



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**CRECIMIENTO EN PACIENTES NACIDOS  
PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL SIN  
CRECIMIENTO RECUPERADOR TRATADOS CON  
HORMONA DE CRECIMIENTO DESDE EDAD  
PREPUBERAL HASTA TALLA ADULTA**

**Ariadna Campos Martorell**

ESTUDI DE DOCTORAT EN PEDIATRIA, OBSTETRICIA I GINECOLOGIA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Salut Pública i Medicina Preventiva de la  
Universitat Autònoma de Barcelona

DIRECTORES:

Dr. Diego Yeste Fernández

Dra. Mónica Fernández Cancio

Barcelona, 2016

Don **Diego Yeste Fernández**, Profesor titular de Pediatría de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Médico Adjunto de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron y

Doña **Mónica Fernández Cancio**, doctora en Bioquímica y Biología Molecular. Investigadora postdoctoral CIBERER. Vall d'Hebron Institut de Recerca

CERTIFICAN

Que Ariadna Campos Martorell, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral, titulada **“Crecimiento en pacientes nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento desde edad prepuberal hasta talla adulta”**. El mencionado trabajo se encuentra en condiciones de ser presentado como Tesis para otorgar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 30 de septiembre de 2016

**Directores:**

Fdo. Diego Yeste Fernández

Mónica Fernández Cancio

**Doctoranda:**

Fdo. Ariadna Campos Martorell

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Antonio Carrascosa, por confiar en mi desde el primer momento. Por guiarme en mis primeros pasos en el mundo de la Endocrinología Pediátrica y dejarme formar parte de su equipo. Por enseñarme que lo fundamental es la auxología y que siempre hay que mirar atrás para poder ir hacia delante. Por ser el principal impulsor y motivador de este proyecto.

Al Dr. Diego Yeste, (codirector) por su interés y sus valuosas correcciones. Por estar siempre dispuesto a darte un buen consejo.

A la Dra. Mónica Fernández Cancio, (codirectora) por su inestimable colaboración con los cálculos realizados para elaborar este proyecto. Por su agilidad mental y su buena disposición.

A la Dra. María Clemente, compañera y amiga, por compartir conmigo el día a día, por ser mi guía y ejemplo. Por sus ánimos y cariño.

A mis compañeros de trabajo, que me hacen más alegre el día a día, por sus inestimables muestras de apoyo y cariño (Anna Fàbregas, Marc Tobeña, Georgina Vila, Elena Añaños).

A mis amigos, que siempre están allí para cuando los necesito, por darme ánimos y motivarme para seguir adelante.

A la meva família, els meus pares, Jordi i Rosa i la meva germana Mireia, per estar sempre al meu costat, ajudar-me i recolzar-me en els bons i mals moments. Per ser el meu punt d'ancoratge.

## INDICE DE CONTENIDOS

### LISTADO DE ABREVIATURAS

1. <b>JUSTIFICACIÓN E INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>1a. Crecimiento y desarrollo fetal</b> .....	<b>12</b>
1a.1 Cambios metabólicos maternos.....	13
1a.2 Ambiente endocrinológico fetal.....	14
<b>1b. Definición de Pequeño para Edad Gestacional</b> .....	<b>14</b>
1b.1 Diferencia entre PEG y RCIU.....	15
1b.2 Diagnóstico del RCIU.....	15
1b.3 Etiopatogenia del RCIU.....	16
1b.4 Epidemiología de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional .....	17
1b.5 Clasificación de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional.....	17
1b.6 Composición Corporal de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional...18	
<b>1c. PEG en el periodo neonatal</b> .....	<b>18</b>
1c.1 Problemas más frecuentes que presentan los PEG en el periodo neonatal.....	19
<b>1d. Valoración auxológica del crecimiento y patrones de referencia a utilizar</b> .....	<b>20</b>
<b>1e. Crecimiento postnatal de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional</b> .....	<b>21</b>
1e.1 Regulación hormonal del crecimiento del recién nacido Pequeño para Edad Gestacional.....	22
1e. 2 Recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador...24	
<b>1f. Repercusiones del PEG/RCIU en la infancia y edad adulta</b> .....	<b>25</b>
1f.1 Enfermedades en la edad adulta y RCIU.....	25
1f.2 Programación fetal .....	26
<b>1g. Tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador</b> .....	<b>32</b>
1g.1 Estudios de base observacional que analizan la evolución espontánea del crecimiento de los pacientes PEG.....	32
1g.2 Indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador.....	33
1g.3 Objetivos del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional.....	34
1g.4 Monitorización del tratamiento con hormona de crecimiento.....	34
1g.5 Otros efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional.....	35
1g.6 Evaluación de la respuesta secretoria de la GH a los test de estímulo en los pacientes PEG.....	35

1g.7 Experiencia clínica del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional.....	36
1g.8 Factores que influyen en la variabilidad de la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes Pequeños para Edad Gestacional.....	40
1g.9 Efecto de la discontinuación del tratamiento con hormona de crecimiento.....	42
1g.10 Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento. Efectos metabólicos.....	43
<b>1h. Pubertad en los recién nacidos pequeños para edad gestacional.....</b>	<b>45</b>
<b>2. <u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>.....</b>	<b>50</b>
<b>3. <u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>.....</b>	<b>53</b>
<b>3a. Pacientes y diseño del estudio.....</b>	<b>54</b>
<b>3b. Datos clínicos y analíticos.....</b>	<b>55</b>
<b>3c. Ética.....</b>	<b>59</b>
<b>3d. Análisis estadístico.....</b>	<b>60</b>
<b>4. <u>RESULTADOS</u>.....</b>	<b>61</b>
<b>4. I. Resultados del tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes PEG sin crecimiento recuperador.....</b>	<b>62</b>
4.I.a Datos del seguimiento de 95 pacientes PEG tratados con GH hasta talla adulta...62	
4.I.a.1 Parámetros antropométricos y clínicos del tratamiento con GH.....62	
4.I.a.2 Evolución de la talla, la ganancia de talla y la distancia a talla media parental durante el tratamiento con GH.....64	
4.I.a.3 Evolución de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH.....68	
4.I.a.4 Evolución del peso durante el tratamiento con GH.....69	
4.I.a.5 Evolución y ganancia de IMC durante el tratamiento con GH.....70	
4.I.a.6 Evolución de la Edad Ósea durante el tratamiento con GH.....71	
<b>4.II. Comparación de ganancia de talla y distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento y talla adulta.....</b>	<b>72</b>
4.II.a Prematuridad.....72	
4.II.b Afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento.....74	
4.II.c Respuesta al test de secreción de GH.....76	
4.II.d Inicio de tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad.....79	
4.II.e Grupo madurador.....83	
4.II.f Valoración de la discontinuación del tratamiento con GH.....86	
<b>4.III Valoración de la pubertad. Comparación de la evolución de la pubertad de los pacientes PEG con la población de referencia (EEC 2010).....</b>	<b>87</b>
4.III.a Comparación de los grupos maduradores puberales de los pacientes VARONES PEG con los VARONES de EEC 2010.....88	
4.III.b Comparación de los grupos maduradores puberales de las pacientes MUJERES PEG con las MUJERES de EEC 2010.....89	
4.III.c Ganancia puberal total de talla según grupos de respuesta al tratamiento con GH.....92	

<b>4.IV Comparación con los resultados del estudio previo publicado</b> .....	<b>93</b>
<i>(Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013)</i>	
<b>4.V Variabilidad en la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento</b> .....	<b>95</b>
4.V.a Clasificación por grupos según ganancia de talla adulta.....	95
4.V.b Posibles variables predictivas de buena respuesta al tratamiento con GH de los pacientes PEG sin crecimiento recuperador.....	103
4.V.b.1 Análisis de asociación .....	103
4.V.b.2 Análisis de regresión lineal .....	105
4.V.b.3 Análisis de regresión logística binaria.....	106
<b>4. VI Valoración del perfil de seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes nacidos pequeños para edad gestacional</b> .....	<b>109</b>
4.VI a Valores de IGF-1.....	109
4.VI.b Metabolismo hidrocarbonado.....	110
4.VI.c Perfil lipídico.....	111
4.VI.d Hormonas tiroideas.....	112
<b>5. <u>DISCUSIÓN</u></b> .....	<b>113</b>
<b>5.I Valoración del tratamiento con hormona de crecimiento</b> .....	<b>114</b>
5.I.a Datos del seguimiento de 95 pacientes PEG tratados con hormona de crecimiento hasta talla adulta.....	114
5.I.b Evolución de la talla, la ganancia de talla y la distancia a talla media parental durante el tratamiento con GH .....	119
5.I.c Evolución de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH.....	120
5.I.d Evolución del IMC durante el tratamiento con GH.....	120
<b>5.II Comparación de ganancia de talla y distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento y talla adulta</b> .....	<b>121</b>
5.II.a Prematuridad.....	121
5.II.b Afectación de peso o longitud o peso y longitud al nacimiento.....	121
5.II.c Respuesta al test de secreción de hormona de crecimiento.....	122
5.II.d Inicio del tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad.....	123
5.II.e Grupo madurador.....	124
5.II.f Valoración de la discontinuación del tratamiento con GH.....	125
<b>5. III Valoración la pubertad. Comparación de la evolución de la pubertad de los pacientes PEG con la población de referencia</b> .....	<b>126</b>

<b>5. IV Comparación con los resultados del estudio previo publicado .....126</b> <i>(Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013)</i>	
<b>5.V Variabilidad en la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento.....127</b>	
<b>5. VI Valoración del perfil de seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes nacidos pequeños para edad gestacional.....130</b>	
6. <u>LIMITACIONES</u> .....133	
7. <u>CONCLUSIONES</u> .....134	
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....137	



## LISTADO DE ABREVIATURAS

AEG- peso adecuado para edad gestacional

c-HDL- en inglés, lipoproteína de alta densidad

c-LDL- en inglés, lipoproteína de alta densidad

DE- desviaciones estándar

EEC 2010- Estudios Españoles de Crecimiento 2010

GH- en inglés, hormona de crecimiento

IGF-1- en inglés, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGF-2- en inglés, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2

IGFBP- en inglés, proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina

IQR- en inglés, rango intercuartílico

NS- no significativa

PEG- pequeño para edad gestaciona

RCIU- restricción del crecimiento intrauterino

RNPT- recién nacido pretérmino

RNT- recién nacido a término

SG- semanas de gestación

T4L- tiroxina libre

TG- triglicéridos

TSH- en inglés, hormona estimulante del tiroides

## JUSTIFICACIÓN:

En 2001, el *International SGA Advisory Board Consensus Development Conference* definió el recién nacido SGA (Small for Gestational Age) o PEG (Pequeño para Edad Gestacional) como aquel recién nacido, ya sea a término o pretérmino, con un peso y/o longitud por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) de la media para edad gestacional según datos de su población de referencia (*Clayton PE 2007*).

Las etiologías de este insuficiente crecimiento durante el período fetal son múltiples y variadas y, entre sus causas, pueden influir factores fetales, factores maternos y factores placentarios mientras que en un 40% de los casos la etiología es idiopática (*Lee PA 2003, Miles HL 2005*).

Según la hipótesis de Barker y Hales (*Barker DJ 1989, Barker DJ 2007, Barker DJ 1993, Hales CN 2001*), la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un período de tiempo crítico durante el desarrollo de la vida fetal puede ocasionar una reprogramación o “programming” endocrino-metabólico por parte del feto que le permite compensar el ambiente hostil dentro del útero. Esta reprogramación puede acarrear consecuencias negativas postnatales, tanto en la época neonatal como en la infancia y la adolescencia, y que incluyen entre otras, un crecimiento deficitario con riesgo de alcanzar una talla baja en relación a sus expectativas genéticas, mayor depósito de grasa visceral y desarrollo de un estado pro-inflamatorio que incrementa el riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (*Hales CN 2001, Luo ZC 2010, Chernausk SD 2012*).

En relación al crecimiento postnatal, diversos estudios de carácter observacional han puesto de manifiesto que un porcentaje significativo de los niños PEG, entre el 75 y el 85%, presentan un crecimiento recuperador o “catch-up” que característicamente es más intenso durante los primeros seis meses de vida. No obstante, el 15 y 25% de ellos nunca lo efectúa. Sin ningún tratamiento estos niños permanecen anormalmente bajos, estimándose que al llegar a la edad adulta en promedio alcanzan una talla adulta inferior a más de -1 DE de su talla genética, pasando a formar parte del 20-30% de los sujetos adultos con talla inferior a -2 DE (*Ong KL 2000, Albertsson-Wikland K 1997*). Estas observaciones promovieron la puesta en marcha de diferentes ensayos clínicos dirigidos a evaluar la efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes PEG sin crecimiento recuperador. Los excelentes resultados obtenidos en la recuperación de la talla y la ausencia de efectos adversos condujo en julio del año 2001 a la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (FDA) a la aprobación de la indicación del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) a los niños PEG que no hubiesen efectuado un crecimiento recuperador postnatal a los 4 años de edad. En el transcurso del año 2003 y en base a nuevas evidencias y a la aprobación previa de la FDA, la *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA) resolvió autorizar también el empleo de la GH en Europa en estos pacientes. Los objetivos del tratamiento con GH van dirigidos a inducir un “catch up” de crecimiento que intente situar a estos niños dentro de las curvas de normalidad de la población general y mantener una velocidad de crecimiento correcta hasta alcanzar la talla adulta.

El tratamiento con GH en estos niños PEG a parte de mejorar su talla adulta tiene otros beneficios, como mejorar su apetito, disminuir el tejido graso subcutáneo sin afectarse el

tejido graso abdominal, aumentar la masa muscular y normalizar la densidad mineral ósea, como se ha comprobado en numerosos estudios sobre este tema.

La definición de PEG requiere precisión en cuanto a la edad de gestación, a la antropometría al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) y un punto de corte frente a datos de referencia de una población de referencia. Así mismo para valorar su crecimiento en la etapa prepuberal y puberal son necesarias gráficas de crecimiento acuradas y representativas de la población. Actualmente, en nuestro medio disponemos de las herramientas necesarias para definir correctamente estos recién nacidos PEG con las gráficas para recién nacidos del Estudio Transversal Español 2010 y para valorar correctamente su crecimiento en las etapas posteriores de la vida con el Estudio Longitudinal Español 1978-2000. La novedad del estudio longitudinal es que nos permite evaluar el crecimiento en relación con el patrón de desarrollo puberal y clasificar al paciente según su grupo madurador. Esta nueva metodología para la valoración del crecimiento puberal utilizando cinco patrones diferentes, en lugar de uno único como se venía realizando hasta ahora, permite una mejor evaluación del crecimiento puberal evitando los errores que se cometen cuando se utiliza un único patrón (*Ferrández A, Carrascosa A, J Pediatr Endocrinol Metab 2009*).

Nuestro grupo posee una amplia experiencia en la evaluación, diagnóstico y seguimiento clínico de patologías endocrinas pediátricas, trabajando en las implicaciones fisiopatológicas desde un punto de vista clínico, bioquímico y molecular. Aprovechando este bagaje, se ha desarrollado este proyecto de tesis doctoral, con el interés suscitado por los numerosos trabajos publicados sobre el paciente nacido Pequeño para Edad Gestacional, queriendo aportar nuestra experiencia y conocimiento. Lo que hace especial y único este proyecto es el estudio exhaustivo y minucioso del crecimiento de estos pacientes PEG tratados con hormona de crecimiento, desde su nacimiento, etapa prepuberal, etapa puberal y hasta talla adulta, poniendo especial interés en la etapa puberal con la clasificación de cada uno de los pacientes en su grupo madurador correspondiente, siguiendo los patrones de referencia publicados en los Estudios Españoles de Crecimiento 2010.

# **INTRODUCCIÓN**

## 1a. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FETAL

El desarrollo fetal se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento de tejidos y órganos (diferenciación y maduración) influenciados por el ambiente materno, la función útero-placentaria y el potencial de crecimiento propio de cada feto (*Kliegman 2006, Miller J 2008*). Cuando todos estos procesos se dan de manera adecuada ninguno ejerce de factor limitante en el crecimiento y desarrollo fetal, permitiendo una correcta y completa maduración funcional y un crecimiento según el potencial genético del individuo, así como también una correcta evolución intrauterina y una buena adaptación cardio-respiratoria y metabólica a la vida extrauterina tras el nacimiento.

El crecimiento en gramos por día durante la vida fetal presenta una evolución lineal, así como la relación del peso fetal con cada edad gestacional, experimentando un enlentecimiento cuando se llega al término (*Kliegman 2006, Resnik 2002*). Durante la fase embrionaria y etapas tempranas del desarrollo fetal, los tejidos y órganos aumentan en número de células más que en tamaño celular (denominada fase hiperplásica). En las posteriores etapas del desarrollo fetal, hay un crecimiento hipertrófico (aumento del tamaño celular) que se da a la vez que sigue el crecimiento hiperplásico. En el músculo, el crecimiento hiperplásico continúa hasta la adolescencia y en el cerebro, hasta el segundo año de vida. El último período de crecimiento es tan sólo hipertrófico (*Kliegman 2006*).

El desarrollo y crecimiento fetal dependen de factores maternos, fetales, placentarios y externos, junto con el potencial genético de crecimiento de cada feto (*Miller J 2008*), de manera que son necesarios un adecuado aporte de nutrientes de la madre al feto y un correcto ambiente endocrinológico fetal (*Kliegman 2006, Saenger P 2007*). El 60% del crecimiento fetal está determinado por factores genómicos y el 40% restante por factores ambientales. Procesos epigenéticos como el fenómeno de “imprinting”, la metilación y la represión transcripcional regulan el crecimiento fetal en función de estímulos ambientales (*Kliegman 2006, Berghella 2007, Saenger P 2007*).

Aunque los genes “imprimados” tan sólo representan un 0.5% del total del genoma, tienen una gran importancia en el desarrollo temprano de la unidad fetoplacentaria, influyendo en el crecimiento y morfología placentaria y la transferencia de nutrientes al feto. La importancia del “imprinting” se refleja claramente con el ejemplo de las disomías uniparentales (*uniparental disomy-UPD*), fenómeno por el cual los dos alelos de un gen se heredan del mismo progenitor. Las disomías paternas parecen promover el crecimiento [por ejemplo, el Síndrome de Beckwith-Wiedemann (disomía paterna del cromosoma 11, región 11p15) que se caracteriza por hipercrecimiento pre- y postnatal, aumento del tamaño de los órganos y aumento de cáncer infantil] y las disomías maternas parecen inhibirlo [por ejemplo, el Síndrome de Silver-Russell (disomía materna del cromosoma 7) que se caracteriza por hipocrecimiento pre- y postnatal, dismorfias faciales y asimetría corporal]. (*Hitchins MP 2002, Reik W 2001*)

### **1a.1 Cambios metabólicos maternos**

Durante el embarazo se producen en la mujer gestante cambios metabólicos para asegurar un correcto aporte de nutrientes al feto. La ganancia de peso materna durante los dos primeros trimestres de gestación es de origen multifactorial, en parte debido a niveles decrecientes de hormona somatotropina, que habitualmente inhibe la adipogénesis, y a niveles crecientes de progesterona, prolactina y lactógeno placentario que estimulan la ingesta, el depósito de tejido graso y la producción de insulina, promoviendo a su vez, más depósito de tejido adiposo y lipogénesis (*Kliegman 2006, Saenger P 2007*).

En las etapas más tardías del embarazo, aunque la ingesta y el depósito de tejido graso siguen aumentando, se producen cambios en la producción de insulina que orientan el metabolismo materno hacia el crecimiento del feto, la placenta y el tejido mamario. La resistencia insulínica materna es típica de la segunda mitad de la gestación (la sensibilidad a la insulina puede disminuir hasta un 70% respecto al valor basal).

Se cree que este fenómeno de insulinoresistencia es debido a un aumento progresivo de GH placentaria que sustituye a la GH pituitaria. La GH placentaria tiene menor afinidad para los receptores lactogénicos, lo que conlleva la insulinoresistencia y el aumento de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en las etapas tardías de la gestación. Diferentes estudios han encontrado niveles más bajos de GH placentaria e IGF-1 en el tercer trimestre de gestación en fetos RCIU (retraso del crecimiento intrauterino) en comparación con fetos control (*McIntyre HD 2000, Mirlesse V 1993*).

El uso de glucosa mediado por insulina por parte del músculo esquelético puede disminuir hasta en un 40% en el tercer trimestre de gestación, con una reducción más modesta a nivel de tejido cardíaco y adiposo. Estos cambios facilitan un depósito eficiente de energía en momentos de ingesta abundante de alimentos, a la vez que permiten una rápida movilización de nutrientes durante los períodos de ayuno (*Saenger P 2007*).

Así, en los períodos de alimentación, se presentan suficientes nutrientes a la circulación útero-placentaria, a la vez que se enriquecen las reservas energéticas maternas. Y, en los períodos de ayuno, la movilización de las reservas de energía se produce de una manera acelerada, favorecido por un rápido descenso de los niveles de insulina maternos y un aumento de la secreción placentaria de hormona somatotropina. También se produce una disminución del uso materno de glucosa gracias a la hipoinsulinemia y a la resistencia insulínica, siendo reemplazada por el uso de ácidos grasos libres y cetonas como fuente de energía en la madre, asegurando así un correcto aporte de glucosa al feto. El metabolismo oxidativo fetal requiere principalmente glucosa como sustrato para la producción de energía fetal, a pesar de que también puede usar otros sustratos como cetonas, aminoácidos, lactato y acetato (*Kliegman 2006, Sauer PJ 2007*). Estos mecanismos maternos permiten asegurar el crecimiento fetal durante períodos cortos de ayuno materno, pero períodos más prolongados podrían afectar de forma adversa al feto (*Kliegman 2006*).

### **1a.2 Ambiente endocrinológico fetal**

En la creación de un correcto ambiente endocrinológico fetal se ven implicadas diferentes hormonas, entre ellas la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), siendo el IGF-2 el principal agente regulador del crecimiento fetal en las etapas iniciales de la de la gestación (*Kliegman 2006, Sauer PJ 2007, Saenger P 2007*). Así mismo, se han detectado en plasma y tejidos fetales niveles de las 6 isoformas de las proteínas transportadoras del IGF-1 (IGFBP), aunque la más importante intraútero parece ser la IGFBP1 (*Saenger P 2007*). La GH influye poco en el crecimiento fetal debido a la escasa presencia de receptores de GH en el hígado fetal. Los factores IGF-1 e IGF-2 se sintetizan en múltiples tejidos fetales y ejercen su función reguladora del crecimiento, de forma paracrina, independientemente de GH. En el crecimiento postnatal siguen regulando el crecimiento pero ya de manera principalmente endocrina. La insulina es una hormona que no atraviesa la placenta y, por lo tanto, es de origen fetal. Promueve el depósito fetal de glucógeno y de tejido graso, a la vez que estimula la síntesis proteica a partir de los aminoácidos musculares (*Kliegman 2006, Berghella 2007*).

Se han implicado otras hormonas que podrían tener un menor papel en el crecimiento fetal, como son el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o la leptina. El papel de las hormonas tiroideas o los corticoesteroides está aún por definir (*Sferruzzi-Perri AN 2011, Kliegman 2006*).

### **1b. DEFINICIÓN DE PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL**

En 2001, el *International SGA Advisory Board Consensus Development Conference* definió el recién nacido SGA (Small for Gestational Age) o PEG (Pequeño para Edad Gestacional) como aquel recién nacido, ya sea a término o pretérmino, con un peso y/o longitud por debajo de 2 DE de la media para edad gestacional según datos de su población de referencia (*Clayton PE 2007*). Esta definición incluye recién nacidos con bajo peso y longitud normal, otros con peso adecuado y longitud disminuida y algunos con peso y longitud disminuidos. Consecuentemente, los recién nacidos PEG se clasifican en PEG con bajo peso, PEG con longitud disminuida y PEG con peso y longitud disminuidos (*Lee PA 2003*).

Esta definición requiere precisión en cuanto a la edad de gestación (idealmente basado en la ecografía del primer trimestre), a la antropometría al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) y un punto de corte frente a datos de referencia de una población relevante. En nuestro medio disponemos de las tablas y gráficas de recién nacidos del «Estudio transversal español de crecimiento 2010», con una muestra amplia (9.362 recién nacidos, 4.884 varones y 4.478 mujeres) de la población actual de nuestro país, abarcando desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional, diferenciadas por sexo.

En algunas publicaciones también se ha definido al niño PEG como aquel con peso y/o longitud al nacimiento inferiores al percentil 10, 5 o 3 para la edad gestacional. Aunque el punto de corte para definir un recién nacido PEG es arbitrario, se prefiere el concepto de peso y/o longitud al menos -2 DE por debajo de la media para la edad gestacional debido a que engloba la mayoría de recién nacidos con dicho problema. La mayoría de estudios que han definido los

patrones de crecimiento postnatal y la respuesta a la terapia para promocionar el crecimiento han seleccionado los pacientes siguiendo esta definición (*Rapaport R 2005, Lee PA 2003, Rosilio M 2005, Marsal K 1996*).

### **1b.1 Diferencia entre PEG y RCIU**

En contraposición al concepto de PEG o SGA, y muchas veces confundidos como sinónimos, se encuentra el feto con **restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**. Un feto RCIU se define como aquel cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. Aunque algunos autores y trabajos aplican la definición de RCIU cuando el peso está situado por debajo del percentil 5 o 3, el *National Institute of Child Health and Human Development*, con el objetivo de unificar criterios respecto a fetos con este diagnóstico, considera RCIU a todos los fetos con peso por debajo del percentil 10, según curvas poblacionales.

El término PEG se refiere al peso y/o talla al nacimiento, mientras que el término RCIU implica una disminución de la velocidad de crecimiento en el feto, documentada en al menos dos mediciones (*Hokken-Koelega ACS 2001*). No siempre son términos sinónimos. El término RCIU implica la presencia de un proceso fisiopatológico que ha inhibido el crecimiento fetal intrauterino. Un recién nacido PEG no tiene porqué haber sufrido una alteración en su crecimiento intrauterino, y recién nacidos que han sufrido un retraso de su crecimiento intrauterino pueden tener un peso y/o una talla adecuados al nacer. Por lo tanto, se prefiere el término RCIU para sujetos en los que se puede atribuir la restricción del crecimiento intrauterino a una causa que ha ocurrido durante la gestación y se puede documentar con los métodos diagnósticos de los que disponemos hoy en día.

### **1b.2 Diagnóstico del RCIU**

En el diagnóstico de un feto RCIU existen limitaciones importantes. Se han postulado diferentes métodos de cribado gestacional, todos ellos con sensibilidad intrínseca muy baja.

Las mediciones morfométricas maternas obtienen una sensibilidad del 30 al 40%.

La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica prenatal del RCIU [especialmente la circunferencia abdominal (CA) y el peso fetal estimado (PFE)]. Existen curvas de normalidad de estas mediciones, pero las tasas diagnósticas no logran superar el 50%. Baschat et al (*Baschat AA 2000*) asocian un bajo percentil de CA con una elevada sensibilidad (98.1%) para el diagnóstico de RCIU. La sensibilidad del PFE para este diagnóstico es del 85.7%.

La cifra del volumen de líquido amniótico también se ha estudiado. Chauhan et al (*Chauhan SP 1999*) postulan una incidencia de RCIU del 19% cuando el índice de líquido amniótico (ILA) es < 5. Un ILA disminuido puede ser un buen predictor de disfunción placentaria. Esta conclusión aún sigue vigente hoy día.

La monitorización mediante ecografía del crecimiento intrauterino es una muy buena herramienta para valorar la evolución del feto RCIU, aunque hoy en día son necesarias más exploraciones con medidas dinámicas, como los flujos Doppler de las arterias umbilicales y fetales (*Hoffman 2009*). Las alteraciones en las ondas de velocidad de flujo en estos territorios



vasculares muestran una buena correlación con las diferentes fases de adaptación a la disminución de aporte, a la hipoxia o a la presencia de acidosis fetal (*Turan OM 2008*). La monitorización Doppler ha permitido incrementar la supervivencia y disminuir la morbimortalidad neonatal de estos pacientes. El estudio Doppler del flujo de la arteria umbilical diferencia a la población con PFE inferior al percentil 10 en dos grupos: los que no presentan alteraciones del Doppler y, por lo tanto, no existe un compromiso fetal, los denominados BPEG (bajo peso para edad gestacional); y los que sí presentan alteraciones en el flujo Doppler, en los que existe compromiso hipóxico-isquémico, que serían los RCIU.

### **1b.3 Etiopatogenia del RCIU**

Las etiologías de este insuficiente crecimiento durante el período fetal son múltiples y variadas. Se atribuyen factores fetales, maternos, placentarios, y en un 40% la etiología es idiopática (*Lee PA 2003, Miles HL 2005*).

- Factores fetales:
  - o Anomalías cromosómicas, como las trisomías, deleciones autosómicas, cromosomas en anillo, disomías uniparentales y mosaicismos exclusivamente placentarios. La presencia de anomalías cromosómicas da lugar a en un feto con crecimiento intrauterino restringido ya en las primeras etapas de la gestación, con patrón simétrico
  - o Síndromes genéticos (ejemplos: Síndrome de Bloom, Enanismo, Acondroplasia o Síndrome de Russell- Silver)
  - o Anomalías congénitas mayores. A modo de ejemplo, en un estudio que revisaba datos de la *National Birth Defects Prevention Study*, los pacientes con anomalías congénitas cardíacas, en especial con defectos conotruncales y septales, tenían el doble de probabilidad de ser PEG comparados con los recién nacidos que no presentaban dichas anomalías (15.2% y 7.8%, respectivamente)
  - o Gestaciones múltiples
  
- Factores maternos
  - o Mal estado nutricional materno (bajo peso antes de la gestación o poca ganancia ponderal durante la gestación)
  - o Hipoxemia materna (cardiopatía congénita, anemia crónica, enfermedad pulmonar crónica)
  - o Enfermedades hematológicas o inmunológicas que causan trombosis del espacio entre las vellosidades coriónicas y hacen disminuir la perfusión uteroplacentaria
  - o Enfermedades maternas (por ejemplo hipertensión, estados avanzados de Diabetes Mellitus, nefropatías, trastornos del colágeno, enfermedades crónicas) y complicaciones obstétricas (por ejemplo preeclampsia) asociadas con vasculopatías
  - o Infecciones causadas por virus o parásitos (por ejemplo Rubéola, Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Virus Varicela-zóster, Tripanosomiasis, Virus inmunodeficiencia humana adquirida)

- Exposición a tóxicos, incluidas medicaciones como warfarina, anticomiciales, quimioterápicos o antagonistas del ácido fólico. Abuso de alcohol, tabaco, drogas. La evidencia demuestra que los recién nacidos de madres fumadoras tienen menor peso, longitud y perímetro cefálico que los recién nacidos de madres no fumadoras. El peso del recién nacido se reduce 13 g por cada cigarrillo consumido al día (*Anderson GD 1984*)
  - Elevada altitud
  - Variables demográficas como raza, gestaciones en edades límites de la época reproductiva, edad materna al gestar al primer hijo, nuliparidad o multiparidad y gestación anterior con recién nacido PEG
- Factores placentarios: cualquier desajuste entre la nutrición fetal o los requerimientos de oxígeno y los aportes placentarios puede resultar en un crecimiento fetal deficiente.
- Vascularización uteroplacentaria alterada, lesiones inflamatorias crónicas, *abruptio placentae*, trombofilia relacionada con patología uteroplacentaria
  - Anomalías placentarias como arteria umbilical única, inserción velamentosa del cordón umbilical, placenta bilobar, infartos o lesiones focales o hemangiomas placentarios

#### **1b.4 Epidemiología de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

La incidencia de los niños PEG varía entre las poblaciones y se incrementa cuando menor es la edad gestacional. Aproximadamente el 10% de los recién nacidos a término (RNT) en países desarrollados se clasifican como PEG (*Anderson MS 1999*), en comparación con el 23% de los RNT de los países en desarrollo (*Anderson MS 1999*), (*de Onis M 1998*).

En España se calcula que entre el 3-5% de los recién nacidos son PEG.

#### **1b.5 Clasificación de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

Clásicamente se habían dividido los recién nacidos con crecimiento restringido en dos grupos desde un punto de vista neonatológico:

- Los **simétricos o tipo I** en los que se afecta de manera proporcional el desarrollo y crecimiento de todo el feto (afectación por igual de peso, longitud y perímetro cefálico). El insulto que produce la restricción de crecimiento suele aparecer en las primeras etapas de la gestación. Característicamente, son debidos a infecciones congénitas, anomalías genéticas, síndromes malformativos no genéticos, tóxicos maternos, déficits de IGF-1, hijos de madres diabéticas tipo I, insuficiencia útero-placentaria precoz, o fetos constitucionalmente pequeños. Asimismo, una disminución de los aportes nutricionales en las primeras semanas de gestación puede suponer un menor crecimiento de todos los órganos (*de Onis M 1998*). Suponen un 20% de todos los casos de RCIU.
- Los **asimétricos o tipo II** en los que la afectación del desarrollo y crecimiento no es proporcional. Presentan disminución de longitud y peso con perímetro cefálico normal. La alteración del crecimiento se da en etapas más tardías de la gestación (segundo o tercer

trimestre). Su causa más frecuente sería la insuficiencia útero-placentaria. La reducción en los aportes nutricionales limita el glucógeno y el almacenaje en el tejido graso, pero permite el crecimiento cerebral (*de Onis M 1998*). Este fenómeno, denominado "*brain sparing*" de preservación relativa del crecimiento de la cabeza o cerebro, se debe a una perfusión preferencial del sistema nervioso central con sangre bien oxigenada que contiene los sustratos adecuados tras la redistribución del gasto cardíaco durante períodos de estrés fetal (adaptación a un entorno hostil). Este fenómeno conlleva que el peso y el crecimiento somático se ven afectados, predominantemente se afectan bazo, hígado, intestino, timo, riñones y pulmones, tejido adiposo, músculos, piel y otros órganos menos críticos. Los órganos menos afectados serían el sistema nervioso central, en primer lugar, y la glándula suprarrenal, en segundo lugar. No se conocen bien los mecanismos por los cuales ocurre este fenómeno. Suponen el 75% de los RCIU.

Asimismo, diferentes estudios se han cuestionado el concepto de la relación entre la simetría y la asimetría con el momento del insulto fetal, pues han observado que RCIU asimétricos se han originado en fases precoces de la gestación.

### **1b.6 Composición Corporal de los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

La composición corporal de los niños PEG es diferente a la de los adecuados para la edad gestacional (AEG), con una disminución de la grasa corporal total, de la masa magra y del contenido mineral óseo. La menor masa muscular se traduce en menor contenido proteico y de nitrógeno. El contenido de glucógeno en el músculo esquelético y el hígado es menor debido a menores concentraciones plasmáticas fetales de glucosa e insulina (*de Onis M 1998*). Así mismo, las concentraciones de alfa-amino nitrógeno y de los aminoácidos esenciales están disminuidas en sangre umbilical obtenida por cordocentesis en recién nacidos PEG comparados con recién nacidos con peso adecuado (*Cetin I 1990*).

### **1c. PEG EN EL PERÍODO NEONATAL**

Los recién nacidos PEG son constitucionalmente delgados, con importante descamación de la piel. Presentan disminución de la masa muscular y del tejido adiposo subcutáneo. La cara tiene un típico aspecto encogido o "arrugado". El cordón umbilical suele ser delgado. En los recién nacidos con restricción del crecimiento fetal asimétrica, la cabeza aparece relativamente grande en comparación con el tamaño del tronco y las extremidades.

La estimación de la edad gestacional mediante criterios físicos puede estar alterada en los PEG por una mayor exposición de la piel al líquido amniótico que se traduce en más arrugas en la planta de los pies. Por el contrario, la reducción del cartílago de la oreja, del botón mamario o la apariencia menos madura de los genitales femeninos pueden hacer que parezcan menos maduros.

La exploración neurológica será valorable en ausencia de problemas neurológicos. Existen diferentes test (Dubowitz, Ballard, Capurro, Kempe) que permiten calcular la edad gestacional con una precisión variable de  $\pm 1-2$  semanas, basados en datos de exploración neurológica y datos morfológicos. El nuevo test de Ballard permite una adecuada estimación con una exploración más abreviada.

Los recién nacidos PEG tienen asociados una gran variedad de problemas que ya empiezan en el momento del nacimiento. Recién nacidos con importante sufrimiento fetal, privados de oxígeno y nutrientes, pueden presentar una mala adaptación a la vida extrauterina con problemas de asfixia perinatal, aspiración de meconio o hipertensión pulmonar persistente.

Los recién nacidos PEG que nacen prematuramente están expuestos además a las complicaciones de la prematuridad en mayor grado que los de peso adecuado de la misma edad gestacional: se han descrito mayores tasas de muerte neonatal, enterocolitis necrotizante, enfermedad de membrana hialina y displasia broncopulmonar (odds ratio 2.77, 1.27, 1.19 respectivamente) (*Bernstein IM 2000*), pero no se ha asociado un menor percentil de peso al nacimiento con leucomalacia periventricular quística o hemorragia intraventricular grados III o IV (*Zeitlin J 2010*).

### **1c.1 Problemas más frecuentes que presentan los PEG en el período neonatal**

- **Termorregulación alterada:** los niños PEG tienen problemas de termorregulación debido al aumento de la pérdida de calor y a la reducción de la producción de calor corporal (*Anderson MS 1999*). La pérdida de calor es debido a la reducción de la grasa subcutánea, mientras que la poca producción se debe tanto a la depleción de catecolaminas (necesarias para la termogénesis de la grasa marrón) como al estrés intrauterino y la reducción de nutrientes. En un estudio, los recién nacidos PEG presentan más tasa de hipotermia que los de peso adecuado (18 vs 6%) (*Doctor BA 2001*).
- **Hipoglucemia:** La hipoglucemia es frecuente (5% de recién nacidos de peso inferior al p10) y el riesgo es proporcional a la severidad del retraso de crecimiento intrauterino. Intraútero, las bajas concentraciones de insulina resultan en depósitos y síntesis de glucógeno disminuidos. Tras el parto, una pobre respuesta contrarreguladora y cierta resistencia periférica contribuirán a este problema. Por ello es esencial monitorizar la glucemia los primeros días de vida (*Hawdon JM 1993*).
- **Hipocalcemia:** La hipocalcemia puede presentarse en recién nacidos prematuros o que han sufrido asfixia perinatal por lo que se recomienda proporcionar aportes adecuados y una estrecha monitorización y tratamiento en caso necesario.
- **La policitemia y la hiperviscosidad** son el resultado del aumento de la producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia. El riesgo es mayor que en los AEG, y la primera es proporcional a la severidad de la restricción de crecimiento; la mayoría tiene hematocritos del 64% (*Hakanson DO 1980*).
- **La inmunidad celular** puede verse alterada en niños con restricción de crecimiento intraútero en el período neonatal inmediato y a lo largo de la infancia. Se ha observado que presentan menores cifras de linfocitos T y B al nacimiento. El recuento de linfocitos T se normaliza durante la infancia pero su capacidad proliferativa se encuentra reducida (*Ferguson AC 1978*). También se ha descrito neutropenia en hasta el 50% de los niños nacidos de madres con hipertensión arterial severa.

- La **mortalidad** fetal, neonatal y perinatal aumenta en los PEG comparados con los AEG (*Williams RL 1982, Wennergren M 1988*). Estudios poblacionales encuentran un aumento de la mortalidad 20-30 veces superior en recién nacidos a término PEG con peso 1500-2500g comparados con recién nacidos con peso adecuado. Este riesgo aumenta a 70-100 con peso al nacimiento < 1500 gramos.  
Este aumento de la mortalidad es mayor especialmente en los recién nacidos prematuros y, particularmente, en los casos de restricción de crecimiento más severo. En los recién nacidos a término la mortalidad se relaciona con las malformaciones congénitas, la asfisia perinatal y las alteraciones de la transición cardiorrespiratoria. A medida que disminuye la edad gestacional, la mortalidad se relaciona con las complicaciones propias de la prematuridad (*Malin G 2014*).

#### **1d. VALORACIÓN AUXOLÓGICA DEL CRECIMIENTO Y PATRONES DE REFERENCIA A UTILIZAR**

Para una correcta clasificación del PEG y seguimiento posterior es necesario el empleo de estándares o patrones de referencia adecuados.

La valoración auxológica del crecimiento incluye la evaluación periódica de peso y talla a intervalos de 4 meses durante los períodos de crecimiento rápido (primeros 3-4 años de la vida y desarrollo puberal) y a intervalos de 6 meses desde la edad de 3-4 años hasta el inicio del brote de crecimiento puberal (período prepuberal). Durante los 3 primeros años de la vida también debe medirse el perímetro craneal. La medición de pliegues cutáneos para evaluar la grasa subcutánea se realiza en casos de malnutrición y obesidad.

La evaluación de la longitud se realiza con el paciente en decúbito supino durante los dos primeros años de edad y la talla en bipedestación a partir de esta edad. La medida de talla debe ser realizada por el mismo observador sirviéndose de un tallímetro rígido fijado a la pared y extremando al máximo la posición adecuada del paciente. No es extraño encontrar diferencias de hasta 1 cm entre dos o tres medidas consecutivas en el mismo paciente, en función de su posición troncular y cefálica. A partir de los datos recogidos, calculamos la velocidad de crecimiento y el índice de masa corporal. La comparación con patrones adecuados permite calcular los correspondientes valores de las DE de velocidad de crecimiento, de talla y de IMC. La medición de los segmentos corporales y su comparación con estándares apropiados es de suma utilidad para diferenciar si en talla baja existe o no proporción entre el segmento corporal superior e inferior (*Wit JM Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011*).

Como referencia para una correcta clasificación del PEG disponemos de las tablas y gráficas de recién nacidos del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010, basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país de niños de etnia caucásica, cubriendo los distintos estratos socioeconómicos que abarcan desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional, para cada sexo por separado. Excluyen los individuos con patologías que teóricamente puedan afectar al crecimiento y el 85% de la prematuridad fue por causas agudas, presumiendo poca repercusión en el crecimiento fetal (*Carrascosa A 2010*).

Para el seguimiento posterior durante la infancia y adolescencia, contamos con el Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978-2000, disponiendo de curvas de talla y de velocidad de crecimiento adecuadas, diferenciadas según los 5 grupos maduradores: muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío, para niños españoles caucásicos (*Carrascosa A 2010*).

Respecto a los patrones a utilizar hemos de considerar que estamos realizando un seguimiento individualizado y longitudinal en el tiempo de nuestros pacientes, por lo que lo ideal es servirse de patrones de crecimiento confeccionados a partir de datos obtenidos de forma longitudinal en la población sana. Los estudios longitudinales permiten evaluar de forma individualizada el crecimiento desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta y agrupar los sujetos por categorías maduradoras de acuerdo con la edad de inicio de su brote de crecimiento puberal (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos), aportando datos diferenciados para cada grupo madurador. El Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978/2000 proporciona estos datos y a partir de ellos se ha elaborado un programa de cálculo auxológico (Auxolog) de descarga gratuita (*Ferrández A J Pediatr Endocrinol Metab 2009, Carrascosa A 2012, Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978/2000, www.estudiosdecrecimiento.es*).

Esta nueva metodología para la valoración del crecimiento puberal utilizando cinco patrones diferentes, en lugar de uno único como se venía realizando hasta ahora, permite una mejor evaluación del crecimiento puberal evitando los errores que se cometen cuando se utiliza un único patrón y que son muy evidentes para los maduradores muy tempranos y muy tardíos, ya que este único patrón representa el crecimiento de los maduradores intermedios y éste es muy diferente al de los anteriores.

<b>1e. CRECIMIENTO POSTNATAL DE LOS RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL</b>
---

El crecimiento recuperador postnatal o “*catch up growth*” se define de forma genérica por una velocidad de crecimiento (de peso y/o talla) superior a la media para una determinada edad cronológica y sexo. Algunas definiciones se basan en el alcance de valores de normalidad de talla y/o peso según las curvas poblacionales a una determinada edad (por ejemplo, alcanzar talla y/o peso por encima de -2 DE a los 2 o 3 años), pero estas definiciones resultan insuficientes puesto que no tienen en cuenta ni el punto de partida, ni la velocidad de crecimiento, ni la talla diana del niño en función de la talla de los padres (*Saenger P 2007*).

Por eso, algunos autores consideran el crecimiento recuperador en función del punto de partida y de la aceleración de la velocidad de crecimiento, definiéndolo a menudo por un aumento en el DE o desviación estándar de peso y/o talla igual o superior a 0.67 DE, que corresponde a la amplitud de cada banda limitada por dos líneas de percentil en las gráficas estándar de crecimiento (*de Beer M 2009*).

El crecimiento recuperador puede ser precoz, antes del primer año de vida, o más tardío, pero casi siempre tiene lugar antes de los 2-3 años de vida (*Saenger P 2007*).

La mayoría de los niños PEG presentan un crecimiento recuperador, más intenso en los primeros seis meses de vida (*Miles HL 2005*). Incluyen el 75-85%, y a los 2 años sólo el 15% sitúan su talla inferior a -2 DE (*Ong KL 2000, Albertsson-Wikland K 1997*).

