (DE)	3,73 ± 2,73	3,03 - 4,4	3,34
ΔTALLA (DE)	0,87 ± 0,44	0,76 - 0,99	0,85

VA = Variable auxológica, VC = Velocidad de crecimiento, Δtalla = incremento de la talla.

5. Características auxológicas al año de tratamiento, comparadas por indicación.

Los pacientes con **mayor velocidad de crecimiento (cm/año y DE)** al año de tratamiento fueron aquellos en tratamiento por **DGH y fuera de indicación** ($p>0,05$). Además, los que tuvieron un mayor incremento de talla en el primer año de tratamiento (en DE), fueron aquellos tratados bajo indicación de **DGH y Síndrome de Turner** ($p>0,05$) (Tabla 4). Aunque parece que el tratamiento fue más efectivo en los pacientes con DGH, no resultó estadísticamente significativo en nuestra muestra.

Tabla 4: Características auxológicas al año de tratamiento, por indicación

VA	DGH	PEG	SHOX	ST	FI
VC (CM/AÑO)	9,59 ± 1,74	8,97 ± 1,06	9,50 ± 2,44	9,87 ± 0,95	9,38 ± 1,91
VC (DE)	4,13 ± 2,96	3,43 ± 1,20	2,58 ± 1,49	3,09 ± 0,83	5,09 ± 2,26
ΔTALLA (DE)	0,93 ± 0,50	0,79 ± 0,26	0,78 ± 0,20	0,95 ± 0,46	0,79 ± 0,41

VA = Variable auxológica, DGH = Déficit de GH, PEG = Pequeño para la Edad Gestacional, ST = Síndrome de Turner, FI = Fuera de indicación, VC = Velocidad de crecimiento, Δtalla = incremento de la talla. Los resultados expresados son la media±DE de los valores de las diferentes variables.

6. Características de pacientes con DGH, al inicio del tratamiento.

Se describen algunas de las características de este grupo de pacientes de forma individualizada, por ser el grupo de tratamiento más numeroso, y por tanto la indicación más frecuente dentro de la muestra estudiada. Al margen de lo reflejado en apartados anteriores, describiremos los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN) realizada a cada paciente, así como sus dos pruebas de **estímulo de GH**, ambos requisitos fundamentales para llegar al diagnóstico.

Al 100% de los pacientes con DGH se le realizó RMN craneal. El 75% (n=27) **no mostraron alteraciones** y el 25% (n=9) fueron patológicas. Las alteraciones encontradas fueron las siguientes: neurohipófisis ectópica (n=1); sospecha de adenoma hipofisario (n=3); hipoplasia hipofisaria (n=4); y quiste de la bolsa de Rathke (n=1). La más frecuente de estas alteraciones es la **hipoplasia hipofisaria**, presente en el 44,44% (n=4) de los pacientes en tratamiento bajo indicación de DGH y RMN patológica.

A todos los pacientes diagnosticados de DGH se les realizaron **dos pruebas de estímulo de GH**: una prueba de estímulo de GH con insulina y otra con clonidina. El pico medio de GH fue de $3,89 \pm 1,72$ ng/ml en la prueba de estímulo con **insulina**, y de $5,42 \pm 4,19$ ng/ml en la prueba de estímulo con **clonidina**. Además, el valor medio de **IGF-1** plasmático fue de $69,68 \pm 50,47$ ng/ml, inferior al valor de IGF-1 del resto de las otras indicaciones de administración de GH ($p > 0,05$). Ver Tabla 5.

Tabla 5: Niveles de IGF-1 en ng/ml (MEDIA±DE)

	DGH	PEG	SHOX	ST	FI
IGF-1 ng/ml)	$69,98 \pm 0,47$	$105,48 \pm 4,32$	$182,24 \pm 77,87$	$53,22 \pm 124,35$	$96,09 \pm 45,35$

Niveles de IGF-1 en ng/ml (expresados en media±DE), de cada grupo de pacientes por indicación de tratamiento, DGH = Déficit de GH, PEG = Pequeño para la Edad Gestacional, ST = Síndrome de Turner, FI = Fuera de indicación.

El 13,9% de los pacientes en tratamiento bajo indicación de DGH, presentaban otros déficits hormonales asociados, siendo el más frecuente el **déficit de TSH** (n=4). No se encontraron otros déficits hormonales asociados, encuadrándose la mayoría de los pacientes en un déficit de GH aislado.

Destaca que el 27,78 % (n=10) de los pacientes presentaban patologías asociadas, siendo algunas de las más relevantes pseudopseudohipoparatiroidismo, Síndrome de Noonan, Síndrome de Di George, disostosis cleidocraneal, cromosopatías, parálisis cerebral infantil o artrogriposis congénita.

7. Efectos adversos

En el transcurso del tratamiento de los 60 pacientes estudiados, **no se encontró** ningún efecto adverso relevante de los que se describen en la literatura, como: neoplasias (en pacientes con factores de riesgo o neoplasias previas), hipertensión intracraneal, hipotiroidismo, epifisiolisis o alteraciones del metabolismo de la glucosa.

