

# DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO IDIOPÁTICO (DGHI)

---

Evaluación de los factores predictores de  
respuesta al tratamiento con hormona de  
crecimiento (GH)

**RUTH FERNANDO MARTÍNEZ**

**Master en Condicionantes genéticos, nutricionales y  
ambientales del crecimiento y el desarrollo.**

**Curso 2011-2012.**



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

**TUTORES:**

**CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA: JESÚS MARÍA GARAGORRI OTERO**

**PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRÍA: JOSE IGNACIO LABARTA AIZPUN**

# Índice

	Página
Resumen	3
Antecedentes y justificación	5
Objetivos	20
Material y métodos	22
Resultados	32
1. Descripción de la muestra	33
2. Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos	40
3. Valoración de la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo	46
4. Valoración de la respuesta al tratamiento con GH a largo plazo	46
5. Estadística analítica	47
Discusión	62
Conclusiones	69
Bibliografía	72

# Resumen

**Objetivos:** Identificación de parámetros clínicos y analíticos que actúen como predictores de respuesta final al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en niños con déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo con una muestra de 30 niños diagnosticados de DGHI, que recibieron tratamiento con rhGH y fueron controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza hasta alcanzar la talla adulta. Se determinaron variables relativas al nacimiento, potencial genético, auxológicas, analíticas y relacionadas con el tratamiento, en el punto inicial, a los 4 meses, primer y segundo año del tratamiento. Se realizó un estudio descriptivo y analítico mediante regresión lineal.

**Resultados:** El tratamiento con rhGH produjo diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros determinados de forma previa y a los 12 meses de tratamiento. Se observó una respuesta favorable al tratamiento a corto y largo plazo, en términos de velocidad de crecimiento a los 12 meses y ganancia de talla adulta respecto a la inicial (DELTA Ht SDS). Las variables de potencial genético (talla genética y talla media parental), el retraso en la edad ósea y las variables auxológicas al inicio y a lo largo de los dos primeros años de tratamiento fueron las más correlacionadas con la respuesta final.

**Conclusiones:** El estudio plantea una serie de variables, determinadas en los primeros 2 años de tratamiento, que podrían utilizarse como predictores de respuesta con el fin de optimizar e individualizar la terapia con rhGH en niños con DGHI.

# Abstract

**Objectives:** To identify clinical and laboratory parameters which predict final growth response to recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in children with idiopathic growth hormone deficiency Idiopathic (DGHI).

**Patients and methods:** Retrospective study with 30 children with diagnosis of DGHI, treated with rhGH and monitored in the Pediatric Endocrinology Unit at Hospital Miguel Servet in Zaragoza until final height. Perinatal, genetic potential, auxological, laboratory and related to treatment variables were collected at the starting point, 4 months, first and second year of treatment. We performed a descriptive and analytical study using linear regression.

**Results:** rhGH treatment produced statistically significant differences between the parameters determined previously and after 12 months of treatment. We observed a favorable response to treatment in short and long term, in terms of height velocity at 12 months and adult height increased from baseline (DELTA Ht SDS). Genetic potential variables (genetic height and mid parental height), bone age retardation and auxological measurements at baseline and during the first two years of treatment were highly correlated with the final response.

**Conclusions:** The study propose some variables, determined in the first 2 years of treatment, which could be used as predictors of response to optimize and individualize rhGH therapy in children with DGHI.

# **Antecedentes y justificación**

## **CRECIMIENTO.**

El crecimiento es el proceso fisiológico más característico de la edad pediátrica, supone uno de los mejores indicadores del estado de salud del niño y se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y de la sexual. La talla adulta de un sujeto (potencial de crecimiento) y la edad a la que ésta se alcanza (ritmo madurativo) están determinadas genéticamente; si bien, el resultado final depende de una compleja interacción a lo largo de todo el período de crecimiento de factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos) y factores exógenos (nutrición, actividad física, influencias psicosociales)<sup>1</sup>.