Durante las fases de crecimiento recuperador se ha observado un mayor acúmulo o recuperación de masa grasa que de masa magra o muscular, acumulándose el tejido graso en mayor proporción en la zona central o abdominal (*Saenger P 2007*). Este fenómeno se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mediante mecanismos de reprogramación metabólica que perduran en el tiempo (*Saenger P 2007*).

Los PEG que también han sido prematuros (< 37 semanas de gestación) pueden tardar más en realizar el crecimiento recuperador que los PEG a término (*Hokken-Koelega ACS 1995*); por lo general, estos pacientes sufrieron una restricción más importante de su crecimiento, al que se le añade una hospitalización más prolongada, mayor morbilidad y dificultad de aporte nutricional postnatal óptimo. Normalmente estos pacientes pueden finalizar el “catch up” hacia los 4 años, sobre todo en aquellos RNPT más inmaduros (< 28 semanas de gestación). Entre los RNPT de peso adecuado (< 32 semanas de gestación) se han descrito porcentajes de talla baja a los 5 años de hasta un 10% (*Saenger P 2007*).

Aproximadamente el 10% de PEG se mantienen con una talla inferior a -2 DE durante la infancia y la adolescencia (*Karlberg JP 1997, Léger J 1997*). Los pacientes PEG que a los 2-3 años de edad no han realizado un crecimiento recuperador deberían ser derivados a un pediatra especialista en Endocrinología.

### **1e.1 Regulación hormonal del crecimiento del recién nacido Pequeño para Edad Gestacional**

Los mecanismos endocrinológicos por los que se produce el fenómeno del crecimiento recuperador en los niños PEG aún no están del todo definidos, aunque Baron et al. proponen que se trata de un retraso en el envejecimiento normal de la placa de crecimiento (*Baron J 1994*)

#### a) GH

Los niños nacidos PEG frecuentemente presentan niveles elevados de GH y niveles bajos de IGF-1 y IGFBP3 al nacimiento, sugiriendo un estado de resistencia a GH (*Léger J 1996, de Zegher F 1990, Deiber M 1989*). Esta hipersecreción de GH puede ser el resultado directo o indirecto de la reducción de la retroalimentación negativa ejercida por el IGF-1 que circula en concentraciones más bajas.

Se postula que esta intensa actividad del eje GH es uno de los mecanismos que impulsan la recuperación del crecimiento postnatal que se produce en la mayoría de los niños PEG (*Van Dijk M 2006*).

Después del período postnatal el eje GH-IGF-1 se normaliza y la mayoría de niños PEG tienen una respuesta normal a los tests de secreción de GH y niveles normales de IGF-1 e IGFBP3 (*Grunt JA 1984*).

En estudios que midieron la secreción espontánea diaria de GH en pacientes PEG encontraron pulsos de alta frecuencia con amplitud atenuada y niveles relativamente

elevados de GH interpulso, junto con reducción de la concentración plasmática de IGF-1 (Boguszewski M 1995, Ackland FM 1988, de Waal WJ 1994). Este patrón es similar al que se ha observado en adultos con enfermedades graves, sugiriendo que la alteración en la secreción de GH representa una consecuencia de una enfermedad grave que se ha dado intrauterino (de Zegher F 1997)

b) IGF-1

Junto a la GH, IGF-1 y 2 juegan un papel importante en el crecimiento postnatal. El 75% de IGF-1 se encuentra a nivel plasmático, formando el denominado complejo ternario compuesto por IGF-1, IGFBP3 y ALS (*acid labile subunit*) para alargar la vida media de IGF-1 hasta las 12 horas. Aproximadamente el 20-25% restante de IGF-1 circula unido a otras IGFBP formando complejos binarios y menos del 1% de IGF-1 circula de forma libre y tiene una vida media de 10 minutos. En pacientes PEG se han encontrado niveles disminuidos de IGF-1, por lo que se postula que una alteración en el mismo IGF-1 o en su metabolismo podrían estar implicados en la restricción de crecimiento intrauterino (Cianfarani S 1998, Giudice LC 1995). Los pacientes con polimorfismos, mutaciones en el gen de IGF-1 o mutaciones en el receptor de IGF-1 presentan un importante retraso de crecimiento pre y postnatal (Arends N 2002, Woods KA 1996, Abuzzahab MJ 2003).

Los pacientes PEG presentan niveles disminuidos de IGFBP3, con niveles aumentados de IGFBP1 y 2 (Giudice LC 1995).

Tras el nacimiento, los niveles de IGF-1 en los pacientes PEG se normalizan para permitir el crecimiento recuperador. Sin embargo, permanecen disminuidos en los pacientes que no logran el crecimiento recuperador.

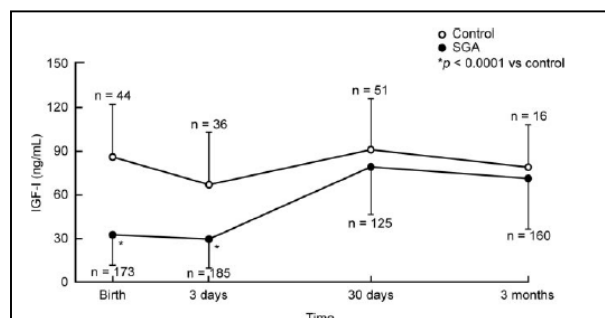


Figura 1. Evolución de la media ( $\pm$  DE) de niveles plasmáticos de IGF-1 en niños PEG y controles desde el nacimiento (medido en sangre de cordón) hasta los 3 meses de vida. Los niveles de IGF-1 están claramente disminuidos en los PEG en el momento del nacimiento, pero se normalizan a los pocos días. (Datos de Leger et al)

En adultos se ha relacionado una disminución de la concentración plasmática de IGF-1 con más riesgo de cardiopatía isquémica y, como se conoce que los PEG tienen más riesgo de



enfermedad cardiovascular, es importante determinar IGF-1 y IGFBP3 en los adultos nacidos PEG. En un estudio realizado en pacientes adultos nacidos PEG, Verkauskiene et al. encontraron que los nacidos PEG presentaban concentraciones plasmáticas de IGF-1 y ratio IGF-1/IGFBP3 inferiores a los nacidos con peso adecuado (*Verkauskiene R 2005*). Todo esto sugiere que una alteración a largo plazo del metabolismo de IGF-1 podría estar implicada en la asociación entre RCIU y enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta.

c) Eje hipotálamo-pituitario-adrenal

Cianfarani et al. observaron que los pacientes PEG que no habían realizado “catch up” presentaban niveles plasmáticos basales de cortisol más elevados que los pacientes PEG que sí habían logrado un crecimiento recuperador (*Cianfarani S 2006*). Además, el cortisol podría actuar limitando la proteólisis de IGFBP3 durante el período neonatal, disminuyendo así los niveles de IGF-1 circulante, produciéndose así una restricción del crecimiento.

Kilby et al. documentaron en fetos RCIU una disminución de las concentraciones de T4 y T3 libres, así como un discreto aumento de las concentraciones de tirotrópina (*Kilby MD 1998*).

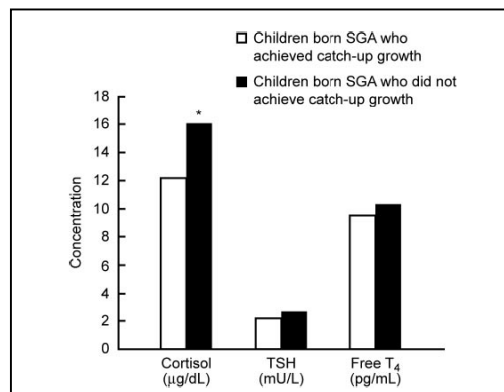


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de cortisol, TSH y T4 libre en un estudio caso-control de 20 niños nacidos PEG que lograron “catch up” comparados con otros 20 pacientes PEG que no lo lograron (Datos de Cianfarani et al 2006)

**1e.2 Recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador**

Aproximadamente el 10% de los niños nacidos PEG tendrán una talla inferior a -2 DE a los 2 años de vida. El mecanismo de porqué no presentan el crecimiento recuperador no está bien aclarado. Se postulan como causas: una disminución irreversible del número de células, una inadecuada ingesta de calorías durante los primeros años de vida o una alteración en la secreción de GH. Clásicamente, no presentan un déficit claro de secreción de GH, pues los test de secreción de GH arrojan valores normales. Se piensa que podrían presentar alteraciones

sutiles en el patrón de secreción de GH, como los observados en los pacientes adultos con enfermedades graves (Carrascosa A 2013).

## **1f. REPERCUSIONES DEL PEG/RCIU EN LA INFANCIA Y LA EDAD ADULTA**

### **1f.1 Enfermedades en la edad adulta relacionadas con el RCIU**

Nacer PEG comporta un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad, tanto en el período neonatal como en la infancia y la etapa adulta.

En el período neonatal estos pacientes presentan más complicaciones respiratorias, hipotensión, hipoglucemia, enterocolitis necrotizante y riesgo de muerte neonatal. Consecuentemente los niños nacidos PEG son más propensos a un peor desarrollo neurológico, retraso cognitivo y pobre rendimiento académico (Low JA 1992, Taylor DJ 1989, Paz I 1995, Oyen N 1995).

Los adolescentes y adultos nacidos PEG tienen más riesgo de desarrollar más morbilidades, tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2, fallo renal y alteraciones en la fertilidad (Ibáñez L 2002, Osmond C 1993, Barker DJ 1991, Hales CN 1991, Hinchliffe SA 1992).

Además, los pacientes PEG que no logran el “catch up” mantienen una talla baja y tienen más riesgo de morbilidades y peor desarrollo psicosocial que los PEG con crecimiento recuperador (Léger J 1997, Valdez R 1994, Larroque B 2001, Leon DA 1998).

Después de la publicación de 1989 en la que Barker lanzó la hipótesis de la existencia de una posible relación entre el tamaño al nacimiento y la enfermedad isquémica cardíaca en la vida adulta, muchos investigadores han tratado de encontrar la relación entre el crecimiento fetal y las enfermedades del adulto. Se investiga sobre la existencia de una programación temprana, durante el período fetal. Esta programación se ha asociado con un crecimiento fetal retardado y el hecho de nacer PEG más que con ser prematuro o no.

Entre las enfermedades o alteraciones asociadas al bajo peso al nacer destacan principalmente:

- **Resistencia insulínica** (Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Ibáñez L 1998, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012)
- **Dislipemia** (Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Ibáñez L 2001, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012)
- **Obesidad** (Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012)
- **Incremento de los depósitos de grasa de distribución central predominantemente visceral** (Saenger P 2007, Ibáñez L 2001)

- **Enfermedad hipertensiva o hipertensión arterial (HTA)** (Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Ojeda NB 2008, Luo ZC 2010, Barker DJ 1993, Chernausek SD 2012, Huxley RR 2000)
- **Síndrome metabólico (HTA, resistencia a la insulina, obesidad y dislipemia)** (Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Luo ZC 2010, Chatelain P 2000, Sauer PJ 2007, Hales CN 2001, Longo S 2012, Chernausek SD 2012)
- **Diabetes tipo 2** (Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Luo ZC 2010, Hales CN 2001, Longo S 2012, Chernausek SD 2012, Barker DJ 1993, Whincup PH 2008)
- **Cardiopatía isquémica y enfermedad coronaria** (Kaijser M 2008, Barker DJ 1993, Barker DJ 2007, Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Ojeda NB 2008, Saenger P 2007, Longo S 2012, Huxley R 2007)
- Otras:
  - o Alteraciones renales (Saenger P 2007, Hallan S 2008, Ojeda NB 2008, Nesterenko 2009)
  - o Alteraciones gonadales y reproductivas (disfunción ovulatoria, adrenarquia exagerada o prematura, pubarquia precoz, hiperandrogenismo ovárico, tamaño uterino y ovárico reducido, subfertilidad, hipospadias, criptorquidia y cáncer testicular) (Ibañez L 1999, Ibañez L Clin Endoc 2003, Ibañez L Hum Reprod 2003, Ibañez L 2001, Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Longo S 2012, Chernausek SD 2012)
  - o Alteraciones pulmonares de tipo obstructivo (Saenger P 2007, Nesterenko 2009)
  - o Alteraciones inmunológicas (Nesterenko 2009)
  - o Osteoporosis (Saenger P 2007)
  - o Alteraciones hepáticas (Saenger P 2007)
  - o Alteraciones sensoriales visuales y auditivas (Saenger P 2007)
  - o Alteraciones neurológicas y psiquiátricas (Saenger P 2007, Longo S 2012, Kanaka-Gantenbein C 2003)

Cabe destacar que la mayoría de estudios engloban a todos los pacientes con bajo peso al nacimiento, sin distinguir los PEG de los RCIU de causa placentaria. La mayoría se trata de estudios epidemiológicos y retrospectivos (Luo ZC 2010, Ojeda NB 2008, Saenger P 2007).

### **1.f.2 Programación fetal**

En el RCIU se ha observado una afectación en la interrelación entre los sistemas endocrinos, metabólicos y mecanismos de homeostasis cardiovascular. Según la hipótesis de Barker y Hales, la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un período de tiempo crítico puede ocasionar una reprogramación endocrino-metabólico por parte del feto que le permite

compensar el ambiente hostil dentro del útero (*Barker DJ 1989, Barker DJ 2007, Barker DJ 1993, Hales CN 2001*). Esta reprogramación que le permite al feto sobrevivir al período fetal puede acarrear consecuencias negativas postnatales, tanto en la época neonatal como en la infancia y la adolescencia, y que incluyen entre otras, un crecimiento deficitario con riesgo de alcanzar una talla baja con relación a sus expectativas genéticas, mayor depósito de grasa visceral y desarrollo de un estado pro-inflamatorio que incrementa el riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (*Hales CN 2001, Luo ZC 2010, Chernausek SD 2012*).

Parece ser que también el período neonatal inmediato es crítico. Se ha observado que la secuencia de bajo peso al nacer seguido de una ganancia de peso rápido durante el período postnatal temprano se asocia a un incremento del riesgo de sufrir las patologías antes descritas. Esto es importante porque el período crítico para el desarrollo de enfermedades en la edad adulta incluye, además del período fetal, el postnatal inmediato, debiendo entonces de hablar de “*developmental programming*” más que de “*fetal programming*” metabólico (*Ibáñez L Clin Endoc 2003, Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Chernausek SD 2012*).

Los mecanismos responsables de este “*programming*” fetal o postnatal temprano de algunas enfermedades en la edad adulta aún se conocen poco. Pero hay diferentes estudios en la literatura que proponen teorías fisiopatológicas, las principales son las siguientes:

a) **Fenotipo ahorrador** (*Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Hales CN 2001, Mathew V 2012*)

Teoría propuesta por Barker y Hales en los años 90 para explicar el origen fetal de la resistencia insulínica, síndrome metabólico y problemas relacionados. Se sugiere que el feto se adapta a un ambiente intrauterino hostil mediante la redistribución de los nutrientes hacia órganos esenciales como el cerebro, a expensas de otros órganos como el páncreas, inhibiendo así el crecimiento fetal global. Esta falta de nutrientes a nivel pancreático podría ocasionar cambios en la sensibilidad de la insulina y una reducción de la masa de células beta que, aunque sería adecuada para mantener la homeostasis de la glucosa a corto plazo, predispondría a largo plazo, cuando hubiere un exceso de nutrientes, a padecer diabetes tipo 2. Esta teoría es apoyada por diversos estudios epidemiológicos y algunos han descrito cambios en humanos como resultado de una malnutrición fetal y/o postnatal precoz: adaptaciones a nivel hepático (enzimas, lipoproteínas, factores de coagulación), adaptaciones anatómicas que afectan el uso periférico de glucosa y metabolismo renal y adaptaciones endocrinológicas que afectan al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la señalización de la insulina y los niveles de leptina. Todos estos cambios podrían contribuir conjuntamente al desarrollo del síndrome metabólico y alteraciones relacionadas. No se disponen de estudios randomizados en humanos.

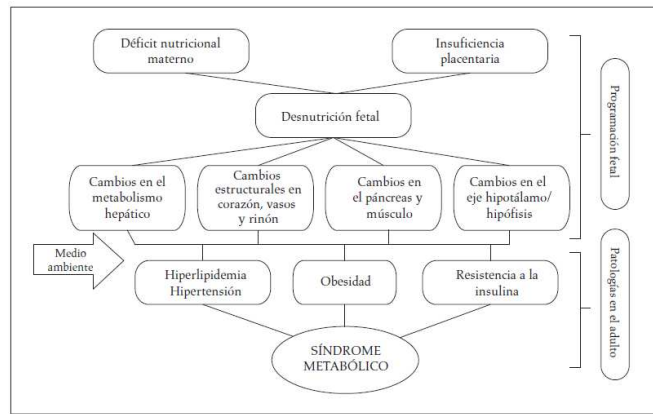


Figura 3 . Hipótesis de Barker. Datos de García R 2012

b) **Genotipo ahorrador** (Saenger P 2007)

Teoría propuesta por Neels en 1960, sugiere la existencia de genes que promueven la supervivencia y crecimiento del feto en un ambiente desfavorable y que a su vez promueven la resistencia insulínica en un ambiente postnatal nutricionalmente favorable. Se ha observado en humanos una asociación entre la variante de clase III del gen de insulina *INS VNTR* y bajo peso al nacer, pero parece más probable la implicación de múltiples genes.

c) **Alteración del tejido adiposo y resistencia insulínica** (Saenger P 2007, Mathew V 2012, Körner A 2007, Briana DD 2009)

Los recién nacidos con bajo peso al nacer presentan menos tejido adiposo que los nacidos con peso adecuado. Parece ser que esto se invierte en la edad adulta y que el tejido adiposo en los PEG funciona de manera anómala. Se ha observado que los recién nacidos RCIU presentan niveles inferiores de leptina en la época neonatal pero que estos niveles aumentan progresivamente en la infancia y la edad adulta, incluso los niveles son superiores que en los controles, indicando una cierta resistencia en la infancia y edad adulta que promovería el apetito y el crecimiento recuperador. Se han estudiado los niveles de adiponectina sin resultados concluyentes y se está estudiando el papel de otras adipocitoquinas como: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleuquina 6 (IL-6), la resistina, la apelina y la visfatina. Es así, que se ha sugerido que la función del tejido adiposo se encuentra alterada o “reprogramada” tras un período de restricción de crecimiento intrauterino, ya que esta alteración podría contribuir de forma crítica en las complicaciones metabólicas posteriores asociadas al RCIU y/o bajo peso al nacer.

d) **Crecimiento recuperador postnatal acelerado** (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Nesterenko 2009)

Teoría según la cual se ha asociado la rápida recuperación del crecimiento postnatal con el desarrollo de resistencia insulínica y alteraciones relacionadas como el síndrome metabólico. El mayor acúmulo de tejido graso que de tejido magro y con disposición de predominio abdominal-visceral, que tiene lugar durante el crecimiento recuperador debido a la exposición de nutrientes abundantes tras una situación de carencia, podría

contribuir al desarrollo de estas alteraciones. También el rápido aumento postnatal de los niveles de insulina e IGF-1 que experimentan estos recién nacidos PEG podría dar lugar a una reprogramación metabólica con desarrollo de insulinoresistencia de los tejidos (acostumbrados a niveles deficitarios) como mecanismo defensivo contra la hipoglucemia. Hay algunos estudios en humanos y animales que apoyan esta teoría.

e) **Reprogramación de ejes hormonales: eje GH-IGF-1 y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA)** (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Phillips DI 2007)

- Reprogramación del eje GH-IGF-1: IGF-1 e IGF-2 son factores clave para el correcto crecimiento y desarrollo fetal. En los recién nacidos PEG se ha descrito un patrón de insensibilidad a la GH y resistencia insulínica, consistente en niveles altos de GH y bajos de IGF-1 e IGF-1R en sangre de cordón que tras el nacimiento se normalizan en los PEG con crecimiento recuperador. También se han descrito valores más bajos de IGF-1 en edades más tardías en niños PEG en comparación con los niños nacidos con un peso adecuado, independientemente de si han realizado crecimiento recuperador o no. En adultos se han relacionado niveles bajos de IGF-1 con aumento del riesgo de cardiopatía isquémica.
- Reprogramación glucocorticoidea o del eje HHA: la malnutrición fetal en la restricción del crecimiento intrauterino puede asociarse a una sobreexposición a glucocorticoides, y esta sobreexposición podría producir una reprogramación a nivel de los sistemas cardiovascular, endocrinológico y metabólico. Normalmente los glucocorticoides maternos son más elevados que los fetales, debido a la barrera placentaria que mediante la enzima placentaria 11-beta-HSD2 cataliza los glucocorticoides endógenos maternos a formas inactivas. Sin embargo, los glucocorticoides sintéticos (dexametasona, betametasona) comúnmente administrados a gestantes con riesgo de parto prematuro, no pueden ser inactivados por esta enzima placentaria. Así, ya sea debido a los glucocorticoides exógenos o a la alteración de la barrera placentaria por insuficiencia placentaria, en los RCIU podría tener lugar una disfunción del eje HHA que podría relacionarse en el adulto con hipertensión e insulinoresistencia. Se dispone de evidencia en animales que respalda esta teoría, no es el caso en humanos, donde la evidencia es aún en día escasa.

f) **Cambios epigenéticos** (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Zambrano E 2009, Migicovsky Z 2011, Chernausk SD 2012, Mathew V 2012, Sebert S 2011, Fu Q 2009)

Los cambios epigenéticos son modificaciones del DNA que no alteran la secuencia del DNA en sí, sino su accesibilidad para la maquinaria de transcripción, es decir, que afectan a la expresión génica. Los mecanismos epigenéticos regulan procesos fisiológicos importantes como la diferenciación celular a partir de células progenitoras y el desarrollo tanto intrauterino como a lo largo de toda la vida del individuo. Ejemplos de modificaciones epigenéticas son la metilación del DNA y acetilación/metilación de histonas. Se ha demostrado que la exposición a

determinados cambios en el entorno en períodos críticos puede alterar de manera persistente el patrón normal de metilación del DNA y ocasionar efectos biológicos adversos, incluso enfermedades como el cáncer. Estos cambios pueden ser permanentes o transitorios, y se pueden transmitir de generación en generación. En estudios experimentales en animales se ha demostrado la transmisión de una generación a la siguiente de un fenotipo “reprogramado” en lo que se refiere a peso de nacimiento, disfunción metabólica, presión arterial y disfunción vascular. No se disponen de estudios en humanos que relacionen eventos adversos perinatales potencialmente reprogramadores con cambios epigenéticos del desarrollo y el riesgo posterior de síndrome metabólico y trastornos asociados a la edad adulta.

- g) **Estrés oxidativo** (*Roberts JM 2001, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Ojeda NB 2008, Sebert S 2011, Nesterenko 2009, Llurba E 2004, Llurba E 2005*)

Debido a que muchas de las causas y/o condiciones relacionadas con la restricción del crecimiento intrauterino se han asociado al estrés oxidativo, éste podría ser el nexo común entre la restricción del crecimiento intrauterino y el riesgo elevado de síndrome metabólico y alteraciones relacionadas en la edad adulta. La reprogramación por estrés oxidativo podría actuar directamente mediante modulación de la expresión génica (epigenética) o indirectamente mediante los efectos de determinadas moléculas oxidadas (por ejemplo, causando apoptosis celular en algunos órganos). Hay suficiente evidencia experimental para demostrar que tanto el eje de funcionamiento de la insulina como los sistemas de regulación de la presión arterial pueden ser dianas de la reprogramación mediada por estrés oxidativo en el período prenatal o postnatal temprano. Esta hipótesis requiere la validación con datos epidemiológicos que relacionen biomarcadores de estrés oxidativo perinatal con el síndrome metabólico del adulto.

- h) **Hipoxia prenatal** (*Luo ZC 2010*)

La hipoxia crónica puede ser debida a una disminución del flujo útero-placentario y ésta puede condicionar una restricción del crecimiento intrauterino de forma independiente a la malnutrición. La hipoxia crónica se ha relacionado con aumento de la susceptibilidad a la lesión cardíaca por isquemia-reperusión en la vida adulta. Se disponen de datos experimentales que demuestran alteraciones de la función y estructura cardíacas secundarias a la hipoxia crónica, pero faltan estudios epidemiológicos que valoren si se trata de efectos transitorios o permanentes.

- i) **Número de células madre reducidas** (*Luo ZC 2010*)

Esta teoría sugiere que el RCIU tiene menor número de células madre en los tejidos, con el consecuente agotamiento de la función de algunos órganos ante aumentos importantes de las demandas. La capacidad de división de las células madre para autorenovarse o autorepararse tras la organogénesis queda limitada, aunque quedan algunas células madre en diferentes tejidos del organismo en la vida postnatal. Se ha observado que algunos pacientes diabéticos presentan un menor número de células beta pancreáticas antes de la enfermedad. Se disponen datos en animales que avalan

esta teoría, pero no en humanos que relacionen el número de células madre con el “programming” del síndrome metabólico en el adulto.

j) **Otras teorías o mecanismos estudiados** (Nesterenko 2010, Crispi F 2010)

Alteración del sistema inmunológico con cambios en la colonización de la flora intestinal, disminución del número de nefronas, alteraciones de la leptina, alteraciones mitocondriales, lesión cardiovascular primaria, etc.

Es poco probable que sólo una de estas teorías explique el fenómeno de reprogramación fetal; éste podría venir determinado por la interrelación de todas o algunas de ellas (Luo ZC 2010, Nesterenko 2009). En la siguiente figura se puede observar las diferentes interrelaciones que se podrían establecer entre las diferentes hipótesis (Luo ZC 2010).

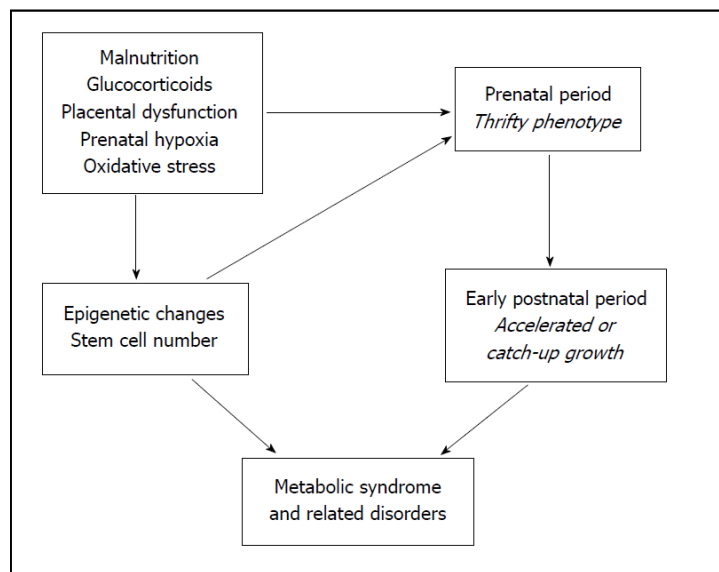


Figura 4 . Potenciales vínculos entre las diferentes hipótesis que interpretan los mecanismos del “developmental programming” y lo relacionan con el síndrome metabólico en el adulto (Datos de Luo ZC 2010)

Otro problema es que la mayoría de estas hipótesis se basan en estudios experimentales en animales, siendo difícil la extrapolación al ser humano. La gestación en el ser humano es mucho más compleja que en la mayoría de mamíferos.

Hay algunos estudios que han analizado la reversibilidad de la programación metabólica tanto a nivel postnatal inmediato como a nivel prenatal. Por ejemplo, Vickers et al. han observado que la administración de leptina en el período neonatal inmediato a ratas que han sufrido malnutrición intraútero revierte el fenotipo metabólico de resistencia a la insulina y obesidad que hubieran presentado al ser alimentadas con una dieta rica en grasas postnatalmente (Saenger P 2007). En la línea del estrés oxidativo, Chappell et al. observaron que la administración de antioxidantes (vitamina C y E) a mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia en etapas tempranas de la gestación (16-22 semanas de gestación) disminuye el estrés oxidativo, la activación endotelial y la frecuencia de preeclampsia. (Roberts JM 2001, Chappell LC 1999, Ojeda NB 2008).



## **1g. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR**

La talla baja es una de las consecuencias más frecuentes de los recién nacidos pequeños para edad gestacional. Aproximadamente el 10% de los PEG van a mantener una talla inferior a -2 DE durante la infancia y la edad adulta. El mecanismo de porqué no presentan el crecimiento recuperador no está bien establecido. Se postulan como causas: una disminución irreversible del número de células, una insuficiente ingesta de calorías durante los primeros años de vida o un trastorno en la regulación de la secreción de GH. Clásicamente, no presentan deficiencia de secreción de GH ya que la respuesta secretoria de GH a los test de secreción es normal. Se especula con la posibilidad de que los pacientes PEG presenten alteraciones sutiles en el patrón de secreción de la GH, de forma similar a la que se observa en los pacientes adultos con enfermedades graves (*Carrascosa A 2013*).

### **1g.1 Estudios de base observacional que analizan la evolución espontánea del crecimiento de los pacientes PEG**

Uno de los estudios con mayor número de pacientes fue el de Léger (*Léger Pediatr Res 1998*). El objetivo de este estudio fue identificar los factores predictivos de la talla final alcanzada por pacientes PEG. Estos autores pusieron de relieve que a la edad de 20-21 años, en el 13.6% de los sujetos con una talla inferior a -2 DE se recogía el antecedente de haber nacido PEG (n=213), mientras que tan solo el 1,8% de los sujetos con peso y longitud adecuada a la edad gestacional tenían una talla inferior a -2 DE (n=272). Para los sujetos PEG y de acuerdo con un modelo de regresión lineal múltiple, el 31% de la variabilidad de la talla final y el 58% de la variabilidad de la ganancia individual de la talla podría explicarse por la talla parental y la longitud al nacimiento. No fueron variables predictoras el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer, la existencia de factores de riesgo durante el curso de la gestación como la hipertensión arterial, el tabaquismo o un historial de PEG en la descendencia. A pesar de haberse documentado un aumento significativo del índice de masa corporal antes y después de la pubertad en los sujetos PEG, la pubertad parece no tener influencia sobre el resultado del crecimiento.

Los primeros estudios efectuados en nuestro país dirigidos a analizar el crecimiento espontáneo de los pacientes PEG sin crecimiento recuperador durante la etapa prepuberal y puberal fueron llevados a cabo por el Grupo Colaborativo Español y mostraron resultados similares a los estudios internacionales (*Vicens-Calvet 2002, Carrascosa 2006*).

El primero de ellos (*Vicens-Calvet J Pediatr Endocrinol Metab 2002*) es un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, y en el que de un grupo inicial de 553 pacientes PEG sin crecimiento recuperador, se analizó con carácter longitudinal el crecimiento puberal de 15 niños y 16 niñas. Ninguno de un grupo inicial de 553 pacientes PEG, de los que se realizó el seguimiento en pubertad de 15 niños y 16 niñas sin crecimiento recuperador. Ninguno recibió tratamiento con GH. Se observó que estos pacientes presentaban un brote puberal más tardío que la población general, partiendo de -2.2 DE de talla (niños) y de -1.9 DE de talla (niñas). El pico de velocidad de crecimiento fue de igual intensidad que la población general. La ganancia de talla durante la pubertad fue inferior a la de la población general pero los resultados no fueron estadísticamente significativos al compararlos con los datos de Tanner y

Whitehouse y las gráficas de crecimiento españolas de Hernandez y Sobradillo. La talla adulta de estos pacientes fue inferior a la de la población general ( $161.9 \pm 3.9$  para los niños y  $147 \pm 2.6$  para las niñas). Las conclusiones de este estudio fueron que **aunque el crecimiento puberal fue inferior en estos niños, la pubertad probablemente no modifica su talla final.**

El siguiente estudio (*Carrascosa Pediatr Endocrinol Rev 2006*) evaluó el crecimiento postnatal de una cohorte de 486 niños españoles, 241 niñas y 245 niños sin crecimiento recuperador entre los 2 y los 8 años de edad. Ninguno recibió tratamiento con GH. La talla media a los 2 años era de  $-5.56$  a  $-3.12$  DE y se mantenía entre  $-5.25$  y  $-2.42$  DE hasta talla adulta. La talla adulta alcanzada fue de  $-2.83$  DE ( $n=50$  niñas) y  $-2.74$  DE ( $n=42$  niños). La diferencia con la talla media parental fue de  $-1.45 \pm 0.5$  en el caso de las niñas ( $n=150$ ) y  $-1.60 \pm 0.6$  en el de los niños ( $n=185$ ). Las conclusiones fueron que los pacientes PEG **tienen talla inferior a los recién nacidos con peso adecuado ya desde los 2 años de vida y que esta diferencia se mantiene hasta alcanzar la talla adulta, siendo la talla media inferior a 1 DE con relación a la talla media parental.**

Estos estudios, entre otros, fueron los que impulsaron a la comunidad científica a promover el tratamiento con GH en los pacientes PEG sin crecimiento recuperador.

El 26 de junio de 2003, la *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA), basada en datos de ensayos previos y en la información proporcionada de la *Food and Drug Administration* (FDA) que ya tenía esta indicación desde julio de 2001, aprobó la posibilidad de tratar con GH a los niños PEG que no habían hecho un crecimiento recuperador postnatal. En España fue aceptado poco tiempo después por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) pudiendo tratarse estos pacientes desde 2004 en las diferentes Comunidades Autónomas.

### **1g.2 Indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional sin crecimiento recuperador**

La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento se ha establecido para los pacientes nacidos pequeños para edad gestacional que a los 4 años de edad no han realizado crecimiento recuperador. Como en todo paciente con talla baja, se deben haber descartado otras causas que pudieran justificar el retraso de crecimiento (medicaciones que inhiban el crecimiento, enfermedades crónicas, hipotiroidismo, síndromes genéticos que cursen con talla baja...). Un síndrome genético que se podría beneficiar del tratamiento con GH es el Síndrome de Silver-Russell, donde parece que la respuesta a la GH se podría asemejar a la que presentan los recién nacidos PEG a dicho tratamiento (*Albanese A 1997, Toumba M 2006*), aunque actualmente no existe aprobación para tratar los pacientes diagnosticados de Síndrome de Silver-Russell con GH.

La EMEA establece las siguientes **recomendaciones para iniciar tratamiento con GH en pacientes PEG:**

- longitud y/o peso – 2 DE al nacimiento
- iniciar el tratamiento después de los 4 años, cuando la recuperación espontánea del crecimiento es muy poco probable
- talla a los 4 años -2.5 DE
- la dosis recomendada por la Unión Europea es de 0.035 mg/kg/día
- el tratamiento debe prolongarse por lo general hasta talla adulta
- no está indicado en los PEG con alteraciones genéticas o sindrómicos, aunque está en discusión los niños afectados de Síndrome de Silver-Russell. Se recomienda no iniciar el tratamiento en los niños próximos a la pubertad
- una buena respuesta durante el primer año se produce si la VC es  $\geq$  a +0.5 DE
- el mayor incremento de talla se produce en los 2 primeros años de tratamiento
- parece que al menos mejorarán la talla entre 1.3 a 1.9 DE
- La GH se suspenderá después del primer año si la DE de la VC es < de +1 DE
- También si la VC es <2 cm/año o si la edad ósea (EO) es > 14 años en las niñas o de 15 años en los varones.

### **1g.3 Objetivos del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional:**

- Inducir un rápido “*catch-up*” de crecimiento que intente colocar a estos pacientes dentro de la zona de normalidad para mejorar su talla final
- Mantener la tasa normal de crecimiento hasta que se alcance su talla adulta normal
- Posibilidad de mejorar sus problemas psicológicos

Cualquier PEG que a los 2 o 3 años no haya alcanzado una talla normal debería ser remitido a la consulta de Endocrinología Pediátrica.

### **1g.4 Monitorización del tratamiento con hormona de crecimiento**

Antes de iniciar tratamiento con GH debería realizarse una antropometría completa, edad ósea, niveles plasmáticos de IGF-1, IGFBP3, glucemia, insulinemia, lipidograma y tensión arterial.

## **1g.5 Otros efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

Mejoran su apetito y aumentan el tamaño de las manos, pies y pelvis.

Composición corporal: El tratamiento disminuye la grasa subcutánea sin afectarse la grasa abdominal, medida ésta mediante resonancia magnética (Ibáñez L, *J Clin Endocrinol Metab* 2010). La masa muscular aumenta significativamente (Martin DD, *Horm Res* 2009) y se normaliza la densidad mineral ósea.

Riesgo cardiovascular: Después de suspender el tratamiento, la sensibilidad a la insulina, el índice de disposición de glucosa, la glucemia y la insulina, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y los niveles de IGF-I y IGFBP-3 son equivalentes a los adultos que fueron tratados con GH versus los adultos jóvenes no tratados. El colesterol sérico y la presión arterial sistólica y diastólica son menores en los tratados (Audi A *J Clin Endocrinol Metab*, van Bannink EM *J Clin Endocrinol Metab* 2007)

Adipoquinas y tratamiento con GH en los niños PEG: Aumenta la follistatina (recientemente descrita y que influye sobre la adipogénesis) y disminuyen la leptina y la adiponectina de alto peso molecular (Ibáñez L, *J Clin Endocrinol Metab* 2010) .

Pubertad, funciones gonadal y reproductiva: En ningún caso se ha observado mayor incidencia de pubertad precoz o de adelantos puberales (Lem AJ, *Hum Reprod* 2011).

También se ha relacionado el tratamiento con GH con la calidad de vida (Puga B, *Pediatr Endocrinol Rev* 2009).

## **1g.6 Evaluación de la respuesta secretoria de la GH a los test de estímulo en los pacientes PEG**

En el estudio de 184 pacientes tratados con GH desde etapa prepuberal y seguidos hasta talla adulta realizado por Carrascosa et al. (Carrascosa *Horm Res Pediatr* 2013), cuando en estos pacientes se evaluó la secreción de GH en respuesta a dos estímulos secretores se observaron tres tipos de respuesta: a) respuesta insuficiente en ambos estímulos; b) respuesta suficiente en un estímulo y deficiente en el otro: respuesta disociada; y c) respuesta considerada normal pero no exagerada en ambos estímulos y que no entran en la categoría del déficit primario de IGF-1. Estos tipos de respuesta han llevado a que, durante muchos años, los clínicos hayan considerado como una categoría diferente de las otras dos a los pacientes con respuestas insuficientes de GH, catalogándolos como déficits idiopáticos y aislados de GH. Sin embargo, la evidencia acumulada ya desde hace muchos años y más recientemente confirmada en relación a la variabilidad en la respuesta de la GH a sus estímulos secretores, la aleatoriedad en la definición de los valores de corte entre una respuesta adecuada y no adecuada y la variabilidad en la cuantificación de la GH plasmática en función del método de laboratorio utilizado, nos han llevado a cuestionar la utilidad clínica de los estímulos secretores de GH para realizar esta clasificación y a considerarlos, en muchos casos, como un factor de confusión, máxime cuando se ha demostrado que la ganancia acumulada de talla durante el tratamiento con GH desde la prepubertad a la talla adulta es similar en estas tres condiciones. (Rosenfeld RG 1995, *GH Research Society JCEM* 2000, Gandrud LM 2004, Hilczer 2006, Yeste D 2007, Van Vught 2009,

*Carrascosa A An Pediatr 2011, Carrascosa A Horm Res Pediatr 211, Audí L 2013, Carrascosa A Horm Res Pediatr 2013, Carrascosa A Rev Esp Pediatr 2013).*

Si ya existe controversia en cuanto a la realización de **test de secreción de GH** para definir un déficit de GH en los pacientes con talla baja (*Sas T 1999, Carrascosa Horm Res Pediatr 2013*), en los pacientes PEG ya hace tiempo que se postula que los test servirían más para predecir la eficacia del tratamiento que para dilucidar un posible déficit de GH. Así y todo, los test estándar de estimulación de GH (por ejemplo, arginina, insulina, hipoglucemia inducida) no predicen la respuesta al tratamiento con GH en la mayoría de los pacientes que presentan talla baja y son nacidos PEG, a dosis de GH aceptada como eficaz (*de Zegher F 1998, Boguszewski M 1998, Azcona C 1998, de Zegher F 2000*).

La secreción de GH suele ser normal, con valores basales elevados y en los test de secreción integrada muestran picos secretorios de alta frecuencia y escasa amplitud. Asimismo, las pruebas de secreción muestran picos normales, aunque el 25% de estos pacientes presentan picos insuficientes frente a determinados estímulos.

Los argumentos a favor de seguir realizando test de secreción de GH en pacientes PEG se basan en datos publicados en estudios que muestran test de secreción con niveles bajos de GH (*de Waal WJ 1994*) y disminución de los valores plasmáticos de IGF-1 circulante (*de Zegher F 1998*). Dichos estudios postulan que la falta de crecimiento recuperador podría deberse a esta falta de secreción de GH. Pero la deficiencia de GH no puede ser atribuida a todos los pacientes que presentan talla baja, pues los pacientes con déficit congénito grave de GH no suelen ser PEG. Así, la realización de test de estimulación de GH en los pacientes PEG no está justificada con las publicaciones actuales. Se recomienda realizarlos sólo cuando hay sospecha clínica o bioquímica de déficit clásico de GH. Sí que es necesario y recomendable realizar mediciones basales de IGF-1 y IGFBP3 antes de iniciar tratamiento con GH, para poder valorar la eficacia terapéutica (*Saenger P 2007*).

### **1g.7 Experiencia clínica del tratamiento con hormona de crecimiento en los recién nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

El objetivo inicial del tratamiento con GH es acelerar la velocidad de crecimiento de los recién nacidos PEG para inducir el “catch up” de crecimiento que intente colocar estos niños dentro de las curvas de normalidad de la población general y mantener una velocidad de crecimiento correcta hasta alcanzar la talla adulta.

Diferentes estudios han demostrado que existe mejor respuesta al tratamiento con GH cuanto antes se inicie dicho tratamiento, con lo cual, la edad de inicio del tratamiento parece ser el factor determinante para una buena respuesta al tratamiento (*Sas T 1999, Albertsson-Wikland K 1989, Boguszewski M 1998*).

En los pacientes PEG no tratados con GH parece que las variables predictivas de la talla final son la talla al nacimiento y la talla media parental (*Léger J 1998*).

En los recién nacidos PEG tratados con GH y seguidos hasta talla adulta, se observa que la talla final mejora con dicho tratamiento y estos pacientes consiguen su talla diana (*Ranke MB 1996*).

Ranke et al. analizaron los datos de 613 niños nacidos PEG tratados con GH, introducidos en la base de datos internacional de Pfizer, Kabi International Growth Study (KIGS). Desarrollaron unos modelos predictivos que permiten individualizar el tratamiento con GH en estos pacientes PEG. En su modelo, el 52% de la variabilidad de la respuesta de crecimiento en el primer año de tratamiento con GH se podría explicar fácilmente. La dosis de GH fue el más importante predictor, que representa el 35% de la variabilidad en la respuesta. Otros predictores durante el primer año fueron, en orden de importancia, edad en el inicio del tratamiento con GH, el peso al comienzo del tratamiento y la talla media parental. Un modelo para la respuesta en el segundo año mostró que la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH es el más importante predictor del crecimiento posterior. Estos datos sugieren que la talla final puede ser determinada por la respuesta inicial al tratamiento con GH, que es dosis-dependiente (Ranke MB 2003).

Hay otros estudios que avalan la efectividad del tratamiento con GH en los niños PEG. En estos también se observa un mayor incremento de la velocidad de crecimiento durante los dos primeros años de tratamiento con GH, y este incremento es directamente proporcional a la dosis usada (Fjellestad-Paulsen A 1998, Czernichow P 1997, de Zegher F 2005). Sin embargo, otros estudios hasta talla adulta sugieren que no existen diferencias en la talla final en las distintas dosis usadas (Van Pareren 2003, Carrascosa 2006).