DISCUSIÓN.

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos en tratamiento con GH. La muestra tiene una distribución homogénea en cuanto al sexo de los pacientes (aproximadamente un 50% de varones y un 50% de mujeres), pero muy heterogénea en cuanto a las indicaciones de tratamiento, con una predominancia clara de los pacientes con déficit de GH, seguidos de los pacientes PEG, alteraciones del gen SHOX, síndrome de Turner, talla baja idiopática y tratamientos privados en último lugar.

El “**Kabi International Growth Study**” (KIGS)^{14, 19, 20, 21, 22, 24} fue un gran avance en lo que a estudios sobre tratamiento con GH se refiere en la década de los 90, estableciendo los fundamentos básicos del tratamiento con GH, por ello se utilizará junto al **estudio GeNeSIS**^{17, 18} como referencia para comparar el presente estudio siempre que sea posible. Estos dos estudios constituyen las mayores muestras publicadas en la literatura, y, por tanto, tomadas como referencia para otros estudios más pequeños posteriores.

1. Indicaciones

El **déficit de GH** constituye la principal indicación del tratamiento con GH desde los años 60¹⁴. Es importante iniciar el tratamiento de forma precoz, para, de esa forma, lograr una talla definitiva similar a la talla diana. Si el DGH no es tratado, la talla adulta puede resultar muy afectada (hasta en -4,7 DE)¹⁵.

Felício et al. propusieron basándose en la curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”), como puntos de corte en las pruebas de estímulo de GH (pruebas necesarias para el diagnóstico de DGH junto con las variables auxológicas), los valores siguientes: **4,09 ng/ml para la prueba de estímulo con clonidina** (sensibilidad 54,5%, especificidad de 52,6%) y de **4,52 ng/ml para la prueba de estímulo con insulina** (sensibilidad 75,5%, especificidad 45,5%)¹⁶. En el estudio GeNeSIS se habla de pico medio de GH en pruebas de estímulo (sin discriminar entre las dos pruebas), siendo esta media de 6,9 ng/ml en el estudio español¹⁷, de 4,4 ng/ml en el canadiense¹⁸, de 4,5 ng/ml en el global y de 4,6 ng/ml en el presente estudio. Comparando estos estudios con lo propuesto por Felício et al. (siendo la media de ambos valores propuestos de 4,31), se aprecia que tanto el presente estudio como el GeNeSIS global y el canadiense se aproximan a dicha cifra, siendo el estudio GeNeSIS español el que más se aleja. No se disponen de datos sobre los picos de GH en pruebas de estímulo en el estudio KIGS¹⁴.

Respecto a los **pacientes PEG**, es poco probable que uno de estos pacientes cuya talla sea menor a -2 DE a los 4 años de edad o más alcance una talla adulta similar a su talla diana, y son precisamente estos pacientes los que más se beneficiarían del tratamiento con GH¹⁹. En el estudio KIGS, se observó la existencia de tres factores que se correlacionaban positivamente con la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento (dosis de GH, frecuencia de administración y talla al inicio del tratamiento) y uno que se correlaciona negativamente, siendo este la edad de inicio del tratamiento¹⁹. Los pacientes PEG del estudio KIGS comenzaron el tratamiento con una edad de 7 años y una talla media de -2,5 DE; los de GeNeSIS global con 8,6 años y una talla media de -2,62 DE¹⁸; los de GeNeSIS canadiense con 6,3 años y una talla media de -4,02 DE¹⁸; y los del presente estudio con 6,18 años y una talla media de -2,94 DE. Como se puede ver, aquellos estudios cuyos pacientes PEG comenzaron antes el tratamiento y con una mayor afectación de la talla (condicionando esto una mayor velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento) son los del estudio GeNeSIS canadiense y los del presente estudio.

Las pacientes con **síndrome de Turner** suelen presentar en su mayoría, talla baja como un signo principal, siendo esta diferencia de media, respecto a chicas de su edad, de 20 cm²⁰. El estudio KIGS encontró que los dos factores que más influyen en la efectividad del tratamiento en estas pacientes eran la dosis administrada y la edad de inicio del tratamiento²⁰. Las pacientes diagnosticadas de síndrome de Turner del estudio GeNeSIS global comenzaron el tratamiento con 9,2 años y una dosis de 0,044 mg/kg/día¹⁸; las del estudio GeNeSIS canadiense comenzaron con 9,6 años y una dosis de 0,041 mg/kg/día¹⁸; y las del presente estudio, comenzaron con 6,54 años y una dosis de 0,052mg/kg/día. Encontramos que las pacientes de nuestra muestra comenzaron el tratamiento aproximadamente 3 años antes que las de los estudios anteriormente citados, y con mayores dosis. Esto previsiblemente condicionará una mejor respuesta al tratamiento.