La talla baja o el fracaso en el crecimiento son motivos de consulta en Pediatría y las causas más frecuentes por la que un niño es remitido a una consulta de Endocrinología Pediátrica. Suponen un problema desde el punto de vista social y también médico, ya que en algunos casos, el hipocrecimiento puede ser la manifestación inicial o principal de muchas patologías y la ausencia de un diagnóstico correcto puede retrasar el inicio del tratamiento y, en ocasiones, condicionar definitivamente la talla adulta.

## **BAJA TALLA E HIPOCRECIMIENTO.**

### **Concepto.**

Ambos términos se utilizan muy frecuentemente como sinónimos pero no siempre se presentan unidos. Se considera que la talla es baja cuando está por debajo de -2 SDS de la media para la edad, sexo y población de referencia. Cuando la talla se sitúa por debajo de -3 SDS se habla de talla baja extrema o enanismo<sup>2</sup>.

La existencia de una talla dentro de límites normales para la edad no excluye la presencia de un crecimiento patológico. Siempre hay que valorar simultáneamente la velocidad de crecimiento, que depende de la edad y sexo, así como del ritmo individual de maduración y del potencial genético. En general, una velocidad de crecimiento mantenida por debajo de -1 SDS para la edad debe hacer sospechar patología asociada.

## Clasificación.

Desde el punto de vista práctico, se pueden dividir en dos categorías principales (Fig. X):

a. Talla baja idiopática (“variantes de la normalidad”): se trata de niños sanos con un potencial de crecimiento inferior al de la media poblacional (talla baja familiar), o con un patrón de maduración tardía (retraso constitucional).

b. Talla baja patológica: en general se puede identificar una causa patológica que justifica la talla baja. En este grupo, cabe distinguir la talla baja desproporcionada o hipocrecimiento disarmónico, donde se encuentran las displasias esqueléticas y las enfermedades óseas metabólicas (raquitismos), y la talla baja proporcionada o hipocrecimiento armónico, donde se debe diferenciar los de inicio prenatal (RCIU, etc) de los de inicio postnatal.

Cada paso en la estrategia diagnóstica debe estar orientado por una correcta interpretación de todos los datos clínicos, auxología y pruebas complementarias (edad ósea, analítica extensa con estudio hormonal, etc), recordando siempre que la relación entre el pediatra y el endocrinólogo pediatra es fundamental.

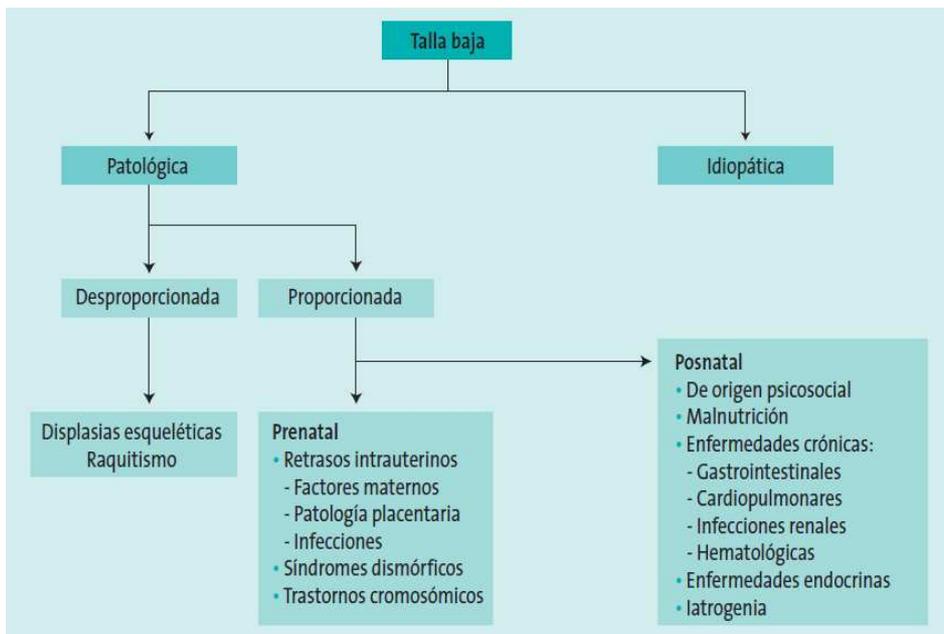


Figura 1. Clasificación de la talla baja en el niño.