Referencia	N	Edad inicio GH (años)	Dosis GH (mcg/kg/día)	Talla inicio GH (DE)	Talla inicio pubertad (DE)	Talla adulta (DE)
Van Pareren Clin Endocrinol Metab 2003	54	8.1	33 67	-3.0		-1.1 -0.9 (no dif est)
Hokken-Koelega Horm Res 2003	165 75. dose response 90. GH trial	7.3 6.0	A1. 33 A2. 67 B1. 33 B2. controles	-3.0		A1. -1.2 A2. -0.8
Dahlgren Pediat Res 2005	77 GH >2y pub: 36 GH <2y pub: 41	A. 8.9 B. 12.3	33	-3.1 -2.5	-1.1 -1.6	-1.2 -1.6
Carrascosa Horm Res Paediatr 2013	49	8.5 niños 6.4 niñas	33	-3.3	-1.7	-1.7
Renes Clin Endocrinol (Oxf) 2015	170	7.1	33	-3,1		-1.8 niños -1.9 niñas
Tanaka Clin Pediatr Endocrinol 2015	61 (Talla adulta: 11)	A 5.2 B 5.4	A33/67 B67/67	A -3.14 B -3.09	-1.6 niños -1.6 niñas	-1.9 niños -1.7 niñas

Tabla 1. Resumen de estudios hasta talla final de pacientes PEG sin crecimiento recuperador tratados con GH

En el artículo de van Pareren et al. (van Pareren J Clin Endocrinol Metab 2003) se evalúa el efecto dosis-respuesta del tratamiento con GH a largo plazo en 54 pacientes nacidos PEG. El

estudio fue a doble ciego, aleatorizado de dosis-respuesta. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con 3 IU o su equivalente a 0.033 mg/kg/día (grupo A) o 6 UI o su equivalente 0.066 mg/kg/día (grupo B). La longitud media al nacimiento fue de  $-3.6 \pm 1.4$  DE, la edad al inicio del estudio fue de  $8.1 \pm 1.9$  años, y la talla al inicio del estudio  $-3.0 \pm 0.7$  DE. 17 de los 54 niños fueron parcialmente deficientes de GH (pico de GH 10-20 mU / L). Quince pacientes PEG sin deficiencia de GH y que no recibieron tratamiento con GH sirvieron como controles. El tratamiento con GH dio lugar a una talla adulta por encima de  $-2$  DE en 85% de los niños después de un período medio tratamiento con GH de  $7,8 \pm 1,7$  años. La media de talla adulta fue  $-1.1 \pm 0.7$  DE para el grupo A y  $-0.9 \pm 0.8$  para el grupo B. La ganancia media de talla fue  $1.8 \pm 0.7$  DE para el grupo A y  $2.1 \pm 0.8$  DE para el grupo B. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos A y B para talla adulta. El análisis de regresión múltiple indicó las siguientes variables predictivas para la talla adulta: talla media parental y la talla y una edad ósea retrasada al inicio del tratamiento con GH. La dosis de GH no tuvo ningún efecto significativo. **En conclusión, el tratamiento con GH en pacientes PEG sin crecimiento recuperador lleva a una normalización de la talla adulta, incluso con una dosis de GH de 0.033 mg/kg/día.**

En el artículo de Hoekken-Koelega et al. (*Hoekken-Koelega AC, van Pareren Y, Horm Res. 2003*) se evalúa el resultado de la talla final, cambios en la composición corporal y alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado de 165 pacientes PEG. Como ya es sabido, el bajo peso al nacer se ha asociado con una alteración de la sensibilidad a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Asimismo el tratamiento con GH aumenta los niveles de insulina en ayunas y postprandial. Debido a ambas premisas es razonable la preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales de la terapia con GH en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG). Para evaluar los efectos del tratamiento con GH sobre la composición corporal, metabolismo de los carbohidratos y la talla final se analizaron 165 pacientes PEG sin crecimiento recuperador y prepuberales. Se incluyeron en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de dosis-respuesta de la GH (n = 75) o en un ensayo controlado de GH (n = 90).

Los criterios de inclusión fueron: longitud al nacimiento en DE por debajo de  $-2$  DE, edad 3-8 años y tener una talla al inicio del estudio por debajo de  $-2$  DE.

La edad media de los niños fue de  $7.3 \pm 2.1$  años (GH ensayo de dosis-respuesta) y  $6.0 \pm 1.5$  años (ensayo controlado GH), la longitud al nacer fue  $-3.6$  DE y la talla al inicio fue  $-3.0 \pm 0.7$  DE. En el ensayo de GH de dosis-respuesta, los niños fueron asignados aleatoriamente a 1 mg de GH /m<sup>2</sup>/día (grupo A, n = 41) o 2 mg de GH /m<sup>2</sup>/día (grupo B, n = 38) (aproximadamente 0.033 o 0.067 mg / kg por día, respectivamente).

En el ensayo de GH controlada, los niños fueron asignados aleatoriamente a 1 mg de GH /m<sup>2</sup>/día (n = 60) o sirvieron como controles (n = 30).

Los sujetos fueron sometidos a pruebas de tolerancia oral a la glucosa y la medición del índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y diastólica y los lípidos séricos al inicio del estudio y después de 1 y 6 años de tratamiento con GH y a los 6 meses después de la interrupción de la GH. La composición corporal se midió mediante absorciometría dual de rayos X al inicio del estudio y de nuevo después de 3 años en el ensayo controlado GH.

La media de talla final en DE no fue significativamente diferente entre los dos grupos de dosis de GH:  $-1.2 \pm 0.7$  en el grupo A y  $-0.8 \pm 0.7$  en el grupo B. Al inicio del tratamiento con GH, el 8% de los niños ya tenían una curva de intolerancia a la glucosa. La presión arterial sistólica fue significativamente mayor en comparación con los controles sanos. El tratamiento con GH aumentó la glicemia en ayunas y los niveles de insulina, independientemente de la dosis de GH.

Después de 6 años, 4% de los niños presentaban intolerancia a la glucosa. Seis meses después de la interrupción de la GH, los niveles de glucosa se mantuvieron dentro de la normalidad, mientras que la glucosa en ayunas y los niveles de insulina volvieron a los niveles comparables a los de los controles sanos. Ninguno de los niños desarrolló diabetes. Durante los 6 años de tratamiento con GH tanto la presión arterial sistólica como la diastólica se redujeron significativamente y permanecieron así tras la interrupción del tratamiento con GH.

El tratamiento con 1 mg de GH/m<sup>2</sup>/día resultó en un aumento significativo en y la normalización del contenido mineral óseo y de la masa corporal magra en comparación con los controles no tratados. La masa grasa disminuyó durante el primer año de GH, pero volvió a valores comparables a los basales en los siguientes 2 años de tratamiento con GH.

Como conclusiones, **el tratamiento con GH en niños PEG conduce a una normalización de la talla durante la infancia y a una talla final normal en la mayoría de los niños, independientemente de la dosis de GH. Sólo los niños con talla muy baja o de mayor edad pueden necesitar una dosis de 2 mg de GH/m<sup>2</sup>/día. El tratamiento con GH a largo plazo no tiene efectos adversos sobre los niveles de glucosa y lípidos y tiene un efecto positivo sobre la presión arterial, incluso con dosis de GH de hasta 2 mg/m<sup>2</sup>/día. Sin embargo, como se ha comprobado en otros grupos de pacientes, la GH induce aumento de la glicemia en ayunas y niveles aumentados de insulina, lo que indica cierto nivel de resistencia a la insulina. Después de la interrupción del tratamiento los niveles de insulina vuelven a estar dentro de los márgenes de referencia. Los niños PEG sin crecimiento recuperador tienen una reducción en el contenido mineral óseo y la masa corporal magra en comparación con los controles sanos, lo que mejora significativamente con el tratamiento con GH a una dosis de 1mg/m<sup>2</sup>/día.**

El estudio observacional de Dahlgren et al. (*Dahlgren J Pediatr Res 2005*) evaluó el crecimiento a largo plazo de 77 pacientes PEG sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento. El tratamiento con GH (dosis diaria de 0.033 mg/kg) se inició antes de la pubertad y se mantuvo hasta alcanzar la talla adulta. Presentaron diferentes respuestas al test de secreción de GH. La talla media al inicio del tratamiento era inferior a -2 DE y la diferencia entre talla final proyectada y talla media parental de 1,3 DE (9 cm) para todo el grupo. En los niños tratados durante más de 2 años antes de la pubertad, la ganancia de talla final fue de 1,7 DE, mientras que los pacientes tratados menos de 2 años antes de pubertad, esta ganancia media fue de 0,9 DE. Se objetivó un crecimiento más rápido en los pacientes con menor edad, peso y talla al inicio del tratamiento. **La conclusión es que el tratamiento con GH mejora la talla final de estos pacientes PEG. La ganancia de talla alcanzada antes del inicio de la pubertad se mantiene hasta talla final. Cuanto menor edad, peso y talla tenga el paciente al**



**iniciar el tratamiento con GH, mejor será su respuesta. Por otra parte, la mayoría de estos individuos PEG tratados con GH alcanzan su talla genética.**

En uno de los últimos artículos publicados sobre este tema, Renes (*Renes JS Clin Endocrinol (Oxf).2015*), se comprueba de nuevo que el tratamiento con GH mejora la talla final de los pacientes PEG pero que esta ganancia de talla es muy variable. Su objetivo es evaluar la relación entre el “catch up” postnatal y el crecimiento durante la pubertad de 170 pacientes PEG sin crecimiento recuperador que reciben tratamiento con GH. La mediana de edad al inicio de la GH fue de 7.1 años y la talla media al inicio de -3 DE. La talla adulta fue -1.8 DE en varones y -1.9 DE en las niñas. Contrariamente a lo que se esperaba, la recuperación del crecimiento espontáneo se correlacionó negativamente con la ganancia total de la talla en DE durante el tratamiento con GH ( $P = 0.009$ ). Durante la pubertad, la talla en DE disminuyó (-0.4 DE en niños y -0.5 DE en niñas) y resultó en una ganancia de talla menor de lo que se esperaba. La ganancia de talla en pubertad fue de 25.5 cm en varones y 15.3 cm en niñas, significativamente menor en comparación con los recién nacidos con peso adecuado para su edad gestacional ( $P < 0.001$ ). Al inicio de la pubertad, la edad ósea para niños y niñas estaba moderadamente avanzada ( $p = 0.02$  y  $P < 0.001$ , respectivamente). La velocidad de crecimiento fue comparable a los niños con peso adecuado durante los dos primeros años de la pubertad, pero después sufrió una deceleración hasta llegar a talla final ( $P < 0.001$ ). **Las conclusiones del estudio son, que contrariamente a la hipótesis inicial, los pacientes PEG que presentan un mejor crecimiento recuperador postnatal tienen menor ganancia de talla durante el tratamiento con GH. La velocidad de crecimiento de estos pacientes se desacelera después de los dos primeros años de la pubertad, llegando a una talla final inferior a la que se espera.**

#### **1g.8 Factores que influyen en la variabilidad de la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes nacidos Pequeños para Edad Gestacional**

El grado de cumplimiento del tratamiento y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la GH exógena serían los dos factores principalmente implicados en la variabilidad de la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes PEG. Con similar grado de cumplimiento, la dosis de GH administrada puede influenciar la respuesta a corto término aunque no parece que tenga influencia sobre la ganancia obtenida a largo término, cuando estas dosis están dentro de los límites recomendados; sin embargo, se necesitan estudios apropiados para sostener o negar esta afirmación (*Carrascosa A 2010, Carrascosa A 2013, Carrascosa A 2008, Van Pareren 2003, Sas T 2010 8,10,19-21*).

La sensibilidad periférica a la acción de GH sería un factor muy determinante, sensibilidad que variaría durante los primeros años de vida, el desarrollo prepuberal y la pubertad, y que en la población con crecimiento normal se reflejaría a través de las diferencias observadas en la velocidad de crecimiento durante estos períodos de la vida. Además, esta sensibilidad podría jugar un papel relevante en la amplia distribución de los valores de la talla adulta en la población normal, aunque no se pueden descartar diferentes grados de secreción de GH junto a otros factores desconocidos.

El grado de cumplimiento del tratamiento es un factor difícil de controlar ya que, hasta muy recientemente, no hemos tenido dispositivos adecuados y en la mayoría de los trabajos que evalúan los resultados del tratamiento con GH este factor no se ha considerado adecuadamente. En general, durante los primeros años de tratamiento, el cumplimiento suele ser bueno o muy bueno. Posteriormente, y de forma particular durante el desarrollo puberal, suele empeorar, tal y como sugieren los datos del subgrupo de pacientes que habían tenido una respuesta adecuada durante el desarrollo prepuberal y empeoran drásticamente durante el desarrollo puberal, pasando de una ganancia acumulada de  $1.31 \pm 0.15$  DE al inicio del brote de crecimiento puberal a  $0.58 \pm 0.22$  DE en la edad adulta (*Carrascosa Horm Res Pediatr 2013*).

Considerando un grado de cumplimiento similar, es evidente que las diferencias en la sensibilidad periférica a la acción de la GH exógena ligadas a la edad de inicio del tratamiento van a jugar un papel determinante en la respuesta auxológica y, en este sentido, se han buscado marcadores auxológicos, hormonales, bioquímicos y génicos del propio paciente y de sus padres (talla media parental) así como diferencias en las dosis de GH administradas que pudieran predecir esta respuesta. A partir de los datos del estudio de farmacovigilancia KIGS, diversos trabajos liderados por Ranke han intentado definir cuales serían estos factores e incluso, más recientemente, predecir en función de ellos cual sería la respuesta teórica esperada para un determinado paciente y para una determinada patología, estando su utilidad clínica en fase de evaluación (*Ranke MB Horm Res Pediatr 2011, Wit JM Horm Res Pediatr 2013*).

Hay una gran variabilidad en la respuesta en el tratamiento con GH en los recién nacidos PEG, incluso ajustando las diferencias en la talla de los padres, la edad al inicio del tratamiento, y la duración del tratamiento (*de Zegher F 2006*). Los PEG con una talla media parental más alta, responden mejor al tratamiento con GH (*Chatelain P 1994, de Zegher F 1996, Rosilio M 2005*) Hay estudios que también sugieren que cuanto antes se empiece el tratamiento, más rápida será la respuesta a la GH (*Chatelain P 1994, de Zegher F 1996, Woods KA 2002*)

En un estudio de recién nacidos PEG seguidos hasta talla final, realizado en Suecia, Dahlgren et al. observan que los pacientes que iniciaron GH dos años antes del inicio de la pubertad ganaron a talla adulta  $+1.7$  DE, que corresponde a unos 12 cm de la talla predicha antes de iniciar el tratamiento con GH. En comparación, los pacientes que iniciaron el tratamiento más tarde ganaron a talla adulta  $+0.9$  DE, que corresponde a unos 6 cm (*Dahlgren J 2005*). Este estudio se ve respaldado por otros (*Van Pareren Y 2003, Carel JC 2003*)

En nuestro trabajo (*Carrascosa A Horm Res Pediatr 2013*) se analizaron datos de 184 pacientes (52 mujeres y 132 varones) que ya habían alcanzado su talla adulta y que habían iniciado el tratamiento en edad prepuberal. De acuerdo con el peso y longitud al nacer 135 fueron clasificados como adecuados para su edad gestacional y 49 como pequeños para su edad gestacional. Al iniciar el tratamiento con GH no observamos diferencias significativas en los parámetros auxológicos ni en los bioquímico- hormonales (IGF-1 entre ellos) entre los diversos grupos resultantes al clasificar los pacientes en función de su respuesta a los estímulos secretores de GH (deficitarios, respuestas disociadas, respuestas consideradas normales), ni tampoco en función de su auxología al nacimiento (adecuados o pequeños para su edad gestacional). Todos iniciaron el tratamiento con GH en edad prepuberal ( $6.8 \pm 1.3$  años en la

mujeres,  $8.2 \pm 1.8$  años en los varones) y fueron seguidos longitudinalmente desde al menos un año antes de iniciar el tratamiento con GH hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento con GH se suspendió cuando llegaron a talla adulta o casi adulta y duró  $7.7 \pm 1.6$  años, siendo la dosis  $31.8 \pm 3.5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Cuando analizamos la distribución de los pacientes en función de la ganancia de talla y en función de su auxología al nacimiento (adecuados o pequeños para su edad gestacional) observamos que de los 135 pacientes clasificados como adecuados, 14 (10%) pertenecen al grupo de malos respondedores, 85 (63%) al de los respondedores intermedios y 36 (27%) al de los buenos respondedores. Los porcentajes de distribución para los 49 pacientes clasificados como pequeños para su edad gestacional son 22%, 56% y 22% respectivamente, lo que claramente indica un mayor porcentaje de estos pacientes en los grupos con peor respuesta al tratamiento con GH. En nuestros 184 pacientes pudimos observar claramente que la respuesta al tratamiento durante el primer año condicionaba la respuesta en años posteriores hasta la talla adulta, con altos coeficientes de correlación entre la ganancia de talla al finalizar el primer año de tratamiento y la observada al finalizar el segundo año, entre ésta y la observada al inicio del brote de crecimiento puberal y entre ésta y la observada en la edad adulta. Los factores que influenciaban la ganancia de talla fueron: la talla y la edad al inicio del tratamiento (a menor talla y menor edad mayor incremento); la talla media parental (a mayor talla mayor incremento); y, de una forma muy importante, las ganancias en velocidad de crecimiento y en talla durante el primer año de tratamiento (a mayores ganancias mayor incremento). No ejercían ninguna influencia los picos de GH en los estímulos secretores ni los valores de IGF-1 durante el tratamiento, así como tampoco las dosis de GH recibidas, aunque hemos de decir que en nuestro trabajo fueron muy similares.

Desafortunadamente hasta hoy no se han encontrado marcadores génicos que puedan predecir la respuesta al tratamiento con GH. La delección del exón 3 del gen del receptor de GH ha sido uno de los marcadores más estudiados y aunque los primeros datos despertaron muchas esperanzas, éstas posteriormente y al estudiar un número más elevado de pacientes de diversas categorías clínicas no han podido ser confirmadas (*Carrascosa A JCEM 2008*, *Carrascosa A JCEM 2006*, *Carrascosa A JCEM 2008*, *Audí L JCEM 2008*, *Carrascosa A 2012*).

### **1g.9 Efecto de la discontinuación del tratamiento con hormona de crecimiento**

Hay estudios que abogan por un tratamiento continuo con GH hasta lograr talla adulta (Fjellestad-Paulsen A 1998, Simon D 2006) pero según nuestra experiencia, con el estudio de los 184 pacientes tratados con GH desde etapa prepuberal y seguidos hasta talla adulta realizado por Carrascosa et al. (*Carrascosa A Horm Res Pediatr 2013*), en los cuales se incluyen 49 pacientes clasificados como Pequeños para Edad Gestacional, hemos observado que existe una gran heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con GH que se detecta ya al finalizar el primer año de tratamiento, variando desde respuestas nulas que obligan a suspender el tratamiento al finalizar el primer año hasta respuestas excelentes que comportarán una ganancia considerable de talla en la edad adulta.

Por otro lado, en estos pacientes la etiología del retraso de crecimiento es desconocida y el hecho de que este retraso sea reversible, en mayor o menor medida, con el tratamiento con GH sugieren que en su etiología y fisiopatología podrían intervenir grados mayores o menores de deficiencia-insuficiencia en la secreción de GH combinados o no con grados de resistencia periférica a la acción de la GH, aunque esta resistencia sería de intensidad mucho menor a la observada en el déficit primario de IGF-1. Además, el hecho de que estos pacientes no precisen ser tratados con GH en la edad adulta sugiere que esta situación se circunscribiría a la época de crecimiento durante el desarrollo prepuberal y puberal humanos, desconociéndose tanto su intensidad como su duración.

Son estas las razones por las que ya desde hace varios años instauramos en el protocolo de tratamiento con GH en estos pacientes la discontinuación del tratamiento con GH a partir del segundo-tercer año, cuando ya se ha producido la recuperación o “catch-up” de talla y la velocidad de crecimiento es próxima a cero DE, siempre y cuando el paciente permanezca prepuberal. A partir de ese momento realizamos el seguimiento clínico evaluando la velocidad de crecimiento y la progresión de su talla en DE, comparándolos con los patrones correspondientes a su edad/sexo y grado de desarrollo puberal del Estudio Longitudinal Español de crecimiento 1978/2000 (*Ferrández A JCEM 2009, Carrascosa A 2012*). Cuando la velocidad de crecimiento disminuye y la pérdida de talla es superior a 0.5 DE respecto a la que tenía cuando suspendimos el tratamiento con GH, volvemos a reiniciar éste. En caso contrario continuamos la observación clínica sin tratamiento.

Una de las cuestiones que más nos preocupaba era si la reintroducción del tratamiento con GH permitiría o no recuperar los valores de las DE de la talla perdida. Hoy, tras realizar la discontinuación por períodos diversos de tiempo en más de 100 pacientes y tras períodos de seguimiento prologados (incluso hasta talla adulta en muchos pacientes), podemos afirmar que, en el curso del primer año de reintroducción del tratamiento, se produce un “catch-up” y una recuperación de los valores de las DE de talla que tenían cuando se inició la discontinuación del tratamiento, independientemente de la duración de esta discontinuación.

Estos datos muestran que, en las condiciones comentadas, en estos pacientes la discontinuación del tratamiento con GH y su posterior reintroducción cuando es necesaria, no tiene efectos deletéreos sobre su potencialidad de crecimiento. En algunos el crecimiento se enlentece y es dependiente de GH ya durante el primer año de discontinuación y en otros esto no ocurre hasta el tercer año, e incluso hay dos pacientes en los que no ha sido necesario reintroducir el tratamiento con GH habiendo llegado ya a la talla casi adulta y habiendo presentado un crecimiento prepuberal y puberal adecuado tras la discontinuación del tratamiento con GH (*Fernández-Cancio M 2014*).

### **1g.10 Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento. Efectos metabólicos**

El tratamiento con GH ha demostrado tener un buen perfil de seguridad. Hasta la fecha, no se han observado efectos secundarios específicos del tratamiento con GH en el grupo de pacientes PEG.

Debido a la insulinoresistencia, al incremento del riesgo cardiovascular y a la dislipemia, condiciones inherentes a la condición de PEG, la preocupación de los efectos metabólicos que podría ocasionar en estos pacientes el tratamiento con GH, que de por sí también se ha asociado con un incremento de los niveles de insulina, trastornos metabólicos y alteraciones en el perfil lipídico, ha llevado a una exhaustiva investigación sobre el tema.

Los diferentes estudios publicados han demostrado un incremento moderado y transitorio de insulinoresistencia y un aumento de los niveles basales de insulina en ayunas durante el tratamiento con GH en pacientes PEG, pero sin llegar a desarrollar intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus tipo 2 (de Zegher F, *J Clin Endocrinol Metab* 2002; Cutfield WS, *Horm Res* 2006; Tanaka T, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; Bachmann S, *J Pediatr* 2009; Sas T, *J Clin Endocrinol Metab* 2000). A pesar de la evidencia, se recomienda indagar sobre los antecedentes familiares de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y realizar controles periódicos de glucosa e insulina basales.

Para estudiar los efectos a largo plazo del tratamiento con GH sobre la composición corporal, metabolismo hidrocarbonado, presión arterial y perfil lipídico, el grupo holandés (Hoekken-Koelega, *Horm Res* 2003) estudió 79 pacientes PEG prepuberales en tratamiento con GH a dosis aleatorizadas de 1 o 2 mg/m<sup>2</sup>/día. Sometieron a los pacientes a tests de tolerancia a los hidratos de carbono, medición del índice de masa corporal, de la presión arterial y del perfil lipídico 1 año antes de iniciar el tratamiento con GH y a los 6 años del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, el 8% de los pacientes ya tenían una curva intolerante en el test de tolerancia a los hidratos de carbono (al minuto 120 tenían un valor de glucemia entre 140-200 mg/dl). En comparación con el grupo control de sujetos sanos, la presión arterial sistólica era mayor en los pacientes PEG pero la presión diastólica y el perfil lipídico era similar. Al cabo de 6 años de tratamiento, los niveles de glucosa e insulina en ayunas se incrementaron, independientemente de la dosis y 4% de los pacientes tenían una curva intolerante en el test de tolerancia oral de glucosa. En los 6 años del tratamiento el IMC se normalizó y se produjo un descenso de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, así como una disminución del índice aterogénico. Los niveles de HbA1c se mantuvo siempre dentro de los parámetros de la normalidad y ningún paciente desarrolló Diabetes Mellitus tipo 2. **Las conclusiones del trabajo fueron que a los 6 años de tratamiento con GH no se observaron efectos adversos en el metabolismo hidrocarbonado ni en el perfil lipídico y sí se observó un efecto beneficioso al disminuir las cifras de tensión arterial, aún con dosis elevadas de GH. Como ya se había reportado en otros estudios, se constató un incremento de las concentraciones plasmáticas basales de glucosa e insulina, indicando insulinoresistencia.**

En estudios posteriores del mismo grupo (van der Steen, Hoekken-Koelega, *J Clin Endocrinol Metab* 2015) tampoco se vieron alteraciones metabólicas a largo plazo en el grupo de pacientes PEG y mal pronóstico de talla final tratado con GH y análogos de GnRH al inicio de la pubertad. Incluso se observó una mejoría en el porcentaje de masa grasa con el tratamiento de GH a dosis elevadas (2 mg/m<sup>2</sup>/día).

## 1h. PUBERTAD EN LOS RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL

La pubertad es uno de los acontecimientos diferenciales de los humanos, no sólo por su larga duración y adquisición de la madurez, sino por los cambios físicos y hormonales que suceden. Es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta.

Los cambios puberales están regulados por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. El inicio de la pubertad lo determina un aumento en la frecuencia y la amplitud de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el hipotálamo, que llevan a un aumento de la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH), especialmente por la noche. Las gonadotropinas estimulan las gónadas para producir andrógenos y estrógenos, que conducen al desarrollo de las características sexuales secundarias. La maduración de la zona reticular de la glándula adrenal conduce a un aumento de la secreción de esteroides sexuales, especialmente dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), y se manifiesta en la aparición de vello axilar y púbico y en la existencia de olor corporal. El mecanismo de regulación de adrenergia todavía no está claro.

Clásicamente se había definido el inicio de la pubertad por la presencia del botón mamario en las niñas y la existencia de un volumen testicular de 4 ml en los varones.

La restricción del crecimiento fetal puede “reprogramar” los ejes hormonales en la vida prenatal y modificar la secuencia y progresión de la pubertad en la vida postnatal. Ninguno de los estudios que se han realizado hasta la actualidad para valorar el “*timing*” de la pubertad en los pacientes PEG ha tenido en cuenta los diferentes estadios madurativos en los que clasificamos a la población según el inicio de la pubertad. Gracias a la información que nos aportan los Estudios Españoles de Crecimiento 2010 (EEC 2010), basándose en el Estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000, disponemos de los datos de 540 sujetos (259 varones y 281 mujeres) desde el nacimiento hasta la edad adulta (*Carrascosa A Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease 2012*). Los datos muestran que cada sujeto tiene su propio “tempo” madurativo para iniciar la pubertad. El brote de crecimiento puberal se inicia a edades tan tempranas como los 8-9 años en las niñas y los 10-11 años en los varones. El intervalo de edad en el que se inicia el brote de crecimiento puberal va desde los 8 hasta los 13 años en las mujeres y desde los 10 a los 15 años en los varones. La agrupación en 5 períodos de un año de intervalo permite definir 5 grupos maduradores en ambos sexos (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos, y muy tardíos). En ambos sexos, cada uno de estos grupos tiene diferentes tallas al inicio del brote de crecimiento puberal, diferentes velocidades de crecimiento puberal y diferentes ganancias de talla puberal, es decir, diferentes patrones de crecimiento puberal. En síntesis, se observa que cuanto más precoz es el brote puberal, mayor es el pico de velocidad de crecimiento y, por lo tanto, la ganancia en talla durante la pubertad. La talla final es la misma, independientemente del patrón de maduración, dado que aunque los maduradores tempranos crecen menos años que los tardíos, tienen un pico de velocidad de crecimiento mayor y una mayor ganancia de talla durante el período puberal. La talla adulta es, por lo tanto, similar, existiendo en todos los grupos individuos de talla alta, intermedia y baja. Estos datos indican que la edad de inicio del brote del crecimiento puberal no influye significativamente en la talla adulta, tal como ya había sido sugerido por Tanner (*Tanner JM, J Pediatr 1985*), y otros autores en nuestro país (*Martí-*

Henneberg C, *J Pediatr*. 1997; Vizmanos B, *Am J Hum Biol*. 2001; Llop-Vinolas D. *Acta Paediatr*. 2004). Este fenómeno tiene implicaciones clínicas, ya que en los casos de niños alejados del patrón intermedio, sus datos de crecimiento pueden interpretarse de forma errónea, tanto en la evaluación diagnóstica como en la respuesta terapéutica, sobre todo en los casos de pacientes situados en los percentiles extremos de talla y/o velocidad de crecimiento. Resulta de un gran interés, por lo tanto, disponer de tablas y gráficas diferenciadas según grupo madurador.

Los diferentes estudios hasta hoy publicados sobre el desarrollo puberal en los pacientes PEG se han basado sobre todo en explorar la relación entre pacientes PEG y pubertad precoz o pubarquia adelantada.

Previamente a la maduración gonadal, se produce la adrenarquia o maduración fisiológica de la zona reticular de la corteza suprarrenal. En niños PEG tanto con “*catch up*” como sin él, se han demostrado niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) (*Ong KK, J Clin Metab* 2004, *François I, Pediatr Res* 1997) que es el marcador del proceso de adrenarquia, y, con frecuencia, pubarquia prematura, definida como la presencia de vello pubiano, odarquia y/o axilarquia antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños.

Por el contrario, en un estudio realizado en Chile con una cohorte de pacientes con Pubertad Precoz (158 niñas y 15 varones, 9.8% nacidos PEG), los niveles de hormonas (DHEAS, testosterona y 17-OHP) y índice de masa corporal fueron similares en PEG y AGE (adecuado para edad gestacional), aunque la ganancia de peso fue mayor en los PEG. Los pacientes PEG no presentaron más incidencia de pubarquia prematura (Eyzaguirre FC, *Rev Med Chil* 2009).

Las causas que se postulan para explicar la asociación entre PEG y pubarquia prematura son el aumento de adiposidad central, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el incremento de niveles de IGF-1, condiciones presentes en los pacientes PEG.

Se han publicado diferentes estudios sobre el “*timing*” y la progresión de la pubertad en pacientes PEG pero los resultados son difíciles de comparar debido a diferencias en la definición del término PEG, criterios de inclusión, metodología y periodos de seguimiento.

Múltiples estudios han demostrado un diferente comportamiento en el desarrollo puberal entre niños y niñas PEG. Las niñas PEG que realizan un “*catch up*” postnatal rápido y exagerado, sobre todo de peso, presentan con mayor frecuencia pubarquia prematura y pubertad adelantada (*Ibáñez L, Pediatrics* 2000).

Diferentes estudios epidemiológicos en Europa han mostrado que la pubertad en niños PEG se produce en el margen de edades habituales para la población de referencia pero relativamente temprano y con una talla relativamente reducida.

En un estudio sueco (*Albertsson-Wikklund K Acta Paediatr Suppl* 1994 y *Horm Res* 2003; *Karlberg J Horm Res* 2003), donde se evaluó una población de 3.650 niños suecos, 111 fueron PEG por criterio de peso, 141 por criterio de talla y 54 por ambos criterios de peso y talla. El 87% de los pacientes PEG presentaron un “*catch up*” postnatal y alcanzaron la pubertad a una edad normal para la población sueca. En este estudio el inicio de la pubertad fue calculado

acorde al pico de velocidad de crecimiento. Los PEG que no realizaron “catch up” (13%) alcanzaron la pubertad un poco antes que los que sí realizaron el “catch up”.

En otro estudio sueco (*Persson I Am J Epidemiol 1999*), los pacientes fueron clasificados según la presencia de factores de riesgo perinatales (62 hijos de madres con preeclampsia, 129 prematuros, 90 PEG, 175 longitud elevada para edad gestacional, 49 longitud disminuida para edad gestacional, 688 sin factores de riesgo). El inicio de la pubertad se determinó según el pico de velocidad de crecimiento. La media de edad de inicio de la pubertad no fue diferente para los pacientes con algún tipo de riesgo perinatal. Por el contrario, las niñas con peso o longitud disminuida para edad gestacional iniciaron pubertad a una edad más temprana que las demás niñas, aunque sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con las niñas con bajo peso para edad gestacional. En este estudio se comprobó que los pacientes PEG iniciaban pubertad con una talla 4 cm inferior a la media de los pacientes sin factores de riesgo.

En un estudio similar de Lazar (*Lazar L Eur J Endocrinol 2003*) que comparó el seguimiento hasta finalizar pubertad de 76 pacientes PEG (peso <-2 DE) y 52 recién nacidos con peso adecuado, se concluyó que todos los pacientes iniciaron pubertad a una edad normal, pero los pacientes PEG a una edad un poco más temprana que los niños con peso adecuado; las diferencias fueron significativas para ambos sexos. El inicio de la pubertad se determinó por la aparición de caracteres sexuales secundarios. Remarcar que de los pacientes PEG, el 20% de las niñas y el 13% de los niños iniciaron pubertad antes (edad 8-9.5 años para las niñas y 9-10.5 para los niños). Pubertad temprana sólo se observó en el 3% de las niñas y el 5 % de los niños con peso adecuado. Concluyeron que el único factor relacionado con el inicio de la pubertad fue el peso al nacimiento

**En resumen, la mayoría de autores están de acuerdo en que la pubertad en los pacientes PEG se inicia dentro del rango de normalidad pero a una edad más temprana que la población normal.**

No parece haber diferencias entre la edad de la menarquia en pacientes PEG y AEG (*Chaudhari S Indian Pediatr 2008*), aunque algunos encuentran que las niñas con bajo peso para edad gestacional y IMC más elevado a los 8 años sí presentan la menarquia a edades más tempranas (*Sloboda DM J Clin Endocrinol Metab 2007; Ghirri P Gynecol Endocrinol 2001; Ibáñez L Pediatrics 2006*).

Aunque la ganancia de talla durante el desarrollo puberal de los pacientes PEG parece similar a los pacientes AEG, la talla adulta es menor de lo esperado. Lazar et al. (*Lazar L Eur J Endocrinol 2003*) encontraron un resultado de talla adulta similar para pacientes PEG y AEG, sin embargo, después de ajustar por talla genética se objetivó una talla inferior en el grupo de los pacientes PEG. Una posible explicación que dieron a este fenómeno podría ser un inicio más temprano de la pubertad y una maduración ósea precoz en los pacientes PEG.

En cuanto al patrón hormonal, se ha relacionado la restricción de crecimiento prenatal con una hipersecreción de FSH en la infancia (*Hernandez MI J Pediatr Endocrinol Metab 2008; Hernandez MI Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; Ibanez L J Clin Endocrinol Metab 2002*). En el estudio de Ibáñez se objetivaron unos niveles de FSH 2 veces superiores en niñas



PEG de 3 a 6 meses de vida y 4 veces para los varones PEG, comparados con pacientes AEG. La secreción de otras hormonas (inhibina B, LH, estradiol, índice de andrógenos libres) fue similar en ambos grupos. Se desconoce con exactitud los mecanismos de este aumento de FSH, pero se le ha relacionado con el síndrome metabólico y los problemas de fertilidad que podrían presentar estos pacientes en la edad adulta.

En resumen, los diferentes estudios no han encontrado diferencias claras en cuanto al patrón de secreción hormonal en pubertad entre pacientes PEG y AEG, que pudieran dar lugar a una resistencia a las gonadotropinas o a una pubertad más acelerada en estos pacientes PEG, como se ha apuntado en algún estudio, pero los datos son controvertidos y poco concluyentes.

Según los datos de Ibáñez (*Ibáñez L Pediatr Res 2000*) la restricción del crecimiento intrauterino se podría asociar con una disminución del tamaño de los genitales internos (ovario y útero), una disminución de la fracción de los folículos primordiales, hiperandrogenismo de causa ovárica y anovulación en las etapas tardías de la adolescencia. Sin embargo Hernández (*Hernandez MI J Clin Endocrinol Metab 2006*) no lo corroboró en su estudio. Al inicio de la pubertad las niñas PEG tenían un tamaño uterino y ovárico superior que las pacientes AEG. Después de 2 años de seguimiento, no encontraron diferencias significativas en las mediciones de los genitales internos en ambos grupos.

Algunos autores sugieren un mayor riesgo de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y problemas de fertilidad en las niñas nacidas PEG (*Ibáñez L Horm Res 2006 y Hum Reprod 2003*). Sin embargo, se necesitan más estudios para apoyar esta relación.

La función testicular no parece verse afectada en adolescentes varones nacidos PEG (*Jensen RB J Clin Endocrinol Metab 2007*).

También ha existido preocupación en si el tratamiento con GH podría afectar el desarrollo puberal de los pacientes PEG.

Boonstra et al. (*Boonstra VJ Clin Endocrinol Metab 2003*) estudiaron el desarrollo puberal en niños PEG sin crecimiento recuperador. Concluyeron que la **GH no tuvo efecto sobre el inicio y la progresión de la pubertad, la edad de la menarquia ni en el intervalo entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia**. Además, no había ninguna diferencia comparando las dosis de GH (1mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/m<sup>2</sup>/día). La ganancia de talla fue mayor en pacientes PEG que habían iniciado el tratamiento a una edad más temprana, con talla inferior o una edad ósea más retrasada. Por el contrario, Hokken-Koelega et al. (*Lem AJ, Hokken-Koelega AC J Clin Endocrinol Metab 2012*) demostraron que los pacientes PEG con una dosis de GH de 2 mg/m<sup>2</sup>/día durante la pubertad obtenían mejores resultados a talla adulta que los PEG tratados con una dosis inferior (1mg/m<sup>2</sup>/día).

Debido a los resultados de los estudios que arrojaron la conclusión de que la talla adulta de los pacientes PEG se podría ver comprometida a causa de la aparición temprana de la pubertad, se sugirió que el tratamiento con un **análogo de GnRH** para frenar el inicio de la pubertad podría mejorar la talla adulta de estos pacientes. En un ensayo aleatorizado en 32 niños nacidos PEG, (*Kramp GA J Clin Endocrinol Metab 2001*) se realizó el tratamiento combinado de GH y un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH). Inicialmente se vio un

aumento de la talla (de 8 a 10 cm) durante los tres primeros años de tratamiento, pero cuando estos pacientes llegaron a talla adulta, los resultados fueron más modestos (aumento medio de 4,9 cm) (*van Gool SA J Clin Endocrinol Metab 2007*). Incluso hay algunos autores que sugieren que los niños tratados con GH a los que se añade un aGnRH, éste último proporciona un beneficio mínimo o incluso reduce los resultados de crecimiento (*Reiter EO Horm Res 2003; Carel JC Mol Cell Endocrinol 2006*).

A pesar de que el tratamiento con un análogo de la GnRH puede reducir la velocidad de crecimiento, en el estudio del grupo holandés (*Lem AJ, Hokken-Koelega J Clin Endocrinol Metab 2012*) se sugiere que la combinación de GH y aGnRH podría mejorar la talla adulta en niños PEG con mal pronóstico de talla final (talla al inicio de la pubertad <140 cm). Este grupo presentaría mejores resultados con una dosis superior de GH (2mg/m<sup>2</sup>/día).

En el último estudio publicado en 2016 por el mismo grupo holandés (*Van der Steen M, Hokken-Koelega A J Clin Endocrinol Metab 2016*) se investiga los efectos de la pubertad y el crecimiento puberal en 76 pacientes PEG tratados con GH, de los cuales 32 con mal pronóstico de talla final (talla al inicio de la pubertad <140 cm) han recibido tratamiento con aGnRH durante 2 años. Hasta este estudio no se disponía de datos sobre la pubertad y el crecimiento después de la interrupción del tratamiento con aGnRH en pacientes PEG. Las conclusiones del estudio son que los pacientes PEG tratados con GH que inician pubertad con una expectativa de talla <-2.5 DE y son tratados durante 2 años con aGnRH tienen un tiempo de desarrollo puberal más corto una vez interrumpido el tratamiento con aGnRH que los tratados solamente con GH. La ganancia de talla desde el inicio de la pubertad hasta talla adulta se debería a la ganancia de talla durante estos dos años de tratamiento con aGnRH en que la pubertad ha estado frenada. La talla adulta alcanzada fue similar para ambos grupos (los tratados con GH y los tratados con GH+aGnRH).

**Dado que los últimos estudios están limitados por la falta de un grupo de control aleatorio, estos regímenes de combinación no pueden ser generalmente recomendados en la actualidad. Para determinar si la terapia combinada es eficaz, se necesitan ensayos aleatorios más grandes, incluyendo un número significativo de niños PEG tratados hasta talla adulta** (*Clayton PE, J Clin Metabol 2007; Renes J, Clin Endocrinol (Oxf) 2015; Carel JC, Pediatrics 2009*).

# **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPOTESIS:

1. Los pacientes PEG sin crecimiento recuperador presentan una buena respuesta al tratamiento con GH, alcanzando una talla adulta superior a -2 DE, próxima a su talla genética.
2. Al evaluar la ganancia a talla adulta de los pacientes PEG sin crecimiento recuperador,
  - a. Los pacientes PEG y prematuros presentan menor ganancia de talla adulta que los recién nacidos a término
  - b. Los recién niños nacidos PEG, con afectación de peso y longitud al nacimiento presentan menor ganancia de talla adulta que los que sólo tienen afectación de longitud o de peso al nacimiento
  - c. La respuesta deficitaria en los test de secreción de GH no comporta mayor ganancia de talla adulta
  - d. Los pacientes que inician el tratamiento con GH antes de los 8 años de edad presentan mayor ganancia de talla adulta que los pacientes que inician el tratamiento después de los 8 años
  - e. Todos los grupos maduradores presentan la misma ganancia de talla adulta
3. Realizar una discontinuación del tratamiento con GH en la etapa prepuberal no empeora la ganancia de talla adulta
4. Los pacientes PEG inician la pubertad dentro de los parámetros de la normalidad si se les clasifica correctamente en su grupo madurador correspondiente. Su brote puberal es inferior al de la población normal
5. La respuesta al tratamiento con GH de los pacientes PEG es variable.
  - a. El tener menor edad, talla y peso al inicio del tratamiento condiciona una mejor respuesta al tratamiento
  - b. El tener mejor talla media parental condiciona una mejor respuesta al tratamiento
  - c. Una mejor respuesta durante el primer año de tratamiento condiciona una mejor respuesta a talla adulta
  - d. Los valores de IGF-1 no tienen ninguna influencia en la respuesta al tratamiento con GH
6. El tratamiento con GH no comporta alteraciones metabólicas durante el tiempo que dura el tratamiento ni a talla adulta

## OBJETIVOS:

1. Estudiar el crecimiento de los pacientes identificados como PEG tratados con GH hasta talla adulta. Analizar la auxología al nacimiento, al inicio del tratamiento con GH, al primer y segundo año de tratamiento con GH, al inicio del brote de crecimiento puberal y a los dos años de haberlo iniciado, al finalizar el tratamiento con GH y, finalmente, a edad adulta.
2. Realizar una evaluación de la evolución y la ganancia de talla durante el período PREPUBERAL, PUBERAL y TOTAL.
3. Comparar la ganancia de talla adulta y la distancia entre talla adulta y talla media parental en los pacientes PEG clasificados según:
  - a) Prematuridad
  - b) Afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento
  - c) Respuesta al test de secreción de GH
  - d) Inicio de tratamiento con GH antes de los 8 años
  - e) Grupo madurador
4. Valorar el efecto de la discontinuación del tratamiento con GH
5. Comparar la evolución de la pubertad de los pacientes PEG con la población de referencia (Estudios Españoles de Crecimiento 2010)
6. Comparar nuestros resultados con estudio previo publicado (*Carrascosa Horm Res Paediatr 2013*)
7. Evaluar la variabilidad de la respuesta al tratamiento con GH. Posibles variables predictivas de mejor respuesta al tratamiento con GH
8. Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento con GH

# **PACIENTES Y MÉTODOS**

### 3a. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Descriptivo longitudinal, observacional, retrospectivo y multicéntrico.

Este estudio no ha recibido financiación de ninguna entidad.

**Entorno:** Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Estudio colaborativo con otras unidades de Endocrinología Pediátrica de Catalunya y España.

#### **Pacientes del estudio:**

Cohorte de 95 pacientes PEG sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento hasta talla adulta, en seguimiento por diferentes unidades de Endocrinología Pediátrica de Catalunya y España entre 1989-2010 (*Hospital de Txagorritxu, Hospital Sant Joan de Reus, Hospital de Mataró, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital General de Granollers, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital Josep Trueta de Girona, Hospital de Nens de Barcelona, Hospital Parc Taulí de Sabadell, Hospital Sagrat Cor de Barcelona*)

#### **Criterios de inclusión:**

- Peso y/o longitud al nacimiento  $\leq -2$  DE
- Estadío prepuberal antes de iniciar hormona de crecimiento
- Tratamiento con hormona de crecimiento al menos durante 2 años antes de iniciar pubertad
- Tratamiento con dosis de GH similares
- Pacientes con función gastrointestinal, hepática, renal, metabólica, pulmonar y tiroidea normal
- Pacientes sin alteración de las proporciones corporales
- Pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento con GH o agentes anabólicos que favorecieran el crecimiento

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con síndromes genéticos que asocian déficit de hormona de crecimiento (déficit aislado o en contexto de deficiencia hormonal múltiple)
- Hipoxia neonatal severa
- Enfermedades cromosómicas
- Síndromes polimalformativos
- Displasias esqueléticas
- Pacientes con síndrome de Turner
- Pacientes con enfermedades crónicas
- Pacientes en tratamiento con corticoterapia crónica

#### **Metodología de seguimiento de los pacientes y recogida de datos:**

Recogida de datos de la historia clínica de cada uno de los participantes.

### 3b. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

#### 3.b.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN POR EDAD GESTACIONAL Y SEXO

Se han evaluado 95 pacientes PEG. 64 varones y 31 mujeres.