El término “**talla baja idiopática**” se emplea para referirse a aquellos pacientes con talla baja que no puede atribuirse a una causa específica (reflejados en el presente estudio como pacientes tratados fuera de indicación). La principal dificultad a la hora de establecer este diagnóstico radica fundamentalmente en descartar las posibles causas subyacentes de la talla baja²¹. En estos pacientes Ranke et al. hallaron una correlación positiva entre la dosis empleada y el peso al inicio del tratamiento con la respuesta al tratamiento, y concluyen que, aquellos pacientes con TBI con buena respuesta en el primer año de tratamiento probablemente se beneficien a largo plazo del tratamiento, incluso a dosis más bajas²². Los pacientes con TBI del estudio KIGS comenzaron el tratamiento con una dosis media de 0,09 UI/Kg/día²¹, los del GeNeSIS global con una dosis media de 0,046 mg/kg/día¹⁸, los del GeNeSIS canadiense de 0,031 mg/kg/día¹⁸ y los del presente estudio con 0,034 mg/kg/día. Tanto en el estudio KIGS como en GeNeSIS no se recogieron datos sobre el peso de los pacientes al inicio del tratamiento.

La **distribución de las indicaciones** coincide con estudios de muestras mucho más grandes como la del estudio GeNeSIS en España, en el cual la principal indicación de tratamiento también fue el déficit de GH, seguido por PEG, alteraciones del gen SHOX y síndrome de Turner¹⁷. Esta distribución coincide plenamente con las frecuencias observadas en nuestra serie. Esto contrasta con el Estudio GeNeSIS de Canadá, Estados Unidos (EEUU) y global¹⁸.

La indicación más frecuente en los tres estudios fue el déficit de GH, sin embargo, las siguientes indicaciones varían entre ellos, siendo destacable que la segunda indicación más frecuente en EEUU y a nivel global, resultó ser la talla baja idiopática. Esta indicación está aprobada en EEUU, no libre de polémica, por la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, tomando la decisión de tratar de forma individualizada²³. La coincidencia entre EEUU y el estudio global, probablemente se deba a que dicho país aporta una gran parte de los pacientes del estudio GeNeSIS a nivel mundial (EEUU aporta 9.806 pacientes de los 22.290 pacientes totales a nivel mundial), lo cual influye en la estadística global¹⁸.

El estudio KIGS contempló 12 diagnósticos, de entre los cuales, los más relevantes fueron: déficit de GH (66,15%), talla baja idiopática (11,81%), PEG (6,81%) y síndrome de Turner (5,65%)

²⁴. Esta distribución de las indicaciones de tratamiento se asemeja más al patrón de EEUU (observado en GeNeSIS) que al español, pese a lo cual es un estudio de referencia en muchos trabajos, incluidos españoles, relevantes y consultados para la realización del presente estudio.

2. Edad de inicio del tratamiento

La media de edad de comienzo del tratamiento en este estudio fue de $7,58 \pm 3,8$ años, con una mediana de 6,59 años. Esta edad resulta menor que la observada en el Estudio GeNeSIS español, en el cual la edad media de comienzo del tratamiento fue de 9,8 años, siendo la mayoría de los pacientes prepúberes, al igual que en el presente estudio ¹⁷. En los datos del estudio GeNeSIS mundial, figura una edad de comienzo del tratamiento en aquellos pacientes bajo indicación de déficit de GH de 10,3 años ¹⁸, siendo menor en nuestra serie, con una edad media de comienzo para esa indicación de $7,63 \pm 4,13$ años. Esta tendencia se mantiene en el resto de las indicaciones de tratamiento. La edad de inicio de tratamiento se relaciona inversamente con la eficacia del tratamiento, sobre todo en las indicaciones de déficit de GH y PEG ^{11 14}.

3. Dosis recibida

La dosis media empleada en el estudio GeNeSIS español fue de $0,031 \pm 0,005$ mg/kg/día, resultando muy similar en el presente estudio, siendo de $0,037 \pm 0,008$ mg/kg/día ¹⁷. La dosis media que recibían los pacientes de nuestra serie fue similar al estudio GeNeSIS Global para todas las indicaciones en general, con pequeñas variaciones (Tabla 6) ¹⁸. La dosis media empleada en el estudio GeNeSIS canadiense resulta conservadora en comparación a los otros estudios. Pero, en general, se aprecia uniformidad en las dosis medias empleadas, tanto en el presente estudio como en GeNeSIS de Canadá y global. No se disponen de datos pormenorizados de las dosis empleadas por indicación en el estudio GeNeSIS español.

Tabla 6: Dosis media de GH de los distintos estudios.