##### 1. Datos perinatales

- Sexo
- Semanas de gestación (se considera pretérmino a los nacidos con <37 semanas de gestación). En la muestra hay 20 pacientes prematuros (21%)
- Antropometría básica al nacimiento (peso expresado en gramos y en DE para cada edad gestacional, longitud y perímetro cefálico expresados en centímetros y en DE) para cada edad gestacional), según las referencias de los EEC 2010.

	NIÑOS N=64	NIÑAS N=31
PESO AL NACIMIENTO Media (g) DE (máx,mín)	2.373,98±641 -1.90 ± 0.88 (-3.71,-0.25)	2.040,48±753 -1.98±0.84 (-3.36,-0.11)
LONGITUD AL NACIMIENTO Media (cm) DE (máx-mín)	44.73±0.8 -2.47 ± 0.80 (-5.29,-0.53)	42.62±5 -2.6±1.08(-6.6,-0.49)
PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACIMIENTO Media (cm) DE (máx-mín)	29.31±3.7 -3.38 ± 0.67 (-6,-1) N=8	30.5 -3.37 N=1

Tabla 2. Peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento según sexo.

#### Distribución por afectación de peso, longitud o peso y longitud:

Se han clasificado a los pacientes según afectación de peso (<-2 DE), longitud (<-2 DE) o afectación de ambos parámetros.

	NIÑOS	NIÑAS	TOTAL
PESO	9	4	14%
LONGITUD	32	10	44%
PESO Y LONGITUD	23	17	42%

Tabla 3. Distribución por sexo y afectación del peso, longitud o peso y longitud.

##### 2. Datos familiares

- Talla adulta materna, expresada en centímetros y en desviaciones estándar (DE)
- Talla adulta paterna, expresada en centímetros y en desviaciones estándar (DE)
- Talla media parental, expresada en centímetros y en desviaciones estándar (DE)



Los parámetros antropométricos paternos también fueron transformados a DE según los datos a talla adulta del EEC 2010. Se calcularon las distancias a la talla media parental-DE (media del valor de la talla materna-DE y de la talla paterna-DE) desde la talla al inicio del tratamiento con GH y una vez alcanzada la talla adulta.

	MEDIA ± DE
TALLA MATERNA (cm) DE	155.68±5.31 -0.97±0.92
TALLA PATERNA (cm) DE	168.23±6.32 -1.21±1.04
TALLA MEDIA PARENTAL(cm) DE	165.87±7.65 -1.09±.75

Tabla 4. Datos antropométricos maternos y paternos y talla media parental.

### 3. Datos relacionados con el tratamiento con hormona de crecimiento

- Tipo de test de estimulación de GH realizado
- Respuesta a los tests de estimulación de GH: **respuesta normosecretora** (uno o dos tests con pico máximo de GH > 10 ng/ml), **respuesta deficitaria** (uno o dos tests con pico máximo de GH < 10 ng/ml), **respuesta disociada** (en el caso de que existan dos tests de estimulación y uno presente un pico máximo de GH > 10 ng/ml y otro un pico máximo de GH <10 ng/ml)

Para la determinación plasmática de la hormona de crecimiento se ha usado el procedimiento Immulite 2000 de Siemens, ensayo inmunométrico quimioluminiscente indirecto de dos sitios de unión en fase sólida (tipo sándwich). Las determinaciones de GH fueron realizadas con la calibración IS 80/805 (previa al 2009). La segunda calibración IS 98/574, a partir del año 2009, en que la concentración previa de GH de 10 ng/ml obtenía un resultado de 7.4 ng/ml, no se llegó a usar para los pacientes de este estudio.

El tratamiento con GH ha sido aprobado y renovado anualmente por el Consejo Asesor de la Comunidad de Catalunya y del País Vasco, según las evaluaciones anuales de eficacia (criterios auxológicos) y de seguridad (valores analíticos de IGF-1, glucosa, TSH, T4L y perfil lipídico) que reportan los endocrinólogos pediátricos responsables de los cuidados de los pacientes.

La media de la dosis de GH (mcg/kg/día) durante la etapa prepuberal y puberal y los años de duración del tratamiento fueron calculados individualmente para cada paciente.

El tratamiento con GH fue suspendido cuando se alcanzaba una edad ósea de 13.5 años para las mujeres y 15.5 años para los varones, o cuando se alcanzaba la talla adulta, definida por 2 medidas consecutivas separadas 6-12 meses, en que la talla había variado menos de 1 cm.

#### 4. Datos de seguimiento

- Antropometría a los 4 años, un año antes del inicio del tratamiento con GH, al inicio del tratamiento, al primer y segundo año de tratamiento con GH, al inicio del brote de crecimiento puberal y a los dos años de haberlo iniciado, al finalizar el tratamiento con GH y finalmente a edad adulta. Los pacientes eran seguidos con mínimo de 1 visita cada 6 meses hasta alcanzar la talla adulta.
  - **Definición talla adulta:** 2 medidas consecutivas separadas 6-12 meses, la talla había variado menos de 1 cm.
  - Todas las medidas antropométricas fueron transformadas a desviaciones estándar y reportadas como valor DE, según edad, sexo y estadio puberal reportados por el EEC 2010.
- Peso, expresado en gramos y DE. Báscula tipo “Seca”
- Talla, expresado en centímetros y DE. Tallímetro de precisión (Holtain Limited)
- Índice de masa corporal (IMC), expresado en kg/m<sup>2</sup> y DE
- Velocidad de crecimiento (VC), expresado en centímetros/año y DE
- Estadio puberal según la clasificación de Tanner (I-V) y clasificación en su grupo madurador correspondiente a los EEC 2010 (madurador muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío)
- Edad de la menarquía expresada en años en los pacientes de sexo femenino

No se disponen de los datos de la edad media de la menarquía de las pacientes del EEC 2010. Pero se disponen los datos de un estudio que está pendiente de redacción y publicación en el que se han seguido 710 varones y 738 mujeres de la ciudad de Barcelona. A este trabajo se le ha denominado Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 2017 (Estudio 2017).

- Edad ósea al inicio del tratamiento con GH, al inicio del brote puberal y al finalizar el tratamiento con GH, según la clasificación de Greulich-Pyle

#### Distribución según estadio puberal y grupo madurativo:

De los 95 pacientes, 5 (4 varones y 1 mujer) permanecieron prepuberales durante el período de recogida de datos y no fueron incluidos en los resultados a talla final.

De los 90 pacientes puberales, todos entraron espontáneamente en pubertad, 5 fueron clasificados en el grupo de los maduradores muy tempranos, 23 en los tempranos, 30 en los intermedios, 25 en los tardíos y 7 en el grupo de los muy tardíos.

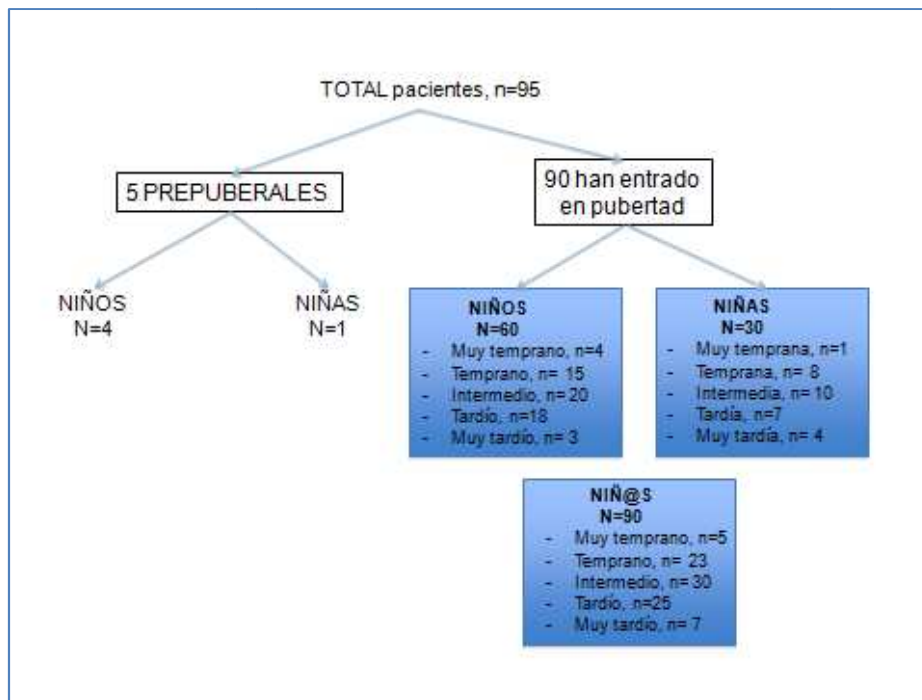


Gráfico 1 . Distribución por estadio puberal y grupo madurador.

5. **Datos del perfil metabólico** antes de iniciar tratamiento con GH, al año y a los dos años de haber iniciado tratamiento con GH, durante brote puberal, al finalizar tratamiento con GH y a edad adulta
- Niveles de IGF-1, expresados en ng/ml
  - Niveles del perfil lipídico
    - colesterol total, expresado en mg/dl
    - colesterol-low density lipoprotein: c-LDL, expresado en mg/dl
    - colesterol- high density lipoprotein: c-HDL, expresado en mg/dl
    - triglicéridos: TG, expresado en mg/dl
  - niveles de glucosa expresados en mg/dl
  - niveles de insulina expresados en mU/L
  - niveles de hormonas tiroideas TSH (thyrotropin stimulating hormone) expresada en mUI/L y T4L (tiroxina libre) expresada en ng/dl al finalizar el tratamiento con GH.

Para la determinación cuantitativa de IGF-I previas al 2014 se realizaba el inmunoensayo (Immulite®; Diagnostic Products Corp; Los Angeles, Calif., USA). Posteriormente al 2014 la determinación cuantitativa de IGF-1 se ha realizado con el analizador LiaisonX (DiaSorin), inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) de tipo sándwich, de un solo paso. Para poder realizar las comparaciones entre los valores de IGF-1 se ha decidido expresarlos según el porcentaje que se alejan de su mediana. Los valores de referencia de IGF-1 se han elegido los datos extraídos de la publicación de Elmlinger et al Clin Chem Lab Med 2004; 42:654-664, para los realizados antes del 2014 (método Immulite) y para los posteriores a esta fecha se han usado los valores de referencia, verificados por los valores de SDS estratificados por edad, facilitados por la casa comercial del analizador LiaisonX (DiaSorin). Revisando uno por uno las

determinaciones de IGF-1 realizadas finalmente se ha decidido excluir las posteriores al 2014 pues sólo eran 9 y así facilitar las comparaciones.

Los valores de TSH, T4L, glucosa, colesterol y triglicéridos fueron medidos con los métodos propios validados de los laboratorios de cada hospital.

### **3c. ÉTICA**

Se obtuvo el consentimiento de cada uno de los progenitores o tutores legales de los pacientes para la realización del test de estímulo de GH, así mismo fueron informados de los riesgos y beneficios del tratamiento con GH según los datos disponibles hasta la fecha de los estudios de Farmacovigilancia.

La hormona de crecimiento fue aprobada y renovada anualmente por el Consejo Asesor de la hormona de crecimiento, designado por el Ministerio de Salud de cada comunidad autónoma correspondiente.

### 3d. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos se han introducido en una ficha única para cada paciente y posteriormente anonimizado, digitalizado y almacenado en una base de datos EXCEL diseñada para el estudio.

Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia y porcentaje de cada categoría.

Las variables cuantitativas se presentan con los descriptivos media y desviación estándar cuando la variable sigue una distribución próxima a la normalidad y con los descriptivos de mediana y rango intercuartílico (IQR=p25-p75) cuando no siguen una distribución normal. Se han realizado las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas.

En el análisis comparativo se ha utilizado la prueba T de Student para las variables con distribución normal cuando son dos grupos o ANOVA de un factor cuando se quieren comparar más de dos grupos. Se ha elegido la prueba post-hoc de Bonferroni después de aplicar Anova de un factor.

En el análisis comparativo de las variables que no siguen distribución normal se han utilizado los test no paramétricos de U-Mann Whitney cuando son dos grupos o Kruskal-Wallis cuando se quieren comparar más de dos grupos.

En el análisis de correlación se ha usado el test de Pearson. Se ha realizado análisis multivariante a partir de variables asociadas en el análisis univariante (test de T-Student y U-Mann Whitney) y se ha realizado la regresión logística con el método adelante, razón de verosimilitud.

El análisis de las medidas de eficacia y seguridad se realizó mediante análisis de medidas repetidas con las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y Friedman.

El nivel de significación estadística se ha establecido en  $p=0.05$ .

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS v 20 y GraphPad.

# **RESULTADOS**

**4.I. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LOS PACIENTES PEG SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR**

**4.I.a DATOS DEL SEGUIMIENTO DE 95 PACIENTES PEG TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HASTA TALLA ADULTA**

**4.I.a.1 Parámetros antropométricos y clínicos del tratamiento con GH**

	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
N	95	64	31
PACIENTES CON TALLA FINAL	78	51	27
EDAD INICIO GH (máximo-mínimo) (años)	6.64±2.07	6.98±2.15 (3.05-11.01)	5.94±1.74 (2.65-9.62)
DOSIS GH (mcg/kg/día)	Prepuberal: 32.11±2.79 Puberal: 29.88±2.86		
TIEMPO GH(años) (máximo-mínimo)	8.15±1.95 (4.32-12.76)	8.34±2.04 (5.13-12.76)	7.81±1.75 (4.32-11.15)
TIEMPO GH período PREPUBERAL (años)	4.64±1.9	4.88 ± 1.99	4.17 ± 1.76
TIEMPO GH período PUBERAL (años)	3.67±0.79	3.62±0.81	3.77±0.75
EDAD FIN GH (años)	15.06±1.34	15.68±0.94	13.89±1.21
Edad ósea-Edad cronológica al inicio GH	-2.1±0.7	-2.33±1.1	-1.9±0.84
Edad inicio brote puberal		12.03 ± 1,0	10.17 ± 1,09 Edad media menarquia: 13.04± 1.1
Edad talla adulta		18.03±0.76	16.43±0.97

Tabla 5. Parámetros antropométricos y clínicos del tratamiento con GH de los pacientes PEG tratados hasta talla adulta clasificados por sexo. Valores expresados en media ±DE

Del total de 95 pacientes de la muestra disponemos de datos a talla final de 78 (51 niños y 27 niñas). La edad de inicio del tratamiento con GH es a los 6.98±2.15 años para los niños y 5.94±1.74 años para las niñas. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con GH antes del desarrollo puberal. Ambos sexos inician el tratamiento con GH con una edad ósea retrasada 2.1±0.84 años respecto su edad cronológica. La dosis media de GH es de 32.11 mcg/kg/día en el período prepuberal y 29.88 mcg/kg/día en el período puberal. Los niños reciben tratamiento con GH durante una media de 8.34 años (4.8 años en el período prepuberal y 3.62 años en el puberal). Las niñas reciben tratamiento con GH durante una media de 7.81 años (4.17 años en el período prepuberal y 3.77 años en el puberal). Los niños realizan el brote puberal, valorado como el incremento en la velocidad de crecimiento y comprobando que tienen un volumen testicular de 4 ml, a una media de edad de 12.03 años (correspondiendo al grupo de

maduradores intermedios). Las niñas realizan el brote puberal, valorado como el incremento en la velocidad de crecimiento a una media de edad de 10.17 años (correspondiendo al grupo de maduradoras intermedias). La edad media de la menarquía de las niñas es a los 13.04 años. Los niños finalizan el tratamiento con GH a una edad media de 15.68 años, alcanzando su talla adulta a la edad media de 18.03 años. Las niñas finalizan el tratamiento con GH a una edad media de 13.89 años, alcanzando su talla adulta a los 16.43 años.

Cabe destacar que 12 pacientes reciben tratamiento con GH durante más de 10 años.

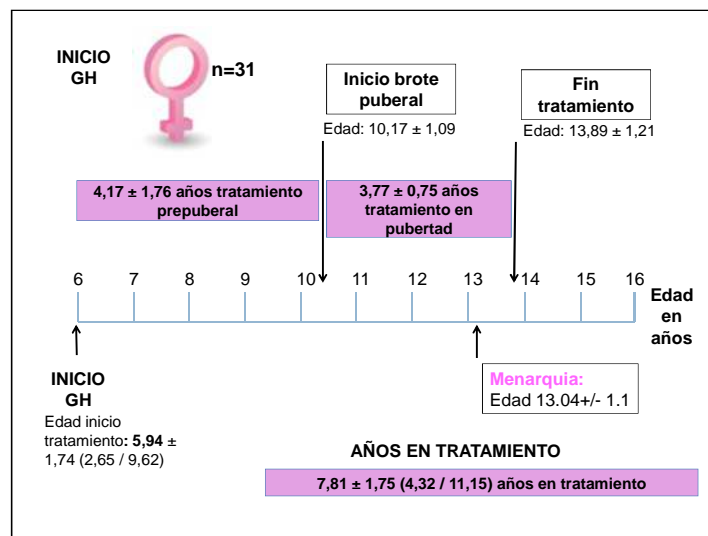


Gráfico 2. Esquema del tratamiento con GH de las niñas de la muestra. Valores expresados en media  $\pm$ DE

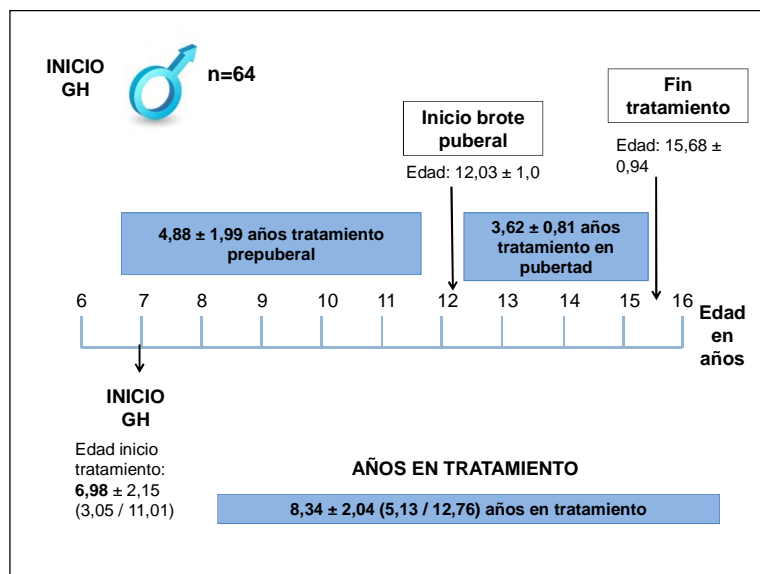


Gráfico 3. Esquema del tratamiento con GH de los niños de la muestra. Valores expresados en media  $\pm$ DE



**4.1.a.2 Evolución de la talla, la ganancia de talla y la distancia a talla media parental durante el tratamiento con hormona de crecimiento**

**4.1.a.2.1 Evolución de la talla-DE durante el tratamiento con hormona de crecimiento**

	DE	
Talla inicio GH N= 95	-3.35±0.75	Incremento de talla (DE) PREPUBERAL <b>+1.57</b>
Talla final 1º año GH	-2.51±0.76	
Talla final 2º año GH	-2.14±0.67	
Talla inicio brote puberal	-1.78±0.7	Incremento de talla (DE) PUBERAL <b>+ 0.05</b>
Talla 2º año desde inicio brote puberal	-1.6±0.76	
Talla final GH	-1.57±0.83	
Talla adulta N=78	-1.73±0.85	

Tabla 6. Evolución de la talla-DE durante el tratamiento con GH. Valores expresados en media ±DE

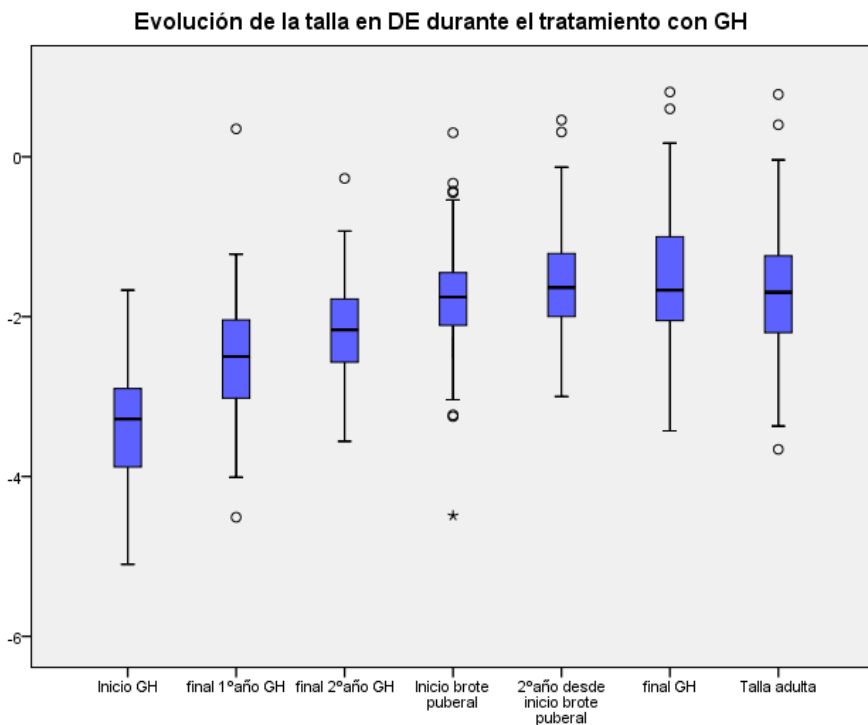


Gráfico 4. Evolución de la talla-DE durante el tratamiento con GH. Valores expresados en media ±DE

Los pacientes inician el tratamiento con hormona de crecimiento con una talla media -3.35 DE. Progresivamente, durante el período prepuberal se observa cómo van recuperando talla, obteniendo una talla al final del primer año de tratamiento con GH de -2.51 DE, y de -2.14 DE

al final del segundo año de tratamiento. Al inicio del brote puberal, han recuperado una media de +1.57 DE de talla. Durante el período puberal también se observa una recuperación de talla, pasando de -1.78 DE al inicio del brote, a -1.6 DE al finalizar el segundo año del brote puberal, y llegando a una talla al finalizar el tratamiento con GH de -1.57 DE. Durante el período puberal tan sólo se observa un incremento de talla +0.05 DE. Finalmente, la talla adulta de los 78 pacientes, es de una media de -1.73 DE.

#### **4.1.a.2.2 Evolución de la ganancia de talla desde inicio del tratamiento con GH hasta talla adulta**

Ganancia de talla	DE	
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.82±0.36	Ganancia de talla (DE) PREPUBERAL <b>+1.60</b>
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.19±0.52	
Inicio GH –inicio brote puberal	1.60±0.7	
Inicio GH –2º año brote puberal	1.78±0.74	Ganancia de talla (DE) PUBERAL <b>+ 0.02</b>
Inicio GH –fin de tratamiento	1.80±0.87	
Inicio GH – talla adulta	1.64±0.91	

Tabla 7. Evolución de la ganancia de talla en DE desde inicio del tratamiento con GH hasta talla adulta. Valores expresados en media ±DE

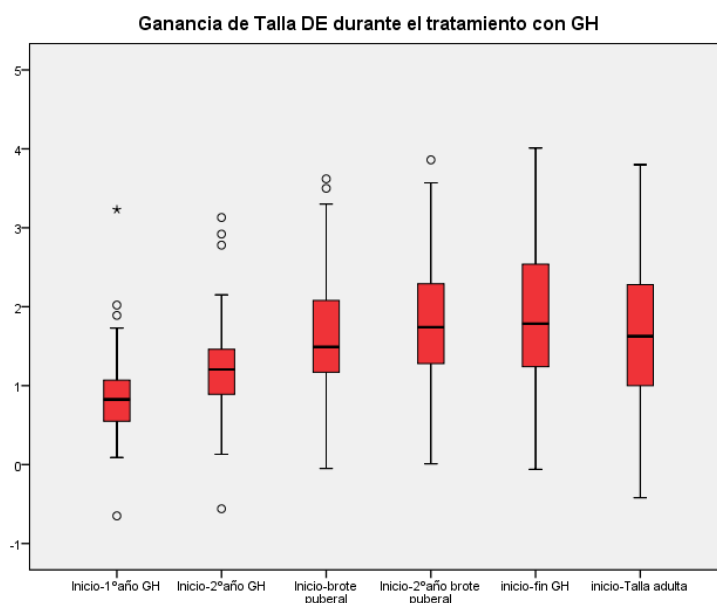


Gráfico 5. Evolución de la ganancia de talla-DE desde inicio del tratamiento con GH hasta talla adulta. Valores expresados en media ±DE

En esta tabla y gráfico se observa como los pacientes presentan progresivamente una ganancia de talla de 0.82 DE durante el primer año de tratamiento con GH y de 1.19 DE en el segundo año de tratamiento. Al inicio del brote puberal, ya han recuperado 1.6 DE de su talla des del

inicio del tratamiento. La ganancia de talla sigue durante la etapa puberal, 1.7 DE en el segundo año del brote puberal y alcanzando una ganancia total al finalizar el tratamiento con GH de 1.8 DE respecto a su talla de inicio.

Des del fin del tratamiento con GH hasta la talla adulta se produce una pérdida de talla de 0.16 DE.

Se puede observar como la ganancia de talla se produce sobre todo durante el período PREPUBERAL (1.6 DE).

#### 4.1.a.2.3 Distancia a talla media parental

	NIÑOS	NIÑAS
Talla media parental (DE)	-1.09±0.78	-1.11±0.72
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE)	2.17±0.95	2.3±0.89
Distancia talla media parental- talla adulta (DE)	0.52±0.89	0.61±1.13

Tabla 8. Distancia a talla media parental desde talla de inicio del tratamiento y desde talla adulta separados por sexo. Valores expresados en media ±DE

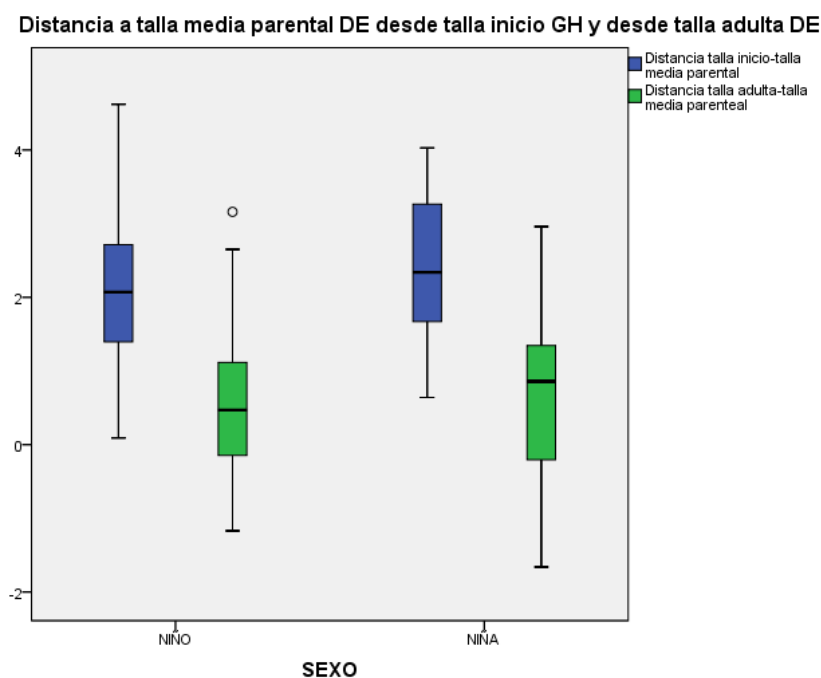


Gráfico 6. Distancia a talla media parental desde talla de inicio del tratamiento y desde talla adulta separados por sexo. Valores expresados en media ±DE

Los pacientes PEG al inicio del tratamiento con GH están alejados de su talla media parental 2.17 DE los niños y 2.3 DE las niñas. Cuando llegan a talla adulta, la distancia con su talla media

parental es de 0.52 DE (niños) y 0.61 DE (niñas), demostrando que consiguen una talla adulta próxima a su talla genética.

#### **4.1.a.2.4 Evolución de la talla (DE) en relación a la talla media parental. Comparación de los resultados de PEG tratados con GH (2016) con los resultados de los PEG sin tratamiento con GH (estudio 2006)**

En este apartado hemos querido comparar los resultados de la evolución de la talla (DE) en relación a la talla media parental (TMP) entre nuestro grupo de pacientes PEG sin crecimiento recuperador tratados con GH desde edad prepuberal hasta talla adulta y los pacientes PEG del estudio anteriormente publicado por nuestro grupo (*Carrascosa Pediatr Endocrinol Rev 2006*) que evaluó el crecimiento postnatal de una cohorte de 486 pacientes PEG españoles, 241 niñas y 245 niños sin crecimiento recuperador entre los 2 y los 8 años de edad, ningún paciente de este primer estudio había recibido tratamiento con GH. De este primer estudio, la talla media al inicio se ha considerado a los 6 años en las niñas y a los 7 años en los niños, pues son los años que coinciden con el inicio del tratamiento con GH en nuestro grupo de pacientes PEG tratados con GH. La TMP fue la misma para ambos estudios. Para facilitar las comparaciones gráficas se ha trabajado con los valores medios entre ambos sexos.

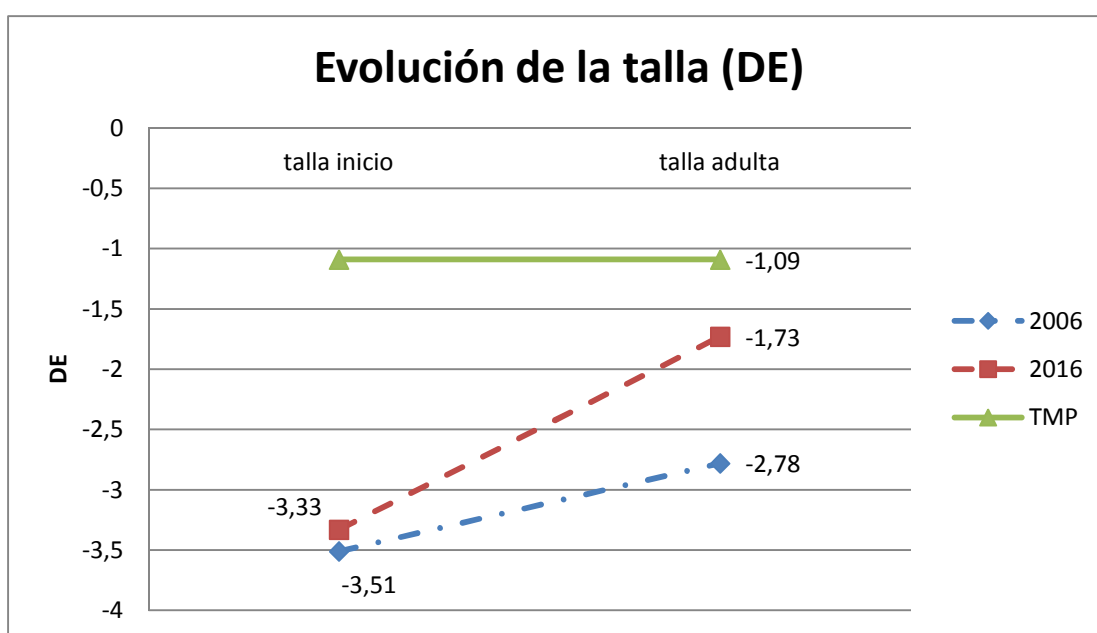


Gráfico 6 bis. Evolución de la talla (DE) en relación a la talla media parental. Comparación de los resultados de PEG tratados con GH (2016) con los resultados de los PEG sin tratamiento con GH (estudio 2006). Valores expresados en medias. *TMP: talla media parental*

Podemos observar como la talla al inicio para ambos grupos es muy similar. Las diferencias son muy remarcables al comparar la talla adulta. Mientras que los pacientes PEG tratados con GH presentan una evolución de talla de -3.33DE al inicio a -1.73 DE a talla adulta, suponiendo un incremento de +1.6 DE; los pacientes PEG sin tratamiento con GH presentan una evolución de talla de -3.51 DE al inicio a -2.78 DE a talla adulta, suponiendo un incremento de +0.73 DE.

#### 4.1.a.3 Evolución de la velocidad de crecimiento (VC) en cm/año durante el tratamiento con GH

Velocidad de crecimiento (cm/año)	Media ± DE
1 año antes inicio GH DE	5.71±1.54 -1.44±0.99
Inicio GH DE	5.09±1.16 -1.53±1.22
Final 1º año GH DE	8.72±1.57 3.63±2.23
Final 2º año GH DE	6.95±1.29 1.80±1.61
Inicio brote puberal DE	6.48±1.06 0.28±1.24
2º año desde inicio brote puberal DE	7.92±1.23 -0.34±0.93
Fin tratamiento GH DE	4.3±1.76 0.1±0.89

Tabla 9. Evolución de la velocidad de crecimiento (VC) en cm/año y DE durante el tratamiento con GH, según la referencia de los EEC 2010. Valores expresados en media ±DE

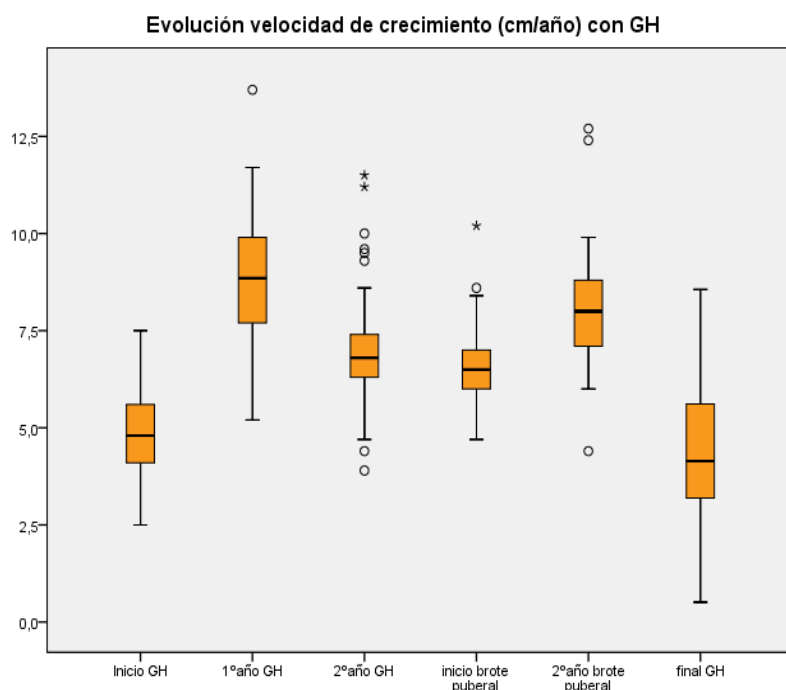


Gráfico 7. Evolución de la velocidad de crecimiento en cm/año y DE durante el tratamiento con GH, según la referencia de los EEC 2010. Valores expresados en media ±DE

En la tabla y el gráfico anteriores se puede observar la evolución de la velocidad de crecimiento (VC) durante el tratamiento con GH. Al inicio del tratamiento la VC es -1.5 DE. Con el tratamiento con GH esta VC se incrementa +3.6 DE durante el primer año de tratamiento y +1.8 DE durante el segundo año. La velocidad de crecimiento se mantiene dentro de los rangos de normalidad durante el brote puberal.

#### 4.1.a.4 Evolución del peso durante el tratamiento con GH

PESO (DE)	NIÑOS	NIÑAS
1 año antes de iniciar GH	-1.64±0.66	-1.97±0.68
Inicio GH	-1.61±0.52	-2.0±0.46
1º año de GH	-1.35±0.45	-1.7±0.44
2º año de GH	-1.21±0.52	-1.52±0.33
Inicio brote puberal	-1.1±0.65	-1.38±0.43
2º año del inicio del brote puberal	-0.94±0.64	-1.18±0.58
Fin tratamiento GH	-0.81±0.78	-1.18±0.62
Talla adulta	-1.22±0.71	-1.34±0.62

Tabla 10. Evolución del peso en los pacientes de la muestra separados según sexo. Valores expresados en media ±DE

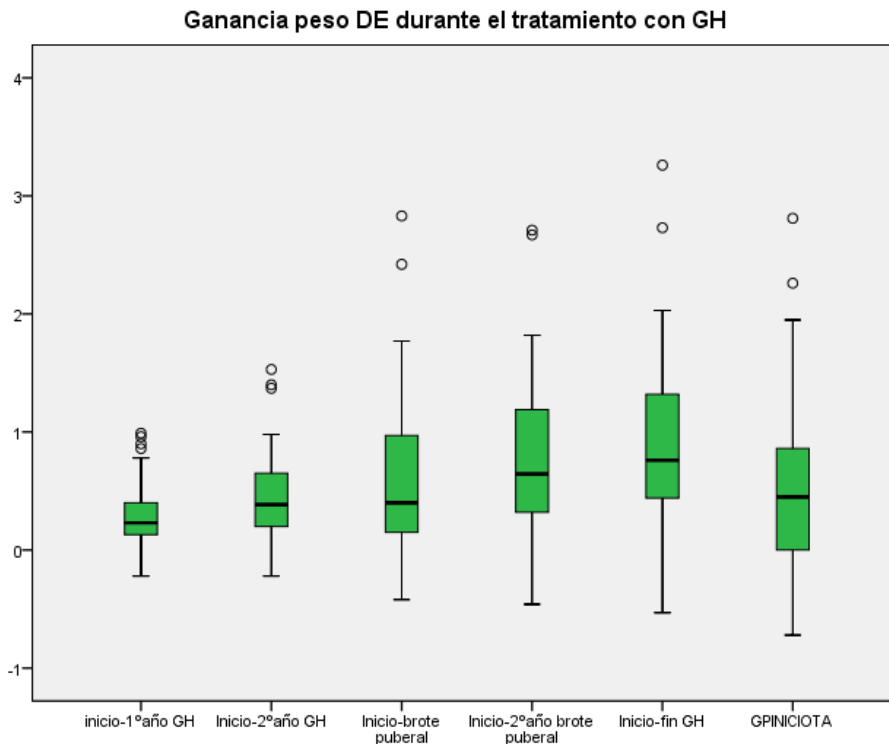


Gráfico 8. Ganancia de peso en DE en los diferentes tiempos del tratamiento con GH. Valores expresados en media ±DE

En tabla y gráfico anterior se puede observar el incremento de peso en DE durante el tratamiento con GH. El incremento de peso es progresivo.

#### 4.1.a.5 Evolución y ganancia de IMC durante el tratamiento con GH

##### 4.1.a.5.1 Evolución de IMC durante el tratamiento con GH

IMC (DE)	NIÑOS	NIÑAS
1 año antes de iniciar GH	-0.59±0.84	-0.91±0.76
Inicio GH	-0.61±0.68	-0.911±0.50
1º año de GH	-0.67±0.57	-1.00±0.50
2º año de GH	-0.67±0.58	-0.95±0.44
Inicio brote puberal	-0.59±0.78	-0.97±0.51
2º año del inicio del brote puberal	-0.56±0.71	-0.82±0.65
Fin tratamiento GH	-0.44±0.87	-0.82±0.70
Talla adulta	-0.57±0.92	-0.91±0.73

Tabla 11. Evolución de IMC en DE de los pacientes de la muestra separados según sexo. Valores expresados en media ±DE

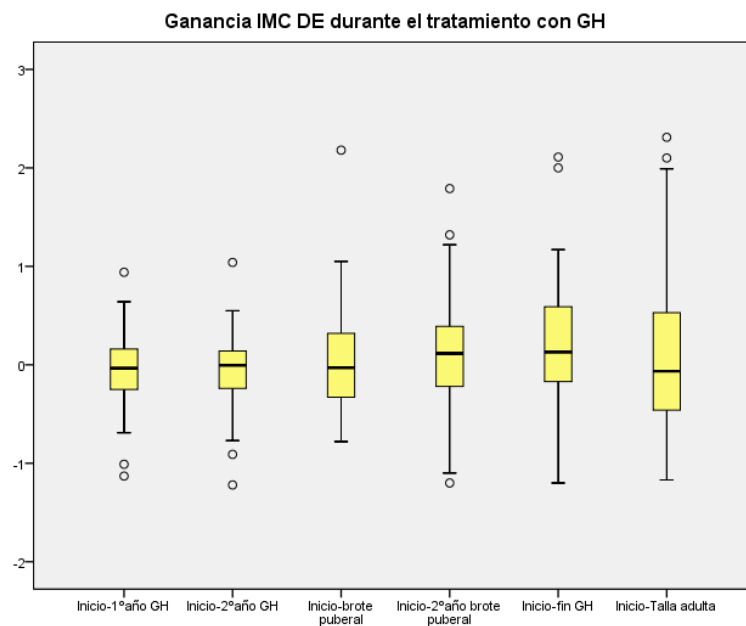


Gráfico 9. Evolución de IMC-DE de los pacientes de la muestra. Valores expresados en media ±DE

En tabla y gráfico anterior se puede observar el incremento de IMC en DE durante el tratamiento con GH. El incremento de IMC es progresivo y el máximo se alcanza durante la pubertad.

#### **4.1.a.5.2 Ganancia de IMC durante el tratamiento con GH**

Se ha evaluado la ganancia de IMC-DE des del inicio hasta el fin del tratamiento con GH.

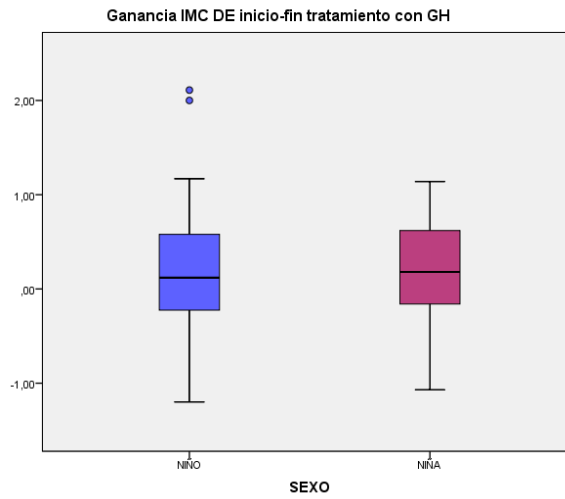


Gráfico 10. Ganancia de IMC-DE des del inicio del tratamiento con GH hasta el fin del tratamiento con GH de los pacientes de la muestra clasificados por sexo. Valores expresados en media±DE

Al evaluar la ganancia de IMC-DE con el tratamiento con GH, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

#### **4.1.a.6 Evolución de la Edad Ósea durante el tratamiento con hormona de crecimiento**

	Mediana (años)	IQR (p25-p75)
Edad ósea inicio GH	4.5	3-6.5
Edad ósea inicio brote puberal	12	11-12.5
Edad ósea fin GH	15.5	14-15.5

Tabla 12. Edad Ósea (EO) al inicio del tratatamiento con GH, al inicio del brote puberal y al finalizar tratamiento con GH. Datos expresados en mediana y IQR (p25-p75).

Al inicio del tratamiento con GH los pacientes tienen una mediana de edad ósea de 4.5 años, al inicio del brote puberal la mediana de edad ósea es de 12 años y es de 15.5 años al finalizar el tratamiento con GH.



## 4.II. COMPARACIÓN DE GANANCIA DE TALLA Y DISTANCIA ENTRE TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA (DE)

En este apartado se ha comparado la ganancia de talla y la distancia hasta talla media parental de los pacientes de la muestra clasificados según: antecedente de prematuridad, antecedentes de afectación de peso, afectación de longitud o afectación de peso y longitud al nacimiento, respuesta al test de secreción de GH, el inicio de tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad y el grupo madurador.

### 4.II.a PREMATURIDAD

En este apartado se ha clasificado a los pacientes PEG según el antecedente de prematuridad.

#### 4.II.a.1 Ganancia de talla (DE)

Ganancia de talla (DE)	RNPT N=20	RNT N=75	P
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.83±0.3	0.82±0.5	NS
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.35±0.6	1.15±0.5	NS
Inicio GH –inicio brote puberal	1.81±0.6	1.54±0.7	NS
Inicio GH –2º año brote puberal	1.94±0.8	1.73±0.7	NS
Inicio GH –fin de tratamiento	1.95±0.9	1.77±0.8	NS
Inicio GH – talla adulta	1.86±1.	1.59±0.9	NS

Tabla 13. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según prematuridad. Valores expresados en media ±DE. RNPT= recién nacido pretérmino. RNT= recién nacido a término.

Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según prematuridad

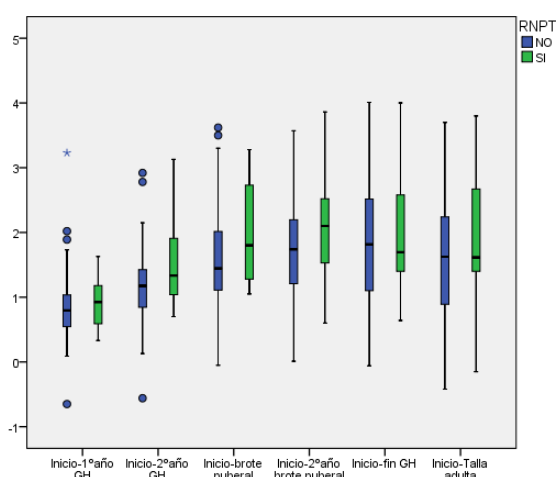


Gráfico 11. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según prematuridad. RNPT= recién nacido pretérmino. RNT= recién nacido a término.