	HCUV	GENESIS CA	GENESIS GL
DGH	$0,034 \pm 0,005$	0,025 (0,024 - 0,027)	0,032 (0,032 - 0,034)
PEG	$0,044 \pm 0,006$	0,031 (0,021 - 0,041)	0,038 (0,038 - 0,04)
ST	$0,052 \pm 0,01$	0,041 (0,04 - 0,042)	0,044 (0,044 - 0,045)
FI (TBI)	$0,034 \pm 0,003$	0,031 (0,027 - 0,035)	0,045 (0,045 - 0,047)

GeNeSIS Canadá (GENESIS CA) y GeNeSIS Global (GENESIS GL). (DGH = Déficit de GH, PEG = Pequeño para la Edad Gestacional, ST = Síndrome de Turner, FI (TBI) = Fuera de Indicación (Talla Baja Idiopática)). No se dispone de la \pm DE en el estudio GeNeSIS de Canadá y global. Las dosis se expresan en mg/kg/día (\pm DE en nuestra serie y con IC 95% en GeNeSIS Canadá y Global).

4. Afectación inicial de la talla

Llama la atención la homogeneidad en las tallas iniciales en DE en los pacientes de las diferentes indicaciones del estudio GeNeSIS global, no habiendo prácticamente diferencias entre las indicaciones de tratamiento ¹⁸ (Tabla 7). Esto concuerda con el estudio canadiense, en el cual sólo destaca la mayor afectación de la talla inicial en pacientes PEG ¹⁸. En el estudio GeNeSIS español sólo se analiza de forma detallada a los pacientes con DGH, y su afectación de la talla inicial coincide con las de los otros estudios GeNeSIS ¹⁸. Por otra parte, en el presente estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la afectación de la talla inicial de los pacientes tratados fuera de indicación y bajo la indicación de DGH.

Tabla 7: Talla inicial en DE \pm DE en los distintos estudios

	HCUV	GENESIS CA	GENESIS GL	GENESIS ES
DGH	-3,04 \pm 0,54	-2,58 (-2,91 - (-2,25))	-2,39 (-2,41 - (-2,37))	-2,48 \pm 0,8
PEG	-2,94 \pm 0,59	-4,02 (-5,4 - (-2,65))	-2,62 (-2,68 - (-2,56))	
ST	-2,07 \pm 0,21	-2,76 (-2,97 - (-2,55))	-2,56 (-2,62 - (-2,50))	
FI (TBI)	-3,59 \pm 0,31	-2,57 (-2,96 - (-2,18))	-2,36 (-2,40 - (-2,32))	

GeNeSIS Canadá (GENESIS CA), GeNeSIS Global (GENESIS GL) y en GeNeSIS España (GENESIS ES). (DGH = Déficit de GH, PEG = Pequeño para la Edad Gestacional, ST = Síndrome de Turner, FI (TBI) = Fuera de Indicación (Talla Baja Idiopática). (Resultados expresados con \pm DE en nuestra serie y GeNeSIS España y con IC 95% en GeNeSIS Canadá y Global).

En el estudio KIGS no figuran datos sobre la talla inicial en DE. Esta es la razón de que no se incluya en la comparación de la talla inicial entre los diferentes estudios consultados y el presente estudio.

5. Efectividad del tratamiento.

La evidencia actual apoya que dos de las variables más útiles para medir la efectividad del tratamiento con GH son la **velocidad de crecimiento al año** de comenzado el tratamiento, y el **incremento de talla en DE en el primer año de tratamiento** ^{14,25}. Straetmans et al. sugieren unos valores de corte (mediante la curva ROC) de un incremento de la talla en DE en el primer año de +0,5 (sensibilidad 60%, especificidad 86%) y un incremento de la velocidad de crecimiento al año de tratamiento de 3,2 cm/año (sensibilidad 45%, especificidad 60%) como criterios de respuesta al tratamiento ²⁵.

En nuestro estudio los pacientes de todas las indicaciones mostraron valores superiores al punto de corte, por lo tanto, cumplen criterios de respuesta al año de tratamiento. En el estudio GeNeSIS

global también se aprecian criterios de respuesta, si bien en los pacientes tratados por talla baja idiopática y síndrome de Turner, experimentaron un incremento de su talla en DE al año de tratamiento muy cercano al punto de corte ¹⁸. Esta tendencia a la baja es mayor aún en el estudio GeNeSIS canadiense, en el cual estos dos grupos de tratamiento no cumplen dicho criterio de respuesta ¹⁸. Esto lo atribuyen los autores del estudio a su manejo más conservador que la media. En ambos estudios GeNeSIS se aprecia esa tendencia a la baja en el incremento de la velocidad de crecimiento al año de tratamiento en los pacientes tratados bajo indicación de PEG.

Destaca que, dentro de cumplir los criterios de respuesta, los pacientes de nuestra muestra presentaron una mayor velocidad de crecimiento en DE y un mayor incremento de talla en DE al año de tratamiento, que en los estudios GeNeSIS. Resulta de vital importancia la correcta definición de los criterios de respuesta, ya que estos tratamientos pueden llegar a suponer un elevado gasto para los sistemas sanitarios, siendo necesario optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos, a la par que se logra la mayor eficiencia posible del gasto ¹⁵.