Al analizar la ganancia de talla en los diferentes tiempos del estudio (inicio GH-primer año de tratamiento, inicio GH-segundo año de tratamiento, inicio GH-inicio brote puberal, inicio GH-segundo año brote puberal, inicio GH-fin de tratamiento e inicio GH-talla adulta) en los pacientes PEG según el antecedente de prematuridad no se han hallado diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.II.a.2 Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento y talla adulta (DE)

	RNPT N=20	RNT N= 75	P
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE)	2.85±1.0	2.07±0.8	<b>P=0.01</b>
Distancia talla media parental-talla adulta (DE)	1.08±1.3	0.44±0.8	<b>P=0.02</b>

Tabla 14. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el antecedente de prematuridad. Valores expresados en media ±DE. RNPT= recién nacido pretérmino. RNT= recién nacido a término.

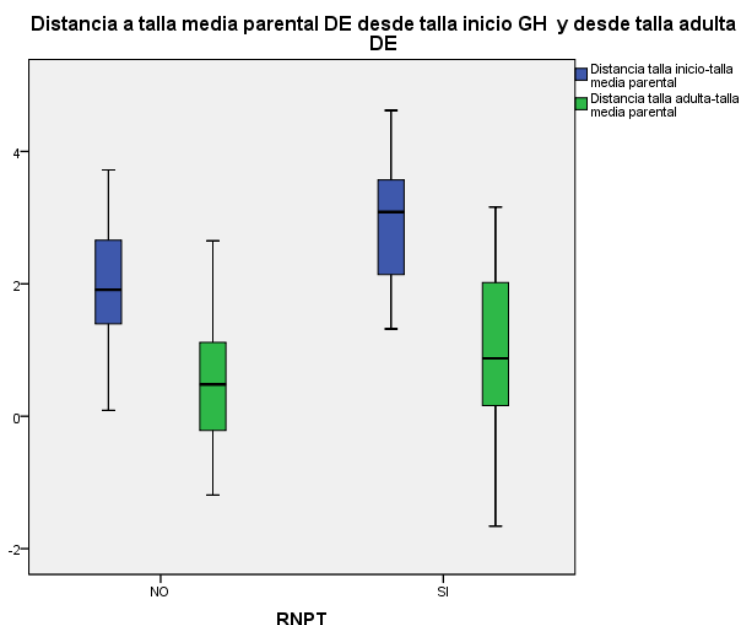


Gráfico 12. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el antecedente de prematuridad. Valores expresados en media ±DE. RNPT= recién nacido pretérmino. RNT= recién nacido a término

Al analizar la diferencia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta en los pacientes PEG clasificados según el antecedente de prematuridad se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Los RNPT inician el tratamiento con GH a una distancia de su talla media parental superior a la de los RNT. Al finalizar el tratamiento con GH, los RNPT también presentan mayor distancia respecto a su talla media parental.

#### 4.II.b AFECTACIÓN DE PESO, LONGITUD O PESO Y LONGITUD AL NACIMIENTO

En este apartado se ha clasificado a los pacientes PEG según el antecedente de afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento.

##### 4.II.b.1 Ganancia de talla según afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento

Ganancia de talla (DE)	Afectación de PESO N=13	Afectación de LONGITUD N=42	Afectación de PESO Y LONGITUD N=40	P
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.66±0.2	0.83±0.5	0.86±0.3	NS
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.04±0.3	1.12±0.6	1.31±0.5	NS
Inicio GH –inicio brote puberal	1.50±0.7	1.63±0.7	1.59±0.7	NS
Inicio GH –2º año brote puberal	1.74±0.7	1.77±0.7	1.79±0.7	NS
Inicio GH –fin de tratamiento	1.85±0.9	1.76±0.8	1.84±0.9	NS
Inicio GH – talla adulta	1.74±0.8	1.59±0.8	1.66±1	NS

Tabla 15. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según afectación de peso, longitud o peso y longitud. Valores expresados en media ±DE.

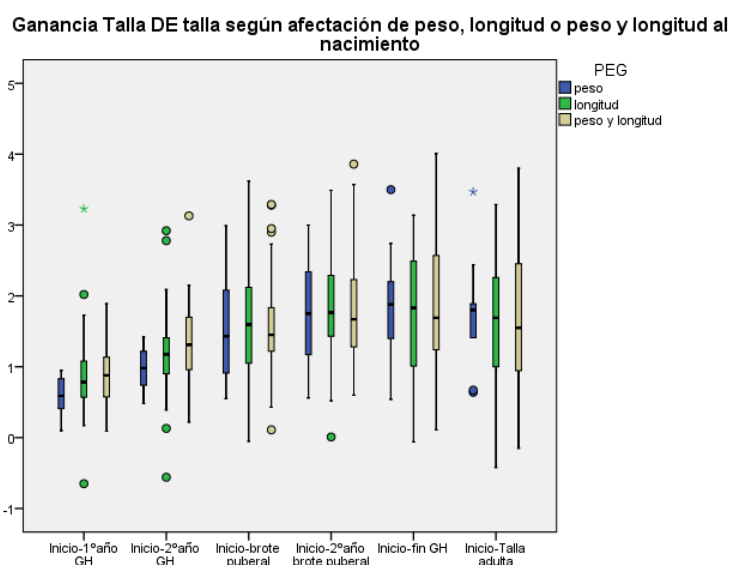


Gráfico 13. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según afectación de peso, longitud o peso y longitud.

Al analizar la ganancia de talla en los diferentes tiempos del estudio (inicio GH-primer año de tratamiento, inicio GH-segundo año de tratamiento, inicio GH-inicio brote puberal, inicio GH-segundo año brote puberal, inicio GH-fin de tratamiento e inicio GH-talla adulta) en los PEG clasificados según el antecedente de afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento no se han hallado diferencias estadísticamente significativas.

**4.II.b.2 Distancia entre TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA (DE)**

	Afectación de PESO N=13	Afectación de LONGITUD N=42	Afectación de PESO Y LONGITUD N=40	P
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE)	2.08±0.6	2.10±0.8	2.42±1.0	NS
Distancia talla media parental-talla adulta (DE)	0.29±0.6	0.42±0.7	0.76±1.1	NS

Tabla 16. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el antecedente de afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento. Valores expresados en media ±DE.

**Distancia a talla media parental DE desde talla inicio GH y desde talla adulta DE**

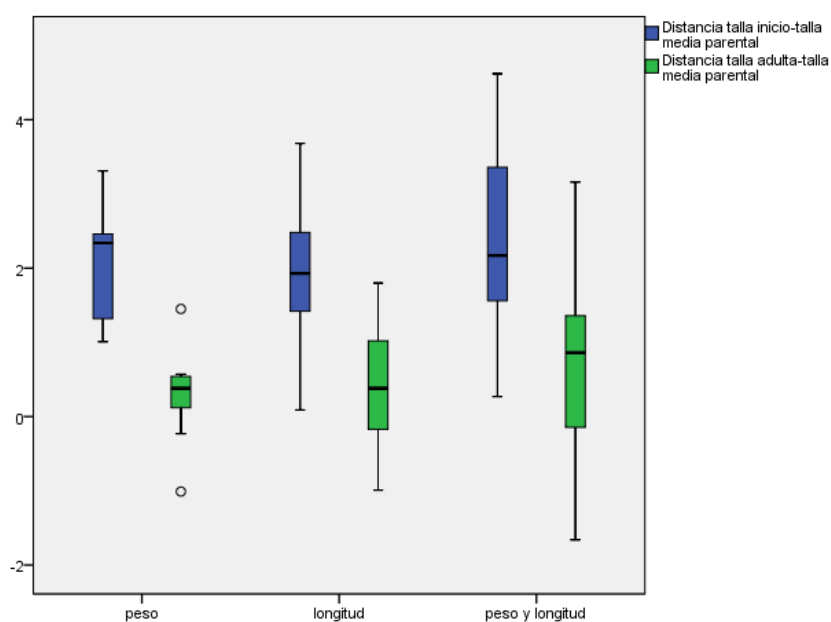


Gráfico 14. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el antecedente de afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento. Valores expresados en media ±DE.

Al analizar la distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el antecedente de afectación de peso, longitud o peso y longitud al nacimiento no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

#### **4.II.c RESPUESTA AL TEST DE SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO**

En este apartado se han evaluado los test de secreción de GH realizados y la respuesta al tratamiento con GH según la respuesta a dichos test.

##### **4.II.c.1 Test de estimulación de hormona de crecimiento**

###### **Tipos de test de estimulación de hormona de crecimiento**

TEST GH REALIZADO	N (%)
L-DOPA	25 (26%)
HIPOGLUCEMIA INSULÍNICA	21 (22%)
EJERCICIO Y PROPRANOLOL	17 (18%)
GLUCAGÓN	13 (13%)
CLONIDINA	9 (9.5%)
EJERCICIO	4 (4%)

Tabla 17. Distribución en porcentajes de los diferentes tipos de test de estimulación realizados.

En total se hicieron 158 test de estimulación de hormona de crecimiento. Los tres tests más frecuentemente realizados fueron L-dopa (26%), hipoglucemia insulínica (22%) y ejercicio-propranolol (18%). No se obtuvieron los datos de la respuesta al test de estimulación de GH de 2 pacientes.

###### **Respuesta a los test de estimulación de hormona de crecimiento**

RESPUESTA TEST GH	N (%)
DEFICITARIA	48 (50%)
DISOCIADA	29 (30.5%)
NORMOSECRETORA	16 (16.8%)

Tabla 18. Distribución en porcentajes de las diferentes tipos de respuesta a los test de estimulación de hormona de crecimiento realizados.

###### **Resultado de los test de estimulación**

	Mediana (ng/ml)	P 25-p75
GH BASAL N=91	1.4	0.58-3.6
GH POST N=91	6.7	3.9-10.1

Tabla 19. Mediana y IQR de los resultados de los test de estimulación de hormona de crecimiento.

### Estratificación de la respuesta a los test de estimulación según el valor de GH post test.

GH post test (ng/ml)	N (%)
<2	9 (5.6%)
>2 y <4	29 (18%)
>4 y <6	31 (19.6%)
>6 y <8	26 (16.4%)
>8 y <10	19 (12%)
>10	44 (27.8%)

Tabla 20. Estratificación de la respuesta a los test de estimulación según el valor de GH post test.

En cuanto a la respuesta a los tests de estimulación de GH, la distribución según la respuesta fue: **respuesta normosecretora (16.8%)** (uno o dos tests con pico máximo de GH > 10 ng/ml), **respuesta deficitaria (50%)** (uno o dos tests con pico máximo de GH < 10 ng/ml), **respuesta disociada (30.5%)** (en el caso de que existan dos tests de estimulación y uno presente un pico máximo de GH > 10 ng/ml y otro un pico máximo de GH < 10 ng/ml).

La mediana de la GH basal al realizar el test de estimulación fue de 1.4 ng/ml y la posterior fue de 6.7 ng/ml. Un 27.8% de los pacientes presentaron una GH post test >10 ng/ml, 12% presentaron una GH post test entre 10-8 ng/ml, 16.4% presentaron una GH post test entre 8-6 ng/ml, 19.6% presentaron una GH post test entre 6-4 ng/ml, 18% presentaron una GH post test entre 4-2 ng/ml y un 5.6% presentaron una GH post test < 2 ng/ml.

#### 4.II.c.2 Ganancia de talla según respuesta al test de GH

Ganancia de talla (DE)	RESPUESTA DEFICITARIA N=48	RESPUESTA DISOCIADA N=29	RESPUESTA NORMOSECRETORA N=16	P
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.75±0.4	0.97±0.5	0.74±0.3	NS
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.18±0.5	1.28±0.6	1.08±0.4	NS
Inicio GH –inicio brote puberal	1.58±0.7	1.77±0.7	1.37±0.5	NS
Inicio GH –2º año brote puberal	1.77±0.7	1.94±0.8	1.54±0.6	NS
Inicio GH –fin de tratamiento	1.81±0.9	1.95±0.9	1.59±0.7	NS
Inicio GH – talla adulta	1.70±1	1.77±0.9	1.27±0.7	NS

Tabla 21. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de secreción de GH. Valores expresados en media ±DE.

**Ganancia talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de secreción de GH.**

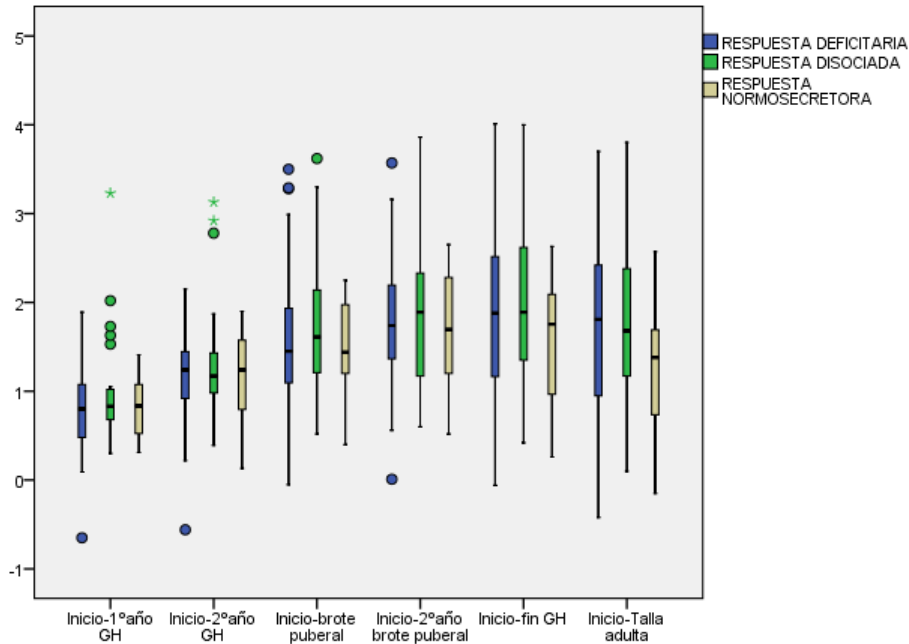


Gráfico 15. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de secreción de GH. Valores expresados en medias±DE.

Al analizar la ganancia de talla en los diferentes tiempos del estudio (inicio GH-primer año de tratamiento, inicio GH-segundo año de tratamiento, inicio GH-inicio brote puberal, inicio GH-segundo año brote puberal, inicio GH-fin de tratamiento e inicio GH-talla adulta) en los PEG clasificados según la respuesta al test de estimulación de GH no se han hallado diferencias estadísticamente significativas.

**4.II.c.3 Distancia entre TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA (DE)**

	RESPUESTA DEFICITARIA N=48	RESPUESTA DISOCIADA N=29	RESPUESTA NORMOSECRETORA N=16	P
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE)	2.16±1.0	2.27±0.7	2.33±0.9	NS
Distancia talla media parental- talla adulta (DE)	0.40±0.9	0.50±0.9	1.03±1.1	NS

Tabla 22. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de secreción de GH. Valores expresados en media ±DE.

Distancia a talla media parental DE desde talla inicio GH y desde talla adulta DE

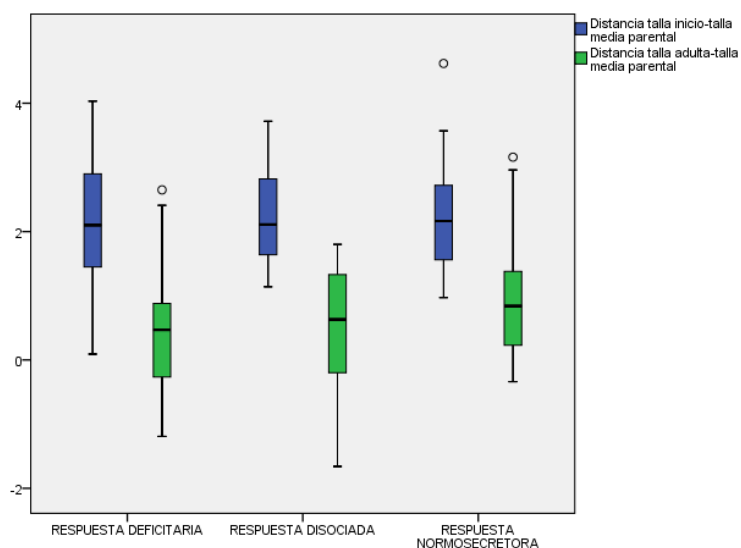


Gráfico 16. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de secreción de GH.

Al analizar la distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según la respuesta al test de estimulación no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

#### **4.II.d INICIO TRATAMIENTO CON GH ANTES Y DESPUÉS DE LOS 8 AÑOS DE EDAD**

Aunque la indicación de tratamiento con GH en los pacientes PEG es a partir de los 4 años, y la recomendación actual es iniciar el tratamiento a una edad cuanto más temprana mejor, hay algunos pacientes que acuden a una edad más tardía, superior a los 8 años. Según la hipótesis que los pacientes PEG que inician el tratamiento con GH a una edad más tardía presentan menor ganancia de talla adulta se ha querido realizar este análisis. Para poder evaluar la respuesta al tratamiento con GH en estos pacientes que inician el tratamiento a una edad más tardía y si la pubertad podía influir en esta comparación se han evaluado los grupos separados por sexos.



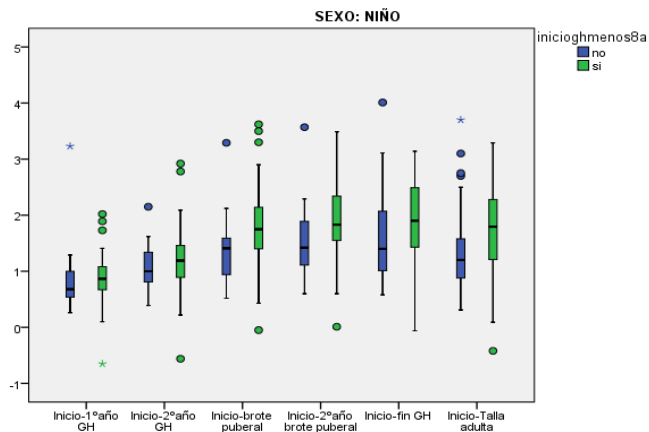
#### 4.II.d.1 Ganancia de talla en los pacientes PEG según inicio tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad

Para poder hacer una correcta valoración y ver la influencia que podría tener la pubertad en la ganancia de talla se han realizado las comparaciones con los pacientes divididos por sexo.

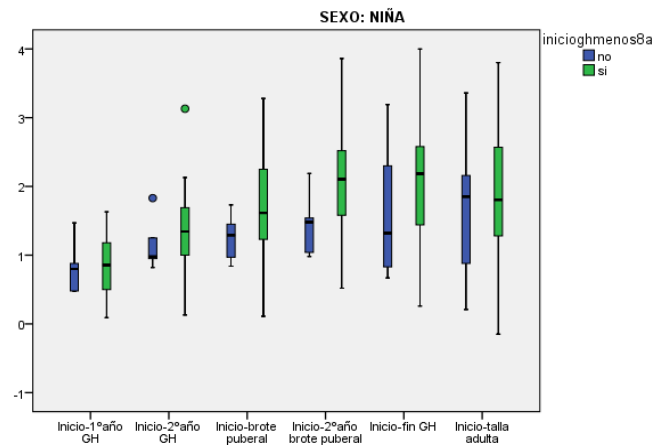
	GH ANTES EDAD 8 AÑOS N= 68 Varones 42 Mujeres 26	GH DESPUÉS EDAD 8 AÑOS N= 27 Varones 22 Mujeres 5	P
Edad inicio GH Varones Mujeres	5.71±1.3 5.42±1.3	9.40±0.9 8.62±0.5	<b>P&lt;0.001</b> <b>P&lt;0.001</b>
Edad inicio brote puberal Varones Mujeres	11.8±1.0 10.04±1.1	12.4±0.7 10.8±0.4	<b>P&lt;0.001</b> NS
Talla inicio brote puberal DE Varones Mujeres	-1.7±0.7 -1.8±0.9	-1.7±0.5 -1.9±0.2	NS NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH -1º año de tratamiento Varones Mujeres	0.82±0.4 0.81±0.4	0.82±0.6 0.82±0.4	NS NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH -2º año de tratamiento Varones Mujeres	1.23±0.6 1.28±0.6	1.07±0.3 1.16±0.4	NS NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH –inicio brote puberal Varones Mujeres	1.89±0.7 1.63±0.7	1.46±0.6 1.25±0.3	<b>P=0.04</b> NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH –2º año brote puberal Varones Mujeres	1.92±0.7 1.96±0.8	1.46±0.6 1.42±0.7	<b>P=0.026</b> NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH –fin de tratamiento Varones Mujeres	1.82±0.8 1.97±0.9	1.64±0.9 1.66±1.0	NS NS
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH – talla adulta Varones Mujeres	1.63±0.8 1.81±1.0	1.46±0.9 1.69±1.2	NS NS

Tabla 23. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años. Valores expresados en media ±DE.

Ganancia Talla adulta (DE) en los pacientes PEG clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años



Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años



Gráficos 17 y 18. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años. Valores expresados en media  $\pm$ DE.

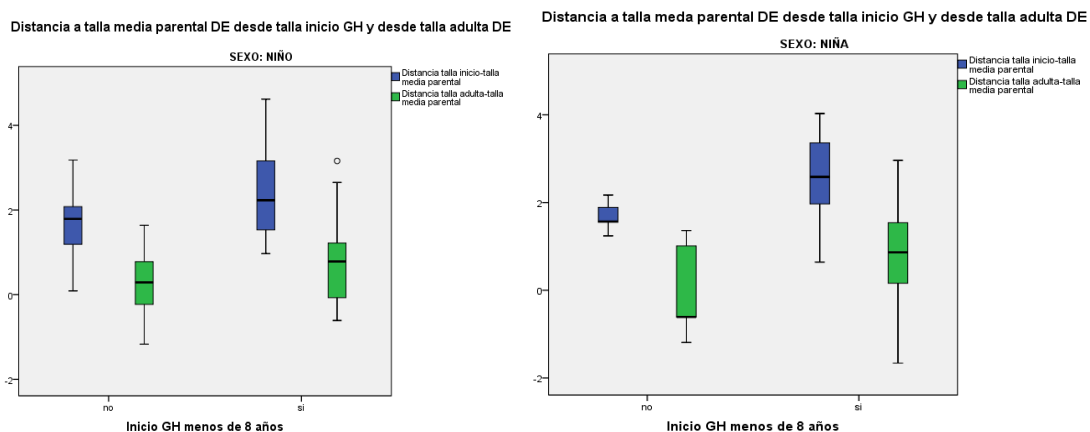
Al analizar la ganancia de talla (DE) en los diferentes momentos del estudio (inicio GH-primer año de tratamiento, inicio GH-segundo año de tratamiento, inicio GH-inicio brote puberal, inicio GH- segundo año brote puberal, inicio GH-fin de tratamiento e inicio GH-talla adulta) en los PEG clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de los 8 años se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de talla (DE) desde inicio GH hasta brote puberal y desde inicio GH hasta segundo año de brote puberal solamente en los varones, siendo los varones que inician el tratamiento antes de los 8 años los que presentan mayor ganancia de talla respecto a los que inician el tratamiento después de los 8 años, a pesar de estos resultados, no se han encontrado diferencias en la ganancia de talla (DE) des del inicio a talla adulta entre ambos grupos de varones. Cabe destacar que los pacientes varones que inician tratamiento con GH después de los 8 años presentan el brote puberal a una edad más tardía ( $12.4 \pm 0.7$  años) respecto a los que inician el

tratamiento antes de los 8 años ( $11.8 \pm 1$  años). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los diferentes momentos del estudio y en el inicio de la pubertad en el grupo de las mujeres clasificadas según haber empezado el tratamiento antes o después de la edad de 8 años.

**4.II.d.2 Distancia entre TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA según inicio tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad**

	GH ANTES EDAD 8 AÑOS N= 68 Varones 42 Mujeres 26	GH DESPUÉS EDAD 8 AÑOS N= 27 Varones 22 Mujeres 5	P
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE) (media±DE) Varones Mujeres	2.39±0.9 2.49±0.9	1.75±0.8 1.68±0.0.3	<b>P=0.009</b> <b>P=0.04</b>
Distancia talla media parental-talla adulta (DE) (media±DE) Varones Mujeres	0.73±0.9 0.76±1.1	0.23±0.8 -0.00±1.1	<b>P=0.04</b> NS

Tabla 24. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG separados por sexos y clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años.



Gráficos 19 y 20. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG separados por sexos y clasificados según haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años.

Al analizar la distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes PEG clasificados según el haber iniciado el tratamiento con GH antes o después de la edad de 8 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes varones que inician el tratamiento con GH antes de los 8 años de edad presentan mayor distancia entre talla media al inicio del tratamiento y la talla media parental, y mayor distancia entre talla adulta a talla media parental. En el grupo de las mujeres, las que inician el tratamiento con GH antes de los 8 años de edad presentan mayor distancia entre talla media al inicio del tratamiento y la talla media parental pero no se han encontrado diferencias cuando se ha valorado la distancia entre talla adulta y talla media parental. Cabe remarcar que las mujeres que inician el tratamiento después de los 8 años son tan sólo 5.

#### **4.II.e GRUPO MADURADOR**

##### **4.II.e.1 Ganancia de talla (DE), talla adulta (cm) y talla adulta DE de los pacientes PEG clasificados según grupo madurador.**

Ganancia de talla (DE)	MUY TEMPRANO N= 5	TEMPRANO N= 23	INTERMEDIO N= 30	TARDÍO N= 25	MUY TARDÍO N= 7	P
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.92±0.9	0.99±0.6	0.70±0.2	0.89±0.2	0.48±0.5	NS
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.89±0.9	1.25±0.5	1.07±0.4	1.31±0.4	0.64±0.6	<b>P=0.009</b> *
Inicio GH –inicio brote puberal	1.92±1.5	1.65±0.7	1.49±0.6	1.74±0.6	1.13±0.8	NS
Inicio GH –2º año brote puberal	2.74±0.6	1.79±0.6	1.67±0.6	1.85±0.8	1.13±0.9	<b>P=0.002</b> **
Inicio GH –fin de tratamiento	2.64±0.5	1.71±0.8	1.58±0.6	2.26±0.9	0.99±0.9	P=0.002 ***
Inicio GH – talla adulta	2.29±0.8	1.50±0.7	1.34±0.7	2.26±0.9	0.86±1.0	<b>P&lt;0.001</b> ****
Talla adulta (cm)	162.5±6.6	158.9±7.7	161.3±7.4	165.4±6.9	157.4±6.9	NS
Talla adulta DE	-2.13±0.7	-2.15±0.8	-1.70±0.5	-1.08±0.9	-2.15±0.4	<b>P&lt;0.001</b>

Tabla 25. Ganancia de talla (DE), talla adulta y talla adulta DE en los pacientes PEG clasificados según grupo madurador. Valores expresados en media ±DE.

\* muy temprano- intermedio P=0.03, muy temprano- muy tardío P=0.004

\*\* muy temprano- intermedio P=0.03, muy temprano- muy tardío P=0.004

\*\*\* muy temprano- muy tardío P=0.002, tardío-muy tardío P=0.01

\*\*\*\*temprano-tardío P=0.049, intermedio-tardío=0.003, tardío-muy tardío P=0.006

**Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según grupo madurador**

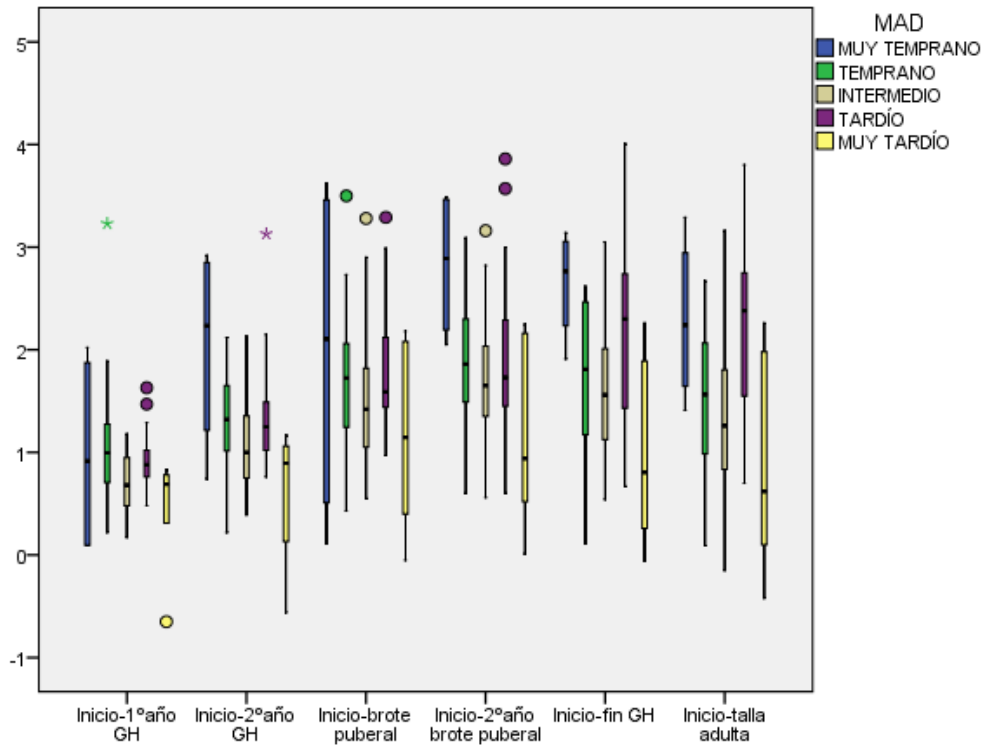


Gráfico 21. Ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según grupo madurador. Valores expresados en media  $\pm$ DE.

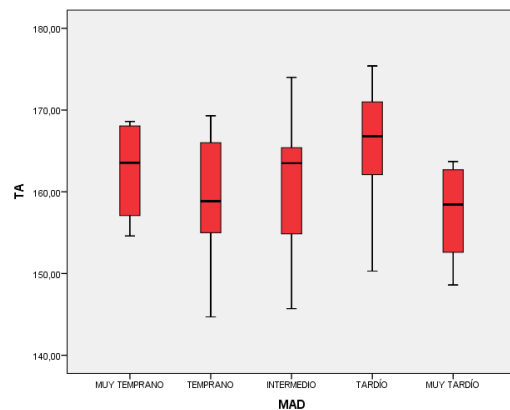
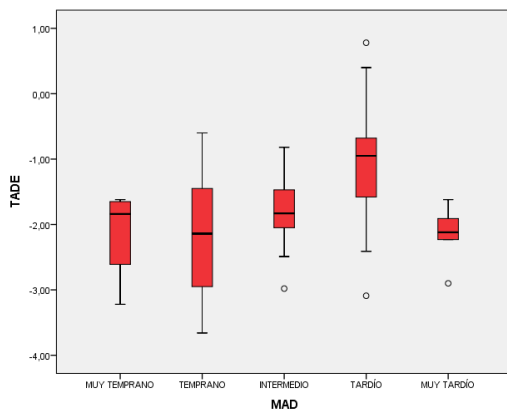


Gráfico 22 y 23. Talla adulta (cm) y talla adulta DE en los pacientes PEG clasificados según grupo madurador. Valores expresados en media  $\pm$ DE.

Al analizar la ganancia de talla (DE) en los pacientes PEG clasificados según grupo madurador se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

El grupo de maduradores muy tempranos tienen mayor ganancia de talla (DE) desde inicio GH-2º año de tratamiento y desde inicio GH-2º año brote puberal que los maduradores

intermedios y muy tardíos. El grupo de maduradores muy tardíos tienen menor ganancia de talla (DE) desde inicio GH-fin de tratamiento que los maduradores muy tempranos y tardíos. El grupo de maduradores tardíos tienen mayor ganancia de talla (DE) desde inicio GH- talla adulta que los grupos de maduradores tempranos, intermedios y muy tardíos.

**A pesar de estas diferencias encontradas, cuando se ha realizado la comparación con la Talla Adulta (cm) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.**

**4.II.e.2 Distancia entre TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA según grupo madurador**

	MUY TEMPRANO N= 5	TEMPRANO N= 23	INTERMEDIO N= 30	TARDÍO N= 25	MUY TARDÍO N= 7	P
Distancia talla media parental-talla al inicio GH (DE)	3.07±0.8	2.72±0.7	2.05±1.0	2.12±0.8	1.45±0.2	P=0.002 *
Distancia talla media parental-talla adulta (DE)	0.64±0.8	1.27±0.5	0.56±0.7	-0.16±1.07	0.61±1.1	P<0.001 **

Tabla 24. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta según grupo madurador. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

\* muy temprano-muy tardío P=0.023, temprano-muy tardío P=0.01

\*\* temprano-tardío P<0.001, intermedio-tardío P=0.04

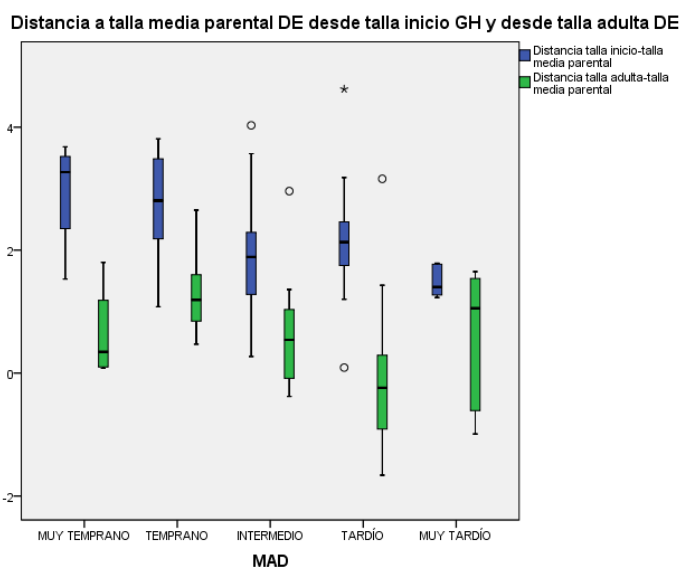


Gráfico 22. Distancia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta según grupo madurador.

El grupo de maduradores muy tardíos presenta una distancia entre talla media parental y talla al inicio de GH inferior a la de los grupos tempranos y muy tempranos.

El grupo de maduradores tempranos presenta una distancia entre talla media parental y talla adulta superior a la de los grupos de maduradores intermedios y tardíos.

#### **4.II.f VALORACIÓN DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH**

Se ha comparado la ganancia de talla a Talla adulta (DE) en función de si los pacientes habían realizado discontinuación del tratamiento.

	DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO N=22	NO DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO N= 56	P
Ganancia de talla adulta (DE)	1.39±0.95	1.74±0.93	NS

Tabla 25. Ganancia de talla adulta (DE) en los pacientes PEG clasificados según se había realizado o no discontinuación del tratamiento.

Se realizó la discontinuación del tratamiento durante el período prepuberal en 23 pacientes que han llegado a talla adulta, la media de tiempo de discontinuación del tratamiento fue de 1.2±0.8 años (mín-máx: 0.5-4.3 años). En los 23 pacientes se reinició el tratamiento con GH, la media de tiempo transcurrido desde el reinicio GH hasta la recuperación de la talla que tenían a la discontinuación fue de 0.95±0.5 años (mín-máx: 0.5-2.5 años). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas al analizar la ganancia de talla adulta (DE) entre los pacientes que se les había realizado la discontinuación del tratamiento respecto a los que no se les había realizado.

**4.III. VALORACIÓN LA PUBERTAD. COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA PUBERTAD DE LOS PACIENTES PEG CON LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (EEC 2010)**

**4.III.a COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS MADURADORES PUBERALES DE LOS PACIENTES VARONES PEG CON LOS VARONES DE EEC 2010**

**Varones EEC 2010**

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio de brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO	25	10 a 11	142.5±5.2	9.3±1.0	34.4±2.8	176.9±5.1	16.2±0.6
TEMPRANO	59	11 a 12	146.8±5.1	9.0±1.5	31.3±3.5	177.4±5.9	16.7±0.6
INTERMEDIO	106	12 a 13	149.0±6.3	8.7±1.5	27.6±2.9	176.7±6.5	17.1±0.7
TARDÍO	52	13 a 14	152.5±4.9	7.9±1.5	23.6±3.5	176.1±5.7	17.9±0.5
MUY TARDÍO	17	14 a 15	155.8±6.7	7.1±1.6	21.3±3.4	177.3±7.0	18.6±0.8
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>259</b>	<b>10 a 15</b>	<b>148.8±6.6</b>	<b>7.4±2.0</b>	<b>27.9±4.8</b>	<b>176.8±6.1</b>	<b>17.2±0.9</b>

Tabla 26. Resultados de la valoración puberal en los varones del EEC 2010. Valores expresados en media ±DE

**Varones PEG**

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio de brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm) y DE	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm) y DE	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm) y DE	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO	4	10 a 11	131.3±4.3 -2.1±0.85	9.2±2.4 0.75±2.4	31.86±6.3	165.2±4.9 -2.1±0.9	16.8±0.93
TEMPRANO	15	11 a 12	136.25±4.4 -1.98±0.86	7.9±1.21 -0.68±0.82	27.46±3.5	163.77±4.7 -2.2±0.84	17.5±0.5
INTERMEDIO	20	12 a 13	139.2±2.6 -1.5±0.4	8.3±0.6 -0.2±0.44	26.3±2.7	165.6±3.5 -1.6±0.4	18.2±0.6
TARDÍO	18	13 a 14	144.7±3.6 -1.5±0.75	7.9±1.0 0.2±0.7	24.3±3.1	168.9±4.4 -1.2±0.7	18.3±0.7
MUY TARDÍO	3	14 a 15	143.9±0.3 -1.7±0.5	7.1±0.7 0.04±0.4	18.6±0.9	162.5±1.2 -2.0±0.1	18.4±0.4
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>60</b>	<b>10 a 15</b>	<b>139.8±5.3</b> <b>-1.7±0.69</b>	<b>8.1±1.1</b> <b>-0.1±0.9</b>	<b>25.9±4.0</b>	<b>165.8±4.4</b>	<b>18.0±0.7</b>

Tabla 27. Resultados de la valoración puberal en los varones PEG tratados con GH hasta talla adulta. Valores expresados en media ±DE



**Resultados de la comparación de la valoración puberal de los varones PEG tratados con GH hasta talla adulta y los varones de EEC 2010**

	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm) y DE	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm) y DE	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm) y DE	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO	0.004	NS	NS	<0.0012	NS
TEMPRANO	<0.001	0.015	NS	<0.001	<0.001
INTERMEDIO	<0.001	NS	NS	<0.001	<0.001
TARDÍO	<0.001	NS	NS	<0.001	NS
MUY TARDÍO	0.007	NS	NS	<0.001	NS
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.009</b>	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabla 28. Resultados de la comparación de la valoración puberal en los varones PEG tratados con GH hasta talla adulta y los varones de EEC 2010

Al analizar los resultados de la comparación de las medias de los parámetros evaluados de toda la se observa que, **los pacientes varones PEG inician pubertad a una talla inferior a la de los varones del EEC 2010 y también alcanzan una talla adulta inferior. El pico máximo de velocidad de crecimiento puberal de los pacientes PEG es superior al de los varones EEC 2010, aunque la ganancia puberal total de talla es inferior en los pacientes varones PEG.** Los varones PEG alcanzan la talla adulta a una edad más tardía que los varones del EEC 2010.

Al analizar los resultados comparando los grupos maduradores entre sí de la población de los varones PEG con la población de referencia que son los varones de EEC 2010 se observa que, la talla al inicio del brote de crecimiento puberal y la talla adulta alcanzada son inferiores en todos los grupos maduradores de los varones PEG comparados con los varones de EEC 2010. El pico máximo de velocidad de crecimiento puberal es parecido en todos los grupos de maduradores entre los varones PEG y los varones EEC 2010, hallándose solamente diferencias estadísticamente significativas en el grupo de maduradores tempranos, en el que los varones PEG presentan un pico máximo de velocidad de crecimiento puberal inferior al de los varones EEC 2010. No se han encontrado diferencias en la ganancia puberal total de talla entre grupos maduradores de ambos grupos, aunque sí se han encontrado diferencias al analizar los resultados de toda la muestra, como ya se ha comentado anteriormente. Los varones PEG de los grupos maduradores temprano y intermedio alcanzan talla adulta a una edad superior que los varones de EEC 2010 de los mismos grupos maduradores.

**4.III.b COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS MADURADORES PUBERALES DE LAS PACIENTES MUJERES PEG CON LAS MUJERES DEL EEC 2010.**

**Mujeres EEC 2010**

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio de brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO	27	8 a 9	128.9±3.4	8.1±1.7	33.5±3.7	162.6±3.8	14.9±0.7
TEMPRANO	75	9 a 10	134.0±4.8	7.8±1.3	28.7±3.0	162.7±5.1	15.6±0.8
INTERMEDIO	101	10 a 11	137.4±5.8	7.6±1.2	25.7±3.4	163.2±5.8	15.9±0.8
TARDÍO	59	11 a 12	141.2±4.4	6.8±1.0	21.5±2.9	162.7±5.0	16.8±0.7
MUY TARDÍO	19	12 a 13	146.2±5.8	6.3±1.1	19.2±3.8	165.4±5.8	17.2±0.6
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>281</b>	<b>8 a 13</b>	<b>137.1±6.6</b>	<b>6.5±1.6</b>	<b>25.9±5.0</b>	<b>163.0±5.3</b>	<b>16.0±1.0</b>

Tabla 29. Resultados de la valoración puberal en las mujeres del EEC2010. Valores expresados en media ±DE

**Mujeres PEG**

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio de brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO	1	8 a 9	111.8	12.4	42.8	154.6 -2.0	16.0
TEMPRANO	8	9 a 10	124.5±4.7 -1.9±0.9	7.7±0.9 -0.2±0.7	27.2±1.8	151.7±5.1 -2.0±0.9	15.8±0.7
INTERMEDIO	10	10 a 11	127±2.2 -1.7±-0.3	7.4±1.0 0.05±0.9	24.2±3.9	151.2±3.1 -1.9±0.5	16.3±1.2
TARDÍO	7	11 a 12	135.6±5.0 -1.3±0.9	7.1±0.7 0.3±0.7	23.0±2.8	158.6±5.8 -0.7±1.1	16.8±0.6
MUY TARDÍO	4	12 a 13	133.3±4.2 -2.2±0.7	6.1±0.2 -0.1±0.1	17.5±2.8	152.3±3.5 -2.2±0.6	17.5±0.6
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>30</b>	<b>8 a 13</b>	<b>128.7±6.6</b> <b>-1.8±0.9</b>	<b>7.5±1.3</b> <b>0.1±0.8</b>	<b>24.7±5.3</b>	<b>153.5±5.3</b> <b>-1.6±1.0</b>	<b>16.4±0.9</b>

Tabla 30. Resultados de la valoración puberal en las mujeres PEG tratadas con GH hasta talla adulta. Valores expresados en media ±DE

**Resultados de la comparación de la valoración puberal de las mujeres PEG tratadas con GH hasta talla adulta y las mujeres de EEC 2010**

	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm) y DE	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm) y DE	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm) y DE	Edad en la que se alcanza talla adulta (años)
MUY TEMPRANO					
TEMPRANO	<0.001	NS	NS	<0.001	NS
INTERMEDIO	<0.001	NS	NS	<0.001	NS
TARDÍO	<0.001	NS	NS	0.004	NS
MUY TARDÍO	0.007	NS	NS	<0.001	NS
<b>TODA LA MUESTRA</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>NS</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>

Tabla 31. Resultados de la comparación de la valoración puberal de las mujeres PEG tratadas con GH hasta talla adulta y las mujeres de EEC 2010

Al analizar los resultados de la comparación de las medias de los parámetros evaluados de toda la muestra se observa que, **las mujeres PEG inician pubertad a una talla inferior a la de las mujeres de EEC 2010 y también alcanzan una talla adulta inferior. La ganancia puberal total de talla es inferior en las mujeres PEG comparada con las mujeres EEC 2010. Las mujeres PEG alcanzan la talla adulta a una edad más tardía que las mujeres de EEC 2010.** En el caso de las mujeres no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados del pico máximo de velocidad de crecimiento puberal.

Al analizar los resultados comparando los grupos maduradores entre sí de la población de las mujeres PEG con la población de referencia que son las mujeres de EEC 2010 se observa que, la talla al inicio del brote de crecimiento puberal y la talla adulta alcanzada son inferiores en todos los grupos maduradores de las mujeres PEG comparados con los grupos maduradores de las mujeres de EEC 2010.

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el pico máximo de velocidad de crecimiento puberal, la ganancia puberal total de talla y la edad en la que se alcanza la talla adulta comparando los grupos maduradores entre sí de la población de las mujeres PEG con la población de referencia que son las mujeres de EEC 2010.

### Edad de la menarquía

	PACIENTES PEG	ESTUDIO 2017	P
MUY TEMPRANA	11.6 N=1	11.38±0.3 N=119	
TEMPRANA	12.20±0.6 N=8	12.25±0.2 N=157	NS
INTERMEDIA	13.03±1.0 N=8	12.90±0.2 N=238	NS
TARDÍA	13.40±1.0 N=7	13.56±0.3 N=127	NS
MUY TARDÍA	14.7±0.5 N=3	14.59±0.3 N=97	NS
TODA LA MUESTRA	13.04±1.1 N=27	12.85±0.9 N=738	NS

Tabla 32. Comparación de los resultados de las medias de la edad de la menarquía por grupos maduradores. Valores expresados en media ±DE.

Al analizar la comparación de los resultados de las medias de la edad de la menarquía por grupos maduradores no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres PEG y las mujeres de la población de referencia, que en este caso son las del estudio 2017.

#### 4.III.c GANANCIA PUBERAL TOTAL DE TALLA SEGÚN GRUPOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH

En este subapartado se ha querido comparar la ganancia puberal total de talla en los pacientes PEG separados por sexos y clasificados según la ganancia de talla adulta. El grupo A corresponde a los pacientes PEG en los que la ganancia de talla adulta es  $\leq 1$  DE, representan un 25% del total. El grupo B corresponde a los pacientes PEG en los que la ganancia de talla adulta es  $\geq 1$  DE, representan un 75% del total.

	GRUPO A Ganancia talla adulta $\leq 1$ DE N= 20 (25%)	GRUPO B Ganancia talla adulta $\geq 1$ DE N= 58 (75%)	EEC 2010
Ganancia puberal total de talla (cm $\pm$ DE)	22.7 $\pm$ 4	26.4 $\pm$ 4	
Varones	24.0 $\pm$ 3.2 (n=14)	26.6 $\pm$ 4.1 (n=37)	<b>27.9<math>\pm</math>4.8 (n=279)</b>
Mujeres	19.6 $\pm$ 4 (n=6)	26.2 $\pm$ 4.8 (n=21)	<b>25.9<math>\pm</math>5.0 (n=281)</b>

Tabla 33. Ganancia de puberal total de talla según grupos de respuesta al tratamiento con GH.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando se compara la ganancia puberal total de talla en los pacientes PEG separados por sexos y clasificados según la ganancia de talla adulta. El grupo B, en el que la ganancia de talla adulta es  $\geq 1$  DE, presenta mayor ganancia puberal total comparado con el grupo A, en el que la ganancia de talla adulta es  $\leq 1$  DE (P=0.04 para los varones y 0.006 para las mujeres).

Cuando se comparan estos resultados con los de la población de referencia de EEC 2010, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con el grupo B en el que la ganancia de talla adulta es  $\geq 1$  DE, pero sí que hay diferencias con el grupo A en el que la ganancia de talla adulta es  $\leq 1$  DE (P=0.002 para ambos sexos).

#### 4. IV. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PREVIO PUBLICADO

(Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013)

En el estudio previo publicado por nuestro grupo (Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013) se valoraron los resultados de 184 pacientes (52 niñas y 132 niños) tratados con GH hasta edad adulta. Los test de secreción de GH permitieron clasificar los pacientes en tres grupos: respuesta deficitaria (*idiopathic isolated GH deficiency-IIGHD*), respuesta disociada (*dissociated GH release-DGHR*) y respuesta normosecretora (*normal GH release-NGHR*). También se clasificaron los pacientes según sus datos antropométricos al nacimiento, peso adecuado para edad gestacional (AEG) y peso bajo para edad gestacional (PEG). El test de secreción de GH, permitió clasificar posteriormente los pacientes AEG como IIGHD o como talla baja idiopática (ISS).

El estudio actual ha servido para aumentar el tamaño muestral del grupo clasificado como PEG pasando de un tamaño muestral de 49 a 95. Se han realizado las comparaciones con los grupos clasificados como IIGD y ISS, obviando los resultados de los pacientes clasificados según la respuesta a los test de secreción de GH, pues ya quedó demostrado en el estudio previo que la respuesta a dichos test no servía para predecir una mejor respuesta al tratamiento con GH.

	IIGD (n=78) Niñas n= 25 Niños n= 53	ISS (n=57) Niñas n= 14 Niños n= 43	PEG (n=95) Niñas n= 31 Niños n= 64
Edad al inicio GH (años)			
Niñas	6.4±1.6	7.5±1.0	5.9±1.7
Niños	8.5±1.8	8.3±1.7	6.9±2.1
Edad al inicio brote puberal (años)			
Niñas	10.0±1.0	10.8±1.1	10.1±1.0
Niños	12.1±0.9	12.2±0.9	12.0±1.0
Edad al finalizar GH (años)			
Niñas	13.8±0.9	14.4±0.8	13.8±1.2
Niños	16.2±0.9	16.4±0.9	15.6±0.9
Edad a talla adulta (años)			
Niñas	15.0±0.9	15.5±1.4	16.4±0.9 (N=27)
Niños	17.3±1.0	17.5±1.5	18.0±0.7(N=51)
Diferencia edad ósea-edad cronológica al inicio tratamiento	-2.1±0.7	-2.3±0.8	-2.1±0.8
Duración tratamiento GH (años)			
Período prepuberal	3.6±1.5	3.7±1.6	4.6±1.9
Período puberal	4.0±0.8	4.0±0.9	3.6±0.7
Total	7.6±1.6	7.7±1.6	8.1±1.9
Dosis GH (mcg/kg/día)			
Período prepuberal	31.6±3.5	31.8±4.1	32.1±2.7
Período puberal	30.6±3.6	31.7±2.6	29.8±2.8
Talla media parental- DE	-1.1±0.8 (N=75)	-1.2±0.7 (N=53)	-1.09±0.7 (n=95)
Distancia de talla-DE inicio GH a talla media parental-DE	2.1±0.8 (N=75)	2.3±0.7 (N=53)	2.2±0.9 (N=95)
Distancia de talla adulta a talla media parental-DE	0.4±0.7 (N=75)	0.5±0.7 (N=53)	0.55±0.9 (N=78)

Tabla 34. Datos antropométricos y del tratamiento con GH de los pacientes del estudio. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas.

Las edades al inicio del tratamiento con GH, al inicio del brote puberal, a la finalización del tratamiento con GH y al alcanzar la talla adulta no son diferentes entre los grupos analizados. El retraso en la edad ósea antes de iniciar el tratamiento con GH también fue igual para todos los grupos. La duración del tratamiento con GH (período prepuberal y puberal) y la dosis de GH recibida son parecidas en los tres grupos, no hallándose diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se hallaron diferencias entre la talla media parental entre los tres grupos, la distancia de la talla al inicio del tratamiento respecto a talla media parental y la distancia de la talla adulta al finalizar tratamiento respecto a talla media parental, presentando todos una buena respuesta en términos globales, consiguiendo una talla adulta parecida a la talla genética.

	IIGD (n=78) Niñas n= 25 Niños n= 53	ISS (n=57) Niñas n= 14 Niños n= 43	PEG (n=95) Niñas n= 31 Niños n= 64
Talla-DE al inicio GH	-3.2±0.6	-3.5±0.5	-3.3±0.7
Talla adulta-DE	-1.5±0.7	-1.8±0.6	-1.7±0.8
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH -1º año GH	0.9±0.3	0.9±0.3	0.8±0.3
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH -2º año GH	1.3±0.5	1.2±0.4	1.2±0.5
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH –inicio brote puberal	1.7±0.6	1.6±0.6	1.6±0.7
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH –fin de tratamiento	2.0±0.7	1.9±0.7	1.8±0.8
Ganancia de talla (DE) desde inicio GH – talla adulta	1.7±0.7	1.7±0.6	1.6±0.8
Velocidad crecimiento antes GH (cm/a) DE	4.2±0.9 -2.2±1.1	4.0±0.7 -2.1±1.0	5.0±1.1 -1.5±1.2
Velocidad crecimiento 1ºaño GH (cm/a) DE	9.0±1.3 4.6±1.9	8.8±1.3 4.6±1.8	8.7±1.5 3.6±2.2
Velocidad crecimiento 2ºaño GH (cm/a) DE	6.9±1.1 2.6±2.0	6.5±0.9 2.1±1.4	6.9±1.2 1.8±1.6
IMC-DE al inicio GH	-0.6±0.8	-1.0±0.6	0.7±0.6*
IMC-DE al final GH	-0.3±0.7	-0.6±0.7	-0.6±0.8
Ganancia de IMC-DE durante GH	0.3±0.8	0.4±0.7	0.17±0.6**

Tabla 35. Datos antropométricos y del tratamiento con GH de los pacientes del estudio.

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, excepto \* P=0.003 y \*\* P= 0.002

Durante el tratamiento con GH, la velocidad de crecimiento (cm/a, DE), los valores de IGF-1-DE, y la edad ósea se incrementaron de manera parecida en los tres grupos. La ganancia de talla-DE durante el tratamiento con GH fue similar en los tres grupos, no hallándose diferencias estadísticamente significativas. El valor de IMC-DE al inicio del tratamiento con GH sí que fue diferente entre los grupos y también se hallaron diferencias en cuanto a la ganancia de IMC-DE durante el tratamiento con GH, siendo el grupo de los pacientes PEG los que presentaban mayor IMC-DE al inicio del tratamiento con GH, y los que presentaron menor ganancia de IMC-DE durante el tratamiento con GH.

#### 4.V. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA AUXOLÓGICA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

##### 4.V.a CLASIFICACIÓN POR GRUPOS SEGÚN GANANCIA DE TALLA ADULTA.

Según la ganancia de talla-DE a talla adulta se ha clasificado a los pacientes de la muestra en 5 grupos:

Grupo 1. Ganancia de talla $\leq 0,5$ DE	n=10 (13%)
Grupo 2. Ganancia de talla $>0,5$ e $\leq 1$ DE	n=10 (13%)
Grupo 3. Ganancia de talla $>1$ e $\leq 2$ DE	n=31 (39%)
Grupo 4. Ganancia de talla $>2$ e $\leq 3$ DE	n=20 (26%)
Grupo 5. Ganancia de talla $>3$ DE	n=7 (9%)

Tabla 36 . Clasificación de los pacientes PEG en función de la respuesta al tratamiento con GH según la ganancia de talla adulta.

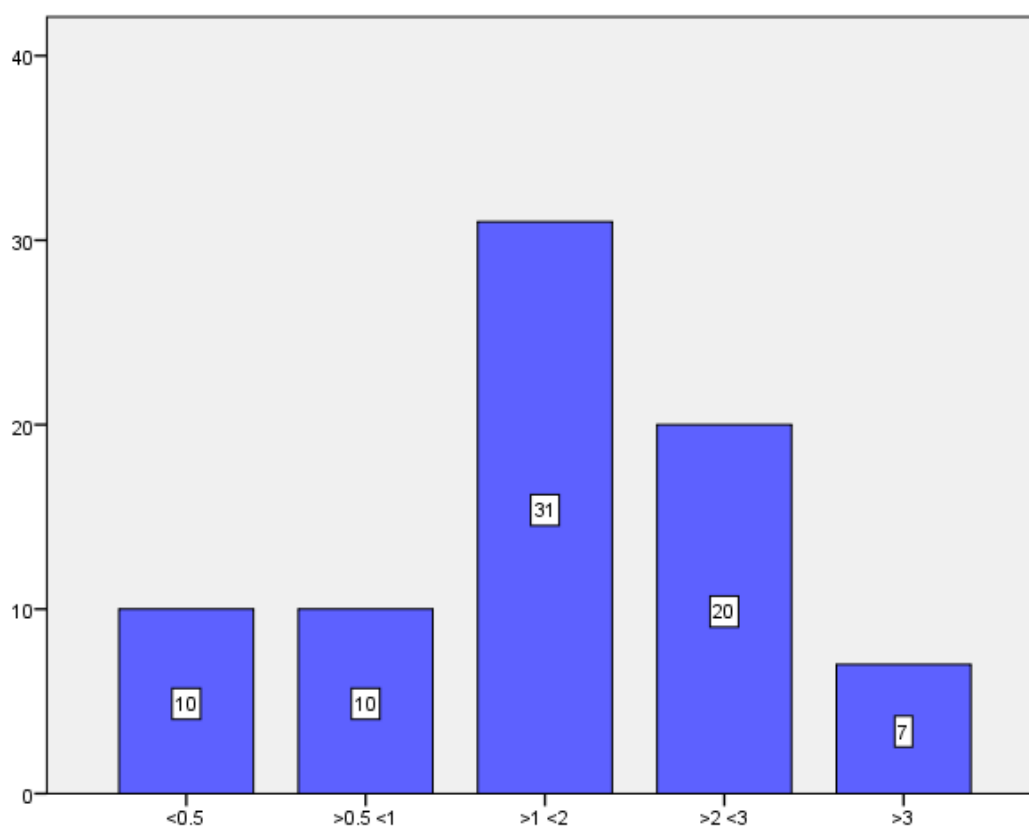


Gráfico 23. Clasificación de los pacientes PEG en función de la respuesta al tratamiento con GH según la ganancia de talla adulta.



Ganancia de talla (DE)	GRUPO 1 <0.5 N= 10	GRUPO 2 >0.5 y ≤1 N= 10	GRUPO 3 >1 y ≤2 N= 31	GRUPO 4 >2 y ≤3 N= 20	GRUPO 5 >3 N= 7
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.72±1.0	0.54±0.1	0.83±0.3	0.93±0.3	1.28±0.3
Inicio GH -2º año de tratamiento	0.55±0.5	0.81±0.2	1.26±0.4	1.43±0.3	2.05±0.8
Inicio GH –inicio brote puberal	0.81±0.5	0.95±0.2	1.6±0.5	2.01±0.6	2.72±0.77
Inicio GH –2º año brote puberal	0.78±0.4	1.0±0.3	1.81±0.4	2.24±0.4	3.02±0.7
Inicio GH –fin de tratamiento	0.54±0.4	0.84±0.2	1.7±0.3	2.50±0.16	3.42±0.4
Inicio GH – talla adulta	0.13±0.2	0.78±0.1	1.51±0.2	2.4±0.2	3.41±0.2

Tabla 37. Ganancia de talla para cada uno de los grupos de pacientes PEG clasificados según la ganancia a talla adulta. Datos expresados en media±DE

**Ganancia de talla (DE) de los PEG clasificados según los grupos de ganancia de talla adulta DE**

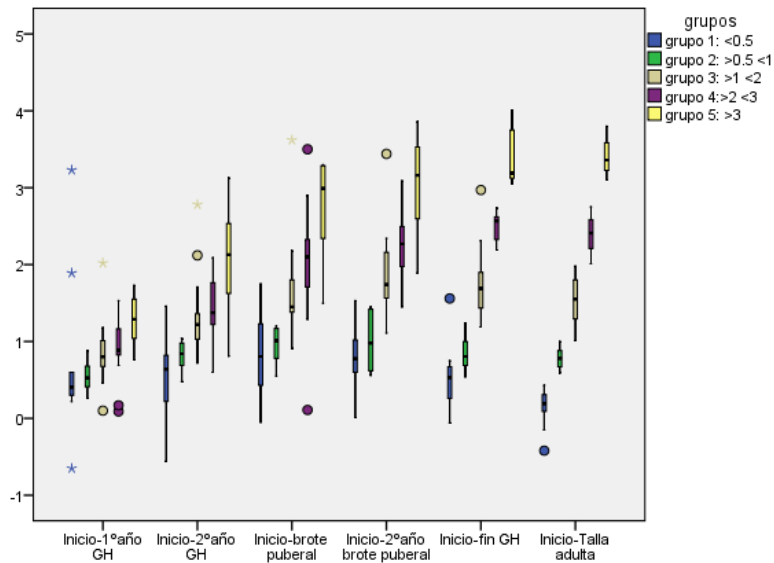


Gráfico 24. Ganancia de talla para cada uno de los grupos clasificados según la ganancia de talla adulta

En el gráfico y la tabla anterior se puede observar la ganancia de talla de cada uno de los grupos en los diferentes momentos del tratamiento con GH.

Analizaremos detalladamente cada uno de estos grupos.

**4.V.a.1 GRUPO 1: GANANCIA DE TALLA ADULTA < 0.5 DE**

Los pacientes clasificados en este grupo son los que presentan una ganancia de talla adulta  $\leq$  0.5 DE. Al analizar los pacientes de este grupo, y también se cumplirá en los demás grupos, se pueden identificar tres tipos de patrones que se han clasificado como:

Subgrupo 1 A. Pacientes malos respondedores desde el inicio del tratamiento

Subgrupo 1 B. Pacientes que pierden talla a partir del segundo año del brote puberal

Subgrupo 1 C. Pacientes que pierden talla desde el fin de tratamiento porque la suspensión del tratamiento se ha realizado antes de tiempo

**Ganancia de talla de los pacientes PEG clasificados en el grupo 1**

Ganancia de talla (DE)	1A N=5	1B N=4	1C N=1
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.10±0.4	1.55±1.2	0.54
Inicio GH -2º año de tratamiento	0.17±0.4	0.91±0.3	0.97
Inicio GH –inicio brote puberal	0.55±0.4	0.99±0.5	1.41
Inicio GH –2º año brote puberal	0.59±0.3	0.83±0.2	1.53
Inicio GH –fin de tratamiento	0.41±0.3	0.44±0.2	1.56
Inicio GH – talla adulta	0.28±0.3	0.20±0.1	0.36

Tabla 38. Ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 1. Datos expresados en media±DE

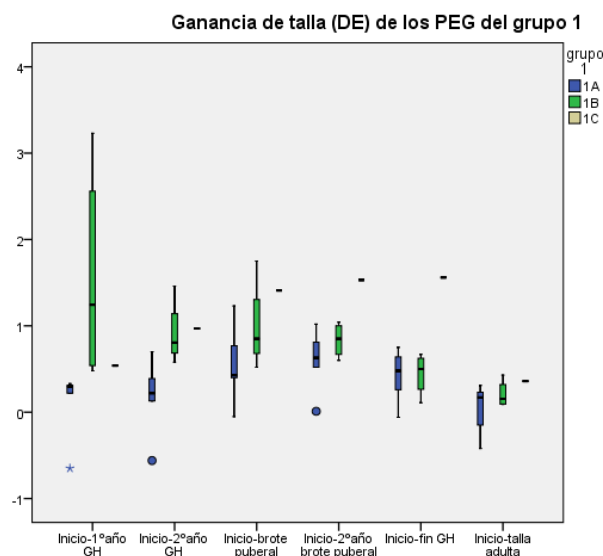


Gráfico 25. Ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 1. Datos expresados en media±DE

Al analizar la ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 1, en que la ganancia de talla adulta es  $<0.5$  DE, se observa como los pacientes subclasificados en el grupo 1A presentan muy poca ganancia de talla ya desde el inicio del tratamiento. Los pacientes subclasificados en el grupo 1B presentan correcta ganancia de talla durante el período prepuberal pero la ganancia de talla disminuye claramente durante el período puberal. El paciente subclasificado en el grupo C, presenta correcta ganancia en los períodos prepuberal y puberal, pero presenta muy poca ganancia de talla desde el fin del tratamiento hasta alcanzar la talla adulta, debido a que el tratamiento con GH se ha finalizado antes de tiempo.

#### **4.V.a.2 GRUPO 2: GANANCIA DE TALLA $>0.5$ y $\leq 1$ DE**

Los pacientes clasificados en este grupo son los que presentan una ganancia de talla adulta  $>0.5$  y  $\leq 1$  DE. Al analizar los pacientes de este grupo, se pueden identificar dos de los patrones ya observados en el grupo 1:

Subgrupo 2 A. Pacientes malos respondedores desde el inicio del tratamiento

Subgrupo 2 C. Pacientes que pierden talla desde el fin de tratamiento porque la suspensión del tratamiento se ha realizado antes de tiempo

#### **Ganancia de talla de los pacientes del grupo 2**

Ganancia de talla (DE)	2 A N=9	2C N=1
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.53±0.1	0.68
Inicio GH -2º año de tratamiento	0.81±0.2	0.78
Inicio GH –inicio brote puberal	0.93±0.2	1.17
Inicio GH –2º año brote puberal	0.96±0.3	1.42
Inicio GH –fin de tratamiento	0.79±0.1	1.24
Inicio GH – talla adulta	0.77±0.1	0.88

Tabla 39. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 2. Datos expresados en media±DE

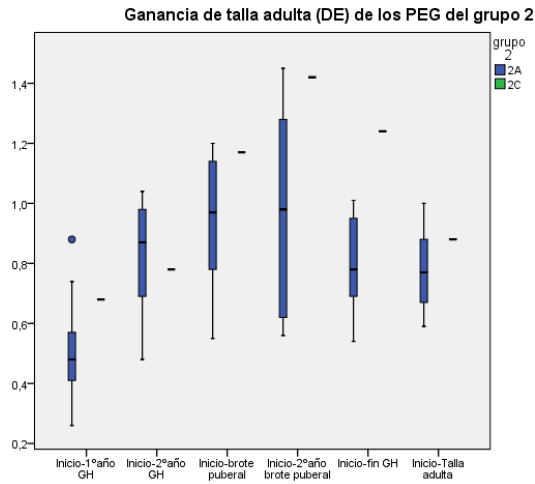


Gráfico 26. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 2. Datos expresados en media±DE.

Al analizar la ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 2, en que la ganancia de talla adulta es  $>0.5$  y  $\leq 1$  DE, se observa como los pacientes subclasificados en el grupo 2A presentan muy poca ganancia de talla ya des del inicio del tratamiento. El paciente subclasificado en el grupo C, presenta correcta ganancia en los períodos prepuberal y puberal, pero presenta muy poca ganancia de talla des del fin del tratamiento hasta alcanzar la talla adulta, debido a que el tratamiento con GH se ha finalizado antes de tiempo.

**4.V.a.3 GRUPO 3: GANANCIA DE TALLA >1 y ≤2 DE**

Los pacientes clasificados en este grupo son los que presentan una ganancia de talla adulta >1 y ≤2 DE. Al analizar los pacientes de este grupo, se pueden identificar dos de los patrones ya observados en el grupo 1:

Subgrupo 3 A. Pacientes malos respondedores desde el inicio del tratamiento

Subgrupo 3 B. Pacientes que pierden talla a partir del segundo año del brote puberal

**Ganancias de talla de los pacientes del grupo 3**

Ganancia de talla (DE)	3A N=28	3B N=3
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.79±0.2	1.23±0.7
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.20±0.3	1.84±0.8
Inicio GH –inicio brote puberal	1.50±0.3	2.52±0.9
Inicio GH –2º año brote puberal	1.72±0.3	2.66±0.6
Inicio GH –fin de tratamiento	1.66±0.3	2.26±0.6
Inicio GH – talla adulta	1.50±0.3	1.63±0.2

Tabla 40. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 3. Datos expresados en media±DE

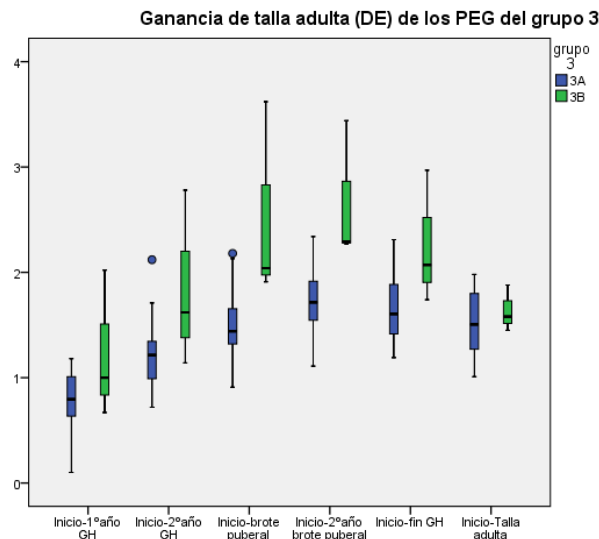


Gráfico 27. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 3. Datos expresados en media±DE

Al analizar la ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 3, en que la ganancia de talla adulta es  $>1$  y  $\leq 2$  DE, se observa como los pacientes subclasificados en el grupo 3A presentan muy poca ganancia de talla ya desde el inicio del tratamiento. Los pacientes subclasificados en el grupo 3B, presentan correcta ganancia de talla durante el período prepuberal pero la ganancia de talla disminuye claramente durante el período puberal.

#### **4.V.a.4 GRUPO 4: GANANCIA DE TALLA $>2$ y $\leq 3$ DE**

Los pacientes clasificados en este grupo son los que presentan una ganancia de talla adulta  $>2$  y  $\leq 3$  DE.

#### **Ganancia de talla de los pacientes del grupo 4**

Ganancia de talla (DE)	GRUPO 4 N=20
Inicio GH -1º año de tratamiento	0.93±0.3
Inicio GH -2º año de tratamiento	1.43±0.3
Inicio GH –inicio brote puberal	2.01±0.6
Inicio GH –2º año brote puberal	2.24±0.4
Inicio GH –fin de tratamiento	2.50±0.1
Inicio GH – talla adulta	2.40±0.2

Tabla 41. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo. Datos expresados en media±DE

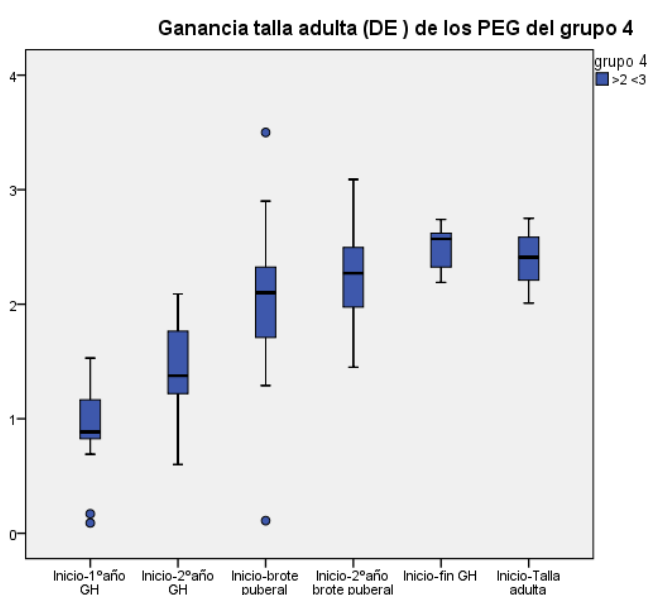


Gráfico 28. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 4.

Al analizar la ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 4, en que la ganancia de talla adulta es  $>2$  y  $\leq 3$  DE, se observa como estos pacientes presentan muy buena respuesta al tratamiento con GH ya des del inicio del tratamiento, y tanto en el período prepuberal como en el puberal.

#### **4.V.a.5 GRUPO 5: GANANCIA DE TALLA $>3$ DE**

Los pacientes clasificados en este grupo son los que presentan una ganancia de talla adulta  $>3$  DE.

#### **Ganancia de talla de los pacientes del grupo 5**

Ganancia de talla (DE)	GRUPO 5 N=7
Inicio GH -1º año de tratamiento	1.28±0.3
Inicio GH -2º año de tratamiento	2.05±0.8
Inicio GH –inicio brote puberal	2.72±0.7
Inicio GH –2º año brote puberal	3.02±0.7
Inicio GH –fin de tratamiento	3.42±0.41
Inicio GH – talla adulta	3.41±0.2

Tabla 42. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo. Datos expresados en media±DE

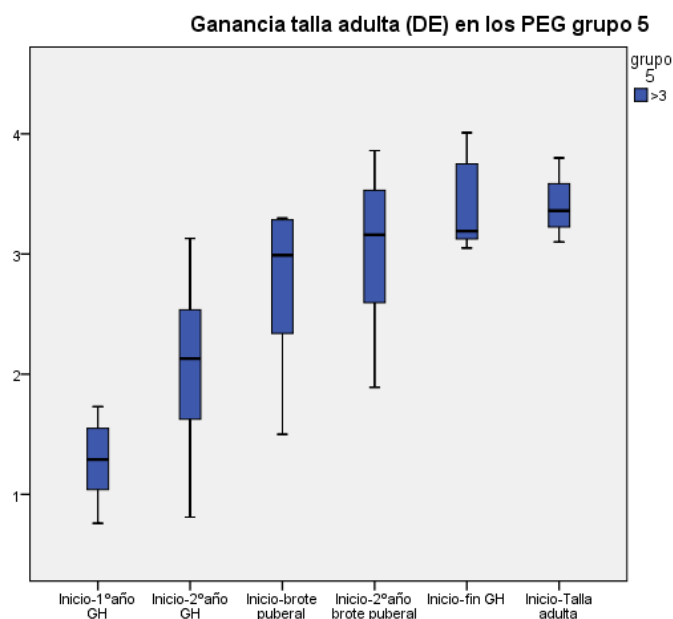


Gráfico 29. Ganancia de talla para los pacientes clasificados en el grupo 5.

Al analizar la ganancia de talla (DE) de los pacientes PEG clasificados en el grupo 5, en que la ganancia de talla adulta es >3 DE, se observa como estos pacientes presentan muy buena respuesta al tratamiento con GH ya des del inicio del tratamiento, y tanto en el período prepuberal como en el puberal.

#### **4.V.b POSIBLES VARIABLES PREDICTIVAS DE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH DE LOS PACIENTES PEG SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR**

Para poder dilucidar qué variables nos permiten predecir una mejor respuesta al tratamiento con GH de los pacientes PEG sin crecimiento recuperador, se han realizado los siguientes análisis de asociación y regresión.

##### **4.V.b.1 Análisis de asociación**

Se ha analizado la ganancia de talla adulta-DE para las variables continuas y categóricas.

VARIABLES	Correlación de Pearson (R)	Significación estadística (P)
Peso al nacimiento DE	0.031	NS
Longitud al nacimiento DE	0.64	NS
Talla media parental DE	0.74	NS
Edad inicio GH	-0.22	NS
<b>Peso inicio GH DE</b>	<b>-0.47</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Talla inicio GH DE</b>	<b>-0.51</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Velocidad crecimiento 1º año GH</b>	<b>0.41</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Talla inicio brote puberal DE</b>	<b>0.23</b>	<b>0.038</b>
<b>Años duración GH</b>	<b>0.224</b>	<b>0.049</b>
Edad fin GH	-0.015	NS
<b>Valores IGF-1 inicio GH</b>	<b>-0.260</b>	<b>0.034</b>
Valores IGF-1 1º año GH	-0.261	NS
Valores IGF-1 2º año GH	-0.263	NS

Tabla 43. Variables continuas incluidas en el análisis de correlación

VARIABLES	N	MEDIA±DE	Significación estadística (P)
<b>Sexo</b>			NS
Niño	51	1.56±0.8	
Niña	27	1.79±1.0	
<b>Prematuridad</b>			NS
RNT	14	1.86±1.0	
RNPT	64	1.59±0.9	
<b>Grupos PEG</b>			NS
Peso	9	1.74±0.8	
Longitud	34	1.59±0.8	
Peso y longitud	35	1.66±1.0	
<b>Respuesta al test de GH</b>			NS
Respuesta deficitaria	39	1.70±1	
Respuesta disociada	25	1.77±0.9	
Respuesta normosecretora	12	1.27±0.7	
<b>Edad inicio GH</b>			NS
<8 años	52	1.71±0.9	
>8 años	26	1.50±0.9	
<b>Grupo madurador</b>			<b>&lt;0.001</b>
Muy temprano	4	2.29±0.8	
Temprano	20	1.50±0.7	
Intermedio	27	1.34±0.7	
Tardío	21	2.26±0.9	
Muy tardío	6	0.86±1.0	

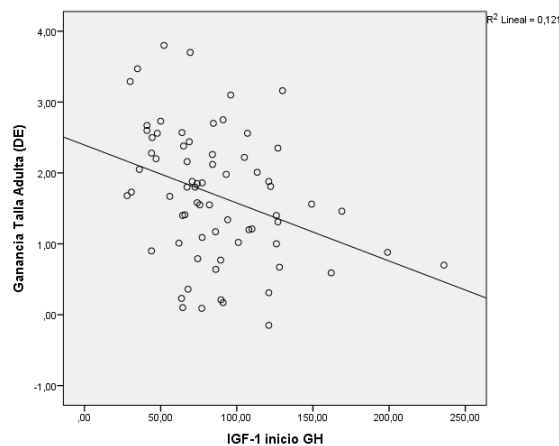
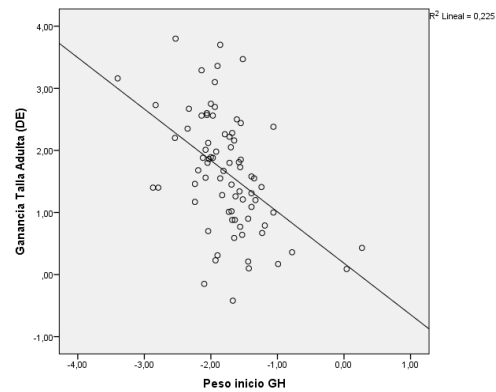
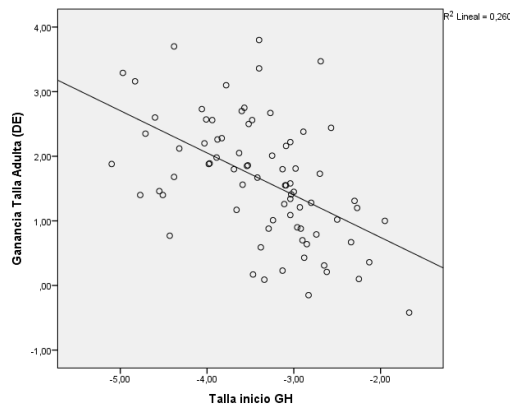
Tabla 44. Variables categóricas incluidas en el análisis de correlación



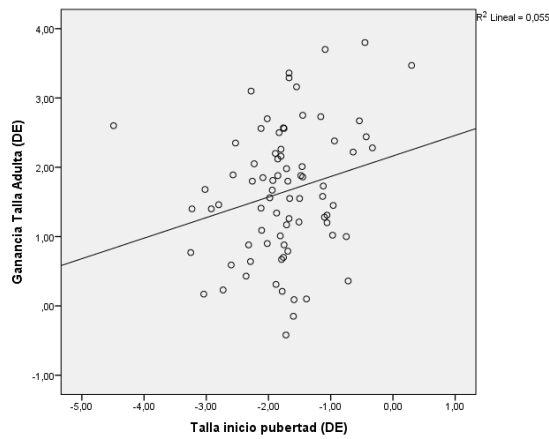
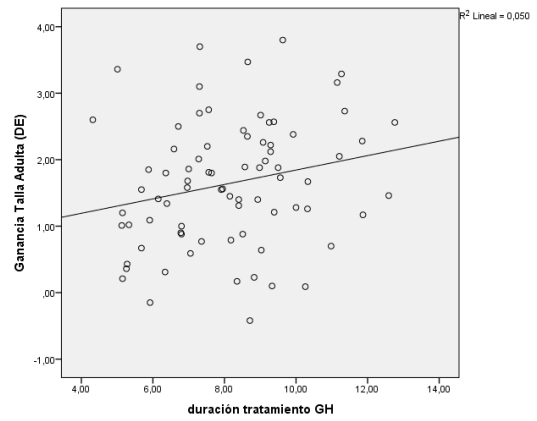
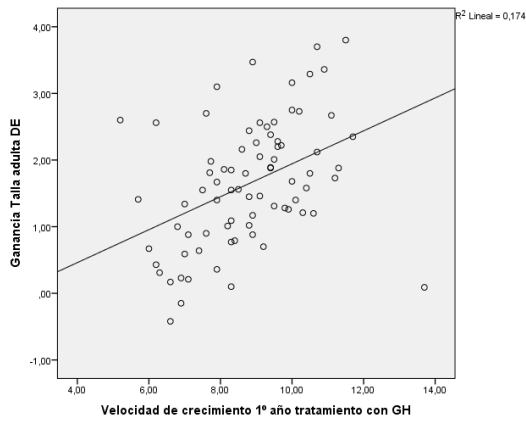
### Interpretación de los resultados de la asociación:

El peso, la talla al inicio del tratamiento con GH (DE) y los valores de IGF-1 al inicio del tratamiento obtienen una correlación negativa con la ganancia de talla adulta (DE), es decir cuanto menos peso y talla al inicio del tratamiento y valores inferiores de IGF-1, mayor ganancia de talla adulta.

La velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH, la talla al inicio del brote puberal y la mayor duración del tratamiento con GH obtienen una correlación positiva con la ganancia de talla adulta (DE), es decir que cuanto mayor es la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento, la talla al inicio de la pubertad y la mayor duración del tratamiento con GH, mayor es la ganancia de talla adulta (DE). La correlación, aunque significativa, no parece muy buena para las variables duración del tratamiento con GH y talla al inicio de la pubertad DE pues  $R^2$  tiene un valor alejado de 1 y los puntos de los gráficos se encuentran muy dispersos.



Gráficos 30, 31, 32: la talla, el peso y los valores de IGF-1 al inicio del tratamiento con GH se correlacionan negativamente con la ganancia de talla adulta (DE).



Gráficos 33, 34, 35: La velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH, la talla al inicio del brote puberal y la mayor duración del tratamiento con GH se correlacionan positivamente con la ganancia de talla adulta (DE).

#### 4.V.c. Análisis de regresión lineal

Se ha realizado el análisis de regresión lineal por pasos sucesivos, y se han incluido todas las variables continuas que han resultado estadísticamente significativas en el test de correlación y las categóricas que han resultado estadísticamente significativas en el test de Student o ANOVA de un factor.

Variable dependiente: <b>Ganancia Talla Adulta (DE)</b>	Coeficientes no estandarizados		Significación estadística (P)
	Beta	Error típico	
(Constante)	-0.440	0.347	0.209
Talla inicio GH (DE)	-1.010	0.113	0.000
Talla inicio pubertad (DE)	0.757	0.111	0.000

Tabla 45. Regresión lineal

Al hacer la regresión lineal por pasos sucesivos, encontramos **que la ganancia de talla adulta (DE) depende negativamente de la talla al inicio del tratamiento (DE) y depende positivamente de la talla al inicio de la pubertad (DE)**, es decir, a menor talla al inicio del tratamiento y a mayor talla al inicio de la pubertad se obtiene mayor ganancia de talla adulta.

Este modelo, con la fórmula:

**Ganancia talla adulta (DE) = -0.44 – 1.01 Talla inicio GH (DE) + 0.75 Talla inicio pubertad (DE)** tiene un coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$  corregido) **de 0.53**.

**Con las variables talla al inicio del tratamiento con GH (DE) y talla al inicio de la pubertad (DE) podemos predecir el 53% de la ganancia de talla.**

#### **4.V.d. Análisis de regresión logística binaria**

Para poder realizar este análisis, se han categorizado los grupos de respuesta al tratamiento con GH en dos grupos: **Grupo A** corresponde a los pacientes PEG en los que la ganancia de talla adulta es  $\leq 1$  DE (incluiría los grupos 1 y 2 de la clasificación de la ganancia de talla adulta), representan un 25% del total. El **Grupo B** corresponde a los pacientes PEG en los que la ganancia de talla adulta es  $\geq 1$  DE (incluiría los grupos 3, 4 y 5 de la clasificación de la ganancia de talla adulta), representan un 75% del total.

**GRUPO A (grupos 1 y 2): PEOR RESPUESTA A GH: ganancia a talla adulta (DE)  $\leq 1$**

**GRUPO B (grupos 3,4 y 5): MEJOR RESPUESTA A GH: ganancia a talla adulta (DE)  $\geq 1$**

Comparación de las variables entre los grupos A y B de respuesta al tratamiento con GH

	GRUPO A (1 y 2) N= 20 (25%)	GRUPO B (3, 4 y 5) N= 58 (75%)	P
<b>Sexo</b>			NS
Niño	14 (70%)	37 (63.8%)	
Niña	6 (30%)	21 (36.2%)	
<b>Prematuridad</b>			NS
RNT	18 (90%)	46 (79.3%)	
RNPT	2 (10%)	12 (20.7%)	
<b>Grupos PEG</b>			NS
Peso	2 (10%)	7 (12.1%)	
Longitud	9 (45%)	25 (43.1%)	
Peso y longitud	9 (45%)	26 (44.8%)	
<b>Respuesta al test de GH</b>			NS
Resp deficitaria	11 (55%)	28 (48.3%)	
Resp disociada	4 (20%)	21 (36.2%)	
Resp normosecretora	4 (20%)	8 (13.8%)	
<b>Edad inicio GH</b>			NS
<8 años	10 (50%)	42 (27.6%)	
>8 años	10 (50%)	16 (27.4%)	
<b>Grupo madurador</b>			NS
Muy temprano	0	4 (6.9%)	
Temprano	5 (25%)	15 (25.9%)	
Intermedio	9 (45%)	18 (31.5%)	
Tardío	3 (15%)	18 (31%)	
Muy tardío	3 (15%)	3 (5.2%)	

Tabla 46. Comparación de las variables cualitativas entre los grupos A y B de respuesta al tratamiento con GH. No se observan diferencias estadísticamente significativas (Test Chi cuadrado)

	GRUPO A (1 y 2) N= 20	GRUPO B (3, 4 y 5) N= 58	P
Longitud al nacimiento DE	-2.47±0.7	-2.54±0.7	NS
Peso al nacimiento DE	-1.91±1	-1.9±0.7	NS
Talla media parental DE	-1.30±0.6	-1.12±0.6	NS
<b>Peso inicio GH DE</b>	<b>-1.34±0.6</b>	<b>-1.90±0.4</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Talla inicio GH DE</b>	<b>-2.8±0.6</b>	<b>-3.5±0.6</b>	<b>P=0.005</b>
<b>Edad inicio GH (años)</b>	<b>7.81±1.5</b>	<b>6.59±2.1</b>	<b>P= 0.02</b>
<b>Velocidad crecimiento durante primer año de GH (cm/año)</b>	<b>7.6±1.6</b>	<b>9.17±1.37</b>	<b>P&lt;0.001</b>
Talla inicio brote puberal DE	-1.9±0.6	-1.68±0.7	NS
Duración tratamiento con GH (años)	7.5±1.7	8.3±1.9	NS
Edad fin GH (años)	15.34±1.1	14.9±1.3	NS

Tabla 47. Comparación de las variables cuantitativas entre los grupos A y B de respuesta al tratamiento con GH. Se observan diferencias estadísticamente significativas. (T-Student)

En el análisis univariante, hemos encontrado que el grupo que presenta mejor respuesta al tratamiento con GH (grupo B) tienen peso y longitud inferior al iniciar el tratamiento, empiezan el tratamiento con GH antes y la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH es superior a los del grupo de peor respuesta (grupo A).

Al hacer la regresión logística binaria, se han incluido todas las variables que han resultado estadísticamente significativas en el análisis univariante. Se ha hecho una regresión logística escogiendo el método por pasos en el que cada vez escoge la variable con  $p < 0.05$  más significativa y la incluye en el modelo.

Variables	Odds ratio	Intervalo de confianza	Significación estadística (P)
Peso inicio GH DE	0.009	(0.000,0.161)	0.001
Velocidad crecimiento primer año de GH	3.779	(1.692,8.439)	0.001

Tabla 48. Análisis de regresión logística binaria

#### **Interpretación de los resultados de la regresión logística binaria:**

**Por cada desviación estándar menos de peso al inicio del tratamiento con GH, tenemos 1/0.009 opciones (OR 111) de caer en el grupo B (mejor respuesta al tratamiento con GH).**

**A más velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH, tenemos 3.7 veces más posibilidades de caer en el grupo B (mejor respuesta al tratamiento con GH).**

Estos son los resultados de la regresión logística binaria de nuestro estudio, al revisar la literatura otros trabajos (*Dalhgren J Pediatr Res 2005, Renes J Clin Endocrinol 2015, Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013*) encuentran que la talla al inicio del tratamiento y la talla media parental también pueden asociarse independientemente a una mejor respuesta al tratamiento con GH, por lo que se realiza nuevamente el test de regresión logística binaria corrigiendo con estas variables.

En nuestro análisis univariante hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con la talla al inicio del tratamiento DE entre los dos grupos, pero la significación no es suficientemente potente para soportar la regresión logística.

VARIABLES	Odds ratio	Intervalo de confianza	Significación estadística (P)
Peso inicio GH DE	0.052	(0.005,0.503)	0.011
Velocidad crecimiento primer año de GH	2.187	(1.218, 3.928)	0.009
Talla media parental DE	1.217	(0.373, 3.9967)	0.745
Talla al inicio GH DE	0.325	(0.70, 1.504)	0.150

Tabla 49. Análisis de regresión logística binaria corregida con las variables talla media parental (DE) y talla al inicio GH (DE)

Al hacer la corrección con las variables que habían obtenido resultados estadísticamente significativos en la literatura publicada (*Dalhgren J Pediatr Res 2005, Renes J Clin Endocrinol 2015, Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013*), observamos que nuestras variables siguen siendo significativas pero menos que en el análisis anterior.