El tratamiento debe mantenerse hasta que la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm/año y la edad ósea sea superior a 16 años en el varón y 14 en las mujeres. En caso de DGH aislado, puede prolongarse el tratamiento en la edad adulta por los efectos metabólicos del tratamiento ¹⁵.

6. Seguridad del tratamiento.

En el presente estudio, no se encontraron efectos adversos de relevancia. Esto contrasta con los hallazgos del estudio GeNeSIS en España (n= 1294) y en Canadá (n=850) ^{17,18}. En el estudio español, de los 1284 pacientes incluidos en el análisis de seguridad, se encontraron 2 reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento (neoplasia coroidea y epifisiolisis); mientras que en el estudio canadiense, se encontraron 19 efectos adversos graves entre los 850 pacientes incluidos en el análisis de seguridad y 3 muertes relacionadas con el tratamiento, todas ellas debidas a recurrencias de neoplasias previas (dos pacientes con meduloblastoma y uno con astrocitoma anaplásico).

7. Limitaciones del estudio

La principal limitación es la pequeña muestra obtenida. Esto es la principal causa de que la potencia estadística sea baja, y, por lo tanto, se hayan encontrado pocas diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes indicaciones de tratamiento. Otra causa que contribuye a la escasa significación estadística de los hallazgos es la existencia de un grupo de tratamiento constituido únicamente por un paciente (n=1), siendo este el grupo de los pacientes en tratamiento privado. El pequeño tamaño muestral, puede ser una de las razones de que en el estudio no se encontraran efectos adversos relevantes, ya que en estudios como el de Ariza et al., con una muestra de 97 pacientes, tampoco hallaran efectos secundarios relevantes, atribuyéndolo también a su pequeña muestra ¹⁵.

Otra limitación fue la recogida de datos, ya que algunos de los pacientes estudiados fueron seguidos por hasta dos facultativos diferentes, los cuales no siempre seguían el mismo criterio a la hora de registrar las variables del estudio, ya sea en formato digital o en papel, dificultando la recogida de datos.

CONCLUSIONES.

- 1.- La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento más frecuente en nuestra serie fue el DGH, al igual que en series internacionales.
- 2.- Los pacientes que comenzaron antes el tratamiento fueron los PEG, los que presentaron mayor afectación inicial de la talla fueron los pacientes con DGH y tratados fuera de indicación y los pacientes que más dosis de GH recibieron fueron las pacientes con síndrome de Turner.
- 3.- Los pacientes que experimentaron un mayor incremento de talla al año de tratamiento, y por tanto mejor respuesta al tratamiento, aunque sin significación estadística, fueron los pacientes con DGH y los tratados fuera de indicación.
- 4.- Los pacientes de todos los grupos de tratamiento presentaron criterios de buena respuesta al año de tratamiento.
- 5.- No se encontraron reacciones adversas relevantes en el transcurso de los tratamientos.
- 6.- Los pacientes que finalizaron el tratamiento presentaron una talla dentro del rango de la normalidad para su edad y sexo.

BIBLIOGRAFÍA.

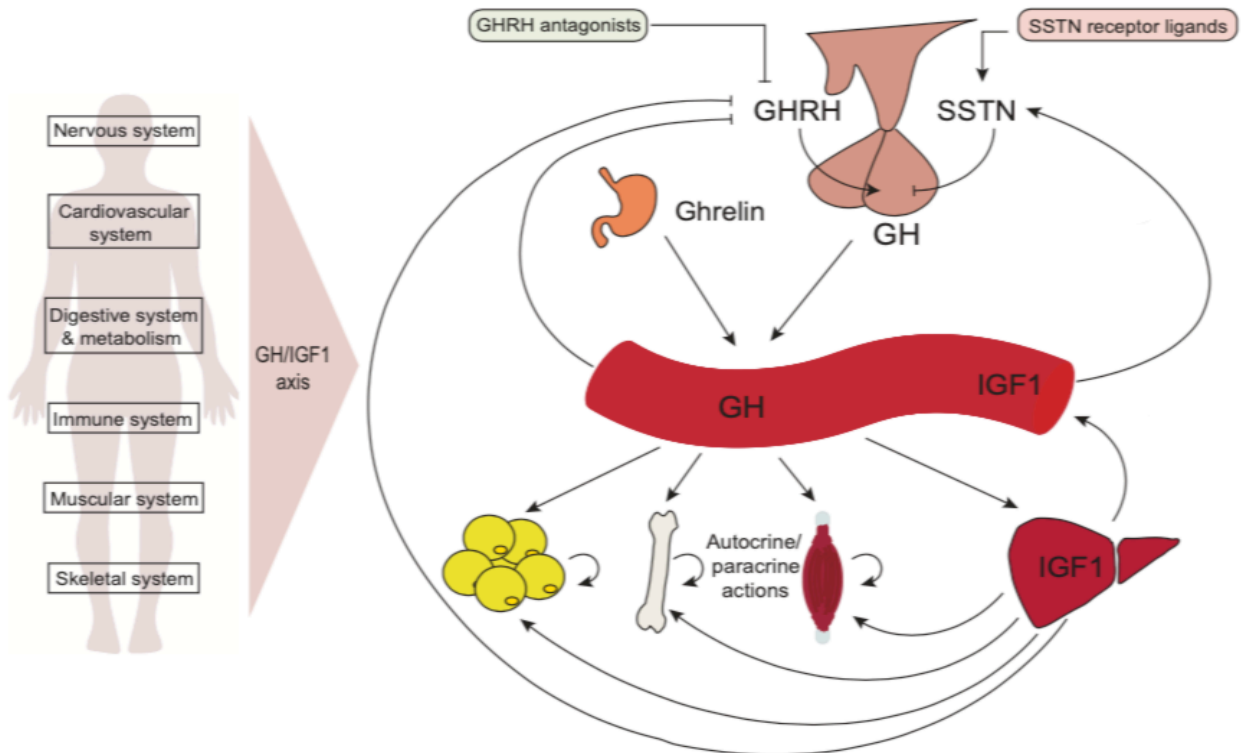
1. Rosenbloom AL. Fisiología del crecimiento. Ann Nestlé [Spa]. 2007;65(3):99-110.
2. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira Jr A, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. Clin Diabetes Endocrinol. 2018;4(1):18. doi: 10.1186/s40842-018-0068-1
3. Lu M, Flanagan JU, Langley RJ, Hay MP, Perry JK. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. Signal Transduct Target Ther. 2019; 4: 3. doi: 10.1038/s41392-019-0036-y
4. Vance ML. The Gordon Wilson Lecture. Growth hormone replacement in adults and other uses. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1998;109:87-96.
5. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFI) humano en niños (Junio 2019). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_2019.pdf
6. Villafuerte B, Barrio R, Martín-Frías M, Alonso M, Roldán B. Auxological characteristics of pediatric patients with permanent or transient isolated growth hormone deficiency. Response to treatment and final height. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(6):368-75. doi: 10.1016/j.endinu.2018.11.007
7. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. AFP Journal. 2007;76(3):405-10.
8. Martín-Govantes J. Insuficiencia renal crónica y déficit de crecimiento. Dial Traspl. 2006;27(3):86-92. doi: 10.1016/S1886-2845(06)71047-5
9. Desch L, Marle N, Mosca-Boidron A-L, Faivre L, Eliade M, Payet M, et al. 6q16.3q23.3 duplication associated with Prader-Willi-like syndrome. Mol Cytogenetics 2015; 8: 42. doi: 10.1186/s13039-015-0151-6
10. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Grupo de trabajo PEG. Guía de práctica clínica para el seguimiento de los niños PEG. Madrid: Grupo Aula Médica; 2016.
11. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. Ann Pediatr (Barc). 2017;86(2):87-93. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.02.008
12. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. Mol Syndromol. 2016;7(1):3-11. doi: 10.1159/000444596
13. Guerrero-Lugo N, Romero-Barzola MY, Sierra-Santos L, Guerrero-Lugo N, Romero-Barzola MY, Sierra-Santos L. Alteración del gen SHOX: una causa frecuente de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Rev Clin Med Fam 2018;11(3):172-5.

14. Ranke MB, Guilbaud O. Growth Response in Prepubertal Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency during the First Year of Treatment with Human Growth Hormone. Analysis of the Kabi International Growth Study. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;79(s370):122-30. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11689.x
15. Ariza Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *Ann Pediatr (Barc)*. 2019;90(5):285-92. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.012
16. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:638. doi: 10.3389/fendo.2019.00638
17. Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Caveda Cepas E, Vázquez Salvi LA, García-Pérez LE. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *Ann Pediatr (Barc)*. 2016;84(3):139-47. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.012
18. Deal C, Kirsch S, Chanoine J-P, Lawrence S, Cummings E, Rosolowsky ET, et al. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open*. 2018;6(3):E372-83. doi: 10.9778/cmajo.20180020
19. Ranke M, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver–Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr*. 1996;85(s417):18-26. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14288.x
20. Ranke M, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. *Acta Paediatr*. 1999;88(s433):122-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14420.x
21. Ranke M, Lindberg A, On behalf of the International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: analysis of the database from KIGS, the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr*. 1994;83(s406):18-23. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13415.x
22. 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 Paediatr*. 2007;68(2):53-62. doi: 10.1159/000098707
23. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-397.

24. Wilton P, Wallström A. An Overview of the Diagnoses in the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;379:93-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb12053.x
25. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Tenoutasse S, Beuloye V, Rooman R. Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:792. doi: 10.3389/fendo.2019.00792

ANEXOS.