**4.VI. VALORACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LOS PACIENTES PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL**

**4.VI.a VALORES DE IGF-1**

**VARONES**

	INICIO GH	PRIMER AÑO GH	SEGUNDO AÑO GH	SEGUNDO AÑO BROTE PUBERAL	FINAL GH	TALLA ADULTA	P
IGF-1 (ng/ml)							
Mediana	64	160	286	390	493	369	<b>P&lt;0.001</b>
Mín- máx	30-188	79-338	120-379	302-783	282-987	128-843	
N	54	46	46	53	35	5	
(%) respecto a la mediana de referencia	(42%)	(105%)	(180%)	(96%)	(85%)	(87%)	

Tabla 50. Valores de IGF-1 al inicio tratamiento, 1º año de tratamiento, 2º año de tratamiento, 2 año del brote puberal, final tratamiento y edad adulta para los VARONES PEG. Valores expresados en mediana.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de IGF-1 al inicio GH, al primer de GH y al segundo año de GH (P<0.001). No se han encontrado diferencias en los valores de IGF-1 a partir del segundo año del brote puberal.

**MUJERES**

	INICIO GH	PRIMER AÑO GH	SEGUNDO AÑO GH	SEGUNDO AÑO BROTE PUBERAL	FINAL GH	TALLA ADULTA	P
IGF-1 (ng/ml)							
Mediana	69	169	184	504	600	550	<b>P&lt;0.001</b>
Mín-Máx	41-74	102-178	131-271	431-551	550-616	163-550	
N	29	23	21	26	16	5	
(%) respecto a la mediana de referencia	(43%)	(106%)	(115%)	(122%)	(119%)	(134%)	

Tabla 51. Valores de IGF-1 al inicio tratamiento, 1º año de tratamiento, 2º año de tratamiento, 2 año del brote puberal, final tratamiento y edad adulta para las MUJERES PEG. Valores expresados en mediana.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de IGF-1 al inicio GH, al primer de GH y al segundo año de GH (P<0.001). No se han encontrado diferencias en los valores de IGF-1 a partir del segundo año del brote puberal.

Al analizar estos resultados, se puede observar como los valores de IGF-1 al inicio del tratamiento se encuentran aproximadamente un 40% por debajo de la mediana de referencia. Con el tratamiento con GH van aumentando progresivamente y durante el primer y segundo año de tratamiento y el segundo año de brote puberal se observa que los valores de IGF-1 se encuentran aproximadamente 105-160% por encima de la mediana de referencia. Al finalizar el tratamiento con GH y a talla adulta, los valores de IGF-1 se encuentran próximos a la mediana de referencia.

#### **4.VI.b METABOLISMO HIDROCARBONADO**

	INICIO GH	PRIMER AÑO GH	BROTE PUBERAL	FINAL GH	P
Glucosa plasmática (mg/dl)					<b>P=0.013*</b>
Media±DE	80±10	85±9	88.4±7	90.8±7	
Mín-máx	60-106	65-115	72-112	74-115	
N	37	46	59	35	
Insulina plasmática (mU/L)					NS
Media±DE	2.8±1	4.8±2.5	12.8±8	15±13	
Mín-máx	1.3-6.3	2-11.4	1.2-48	4-62	
N	12	17	44	23	
Índice HOMA					NS
Media±DE	0.5±0.3	1.07±0.6	2.9±2.3	3.6±3.2	
Mín-máx	0.29-1.4	0.3-2.8	0.28-13	0.9-14	
N	12	17	43	22	

\* Inicio-brote pub p=0.002, Inicio-fin GH P=0.002

Tabla 52. Valores medios de glucosa, insulina plasmáticas e índice HOMA al inicio tratamiento, 1º año, durante el brote puberal y final tratamiento. Valores expresados en media±DE.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con los valores de glucosa plasmática en ayunas entre el inicio del tratamiento, el brote puberal y el fin de tratamiento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la insulina plasmática y el índice HOMA en los diferentes momentos del estudio (inicio tratamiento, primer año de tratamiento, brote puberal, fin de tratamiento).

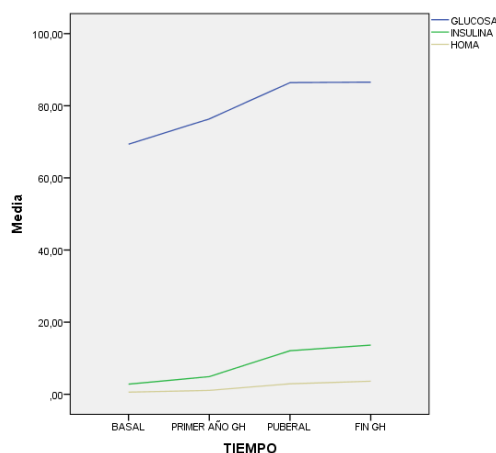


Gráfico 36. Valores de glucosa (mg/dl), insulina (mU/L) plasmáticas e índice HOMA al inicio tratamiento, 1º año, durante el brote puberal y final tratamiento.

Analizando detalladamente los resultados del metabolismo hidrocarbonado, se encontraron 7 pacientes con niveles de glucosa plasmática >100 mg/dl en algún momento del estudio. De éstos, 3 pacientes presentaban niveles de glucosa plasmática >100 mg/dl al primer año de tratamiento con GH, teniendo los valores de glucosa plasmática al inicio del tratamiento dentro de los límites de la normalidad. En 1 de estos pacientes también se observó glucosa plasmática >100 mg/dl durante el período puberal pero se normalizó al finalizar el tratamiento con GH, este paciente no presentó aumento de los niveles de insulina plasmática.

Los otros 4 pacientes presentaron niveles de glucosa plasmática >100 mg/dl en el período puberal, en dos de ellos, los valores se normalizaron al finalizar el tratamiento con GH y tampoco presentaron aumento de insulina plasmática. Los otros dos, en cambio, sí presentaron aumento de insulina plasmática y los valores de glucosa plasmática persistieron elevados al finalizar tratamiento (ver tabla, pacientes 1 y 2). Posteriormente se obtuvieron valores de glucemia e insulina plasmáticas dentro de la normalidad.

Ningún paciente presentó Diabetes Mellitus tipo 2. No se realizó ningún test de tolerancia oral a la glucosa.

#### **4.VI.c PERFIL LIPÍDICO**

	INICIO GH	PRIMER AÑO GH	BROTE PUBERAL	FINAL GH	P
Colesterol total (mg/dl) MEDIA ±DE N	176.3±24.2 22	172.1±23. 8 34	158.8±24.3 42	162.1±25.5 23	<b>P=0.019</b> <b>Inicio-pub 0.043</b>
c-LDL (mg/dl) MEDIA ±DE N			90.0±23.0 19	89.7±20.6 36	NS
c-HDL (mg/dl) MEDIA ±DE N			54.2±8.2 36	50.6±9.3 19	NS
Triglicéridos (mg/dl) MEDIA ±DE N	63.1±20.5 21	65.5±28.9 35	72.1±30.2 42	72.5±23.8 22	NS

Tabla 53. Valores de la media±DE de colesterol total, c-LDL, c-HDL y sus fracciones y triglicéridos (mg/dl) plasmáticos al inicio tratamiento, 1º año, durante el brote puberal y final tratamiento.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de colesterol total plasmático (mg/dl) al inicio del tratamiento y al brote puberal, siendo los valores al inicio del tratamiento superiores a los del brote puberal.



#### **4.VI.d HORMONAS TIROIDEAS**

	MEDIA $\pm$ DE	Máximo-mínimo	N
TSH período puberal (mU/L)	1.19 $\pm$ 1.13	6.8-0.85	54
T4 L período puberal (ng/dl)	1.14 $\pm$ 0.16	1.64-0.81	53

Tabla 54. Valores de TSH y T4 libre durante período puberal

No se han observado alteraciones en el perfil de hormonas tiroideas durante el período puberal.

El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y no se han reportado otros efectos secundarios atribuibles a la GH.

# DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo coinciden con los datos publicados y revisados en la literatura, que apuntan a que el tratamiento con hormona de crecimiento es seguro y beneficioso para la población de niños nacidos Pequeños para Edad Gestacional que no presentan crecimiento recuperador a los 4 años de edad. El tratamiento con hormona de crecimiento consigue que el 75% de estos pacientes ganen a talla adulta más de 1 DE y alcancen una talla adulta próxima a su talla genética. También se ha comprobado que estos pacientes tienen un desarrollo puberal acorde a los patrones de referencia de la población española normal.

Sin embargo, no hay ningún trabajo publicado que estudie tan exhaustivamente la pubertad en esta población y que clasifique estos pacientes en cada uno de los grupos maduradores correspondientes para poder valorar detalladamente todos los cambios puberales que les acontecen.

## **5.I. VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

### **5.I.a DATOS DEL SEGUIMIENTO DE 95 PACIENTES PEG TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HASTA TALLA ADULTA**

En nuestro estudio se han incluido 95 pacientes (64 niños y 31 niñas), de los cuales 78 (51 niños y 27 niñas), han llegado a talla adulta.

A pesar de los numerosos artículos publicados sobre pacientes PEG tratados con hormona de crecimiento, pocos de ellos disponen de una serie numerosa de pacientes tratados hasta talla final. Nuestro trabajo se puede comparar con los publicados por: *Dahlgren J et al Pediat Res 2005* (n=77), *Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003* (n=54), *Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015* (n=170), *Tanaka T et al Clin Pediatr Endocrinol 2015* (n=61) y *Hokken-Koelega AC et al Horm Res 2003* (n=165), pues los criterios de inclusión y las características de todas las muestras son similares y esto facilita su comparación e interpretación de resultados y conclusiones finales.

En todos estos trabajos se ha utilizado la misma definición para catalogar un paciente PEG: peso al nacimiento (<-2 DE) y/o longitud al nacimiento (<-2 DE), en concordancia con la definición del *International SGA Advisory Board Consensus Development Conference* en 2001 que definió recién nacido SGA (*Small for Gestational Age*) o PEG (Pequeño para Edad Gestacional) como aquel recién nacido con un peso y/o longitud al menos 2 DE por debajo de la media para edad gestacional, ya sea a término o pretérmino, según datos de su población de referencia (*Clayton PE 2007*). La definición de talla adulta también es similar en todos los estudios: 2 medidas consecutivas separadas 6-12 meses, en las que la talla varía entre 0.5-1 cm.

En todos los trabajos se han usado **dosis similares de GH**, [la dosis estándar de 33 mcg/kg/día (1mg/m<sup>2</sup>/día)] o bien la dosis doble de 67 mcg/kg/día (2mg/m<sup>2</sup>/día) cuando se quería comparar el beneficio en la ganancia de talla o los efectos secundarios a una dosis doble.

Remarcar que el efecto de una dosis doble respecto a la estándar de GH no fue objeto de nuestro trabajo, pues ya había quedado ampliamente demostrado en publicaciones anteriores, que el incremento de dosis no produce mejor respuesta al tratamiento con GH (*van Pareren J Clin Endocrinol Metab 2003*, *Hoekken-Koelega AC, van Pareren Y, Horm Res. 2003*). Por lo

tanto, todos nuestros pacientes recibieron una dosis estándar de GH, siendo la dosis media de GH fue de 32.11 mcg/kg/día en el período prepuberal y de 29.88 mcg/kg/día en el período puberal.

Para evitar posible confusión con los datos de ganancia de talla entre el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento y la ganancia de talla que acontece durante el brote puberal sólo se han incluido en el estudio pacientes que hubieran sido tratados con hormona de crecimiento al menos durante 2 años del inicio del brote puberal.

### **5.1.a.1 Parámetros antropométricos y clínicos del tratamiento con GH**

#### **Datos perinatales**

En cuanto a los datos perinatales, los niños nacen con un peso medio de -1.90 DE y una longitud media de -2.47 DE mientras que las niñas nacen con un peso medio -1.98 DE y una longitud media de -2.6 DE. La talla media parental es de -1.09 DE. Estos datos son parecidos a los diferentes estudios publicados pues todos ellos han utilizado la misma definición para catalogar un paciente PEG (*Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003, Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015, Dahlgren J et al Pediatr Res 2005 y Hoekken-Koelega AC, van Pareren Y Horm Res 2003, Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015*).

Se trata de una población heterogénea, con un 21% de pacientes prematuros (sólo un 4% son prematuros de menos de 29 semanas de gestación).

Al clasificar los pacientes de la muestra según los **datos perinatales** de peso (<-2 DE), longitud (<-2 DE) o de ambos parámetros, se encuentra que el 14% tienen peso <-2 DE al nacimiento, 44% tienen una longitud al nacimiento <-2 DE y el 42% presentan afectación de ambos parámetros. Si eliminamos los RNPT de nuestra muestra, los porcentajes son: 14.7% afectación de peso, 49% afectación de longitud y 36% afectación de peso y longitud. Estos últimos datos concuerdan con los datos publicados en un estudio sueco de 3650 recién nacidos a término en los años 1973, 1974 y 1975, el 5.4% de los recién nacidos se clasificaron como PEG, y de estos, 29% presentaban afectación de peso, 44% afectación de longitud y 27% afectación de peso y longitud (*Albertsson-Wikland K 1994*). En el estudio de Carrascosa et al. (*Carrascosa Pediatr Endocrinol Rev 2006*) la distribución de los 486 pacientes PEG sin crecimiento recuperador también fue similar: 24% afectación de peso, 28% afectación de longitud y 42% peso y longitud

#### **Test de secreción de GH**

Según los **test de secreción de GH**, sólo el 50% de los pacientes de nuestra muestra presentan una respuesta catalogada como deficitaria en los test de secreción. En los diferentes estudios publicados, el porcentaje de pacientes catalogados como deficitarios de GH es variable, siendo un 37% en el estudio de Dahlgren et al. (*Dahlgren J et al Pediatr Res 2005*), un 34% en el del grupo holandés (*Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003*) y 8.2% en el de Renes et al. (*Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015*). Esta disparidad en el porcentaje de pacientes deficitarios ya se ha visto reflejada en las diferentes publicaciones donde la evidencia acumulada ya desde hace muchos años y más recientemente confirmada en relación: 1) a la variabilidad en la respuesta de la GH a sus estímulos secretores, 2) la aleatoriedad en la definición de los valores de corte entre una respuesta adecuada y no adecuada y 3) la

variabilidad en la cuantificación de la GH plasmática en función del método de laboratorio utilizado. Todas estas razones nos han llevado a cuestionar la utilidad clínica de los estímulos secretores de GH y a considerarlos en muchos casos como un factor de confusión, máxime cuando se ha demostrado que la ganancia acumulada de talla durante el tratamiento con GH desde la prepubertad a la talla adulta es similar independientemente de la respuesta al test de secreción (Rosenfeld RG 1995, GH Research Society JCEM 2000, Gandrud LM 2004, Hilczer 2006, Yeste D 2007, Van Vught 2009, Carrascosa A An Pediatr 2011, Carrascosa A Horm Res Pediatr 211, Audí L 2013, Carrascosa A Horm Res Pediatr 2013, Carrascosa A Rev Esp Pediatr 2013). Los argumentos a favor de seguir realizando test de secreción de GH en pacientes PEG se basan en datos publicados en estudios que muestran test de secreción con niveles bajos de GH (de Waal WJ 1994) y disminución de los valores plasmáticos de IGF-1 circulante (de Zegher F 1998); dichos estudios postulan que la falta de crecimiento recuperador podría deberse a esta falta de secreción de GH. Pero la deficiencia de GH no puede ser atribuida a todos los pacientes que presentan talla baja, pues los pacientes con déficit congénito grave de GH no suelen ser PEG. Así, la realización de test de estimulación de GH en los pacientes PEG no está justificada con las publicaciones actuales. Se recomienda realizarlos sólo cuando hay sospecha clínica o bioquímica de déficit clásico de GH. (Saenger P 2007). Este apartado se ampliará posteriormente cuando se evalúe la respuesta al tratamiento con GH según la respuesta a los test de secreción al inicio del tratamiento.

#### **Datos antropométricos del tratamiento con GH**

La **edad de inicio del tratamiento con GH** es a los 6.98+/-2.15 años para los niños y 5.94+/-1.74 años para las niñas. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con GH al menos 2 años antes del desarrollo puberal. En los diferentes artículos publicados de pacientes PEG tratados con hormona de crecimiento hasta talla adulta, la edad de inicio del tratamiento con GH es relativamente superior o parecida a la de nuestros pacientes, [8.1 años (van Pareren J Clin Endocrinol Metab 2003), 7.3 y 6.0 años (Hoekken-Koelega AC, Horm Res. 2003), 8.9 y 12.3 años (Dahlgren J Pediatr Res 2005) y 7.1 años (Renes JS Clin Endocrinol (Oxf).2015)].

Ambos sexos inician el tratamiento con GH con una **edad ósea** retrasada dos años respecto a su edad cronológica. La **dosis media de GH** es de 32.11 mcg/kg/día en el período prepuberal y de 29.88 mcg/kg/día en el puberal. Los niños reciben tratamiento con GH durante una media de 8.34 años (4.8 años en el período prepuberal y 3.62 años en el puberal). Las niñas reciben tratamiento con GH durante una media de 7.81 años (4.17 años en el período prepuberal y 3.77 años en el puberal).

#### **Valoración de la pubertad**

En lo que sí defieren los diferentes estudios publicados y el nuestro es en el método para determinar el **inicio de la pubertad**. En los estudios publicados de Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003, Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015, Dahlgren J et al Pediatr Res 2005 y Hoekken-Koelega AC, van Pareren Y Horm Res 2003, Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015) se ha usado la definición clásica, basada en la exploración física, considerando el inicio de la pubertad como un estadio S2 de Tanner para las niñas y un volumen testicular medido con un orquidómetro superior a 4 ml para los niños. La particularidad y lo que hace especial e inédito nuestro trabajo es la valoración de la pubertad basándose en el momento en que se

produce la aceleración de la velocidad de crecimiento, que coincide con un volumen testicular de 4 ml en los niños pero se produce antes de la aparición del botón mamario o estadio S2 en las niñas. Los datos que aportan los Estudios Españoles de Crecimiento 2010 muestran que cada sujeto tiene su propio «tempo» madurativo para iniciar la pubertad. La agrupación en 5 períodos de un año de intervalo permite definir 5 grupos maduradores en ambos sexos (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos, y muy tardíos). En ambos sexos, cada uno de estos grupos tiene diferentes tallas al inicio del brote de crecimiento puberal, diferentes velocidades de crecimiento puberal y diferentes ganancias de talla puberal, es decir, diferentes patrones de crecimiento puberal. Este fenómeno tiene implicaciones clínicas, ya que en los casos de niños alejados del patrón intermedio, sus datos de crecimiento pueden interpretarse de forma errónea, tanto en la evaluación diagnóstica como en la respuesta terapéutica, sobre todo en los casos de pacientes situados en los percentiles extremos de talla y/o velocidad de crecimiento. Resulta de un gran interés, por lo tanto, disponer de tablas y gráficas diferenciadas según grupo madurador.

En nuestro trabajo, los niños realizan el brote puberal, valorado como el incremento en la velocidad de crecimiento y comprobando que tienen un volumen testicular de 4 ml, a una media de edad de 12.03 años (correspondiendo al grupo de maduradores intermedios). Las niñas realizan el brote puberal, valorado como el incremento en la velocidad de crecimiento a una media de edad de 10.17 años (correspondiendo al grupo de maduradoras intermedias). La edad media de la menarquía de las niñas es a los 13.04 años.

La edad de inicio de la pubertad para niños y niñas y la edad de la menarquía de las niñas no fueron diferentes a las de nuestro estudio en los anteriores estudios publicados (*Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003, Boonstra J Clin Endocrinol Metab 2003, Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015, Dahlgren J et al Pediatr Res 2005, Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015*).

Cuando se realiza la distribución de los pacientes según los 5 grupos maduradores propuestos por los EEC 2010 (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos) se comprueba que siguen la misma distribución que la población normal. De los 90 pacientes puberales de nuestro trabajo, todos entraron espontáneamente en pubertad, 5 fueron clasificados en el grupo de los maduradores muy tempranos, 23 en los tempranos, 30 en los intermedios, 25 en los tardíos y 7 en el grupo de los muy tardíos. Esta distribución es similar a la de la población de referencia de los EEC 2010. Cinco pacientes aún permanecen prepuberales.

**Así, que se puede afirmar que los pacientes PEG presentan una pubertad dentro de los márgenes de la normalidad, según nuestra población de referencia que son los EEC 2010. Al realizar esta clasificación por grupos maduradores se podría poner en entredicho la teoría propuesta anteriormente de que los pacientes PEG realizan la pubertad a una edad más temprana que los recién nacidos a término** (*Lazar Eur J Endocrinol 2003, Persson I Am J Epidemiol 1999*).

**Cuando se compara la evolución de la pubertad de nuestros pacientes PEG con los datos de referencia de los EEC 2010, encontramos que los pacientes varones PEG inician pubertad a una talla inferior a la de los varones del EEC 2010 y también obtienen una talla adulta inferior.**

El pico máximo de velocidad de crecimiento puberal es superior a los pacientes PEG, resultado que podría ser debido al efecto de la GH, pero la ganancia puberal total de talla es inferior en los pacientes varones PEG. Esta observación también se ha descrito en los otros trabajos publicados (*Lazar Eur J Endocrinol 2003, Leger J Pediatr Res 1998*), y la posible explicación que dan a este fenómeno es un temprano inicio de la pubertad y a una prematura fusión del cartílago de crecimiento en los pacientes PEG. Con nuestros datos no podemos confirmar estas teorías pues vemos que la pubertad se inicia a la misma edad que el grupo de referencia y no se ha observado un fenómeno de cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento.

El haber encontrado que los pacientes varones PEG del grupo de maduradores tempranos tienen el pico máximo de velocidad de crecimiento puberal superior al grupo de referencia podría ser atribuible al poco tamaño de la muestra.

En cuanto al sexo femenino, las pacientes PEG inician pubertad a una talla inferior a la de las mujeres del EEC2010 y también tienen una talla adulta inferior. En el caso de las mujeres no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados del pico máximo de velocidad de crecimiento puberal. La ganancia puberal total de talla es inferior en las pacientes mujeres PEG. Las pacientes PEG alcanzan la talla adulta a una edad más tardía que las mujeres del EEC2010. La edad de la menarquía de las pacientes PEG es similar a la de las mujeres de la población de referencia.

**En conclusión, los pacientes PEG de ambos sexos inician la pubertad a la misma edad y tienen una distribución en los diferentes grupos maduradores igual que los del grupo de referencia (EEC 2010). Tienen una talla al inicio de la pubertad inferior a la del grupo de referencia y en consecuencia la talla adulta alcanzada también es inferior. El pico máximo de velocidad de crecimiento durante la pubertad es parecido o incluso superior comparado con el grupo de referencia, pero a pesar de esto, la ganancia de talla durante la fase puberal es inferior, aunque cuando se han comparado los resultados según los grupos que clasifican a los PEG en buenos respondedores al tratamiento con GH (ganancia de talla total  $\geq 1$  DE) y malos respondedores al tratamiento (ganancia de talla total  $\leq 1$  DE), se observa que los pacientes PEG que responden bien al tratamiento con GH tienen una ganancia puberal total de talla igual a la de la población de referencia. La variabilidad interindividual a la respuesta al tratamiento con GH podría explicar estas diferencias, pues los pacientes que responden bien al tratamiento presentan una ganancia de talla durante la pubertad similar a la de la población de referencia.**

**La hormona de crecimiento no tiene ningún efecto en la edad de inicio de la pubertad, en la progresión puberal y en la edad de aparición de la menarquía en los pacientes PEG.**

Los niños finalizan el tratamiento con GH a una edad media de 15.68 años, alcanzando su talla adulta a la edad media de 18.03 años. Las niñas finalizan el tratamiento con GH a una edad media de 13.89, alcanzando su talla adulta a los 16.43 años. Estos datos también son similares a los demás estudios publicados (*Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003, Boonstra J Clin Endocrinol Metab 2003, Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015, Dahlgren J et al Pediatr Res 2005, Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015*).

### **5.I.b EVOLUCIÓN DE LA TALLA, LA GANANCIA DE TALLA Y LA DISTANCIA A TALLA MEDIA PARENTAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON GH**

Los pacientes inician el tratamiento con hormona de crecimiento con una talla media -3.35 DE. Progresivamente, durante el período prepuberal se observa cómo van recuperando talla, obteniendo una talla al final del primer año de GH de -2.51 DE, y de -2.14 DE al final del segundo año de tratamiento. Al inicio del brote puberal, han recuperado una media de +1.57 DE de talla. Durante el período puberal también se observa una recuperación de talla, pasando de -1.78 DE al inicio del brote, a -1.6 DE al finalizar el segundo año del brote puberal, y llegando a una talla al finalizar el tratamiento con GH de -1.57 DE. Durante el período puberal tan sólo se observa un incremento de talla +0.05 DE. Finalmente, la media de talla adulta de los 78 pacientes es de -1.73 DE. En total nuestros pacientes ganan una media de 1.62 DE con el tratamiento con GH, que se corresponde a una ganancia de 9.72 cm. **De estos resultados se extrae la conclusión que la ganancia de talla en estos pacientes se produce durante la fase prepuberal y que las DE de talla a la que inicien el brote puberal serán parecidas a las que alcanzarán a talla adulta.** Esta observación también se constató en los estudios de *van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003*, *Dahlgren J et al Pediatr Res 2005* y *Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015*.

Estos buenos resultados obtenidos con el tratamiento con GH son parecidos a los publicados en los estudios de pacientes PEG tratados con GH hasta talla adulta. (*Dahlgren J et al Pediatr Res 2005*, *Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003*, *Renes JS et al Clin Endocrinol (Oxf) 2015*, *Hokken-Koelega AC et al Horm Res 2003*, *Tanaka T Clin Pediatr Endocrinol 2015*). En estos trabajos los pacientes inician el tratamiento con una talla (DE) alrededor de -3.0 y al llegar a talla adulta la media es entre -0.9 y -1.9 DE.

Si se comparan los resultados de nuestro trabajo con los del estudio de Carrascosa et al. (*Carrascosa Pediatric Endocrinology Reviews 2006*) que evaluó el crecimiento postnatal de una cohorte de 486 sujetos PEG españoles, 241 niñas y 245 niños sin crecimiento recuperador entre los 2 y los 8 años de edad y sin tratamiento con GH, las diferencias son remarcables. La talla media a los 2 años era de -5.56 a -3.12 DE y se mantenía entre -5.25 y -2.42 DE hasta talla adulta. La talla adulta alcanzada fue de -2.83 DE (n=50 niñas) y -2.74 DE (n=42 niños). La diferencia con la talla media parental fue de  $-1.45 \pm 0.5$  en el caso de las niñas (n=150) y  $-1.60 \pm 0.6$  en el de los niños (n=185). Las conclusiones fueron que los pacientes PEG sin crecimiento recuperador **tienen talla inferior a la población de referencia ya desde los 2 años de edad y se mantiene hasta talla adulta, alcanzando una talla adulta <-2DE.**

Desde el fin del tratamiento con GH hasta la talla adulta se produce una pérdida de talla de 0.16 DE. También se ha constatado este efecto en el estudio de *Van Pareren et al J Clin Endocrinol Metab 2003*. La posible explicación que dan a este hecho es que la pubertad se presente a una edad más temprana, a una pubertad de menor duración o a una aceleración de la maduración ósea, aunque no pudieron probar ninguna de estas afirmaciones, pues los pacientes de su estudio realizaron la pubertad a la misma edad y con una duración de la misma igual que la población holandesa de referencia. Con la valoración de la pubertad de nuestros pacientes tampoco podemos probar ninguna de estas teorías. Otra posible explicación podría ser debida a que se suspende el tratamiento con GH a una edad ósea muy avanzada.



Asimismo, cabe remarcar que una vez alcanzada la talla adulta, la comparación con la población de referencia se realiza con la talla de la población adulta en general y no por tramos etarios, esto podría explicar la “pérdida” de talla que parece que ocurre del fin de tratamiento con GH hasta alcanzar la talla adulta.

En nuestros pacientes PEG hemos valorado también la distancia hasta la talla media parental al inicio y al final del tratamiento con GH. Al inicio están alejados de su talla media parental 2.17 DE en los niños y 2.3 DE en las niñas. Cuando llegan a talla adulta, la distancia con su talla media parental es de 0.52 DE en los niños) y 0.61 DE en las niñas, demostrando que consiguen una talla adulta próxima a su talla genética.

#### **5.1.c EVOLUCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO CON GH**

Al valorar la evolución de la velocidad de crecimiento (VC) durante el tratamiento con GH, se observa que al inicio del tratamiento la VC es -1.5 DE. Con el tratamiento con GH esta VC se incrementa +3.6 DE durante el primer año de tratamiento y +1.8 DE durante el segundo año. Este patrón es el esperable en los pacientes que reciben hormona de crecimiento (*Wit JM 2008, Cohen P 2008*). La velocidad de crecimiento se mantiene dentro de los rangos de normalidad durante el brote puberal.

#### **5.1.d EVOLUCIÓN DEL IMC DURANTE EL TRATAMIENTO CON GH**

Los pacientes PEG inician el tratamiento con GH con una media de IMC-DE de -0.7 DE. Durante el tratamiento y el desarrollo puberal el IMC se va incrementando progresivamente. A edad adulta es de +0.5 DE. Estos datos concuerdan con los publicados en la literatura. Se ha comprobado que la hormona de crecimiento en los pacientes PEG mejora su composición corporal. En el estudio de Sas et al. (*Sas T J Clin Endocrinol Metab 2000*) en 79 pacientes tratados con GH durante 6 años también encontraron como el IMC antes del tratamiento con GH era significativamente inferior a 0 DE pero se incrementaba con el tratamiento, obteniendo al final del tratamiento un IMC parecido a 0 DE, vieron que este incremento era a expensas del aumento del porcentaje de masa magra y no grasa. Esta observación ya había sido anunciada por Léger (*Léger J Pediatr Res 1998*).

En toda la muestra, sólo hay un paciente que a talla final presente un IMC > 2 DE.

No se han observado diferencias en la ganancia de IMC durante el tratamiento con GH para ambos sexos ni para los pacientes que fueron prematuros.

## **5.II. COMPARACIÓN DE GANANCIA DE TALLA Y DISTANCIA ENTRE TALLA MEDIA PARENTAL, TALLA AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y TALLA ADULTA (DE)**

En este apartado se ha comparado la ganancia de talla y la distancia hasta talla media parental de los pacientes de la muestra clasificados según: antecedente de prematuridad, antecedentes de afectación de peso, afectación de longitud o afectación de peso y longitud al nacimiento, respuesta al test de secreción de GH, el inicio de tratamiento con GH antes y después de los 8 años de edad y el grupo madurador.

### **5.II.a PREMATURIDAD**

No se han observado diferencias en la ganancia de talla en los diferentes momentos del estudio entre los recién nacidos prematuros y los recién nacidos a término (inicio del tratamiento con GH-primer año de tratamiento, inicio del tratamiento con GH-segundo año de tratamiento, inicio del tratamiento con GH-inicio brote puberal, inicio del tratamiento con GH-segundo año del brote puberal, inicio del tratamiento con GH-talla adulta).

En cambio sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los recién nacidos prematuros (RNPT) y los recién nacidos a término (RNT) cuando se ha comparado la distancia desde talla al inicio-DE hasta talla media parental-DE y la distancia de talla adulta-DE hasta talla media parental-DE. Los RNPT inician el tratamiento con GH a una distancia de su talla media parental superior a la de los RNT. Al finalizar el tratamiento con GH, los RNPT también presenta más distancia hasta su talla media parental. Este resultado confirma una de nuestras hipótesis: **los recién nacidos prematuros responden bien al tratamiento con hormona de crecimiento pero su talla adulta queda más alejada de su talla media parental que los recién nacidos a término.**

Estos resultados concuerdan con los publicados en la literatura. *Boguszewski M et al 2011*, evaluaron el primer año de tratamiento con GH de los pacientes incluidos en el estudio KIGS (*the Pfizer International Growth Database*) y observaron que estos pacientes presentaban una respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento similar a la de los recién nacidos a término pudiéndose aplicar también los mismos modelos de predicción de respuesta, aunque faltan los datos a talla final de estos pacientes.

### **5.II.b AFECTACIÓN DE PESO, LONGITUD O PESO Y LONGITUD AL NACIMIENTO**

No se han observado diferencias en la ganancia de talla en los diferentes momentos del estudio (inicio del tratamiento con GH-primer año de tratamiento, inicio del tratamiento con GH-segundo año de tratamiento, inicio del tratamiento con GH-inicio brote puberal, inicio del tratamiento con GH-segundo año del brote puberal, inicio del tratamiento con GH-talla adulta) entre los recién nacidos afectados de bajo peso al nacimiento, con longitud disminuida al nacimiento o con afectación de ambos parámetros.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando se ha comparado la diferencia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta.

Contrariamente a la hipótesis que nos plantéabamos al proyectar el trabajo, que los recién nacidos con afectación de peso y longitud al nacimiento presentarían peor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento que los que sólo tenían afectación de uno de los dos parámetros, nuestros resultados arrojan la conclusión de que los tres grupos de pacientes PEG clasificados según la afectación de peso, longitud o ambos parámetros al nacimiento tienen una respuesta similar al tratamiento y logran una talla adulta parecida.

Revisando la literatura, no hemos encontrado trabajos con pacientes PEG hasta talla adulta que hayan valorado la respuesta al tratamiento con GH según la afectación de estos parámetros al nacimiento.

*Karlberg J Pediat Res 1995* fue de los primeros que apuntó que la definición de PEG debía incluir tanto el peso como la longitud al nacimiento. En ese momento, antes de la aprobación del tratamiento con hormona de crecimiento para estos pacientes, ya apuntó que los PEG sin crecimiento recuperador tendrían una talla adulta inferior a su talla genética. Tanto *Persson Am J Epidemiol 1999* y *Lazar Eur J Endocrinol 2003*, hacen la distinción de la afectación de peso y/o longitud en sus cohortes de estudio pero sus pacientes no habían recibido tratamiento con GH.

### **5.II.c RESPUESTA AL TEST DE SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO**

Los niños nacidos PEG frecuentemente presentan niveles elevados de GH y niveles bajos de IGF-1 y IGFBP3 al nacimiento, sugiriendo un estado de resistencia a GH (*Léger J 1996, de Zegher F 1990, Deiber M 1989*). Se postula que esta intensa actividad del eje GH es uno de los mecanismos que impulsan la recuperación del crecimiento postnatal que se produce en la mayoría de los niños PEG (*Van Dijk M 2006*). Después del período postnatal el eje GH-IGF-1 se normaliza y la mayoría de niños PEG tienen una respuesta normal a los test de secreción de GH y niveles normales de IGF-1 e IGFBP3 (*Grunt JA 1984*).

A todos nuestros pacientes, exceptuando dos de los que no disponemos de datos, se les realizaron uno o dos test de secreción de hormona de crecimiento.

El 50% de nuestros pacientes PEG tuvieron una respuesta al test de secreción de hormona de crecimiento deficitaria, 16% normosecretora y 30% disociada. Este importante porcentaje de respuesta disociada, es decir al realizar dos test en uno se obtenía una respuesta deficitaria y en el otro normosecretora, contribuye a cuestionar la utilidad clínica de estos test, sumado al discomfort y a la peligrosidad que suponen para los pacientes que son sometidos a ellos.

Esto concuerda con los datos de la literatura, en los que los pacientes nacidos PEG tienen una respuesta normal al test de estimulación de GH (*Grunt JA 1984, Carrascosa Horm Res Pediatr 2013*).

No se han observado diferencias en la ganancia de talla en los diferentes momentos del estudio (inicio del tratamiento con GH-primer año de tratamiento, inicio del tratamiento con

GH-segundo año de tratamiento, inicio del tratamiento con GH-inicio brote puberal, inicio del tratamiento con GH-segundo año del brote puberal, inicio del tratamiento con GH-talla adulta) entre los pacientes PEG clasificados según la respuesta a los test de secreción.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando se ha comparado la diferencia entre talla media parental, talla al inicio del tratamiento con GH y talla adulta de los pacientes de la muestra clasificados según la respuesta a los test de secreción.

En el estudio de 184 pacientes tratados con GH desde etapa prepuberal y seguidos hasta talla adulta realizado por Carrascosa et al (*Carrascosa Horm Res Pediatr 2013*), cuando en estos pacientes se evaluó la secreción de GH en respuesta a dos estímulos secretores se observaron tres tipos de respuesta: a) respuesta insuficiente en ambos estímulos; b) respuesta suficiente en un estímulo y deficiente en el otro: respuesta disociada; y c) respuesta considerada normal pero no exagerada en ambos estímulos y que no entran en la categoría del déficit primario de IGF 1. Estos tipos de respuesta han llevado a que, durante muchos años, los clínicos hayan considerado como una categoría diferente de las otras dos a los pacientes con respuestas insuficientes de GH, catalogándolos como déficits idiopáticos y aislados de GH. Sin embargo, la evidencia acumulada ya desde hace muchos años y más recientemente confirmada en relación a la variabilidad en la respuesta de la GH a sus estímulos secretores, la aleatoriedad en la definición de los valores de corte entre una respuesta adecuada y no adecuada y la variabilidad en la cuantificación de la GH plasmática en función del método de laboratorio utilizado, nos han llevado a cuestionar la utilidad clínica de los estímulos secretores de GH para realizar esta clasificación, y a considerarlos en muchos casos como un factor de confusión, máxime cuando se ha demostrado que la ganancia acumulada de talla durante el tratamiento con GH desde la prepubertad hasta la talla adulta es similar en estas tres condiciones (*Rosenfeld RG 1995, GH Research Society JCEM 2000, Gandrud LM 2004, Hilczer 2006, Yeste D 2007, Van Vught 2009, Carrascosa A An Pediatr 2011, Carrascosa A Horm Res Pediatr 211, Audí L 2013, Carrascosa A Horm Res Pediatr 2013, Carrascosa A Rev Esp Pediatr 2013*).

Si ya existe controversia en cuanto a la realización de **test de secreción de GH** para definir un déficit de GH en los pacientes con talla baja (*Sas T 1999, Carrascosa Horm Res Pediatr 2013*), en los pacientes PEG ya hace tiempo que se postula que los test servirían más para predecir la eficacia del tratamiento que para dilucidar un posible déficit de GH. **Con nuestros resultados, podemos afirmar que los test de secreción de GH NO sirven para predecir la respuesta al tratamiento con GH** como ya se había apuntado en otros estudios (*de Zegher F 1998, Boguszewski M 1998, Azcona C 1998, de Zegher F 2000*).

#### **5.II.d INICIO DEL TRATAMIENTO CON GH ANTES Y DESPUÉS DE LOS 8 AÑOS DE EDAD**

Aunque la indicación de tratamiento con GH en los pacientes PEG es a partir de los 4 años, y la recomendación actual es iniciar el tratamiento a una edad cuanto más temprana mejor, hay algunos pacientes que acuden a una edad más tardía, superior a los 8 años. Según la hipótesis que los pacientes PEG que inician el tratamiento con GH a una edad más tardía presentan menor ganancia de talla adulta se ha querido realizar este análisis. Para poder evaluar la respuesta al tratamiento con GH en estos pacientes que inician el tratamiento a una edad más tardía y si la pubertad podía influir en esta comparación se han evaluado los grupos separados por sexos.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de talla (DE) desde inicio GH hasta brote puberal y desde inicio GH hasta segundo año de brote puberal solamente en los varones PEG, siendo esta ganancia superior en los pacientes varones PEG que han empezado el tratamiento con GH antes de los 8 años de edad. Los pacientes varones que inician tratamiento con GH después de los 8 años presentan el brote puberal a una edad más tardía (medio año de diferencia), y pensamos que quizá esto podría explicar la menor ganancia de talla que presenta este grupo durante el primer y el segundo año puberal, aunque no se han encontrado diferencias a talla adulta. Cabe remarcar, que en el grupo de los pacientes que empezaban el tratamiento después de los 8 años, éstos han sido tratados durante un mínimo de 2 años antes de iniciar el brote puberal.

Como era de esperar, los pacientes de ambos sexos que inician el tratamiento antes de los 8 años presentan una distancia respecto a la talla media parental al inicio del tratamiento superior a la de los pacientes que inician el tratamiento después de los 8 años. También se ha observado que los pacientes varones PEG que inician el tratamiento antes de los 8 años presentan una distancia entre la talla media parental y la talla adulta superior a la de los pacientes que inician el tratamiento después de los 8 años. Los pacientes que inician el tratamiento antes de los 8 años presentan una talla al inicio inferior y alcanzan una talla adulta, lógicamente inferior, pero la ganancia de talla de ambos grupos con el tratamiento con GH, es parecida.

**De este resultado se puede inferir, que aunque se empiece el tratamiento con GH a una edad más tardía, los pacientes PEG presentan buenos resultados a talla adulta,** estos datos corroboran los publicados por *Renes JS 2015* y *Dalhgren J 2005*.

#### **5.II.e GRUPO MADURADOR**

Del estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978/2000, con seguimiento de 540 sujetos (259 varones y 281 mujeres) desde el nacimiento hasta talla adulta, se infiere que:

- Cada sujeto tiene su propio “tempus” madurativo para iniciar la pubertad
- El brote de crecimiento puberal se inician a edades tan tempranas como los 8-9 años en las niñas y los 10-11 años en los varones
- La agrupación en cinco períodos de un año de intervalo permite definir cinco grupos maduradores (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos)
- En ambos sexos cada uno de estos grupos tiene diferentes tallas al inicio de la pubertad, diferentes velocidades de crecimiento puberal y diferentes ganancias de talla puberal, pero similar talla adulta
- Cuanto más temprana es la edad de comienzo del desarrollo puberal, menor es la talla de partida pero mayor es la ganancia total de talla durante la pubertad, de forma que ambos fenómenos se compensan y se alcanza una talla adulta similar en cada uno de los cinco grupos maduradores

Al evaluar nuestros resultados, también encontramos diferencias en la ganancia de talla en los diferentes momentos pero la talla adulta alcanzada es similar en cada uno de los cinco grupos maduradores. El tener tamaños muestrales reducidos en alguno de los grupos maduradores podría ser la razón de obtener estas diferencias.

Hasta la fecha no hay datos en la literatura, aparte de los de nuestro grupo, que evalúen el crecimiento de los pacientes PEG haciendo esta clasificación en los diferentes grupos maduradores.

#### **5.II.f VALORACIÓN DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH**

Dada la etiología desconocida del retraso de crecimiento y el hecho de que este retraso sea reversible, en mayor o menor medida, con el tratamiento con GH sugieren que en su etiología y fisiopatología podrían intervenir grados mayores o menores de deficiencia-insuficiencia en la secreción de GH combinados o no con grados de resistencia periférica a la acción de la GH, aunque esta resistencia sería de intensidad mucho menor a la observada en el déficit primario de IGF-1. Además, el hecho de que estos pacientes no precisen ser tratados con GH en la edad adulta sugiere que esta situación se circunscribiría a la época de crecimiento durante el desarrollo prepuberal y puberal humanos, desconociéndose tanto su intensidad como su duración.

Son estas las razones por las que ya desde hace varios años se instauró en el protocolo de tratamiento con GH en los pacientes con retraso crónico del crecimiento, la discontinuación del tratamiento con GH a partir del segundo-tercer año, cuando ya se ha producido la recuperación o *catch-up* de talla y la velocidad de crecimiento es próxima a cero DE, siempre y cuando el paciente permanezca prepuberal. A partir de ese momento se realiza el seguimiento clínico evaluando la velocidad de crecimiento y la progresión de su talla en DE, comparándolos con los patrones correspondientes de EEC 2010. Cuando la velocidad de crecimiento disminuye y la pérdida de talla es superior a 0.5 DE respecto a la que tenía cuando se suspendió el tratamiento con GH, éste se vuelve a reiniciar. En caso contrario, se continúa con la observación clínica sin tratamiento.

Una de las cuestiones que más preocupaba era si la reintroducción del tratamiento con GH permitiría o no recuperar los valores de las DE de la talla perdida. Según los datos publicados tras realizar la discontinuación por períodos diversos de tiempo en más de 100 pacientes y tras períodos de seguimiento prologados (incluso hasta talla adulta en muchos pacientes), se puede afirmar que, en el curso del primer año de reintroducción del tratamiento, se produce un *catch-up* y una recuperación de los valores de las DE de talla que tenían cuando se inició la discontinuación del tratamiento, independientemente de la duración de esta discontinuación. (*Fernández-Cancio M Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014*). Los resultados de nuestro trabajo actual respaldan esta afirmación. Se realizó la discontinuación del tratamiento durante el período prepuberal en 23 pacientes durante una media de tiempo de  $1.2 \pm 0.8$  años. En todos ellos se reinició el tratamiento con GH, pues presentaron una disminución de la velocidad de crecimiento y una pérdida de talla adulta superior a 0.5 DE al discontinuar el tratamiento. La media de tiempo transcurrido desde el reinicio del tratamiento con GH hasta la recuperación de la talla que tenían a la discontinuación fue de  $0.95 \pm 0.5$  años. Tampoco se hallaron diferencias al analizar la ganancia de talla adulta entre los pacientes que se les había realizado la discontinuación del tratamiento respecto a los que no se les había realizado.