Anexo 1: Ilustración extraída y modificada de: “Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications” de Lu et al. ³



Regulación de la secreción endocrina de la GH. La GH es secretada en la adenohipófisis bajo el estímulo de la GHRH (hipotalámica) y la grelina (gástrica), siendo inhibida por la somatostatina. La secreción endocrina de la GH tiene impacto en numerosos sistemas y tejidos. Además, posee algunas funciones autocrinas y paracrinas en tejido adiposo, hueso y músculo.

Anexo 2: Variables del estudio

CUANTITATIVAS	CUALITATIVAS
Edad cronológica actual	Sexo
Edad cronológica al inicio del tratamiento	Estadio puberal al inicio del tratamiento
Edad ósea al inicio del tratamiento	Indicación de tratamiento
Peso al inicio del tratamiento (Kg)	Comorbilidades
IMC al inicio del tratamiento (Kg/m ²)	Déficits hormonales asociados
IMC al inicio del tratamiento (DE)	Alteraciones genéticas
Talla inicial (cm)	Resultado de RMN
Talla inicial (DE)	Antecedentes familiares relevantes
Talla diana (cm)	Antecedentes de retraso puberal paterno
Talla diana (DE)	
Valor pico de GH al diagnóstico con estímulo de insulina (ng/ml)	
Valor pico de GH al diagnóstico con estímulo de clonidina (ng/ml)	
Niveles de IGF-1 al inicio del tratamiento	
Niveles de IGFBP3 al inicio del tratamiento	
Dosis de GH (mg/Kg/día)	
Velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento (cm/año)	
Velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento (DE)	
Incremento de talla en DE en el primer año de tratamiento	
Velocidad de crecimiento al año de inicio de tratamiento (cm/año)	
Velocidad de crecimiento al año de inicio del tratamiento (DE)	
Talla al final del tratamiento (cm)	
Talla al final del tratamiento (DE)	

PÓSTER.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



ESTUDIO DE UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

AUTOR: MANUEL CARAZO VALENCIA

TUTORA: Dra. Pilar Bahillo Curieses

Facultad de Medicina de Valladolid (UVa)

Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Servicio de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso continuo en el cual intervienen varios factores en las distintas etapas del desarrollo, siendo la hormona de crecimiento (GH) uno de los más importantes. La GH es un polipéptido secretado por la adenohipófisis, siendo su secreción regulada por hormonas hipotalámicas y por un mecanismo de retroalimentación negativo. Las indicaciones de tratamiento con GH en España son el déficit de GH (DGH), síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica (IRC), síndrome de Prader-Willi, pequeño para la edad gestacional (PEG) y alteraciones del gen SHOX.

OBJETIVOS

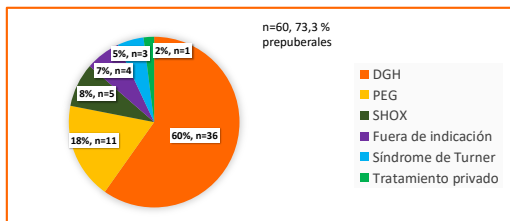
1. Describir la población pediátrica en seguimiento por haber recibido o estar recibiendo tratamiento con GH en una consulta de Endocrinología Pediátrica del HCUV durante los últimos 5 años.
2. Analizar las características de la población de estudio.
3. Analizar las diferentes indicaciones de administración de GH.
4. Determinar parámetros auxológicos, clínicos y analíticos al inicio del tratamiento de forma global e individualizada por indicación.
5. Determinar parámetros auxológicos, clínicos y analíticos al año del inicio del tratamiento, de forma global e individualizada por indicación.
6. Analizar datos de talla final en el caso de que estos estén disponibles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que están recibiendo o recibieron tratamiento con GH en una consulta de Endocrinología Pediátrica del HCUV en los últimos 5 años. Se recogieron datos de 72 pacientes (51,7% mujeres), excluyéndose 12 pacientes (traslado a otras provincias, pérdida de seguimiento, no llevar 1 año de tratamiento o pérdida de datos), resultando la muestra final de 60 pacientes. Presentan actualmente una mediana de edad de 13,83 años. Se analizaron estadísticamente los datos tomando un $p < 0,05$ como umbral de significación estadística.