Estos datos irían en contra de lo que se habría publicado en relación a la discontinuación del tratamiento con GH, que a fin de maximizar la respuesta el tratamiento debería ser continuo en lugar de intermitente (*Fjellestad-Paulsen Acta Paediatr 1998, Simon Horm Res 2006*),

aunque sí se constata una deceleración del crecimiento con la interrupción del tratamiento (*de Zegher J Clin Endocrinol Metab 2000*).

### **5.III. VALORACIÓN LA PUBERTAD. COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA PUBERTAD DE LOS PACIENTES PEG CON LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (EEC 2010)**

Este apartado se ha discutido juntamente con los datos de seguimiento de los pacientes PEG tratados con GH.

### **5.IV. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PREVIO PUBLICADO**

En el estudio previo publicado por nuestro grupo (*Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013*) se valoraron los resultados de 184 pacientes (52 niñas y 132 niños) tratados con GH hasta edad adulta. Los test de secreción de GH permitieron clasificar los pacientes en tres grupos, respuesta deficitaria (*idiopathic isolated GH deficiency-IIGHD*), respuesta disociada (*dissociated GH release-DGHR*) y respuesta normosecretora (*normal GH release-NGHR*). También se clasificaron los pacientes según sus datos antropométricos al nacimiento, peso adecuado para edad gestacional (AGA) y peso bajo para edad gestacional (PEG). El test de secreción de GH, permitió clasificar posteriormente los pacientes AGA como IIGHD o como talla baja idiopática (ISS).

El estudio actual ha servido para aumentar el tamaño muestral del grupo clasificado como PEG pasando de un tamaño muestral de 49 a 95. Se han realizado las comparaciones con los grupos clasificados como IIGD y ISS, obviando los resultados de los pacientes clasificados según la respuesta a los test de secreción de GH, pues ya quedó demostrado en el estudio previo que la respuesta a dichos test no servía para predecir una mejor respuesta al tratamiento con GH.

Las edades al inicio del tratamiento con GH, inicio del brote puberal, finalización del tratamiento con GH y al alcanzar la talla adulta no son diferentes entre los grupos de AGA clasificados como IIGD y ISS y el grupo PEG. El retraso en la edad ósea antes de iniciar el tratamiento con GH también fue igual para todos los grupos. La duración del tratamiento con GH (período prepuberal y puberal) y la dosis de GH recibida son parecidas en los tres grupos, no hallándose diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se hallaron diferencias entre la talla medio parental entre los tres grupos, la distancia de la talla al inicio del tratamiento a talla media parental y la distancia de la talla adulta al finalizar tratamiento a talla media parental también fue parecida en todos los grupos, presentando todos una buena respuesta en términos globales, consiguiendo una talla adulta parecida a la talla genética.

Nuestro estudio ha servido para ampliar el grupo de los pacientes PEG, sin encontrarse diferencias con los datos ya publicados en el trabajo.

## **5.V. VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA AUXOLÓGICA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

### **5.V.a VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH. CLASIFICACIÓN POR GRUPOS SEGÚN GANANCIA DE TALLA ADULTA**

La práctica clínica diaria y los estudios clínicos han demostrado claramente que la respuesta auxológica al tratamiento con GH varía de unos pacientes a otros. Estas diferencias se observan no sólo cuando se comparan pacientes con diferentes indicaciones terapéuticas, sino también cuando se comparan pacientes con la misma indicación.

De acuerdo con la ganancia individual de talla desde el inicio del tratamiento hasta la talla adulta, los pacientes se distribuyeron en cinco grupos: Grupo 1: [ganancia de talla inferior o igual a 0.5 DE (10 sujetos (13%)); Grupo 2: [ganancia de talla superior a 0.5 DE pero inferior o igual a 1 DE (10 sujetos (13%))]; Grupo 3: [ganancia de talla superior a 1 DE pero inferior o igual a 2 DE (31 sujetos (39%)); Grupo 4: [ganancia de talla superior a 2 DE pero inferior o igual a 3 DE (20 sujetos (26%)); Grupo 5: [ganancia de talla superior a 3 DE (7 sujetos (9%)).

Las diferencias en la ganancia de talla entre los cinco grupos fueron ya claramente objetivables al finalizar el primer año de tratamiento y se incrementaron progresivamente al finalizar el segundo año de tratamiento, al inicio del brote de crecimiento puberal y a la finalización del tratamiento con GH, manteniéndose posteriormente hasta la edad adulta.

En los grupos 1, 2 y 3 se identificaron tres subgrupos: subgrupo A en el que la mala respuesta se objetivó ya desde la finalización del primer año de tratamiento; subgrupo B en el que, tras haber respondido de forma correcta durante el desarrollo prepuberal, perdieron talla durante el desarrollo puberal, pérdida posiblemente ligada a un cumplimiento deficiente del tratamiento durante el desarrollo puberal; y subgrupo C en el que tras haber respondido correctamente durante el desarrollo prepuberal y puberal la pérdida de talla se produce desde la finalización del tratamiento con hormona de crecimiento hasta talla adulta, posiblemente porque el tratamiento se habría finalizado antes de tiempo.

Hemos observado que existe una gran heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con GH que se detecta ya al finalizar el primer año de tratamiento, variando desde respuestas nulas que nos harían plantear un aumento de la dosis de GH o, incluso suspender el tratamiento si no se obtiene una respuesta satisfactoria, hasta respuestas excelentes que comportarán una ganancia considerable de talla en la edad adulta.

Hemos observado también que la respuesta a estímulos secretores de GH previa al inicio del tratamiento con GH no es un factor que pueda ayudarnos a discriminar los buenos de los malos respondedores y que es, sobre todo, la ganancia de talla al final el primer año de tratamiento el factor más importante para predecir la ganancia de talla al final del tratamiento y al alcanzar la talla adulta.

**Las conclusiones que podemos extraer de nuestros resultados es que dada la variabilidad de respuesta al tratamiento con GH y la heterogeneidad del grupo de pacientes PEG, el tratamiento con GH debería individualizarse. En los pacientes que no presentan una ganancia de talla superior a 0.5 DE durante el primer año de tratamiento, habría que valorar**



incrementar la dosis de GH o incluso suspender el tratamiento si aún así no se consigue una respuesta satisfactoria.

#### **Factores que influyen en la variabilidad de la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento:**

El **grado de cumplimiento del tratamiento y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la GH exógena** serían los dos factores principalmente implicados. Con similar grado de cumplimiento, la dosis de GH administrada puede influenciar la respuesta a corto término aunque no parece que tenga influencia sobre la ganancia obtenida a largo término, cuando estas dosis están dentro de los límites recomendados; sin embargo, se necesitan estudios apropiados para sostener o negar esta afirmación (*Carrascosa Horm Res Paediatr 2011, Carrascosa Horm Res Paediatr 2013, Carrascosa L Clin Endocrinol Metab 2008, Van Pareren J Clin Endocrinol Metab 2003, Sas T Horm Res Paediatr 2010*).

La **sensibilidad periférica a la acción de GH** sería un factor muy determinante, sensibilidad que variaría durante los primeros años de vida, el desarrollo prepuberal y la pubertad, y que en la población con crecimiento normal se reflejaría a través de las diferencias observadas en la velocidad de crecimiento durante estos períodos de la vida. Además, esta sensibilidad podría jugar un papel relevante en la amplia distribución de los valores de la talla adulta en la población normal, aunque no se pueden descartar diferentes grados de secreción de GH junto a otros factores desconocidos.

El **grado de cumplimiento del tratamiento** es un factor difícil de controlar ya que, hasta muy recientemente, no hemos tenido dispositivos adecuados y en la mayoría de los trabajos que evalúan los resultados del tratamiento con GH este factor no se ha considerado adecuadamente. En general, durante los primeros años de tratamiento éste suele ser bueno o muy bueno. Posteriormente, y de forma particular durante el desarrollo puberal, suele empeorar, tal y como sugieren los datos del subgrupo de pacientes comentados anteriormente que habían tenido una respuesta adecuada durante el desarrollo prepuberal y empeoran drásticamente durante el desarrollo puberal.

#### **5.V.b POSIBLES VARIABLES PREDICTIVAS DE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH DE LOS PACIENTES PEG SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR**

Considerando un grado de cumplimiento similar, es evidente que las diferencias en la sensibilidad periférica a la acción de la GH exógena ligadas a la edad de inicio del tratamiento van a jugar un papel determinante en la respuesta auxológica y, en este sentido, se han buscado marcadores auxológicos, hormonales, bioquímicos y génicos del propio paciente y de sus padres (talla media parental) así como diferencias en las dosis de GH administradas que pudieran predecir esta respuesta. A partir de los datos del estudio de farmacovigilancia KIGS, diversos trabajos liderados por Ranke han intentado definir cuáles serían estos factores e incluso, más recientemente, predecir en función de ellos cuál sería la respuesta teórica esperada para un determinado paciente y para una determinada patología, estando su utilidad clínica en fase de evaluación (*Ranke MB Horm Res Paediatr 2011, Wit JM Horm Res Paediatr 2013*).

Del estudio previo de nuestro grupo de 184 pacientes, de los cuales 49 eran PEG, pudimos observar claramente que la respuesta al tratamiento durante el primer año condicionaba la respuesta en años posteriores hasta la talla adulta, con altos coeficientes de correlación entre la ganancia de talla al finalizar el primer año de tratamiento y la observada al finalizar el segundo año, entre ésta y la observada al inicio del brote de crecimiento puberal y entre ésta y la observada en la edad adulta. Los factores que influenciaban la ganancia de talla fueron: la talla y la edad al inicio del tratamiento (a menor talla y menor edad, mayor incremento); la talla media parental (a mayor talla mayor incremento); y, de una forma muy importante, las ganancias en velocidad de crecimiento y en talla durante el primer año de tratamiento (a mayores ganancias mayor incremento). No ejercían ninguna influencia los picos de GH en los estímulos secretores ni los valores de IGF-1 durante el tratamiento, así como tampoco las dosis de GH recibidas, aunque hemos de decir que en este estudio pacientes fueron muy similares (*Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013*).

Con los datos de nuestro trabajo, hemos encontrado una **correlación** negativa entre la ganancia de talla adulta y el peso, la talla y los niveles de IGF-1 al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento, es decir cuanto menos peso, menos talla y valores inferiores de IGF-1 al inicio del tratamiento, mejor ganancia de talla adulta. Y una correlación positiva entre la ganancia a talla adulta y la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH, la talla al inicio del brote puberal y la mayor duración del tratamiento con GH, es decir que cuanto mayor es la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento, la talla al inicio de la pubertad y la mayor duración del tratamiento con GH, mejor es la ganancia de talla adulta. La correlación, aunque significativa, no parece muy buena para la duración del tratamiento con GH, la talla al inicio de la pubertad y los valores de IGF-1 al inicio del tratamiento pues  $R^2$  tiene un valor alejado de 1. Al realizar la **regresión lineal** sólomente hemos encontrado que **la ganancia de talla adulta depende negativamente de la talla al inicio del tratamiento y positivamente de la talla al inicio de la pubertad, es decir, a menor talla al inicio del tratamiento y a mayor talla al inicio de la pubertad se obtiene mejor ganancia de talla adulta.**

Hemos realizado un **análisis de regresión logística binaria** para intentar definir qué variables nos podrían ayudar a predecir una mejor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento. En el análisis univariante, hemos encontrado que el grupo que presenta mejor respuesta al tratamiento tienen peso y longitud al iniciar el tratamiento inferior, empiezan el tratamiento con GH antes y la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH es superior a los del grupo de peor respuesta. En el análisis multivariante, hemos encontrado que **las variables que podrían predecir una mejor respuesta al tratamiento son el tener menor peso al iniciar el tratamiento y una mejor velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento.** No hemos encontrado asociación entre una mejor respuesta al tratamiento y la talla al inicio del tratamiento (aunque en el análisis univariante sí existen diferencias significativas entre los grupos de peor y mejor respuesta al tratamiento, la significación no es suficientemente potente para soportar la regresión logística) y la talla media parental como ha sido publicado (*Dahlgren J Pediatr Res 2005, Renes J Clin Endocrinol 2015, Carrascosa A Horm Res Paediatr 2013* ).

No hemos encontrado asociación entre obtener mejor respuesta al tratamiento y las variables de sexo, prematuridad, tener afectación de peso, longitud u ambos al nacimiento, la respuesta a los test de secreción de hormona de crecimiento, iniciar el tratamiento a una edad superior a los 8 años ni el grupo madurador.

Diferentes estudios han demostrado que existe mejor respuesta al tratamiento con GH cuanto antes se inicie dicho tratamiento, con lo cual, la edad de inicio del tratamiento parece ser el factor determinante para una buena respuesta al tratamiento (*Sas T 1999, Albertsson-Wikland K 1989, Boguszewski M 1998*).

Ranke et al, analizaron los datos de 613 niños nacidos PEG tratados con GH, introducidos en la base de datos internacional de Pfizer, Kabi International Growth Study (KIGS). Desarrollaron unos modelos predictivos que permiten individualizar el tratamiento con GH en estos pacientes PEG. En su modelo, el 52% de la variabilidad de la respuesta de crecimiento en el primer año de tratamiento con GH se podría explicar fácilmente. La dosis de GH fue el más importante predictor, que representa el 35% de la variabilidad en la respuesta. Otros predictores durante el primer año fueron, en orden de importancia, edad en el inicio del tratamiento con GH, el peso al comienzo del tratamiento, y la talla media parental. Un modelo para la respuesta de segundo año mostró que la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con GH es el más importante predictor de crecimiento posterior. Estos datos sugieren que la talla final puede ser determinada por la respuesta inicial al tratamiento con GH, que es dosis-dependiente (*Ranke MB 2003*).

Como conclusión podríamos afirmar que la **ganancia de talla adulta depende negativamente de la talla al inicio del tratamiento y positivamente de la talla al inicio de la pubertad y que las variables que podrían predecir una mejor respuesta al tratamiento son el tener menor peso al iniciar el tratamiento y una mejor velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento.**

#### **5.VI. VALORACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LOS PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL**

El tratamiento con GH conlleva cambios en parámetros auxológicos, metabólicos y en la composición corporal, y se asienta sobre criterios de seguridad y de eficacia. La seguridad se evalúa tanto a corto término (durante el tratamiento, en la infancia y adolescencia), como a largo término (en la edad adulta, cuando ya ha finalizado el tratamiento). Los estudios de farmacovigilancia han mostrado su seguridad a corto término, siendo poco conocidos sus efectos a largo término. La eficacia se evalúa a través de los incrementos sucesivos de talla del paciente desde el inicio hasta la finalización del tratamiento con GH y hasta que éste alcanza su talla adulta.

La GH no sólo regula la expresividad clínica del crecimiento evaluado a través de la ganancia de talla sino también el metabolismo de glúcidos y lípidos y facilita cambios en la composición corporal. Es posible que las necesidades de los tejidos periféricos sean cuantitativamente inferiores para los efectos metabólicos que para la expresividad del crecimiento y que sólo en los déficits muy severos de GH se afecten ambas funciones.

Hasta la fecha, no se han observado efectos secundarios específicos del tratamiento con GH en el grupo de pacientes PEG.

Los niveles de IGF-1 aumentaron de forma significativa durante el primer año de tratamiento, para posteriormente mantenerse con valores dentro de los límites de referencia. Estos datos concuerdan con los publicados (*Güemes et al An Pediatr (Barc) 2013, Carrascosa Horm Res Paediatr 2013, Sas J Clin Endocrinol 1999, de Zegher J Clin Endocrinol Metab 2002*).

Debido a la insulinoresistencia, incremento del riesgo cardiovascular y dislipemia, condiciones inherentes a la condición de PEG, la preocupación de los efectos metabólicos que podría ocasionar en estos pacientes el tratamiento con GH, que de por sí también se ha asociado con un incremento de los niveles de insulina, trastornos metabólicos y alteraciones en el perfil lipídico, ha llevado a una exhaustiva investigación sobre el tema.

Los diferentes estudios publicados han demostrado un incremento moderado y transitorio de insulinoresistencia y un aumento de los niveles basales de insulina en ayunas durante el tratamiento con GH en pacientes PEG, pero sin llegar a desarrollar intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus tipo 2 (*de Zegher F J Clin Endocrinol Metab 2002; Cutfield WS Horm Res 2006; Tanaka T J Pediatr Endocrinol Metab 2008; Bachmann S J Pediatr 2009; Sas T J Clin Endocrinol Metab 2000*). Estos cambios parecen revertir cuando se finaliza el tratamiento con GH. A pesar de la evidencia, se recomienda indagar sobre los antecedentes familiares de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y realizar controles periódicos de glucosa e insulina basales.

Nuestros resultados concuerdan perfectamente con la literatura publicada. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con los valores de glucosa plasmática en ayunas entre el inicio del tratamiento y el brote puberal y fin de tratamiento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la insulina plasmática y el índice HOMA en los diferentes momentos del estudio (inicio tratamiento, primer año de tratamiento, brote puberal, fin de tratamiento). Cuatro pacientes presentaron niveles de glucosa plasmática >100 mg/dl en el período puberal; en dos de ellos, persistieron elevados también al finalizar tratamiento, así como también se observó aumento de los niveles de insulina plasmática. Posteriormente se obtuvieron niveles de glucosa plasmática dentro de la normalidad.

Ningún paciente presentó Diabetes Mellitus tipo 2. No se realizó ningún test de tolerancia oral a la glucosa.

Al analizar nuestros resultados del perfil lipídico durante el tratamiento con GH encontramos disminución de la cifra de colesterol total durante el brote puberal respecto a la cifra al inicio del tratamiento, esta disminución se podría explicar por el efecto beneficioso que ejerce la GH sobre el perfil lipídico. No hemos encontrado diferencias con la cifra de triglicéridos. Al no disponer de datos de niveles de fracciones de colesterol a nivel basal y control de las cifras de tensión arterial, no hemos podido analizar estos parámetros.

Otros autores (*Güemes M An Pediatr 2013*) reportan un descenso del c-LDL y un aumento del c-HDL junto con el descenso en los cocientes colesterol total/c-HDL y c-LDL/c-HDL implicando una mejoría en el perfil aterogénico. Este hecho es relevante dado el riesgo inherente en la

población PEG de enfermedad cardiovascular y dislipidemia. Para estudiar los efectos a largo plazo del tratamiento con GH sobre la composición corporal, metabolismo hidrocarbonado, presión arterial y perfil lipídico, el grupo holandés (*Hoekken-Koelega, Horm Res 2003*) estudió 79 pacientes PEG prepuberales en tratamiento con GH a dosis aleatorizadas de 1 o 2 mg/m<sup>2</sup>/día. Sometieron a los pacientes a test de tolerancia hidrocarbonada, medición del índice de masa corporal, medición de la presión arterial y perfil lipídico 1 año antes de iniciar GH y a los 6 años del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, el 8% de los pacientes ya tenían una curva intolerante en el test de tolerancia a la glucosa (al minuto 120 tenían un valor de glucemia entre 140-200 mg/dl). En comparación con el grupo control de sujetos sanos, la presión arterial sistólica era mayor en los pacientes PEG pero la presión diastólica y el perfil lipídico era similar. Al cabo de 6 años de tratamiento, los niveles de glucosa e insulina en ayunas se incrementaron, independientemente de la dosis y el 4% de los pacientes tenían una curva intolerante en el test de tolerancia oral de glucosa. En los 6 años del tratamiento el IMC se normalizó y se produjo un descenso de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, así como una disminución del índice aterogénico. Los niveles de HbA1c se mantuvo siempre dentro de los parámetros de la normalidad y ningún paciente desarrolló Diabetes Mellitus tipo 2. **Las conclusiones del trabajo fueron que a los 6 años de tratamiento con GH no hubo efectos adversos en el metabolismo hidrocarbonado ni en el perfil lipídico y sí se observó un efecto positivo al disminuir las cifras de tensión arterial, aún con dosis elevadas de GH. Como ya se había reportado en otros estudios, se constató un incremento de los niveles de glucosa e insulina basales, indicando insulinoresistencia.**

Los niveles de TSH (mU/L) y T4L (ng/dl) de nuestros pacientes PEG permanecieron dentro de los límites de referencia.

El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y no se han reportado otros efectos secundarios atribuibles a la GH.

## 6. LIMITACIONES

- Una limitación del estudio sería el no disponer de grupo control sin tratamiento con el que hacer las comparaciones, pero dado que los pacientes PEG tienen aprobada la indicación para el tratamiento con hormona de crecimiento no sería ético disponer de una cohorte de pacientes PEG sin estar recibiendo tratamiento, por eso las comparaciones se han realizado con los estudios observacionales previos en pacientes PEG sin crecimiento recuperador que no habían recibido hormona de crecimiento.
- Otra limitación del estudio es disponer de pocos datos para realizar un estudio más exhaustivo del perfil metabólico.

# CONCLUSIONES

1. En los pacientes PEG sin crecimiento recuperador, el tratamiento con GH les permite llegar a una talla adulta superior a -2 DE, más próxima a su talla genética
2. La mayor ganancia de talla se consigue durante la fase prepuberal. Las desviaciones de talla a la que inician el brote puberal serán parecidas a las que alcanzarán a talla adulta
3. **3a)** Los pacientes PEG y prematuros presentan una ganancia de talla adulta igual que los pacientes PEG nacidos a término pero su distancia de talla al inicio y talla adulta a la talla media parental es superior a la de los pacientes PEG nacidos a término. Empiezan el tratamiento con una talla inferior y también alcanzan una talla adulta inferior a la de los recién nacidos a término  
**3b)** Los pacientes PEG con afectación de peso, longitud o peso y longitud tratados con GH presentan ganancias de talla adulta similares  
**3c)** Los pacientes PEG clasificados según la respuesta a los test de secreción de GH presentan una ganancia de talla adulta similar. Los test de secreción de hormona de crecimiento no sirven para predecir una mejor respuesta al tratamiento  
**3d)** Los pacientes PEG que inician el tratamiento después de los 8 años de edad presentan una ganancia a talla adulta similar a la de los pacientes que inician el tratamiento antes de los 8 años, pero son pacientes que no tienen tanta afectación de talla al inicio del tratamiento  
**3e)** La ganancia de talla adulta es similar en todos los PEG clasificados según su grupo madurador
4. La discontinuación del tratamiento con GH durante el período prepuberal y su posterior reintroducción no comporta una disminución de la ganancia de talla adulta
5. Los pacientes PEG tratados con GH inician la pubertad a una edad similar a la de la población de referencia. La clasificación de los pacientes en su correspondiente grupo madurador sigue la misma distribución que la de la población de referencia. La ganancia de talla durante el brote puberal de los pacientes PEG es inferior, aunque los pacientes que responden mejor al tratamiento presentan una ganancia de talla durante el brote puberal similar a la población de referencia
6. El aumento del tamaño muestral de 49 a 95 del grupo PEG del anterior estudio publicado por nuestro grupo no modifica los resultados
7. La respuesta al tratamiento con GH es variable y se mantiene constante desde el inicio del tratamiento hasta su finalización y al alcanzar la talla adulta



- 8.** En los pacientes que no presentan una ganancia de talla superior a 0.5 DE durante el primer año de tratamiento, habría que valorar incrementar la dosis de GH o incluso suspender el tratamiento si aún así no se consigue una respuesta satisfactoria.
- 9.** Las variables que predicen una mejor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes PEG es el tener menor peso al iniciar el tratamiento y el presentar mayor velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento
- 10.** La ganancia de talla adulta de los pacientes PEG tratados con hormona de crecimiento se relaciona negativamente con la talla al inicio del tratamiento y positivamente con la talla al inicio del brote puberal
- 11.** El tratamiento con GH en los pacientes PEG no comporta alteraciones metabólicas durante el tratamiento ni al alcanzar la talla adulta. Tan sólo se ha encontrado aumento de la cifra de glucosa plasmática en ayunas en el período puberal y a talla adulta respecto a la cifra obtenida antes de iniciar el tratamiento.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Abuzzahab MJ**, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernaused SD; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group 2003 IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 349:2211–2222
2. **Ackland FM**, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intra-uterine growth retardation. *Horm Res.* 1988; 30:241–245
3. **Albanese A**, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res.* 1997;48:173–177
4. **Albertsson-Wikland K**, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;423:193–195
5. **Albertsson-Wikland K**. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand.* 1989; Suppl 349:35–41; discussion, 53–54
6. **Albertsson-Wikland K**, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64–70, discussion 71.
7. **Albertsson-Wikland K**, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch-up growth. *Horm Res* 2003; 59 suppl 1):129.
8. **Anderson GD**, Blidner IN, McClellent S, Sinclair JC. Determinants of size at birth in a Canadian population. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:236–244
9. **Anderson MS**, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed, Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999. p.411.
10. **Arends N**, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, Clark A. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2720
11. **Audí L**, Carrascosa A, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Yeste D, Espadero R, Granada ML, Wollmann H, Fryklund L; Spanish SGA Study Group. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2709-1275.

12. **Audí L**, Fernández-Cancio M, Camats N, Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update. *Minerva Endocrinol* 2013;38(1):1-16.
13. **Azcona C**, Albanese A, Bareille P, Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. *Horm Res.* 1998; 50:22–27

-B-

14. **Bachmann S**, Bechtold S, Bonfig W, et al. Insulin sensitivity decreases in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *J Pediatr* 2009; 154:509.
15. **van Bannink EM**, Van Mulder PG, Hokken- Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ;92: 160-5.
16. **Barker DJ**, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO 1991 Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 303:671–675
17. **Barker DJ**, Gluckmann PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993; Apr 10; 341 (8850):938-41
18. **Barker DJ**, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *Epidemiol Community Health.* 1989 Sep;43 (3):237-40
19. **Barker DJ**, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989 Sep 9;2 (8663):577-80
20. **Barker DJ**. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Me.* 2007 May; 261(5):412-7. Review
21. **Baron J**, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, Cutler Jr GB. Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology.* 1994; 135:1367–1371
22. **Baschat AA**, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(1 Pt 1):154-8.
23. **de Beer M**, van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Early growth patterns and cardiometabolic function at the age of 5 in a multiethnic birth cohort: the ABCD study. *BMC Pediatr.* 2009 Mar 24;9:23

24. **Bernstein IM**, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:198.
25. **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
26. **Boguszewski M**, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr*. 1998;87:257–263
27. **Boguszewski MC**, Karlsson H, Wollmann HA, Wilton P, Dahlgren J. Growth Hormone treatment in short children born prematurely--data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1687-94.
28. **Boonstra V**, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormonetreated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 5753–5758.
29. **Briana DD**, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar; 160 (3): 337-47. Epub 2008 Dec 18.

-C-

30. **Carrascosa A**, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E: Estudios Españoles de Crecimiento 2010. <http://www.estudiosdecrecimiento.es>
31. **Carrascosa A**, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, Clemente M, Fábregas A, Bel J, Nosás R, Rabanal M, del Pozo C, Gómez JM, Mesa J; Catalan Group for Short Stature Study. 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 Feb;75(2):106-14. Epub 2010 Oct 23.
32. **Carrascosa A**, Audí L, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Gussinyé M, Clemente M, Yeste D, Albisu MA. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):147-53.
33. **Carrascosa A**, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R; Grupo Español de Consenso. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Sep;75(3):204. e1-11.

34. **Carrascosa A**, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, Clemente M, Fábregas A, Bel J, Nosás R, Rabanal M, del Pozo C, Gómez JM, Mesa J; Catalan Group for Short Stature Study. 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(2):106-114.
35. **Carrascosa A**, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, Albisu MA, Clemente M, Bel J, Nosás R, Rabanal M, Del Pozo C, Gómez JM, Mesa J; Group for Short Stature Study. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:145-156.
36. **Carrascosa A**, Audí L, Yeste D, Fernández-Cancio M, Gussinyé, M, Clemente M, Albisu MA, Campos A, Vicens-Calvet E. Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica. *Rev Esp Pediatr*. 2013; 69:286-292.
37. **Carrascosa A**, Ferrández A, Audí L, Sánchez E. Pubertal Growth and Adult Height According to Age at Pubertal Growth Spurt Onset: Data from a Spanish Study Including 540 Subjects (281 Boys and 259 Girls). In: Victor R. Preedy (Ed). *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. ISBN 978-1-4419-1794-2 e-ISBN 978-1-4419-1795-9. DOI 10.1007/978-1-4419-1795-9. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2012. pp. 1525-1544.
38. **Carrascosa A**, Esteban C, Espadero R, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Clemente M, Audí L, Wollmann H, Fryklund L, Parodi L; Spanish SGA Study Group. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/ kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3281-3286.
39. **Carrascosa A**, Audí L, Fernández- Cancio M, Esteban C, Andaluz P, Vilaró E, Clemente M, Yeste D, Albisu MA, Gussinyé M. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):764- 770.
40. **Carrascosa A**, Audí L. Pharmacogenomics of GH-Induced Catch-Up Growth in Prepubertal Short Children. The Role of the Exon 3-Deleted/Full-Length Growth Hormone Receptor Polymorphism. In: Victor R. Preedy (Ed). *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. ISBN 978-1- 4419-1794-2 e-ISBN 978-1-4419-1795-9. DOI 10.1007/978-1-4419-1795-9. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2012. pp. 917-933.

41. **Carrascosa A**, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, 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. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2006 Sep (4); 15-27
42. **Carrascosa A**, Ferrández A, Audí L, Sánchez E. Pubertal Growth and Adult Height According to Age at Pubertal Growth Spurt Onset: Data from a Spanish Study Including 540 Subjects (281 Boys and 259 Girls). In: Victor R. Preedy (Ed). *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. ISBN 978-1-4419-1794-2 e-ISBN 978-1-4419-1795-9. DOI 10.1007/978-1-4419-1795-9. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2012. pp. 1525-1544.
43. **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
44. **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.
45. **Carel JC**, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123:e752.
46. **Cetin I**, Corbetta C, Sereni LP, et al. Umbilical amino acid concentrations in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:253.
47. **Chappell LC**, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet*. 1999. Sep 4; 354 (9181): 810-6.
48. **Chaudhari S**, Otiv M, Hoge M, Pandit A, Mote A: Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence. *Indian Pediatr*. 2008;45:191–198
49. **Chatelain P**. Children born with intrauterine growth retardation (IUGR) or small for gestational ages (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul*. 2000; 34 (1):33-6
50. **Chatelain P**, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). *J Clin Endocrinol Metab*.1994;78:1454–1460

51. **Chauhan SP**, Scardo JA, Hendrix NW. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. *J Reprod Med.* 1999; 44:969-73.
52. **Chernausek SD**. Uptodate: Consequences of Abnormal Fetal Growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (3):689-695
53. **Czernichow P**. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl.*1997; 423:213–21
54. **Cianfarani S**, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, Zuppa A, Argiro G, Holly JM, Branca F. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res.* 1998; 44:374–380
55. **Cianfarani S**, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006; 65(Suppl 3):70–74
56. **Clayton PE**, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age (SGA) through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.
57. **Cohen P**, Rogol AD, Deal CL et al. On behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-4217
58. **Crispi F**, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal growth restriction results in remodelled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010. Jun 8;121 (22):2427-36.
59. **Cutfield WS**, Lindberg A, Rapaport R, et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:153.

-D-

60. **Dahlgren J**, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005; 57:216–222
61. **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; 68:232–234
62. **Doctor BA**, O'Riordan MA, Kirchner HL, et al. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185:652.



-E-

63. **Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978/2000** en: “<http://www.estudiosdecrecimiento.es>”
64. **Eyzaguirre FC**, Bancalari R, Youlton R, Roman R, Silva R, Garcia H, Mericq V. Precocious pubarche: experience in 173 cases (in Spanish). *Rev Med Chil.* 2009; 137: 31–38.

-F-

65. **Fernández-Cáncio M**, Núñez A, Yeste D, Clemente M, Campos A, Carrascosa A. ¿Es útil la discontinuación del tratamiento con GH en niños prepuberales con déficit aislado e idiopático de hormona de crecimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5 (Supl) pag 131- 132.
66. **Ferrández A**, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Labarta JI, Mayayo E, Fernández-Cancio M, Albisu MA, Clemente M. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(8):715-726.
67. **Ferguson AC**. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1978; 93:52.
68. **Fjellestad-Paulsen A**, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lehoucq JY, Lecornu M, Leheup B, Limal JM, Raux MC, Toublanc JE, Rappaport R. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr.* 1998; 87:511–517
69. **Francois I**, de Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res.* 1997; 41: 440–442.
70. **Fu Q**, Yu X, Callaway CW, Lane RH, McKnight RA. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene. *FASEB J.* 2009 Aug; 23 (8): 2438-49.

-G-

71. **Gandrud LM**, Wilson DM: Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate?. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:185-194.
72. **García R**, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud.* 2012; 10 (1):59-71.

73. **GH Research Society:** Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990- 3993.
74. **Ghirri P,** Bernardini M, Vuerich M, Cuttano AM, Coccoli L, Merusi I, Ciulli C, D'Accavio L, Bottone U, Boldrini A: Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15: 91–97.
75. **Giudice LC,** de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. 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; 80:1548–1555
76. **van Gool SA,** Kamp GA, Visser-van Balen H, 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.
77. **Grunt JA,** Howard CP, Daughaday WH. Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1984;106:168–174
78. **Güemes M,** Fernández de Larrea N, Muñoz 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 (Barc).* 2013; 78 (5): 288-296

-H-

79. **Hales CN,** Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303:1019–1022
80. **Hales CN** , Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001;60:5-20
81. **Hallan S,** Euser AM, Irgens LM et al. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study. *Am J kidney Dis.* 2008; 51:10
82. **Hakanson DO,** Oh W. Hyperviscosity in the small-for-gestational age infant. *Biol Neonate.* 1980; 37:109.
83. **Hawdon JM,** Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child.* 1993; 68:269.

84. **Hernandez MI**, Martinez A, Capurro T, Pena V, Trejo L, Avila A, Salazar T, Asenjo S, Iniguez G, Mericq V: Comparison of clinical, ultrasonographic, and biochemical differences at the beginning of puberty in healthy girls born either small for gestational age or appropriate for gestational age: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3377–3381.
85. **Hernandez MI**, Mericq V: Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:201–208.
86. **Hernandez MI**, Mericq V: Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:463–476.
87. **Hilczer M**, Smyczynska J, Lewinski A: Limitations of clinical utility of growth hormone stimulation tests in diagnosing children with short stature. *Endocr Regul.* 2006;40:69-75.
88. **Hinchliffe SA**, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:296–301
89. **Hitchins MP**, Moore GE. Genomic imprinting in fetal growth and development. *Expert Rev Mol Med.* 2002:1–19
90. **Hoffman C**, Galan HL. Assessing the “at-risk” fetus: Doppler ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21:161-6.
91. **Hokken-Koelega ACS**, 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;38:267–271
92. **Hokken-Koelega ACS**. Intrauterine growth retardation. *Int Growth Monitor* 2001;11:2–8
93. **Hokken-Koelega ACS**, 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 (suppl 3): 113-114
94. **Huxley RR**, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature. *J Hypertens.* 2000;18:815
95. **Huxley R**, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, Collins R. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (5): 1244-50.

96. **Ibáñez L**, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3391–3393
97. **Ibáñez L**, de Zegher F, François I, Potau N. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3558-3662.
98. **Ibáñez L**, Ong K, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene VNTR genotype and the low birthweight, precocious pubarche and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5788-5793
99. **Ibáñez L**, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod.* 2003; 18:1565-69
100. **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.
101. **Ibáñez L**, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics.* 2000;106 :1–3.
102. **Ibanez L**, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006; 117:117–121.
103. **Ibanez L**, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 1986–1988
104. **Ibanez L**, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2000;47:575–577
105. **Ibanez L**, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006;65(suppl 3):112–115.

-J-

106. **Jensen RB**, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Veldhuis J, Juul A. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1353–1357.

-K-

107. **Kamp GA**, Mul D, Waelkens JJ, 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.

108. **Karlberg JP**, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997;48(suppl 1):17–24
109. **Karlberg JP**, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995; 38:733-739.
110. **Karlberg J**, Kwan CW, Glander L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res.* 2003;60:27–35. 29
111. **Kanaka-Gatenbein C**, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997:150
112. **Kilby MD**, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA 1998 Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab.* 83:2964–2971
113. **Körner A**, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children- role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007 Jun; 61 (6):640-5.

-L-

114. **Larroque B**, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics.* 2001;108:111–115
115. **Lazar L**, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol.* 2003;149:425–432.
116. **Lee PA**, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003; 111:1253.
117. **Léger J**, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res.* 1996;40:101–107

118. **Leger J**, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315:341–347
119. **Léger J**, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res*. 1998; 43:808–812
120. **Léger J**, Garel C et al. Human growth hormone treatment of short stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3 year treatment period and after 1 year withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3512-3516.
121. **Lem AJ**, Boonstra VH, Renes JS, Breukhoven PE, De Jong FH, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Anti-Mullerian hormone in short girls born small for gestational age and the effect of growth hormone treatment *Hum Reprod*. 2011; 26: 898-903.
122. **Lem AJ**, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC, Noordam C, Odink RJ, Oostdijk W, Schroor EJ, Sulkers EJ, Westerlaken C, Hokken-Koelega AC. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4096–4105
123. **Leon DA**, Lithell HO, Vågero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, Keigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15,000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ*. 1998;317:241–245
124. **Llop-Vinolas D**, Vizmanos B, Closa R, Escribano J, Fernández, Ballard JD, Martí-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatr*. 2004;93:874—9.
125. **Llurba E**, Gratacós E, Martín-Gallán P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med*. 2004;15;37 (4):557-70
126. **Llurba E**, Casals E, Dominguez C, Delgado J, Mercadé I, Crispi F, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in preeclamptic women with and without high triglycerides: different pathophysiologic subsets in preeclampsia. *Metabolism*. 2005; 54(11): 1504-9
127. **Longo S**, Bollani L, Decembrino L, comite AD, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(3):222-5
128. **Low JA**, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, Derrick EJ. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1499–1505
129. **Luo SC**, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010. Jul 15; 1 (3):89-98

-M-

130. **Malin G**, Morris R, Riley R, et al. 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.
131. **Martí-Henneberg C**, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131:618–21. 30.
132. **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.
133. **Mathew V**, Ayyar SV. Developmental origins of adult diseases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (4):532-41
134. **McIntyre HD**, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, Leung KC, Ho KK, Bougoussa M, Hennen G, Igout A, Chan FY, Cowley D, Cotterill A, Barnard R. 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
135. **Migicovsky Z**, Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. *Front Genet*. 2011;2:28.
136. **Miles HL**, Hofman PL, Cutfield WS. Fetal origins of adult disease: a paediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6:261-8.
137. **Mirlesse V**, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*. 1993;34:439–442

-N-

138. **Nesterenko TH**, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol*. 2009; 26 (3):191-8

-O-

139. **Ojeda NB**, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008; 15 (2):101-106
140. **Ong KK**, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between post-natal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:967–971

141. **Ong KK**, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, de Zegher F, Ibanez L, Dunger DB. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2647–2651.
142. **de Onis M**, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52 Suppl 1:S5.
143. **Osmond C**, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993;307:1519–1524
144. **Øyen N**, Skjaerven R, Little RE, Wilcox AJ. Fetal growth retardation in sudden infant death syndrome (SIDS) babies and their siblings. *Am J Epidemiol.* 1995;142:84–90

-P-

145. **Paz I**, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995;85:452–456
146. **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
147. **Persson I**, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L: Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol.* 1999;150:747–755.
148. **Phillips DI**. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med.* 2007; 261 (5): 453-60
149. **Puga B**, Puga PG, De Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6 Suppl 3:358-70.

-R-

150. **Ranke MB**, 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;Suppl 417:18–26



151. **Ranke MB**, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:125–131
152. **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.
153. **Reik W**, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001; 2:21–32
154. **Reiter EO**, Lindberg A, Ranke MB, 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.
155. **Rehman AG**, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audí L, Binder G, Blum W, Bougnères P, Santos CD, Carrascosa A, Hokken-Koelega A, Jorge A, Mullis PE, Tauber M, Patel L, Clayton PE. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(9):867-877.
156. **Rehes JS**, Willemsen RH 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, 854-861.
157. **Roberts JM**, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001; 357 (9249): 53-6.
158. **Rosenfeld RG**, Albertsson-Wikland H, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece MA, Ranke MB, Reiter EO, Rogol AD, Underwood LE, Wether GA. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1532-1540.
159. **Rosilio M**, Carel JC, Ecosse E, Chaussainon JL. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:835–843

-S-

160. **Sas T**, de Waal W, Mulder P, 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
161. **Sas T**, Ridder MAJ, Wit JM, Rotte-veel J, Ootdijk W, Reeser HM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Adult height in children with growth hormone

deficiency: A randomized, controlled, Growth Hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74:172-181

162. **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.
163. **Saenger P**, Chernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age : short stature and beyond. *Endoc Rev.* 2007; 28(2):219-51
164. **Sauer PJ**. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):608S-613S
165. **Sebert S**, Sharkey D, Budge H, Symonds ME. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (6 Suppl):1953S-1958S.
166. **Simon D**, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, Crabbe R, Czernichow P. Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens. *Horm Res.* 2006; 66: 118–123
167. **Sloboda DM**, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:46–50.

-T-

168. **Tanaka T**, Fujieda K, Yokoya S, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21:423.
169. **Tanaka T**, Yokoya S 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
170. **Tanner JM**, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107:317—29. 29.
171. **Taylor DJ**, Howie PW. Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96:789–794
172. **Toumba M**, Stanhope R. Growth and metabolic parameters in children with Russell-Silver syndrome treated with growth hormone for more than 7 years. *Horm Res.* 2006;Suppl 4:150

173. **Turan OM**, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et-al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gyencol.* 2008; 32:160-7.

-V-

174. **Valdez R**, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia.* 1994;37:624–631

175. **van Dijk M**, Mulder P, Houdijk M, et al. 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.

176. **Van Vught AJAH**, Niewenhuizen AG, Gerver W-J, Veldhorst MAB, Brumer R-JM, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation test to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:679-694.

177. **van der Steen M**, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRHa Versus No GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2005-12.

178. **van der Steen M**, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. 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: 3725-3734

179. **Verkauskiene R**, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5672–5676

180. **Verkauskiene R**, Petraitiene I, Albertsson-Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:69-77

181. **Vicens-Calvet E**, Espadero RM, Carrascosa A. 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, 381-388.

182. **Vizmanos B**, Martí-Henneberg C, Clivillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Hum Biol.* 2001;13:409—16. 31.

-W-

183. **de Waal WJ**, Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, SMPF de Muinck Keizer-Schrama, Drop SL, and the Dutch Working Group on Growth Hormone. Endogenous and

stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol.* 1994;41:621–630

184. **de Waal WJ**, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41:621–630
185. **Wennergren M**, Wennergren G, Vilbergsson G. Obstetric characteristics and neonatal performance in a four-year small for gestational age population. *Obstet Gynecol.* 1988; 72:615.
186. **Williams RL**, Creasy RK, Cunningham GC, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982; 59:624.
187. **Wit JM**, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:1-17.
188. **Wit JM**, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Carrascosa A, Rosenfeld RG, Van Buuren S, Kristrom B, Schoenau E, Audi L, Hokken-Koelega AC, Bang P, Jung H, Blum WF, Silverman LA, Cohen P, Cianfarani S, Deal C, Clayton PE, de Graaff L, Dahlgren J, Kleintjens J, Roelants M. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):257-270
189. **Wit JM**, Reiter EO, Ross JL et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18:111-135.
190. **Woods KA**, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996;335:1363–1367
191. **Woods KA**, van Helvoirt M, Ong KK, Mohn A, Levy J, de Zegher F, Dunger DB. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res.* 2002;51:76–80
192. **Whincup PH**, Kaye SJ, Owen CG et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008;300:2886.

-Y-

193. **Yeste D**, Tomasini R, Dodino G, Gussinye M, Potau N, Carrascosa A. Hypoglycaemia insulin test: Discordant growth hormone and cortisol response in paediatric patients regarding recovery from hypoglycaemia with or without oral glucose solution. *Horm Res.* 2007;67:42-45

194. **Zeitlin J**, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010; 157:733.
195. **de Zegher F**, Francois I, van Helvoirt M, Beckers D, Ibáñez L, Chatelain P. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9:233–237
196. **de Zegher F**, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, 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
197. **de Zegher F**, Francois I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2021–2026
198. **de Zegher F**, Kimpfen J, Raus J, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth. *Biol Neonate*. 1990; 58:188–191
199. **de Zegher F**, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005; 115:e458–e462
200. **de Zegher F**, Ong KK, Ibáñez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2006;65(Suppl 3):145–152
201. **de Zegher F**, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breysem L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG. Highdose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1887–1892
202. **de Zegher F**, Ong KK, van Helvoirt M, et al. 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; 87:148.
203. **Zambrano E**. The transgenerational mechanisms in developmental programming of metabolic diseases. *Rev Invest Clin*. 2009; 61 (1): 41-52.