RESULTADOS

INDICACIONES DE TRATAMIENTO



CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

VARIABLE AUXOLÓGICA	MEDIA±DE	IC 95%	MEDIANA
EDAD CRONOLÓGICA (AÑOS)	7,58 ± 3,8	6,6 - 8,56	6,59
EDAD ÓSEA (AÑOS)	6,19 ± 3,9	5,18 - 7,2	4,82
TALLA DIANA (CM)	164,09 ± 7,8	162,02 - 166,16	164
PESO (KG)	21,03 ± 10,96	18,2 - 23,87	17,5
TALLA (CM)	110,06 ± 19,6	105 - 115,13	106,35
TALLA (DE)	-2,94 ± 0,6	-3,1 - (-2,79)	-2,85
IMC (KG/M ²)	16,23 ± 2,64	15,54 - 16,91	15,83
IMC (DE)	-0,49 ± 0,81	-0,7 - (-0,28)	-0,59
VC (CM/AÑO)	4,79 ± 1,49	4,41 - 5,18	4,42
VC (DE)	-1,6 ± 1,44	-2 - (-1,26)	-1,74
DOSIS (MG/KG/DÍA)	0,037 ± 0,008	0,036 - 0,039	0,036

TALLA FINAL: Disponible en el 28,33% (n=17)

➤ Varones: 166,41 ± 2,54 cm (-1,16 ± 0,55 expresado en DE)

➤ Mujeres: 153,18 ± 4,44 cm (-1,05 ± 0,78 expresado en DE)

LEYENDA DE LAS TABLAS: VC = VELOCIDAD DE CRECIMIENTO, DGH = DÉFICIT DE GH, PEG = PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, SHOX = ALTERACIONES DEL GEN SHOX, ST = SÍNDROME DE TURNER, FI = TRATAMIENTO FUERA DE INDICACIÓN.

CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO, POR INDICACIÓN

VARIABLE AUXOLÓGICA	DGH (MEDIA±DE)	PEG (MEDIA±DE)	SHOX (MEDIA±DE)	ST (MEDIA±DE)	FI (MEDIA±DE)
EDAD ÓSEA (años)	5,83 ± 4,25	4,82 ± 1,7	8,95 ± 3,81	6,45 ± 4,97	9,08 ± 3,16
EDAD CRONOLÓGICA (años)	7,63 ± 4,13	6,18 ± 2,13	8,57 ± 3,99	6,54 ± 4,72	10,04 ± 3,57
TALLA DIANA (CM)	164,8 ± 7,8	162,7 ± 6,0	160,1 ± 8,2	158,8 ± 9,7	172,2 ± 8,7
TALLA (CM)	109,6 ± 21,4	102,7 ± 11,9	122,2 ± 19,5	108 ± 25,3	118,4 ± 15,0
TALLA (DE)	-3,04 ± 0,54	-2,94 ± 0,59	-2,35 ± 0,48	-2,07 ± 0,21	-3,59 ± 0,31
DOSIS (MG/KG/DÍA)	0,034 ± 0,005	0,044 ± 0,006	0,043 ± 0,01	0,052 ± 0,01	0,034 ± 0,003
VC (CM/AÑO)	4,63 ± 1,31	5,30 ± 1,6	5,14 ± 1,34	6,30 ± 2,60	3,38 ± 1,31
VC (DE)	-1,94 ± 1,08	-1,10 ± 1,44	-0,30 ± 2,02	-0,63 ± 2,38	-1,98 ± 1,32

CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL AÑO DE TRATAMIENTO

VARIABLE AUXOLÓGICA	MEDIA±DE	IC 95%	MEDIANA
VC (CM/AÑO)	9,44 ± 1,65	9,01 - 9,86	9,06
VC (DE)	3,73 ± 2,73	3,03 - 4,4	3,34
Δ TALLA (DE)	0,87 ± 0,44	0,76 - 0,99	0,85

CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL AÑO DE TRATAMIENTO, POR INDICACIÓN

VARIABLE AUXOLÓGICA	DGH (MEDIA±DE)	PEG (MEDIA±DE)	SHOX (MEDIA±DE)	ST (MEDIA±DE)	FI (MEDIA±DE)
VC (CM/AÑO)	9,59 ± 1,74	8,97 ± 1,06	9,50 ± 2,44	9,87 ± 0,95	9,38 ± 1,91
VC (DE)	4,13 ± 2,96	3,43 ± 1,20	2,58 ± 1,49	3,09 ± 0,83	5,09 ± 2,26
Δ TALLA (DE)	0,93 ± 0,50	0,79 ± 0,26	0,78 ± 0,20	0,95 ± 0,46	0,79 ± 0,41

CONCLUSIONES

1. La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento más frecuente en nuestra serie fue el DGH, al igual que en series internacionales.
2. Los pacientes que comenzaron antes el tratamiento fueron los PEG, los que presentaron mayor afectación inicial de la talla fueron los pacientes con DGH y tratados fuera de indicación y los pacientes que más dosis de GH recibieron fueron las pacientes con síndrome de Turner.
3. Los pacientes que experimentaron un mayor incremento de talla al año de tratamiento, y por tanto mejor respuesta al tratamiento, aunque sin significación estadística, fueron los pacientes con DGH y los tratados fuera de indicación.
4. Los pacientes de todos los grupos de tratamiento presentaron criterios de buena respuesta al año de tratamiento.
5. No se encontraron reacciones adversas relevantes en el transcurso de los tratamientos.
6. Los pacientes que finalizaron el tratamiento presentaron una talla dentro del rango de la normalidad para su edad y sexo.