Extraída de: Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:236-54.

El porcentaje de retrasos de crecimiento de origen endocrinológico es muy escaso y las deficiencias de GH suponen alrededor del 5% de los hipocrecimientos<sup>2</sup>. Las principales anomalías endocrinológicas susceptibles de condicionar un fracaso del crecimiento son: la deficiencia o insensibilidad a la acción de la GH, el hipotiroidismo, el exceso de glucocorticoides, el exceso de esteroides sexuales (pubertad y pseudopubertad precoces) y el pseudohipoparatiroidismo.

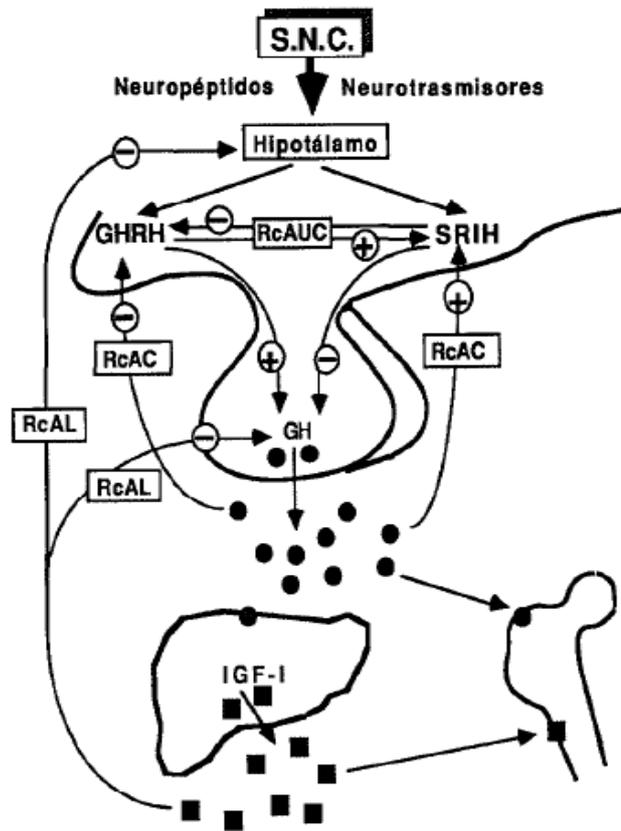
## **DGH: REGULACIÓN Y EFECTOS DE LA GH.**

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

La secreción de GH está regulada por un complejo sistema de control neuroendocrino con intrincadas relaciones entre sus componentes: sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, órganos diana y tejidos periféricos. El controlador final de la secreción y de sus características es el SNC; este control lo realiza a través de la liberación e interacción de dos neuropéptidos hipotalámicos con acciones contrapuestas: el GHRH (hormona liberadora de GH) y la somatostatina o SRIH (hormona inhibidora de la secreción de GH). La actuación de estos dos péptidos está, a su vez, modulada por otros neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales y por determinadas sustancias periféricas, como hormonas (esteroides sexuales, hormonas tiroideas y adrenales) y factores de crecimiento. De la delicada interrelación de GHRH y SRIH resulta un patrón de secreción pulsátil<sup>3</sup>.

La mayor parte de la secreción de GH se produce, característicamente, durante la noche pero pulsos de considerable magnitud pueden aparecer, en cualquier momento y de manera impredecible, a lo largo del día.

Este patrón básico de secreción está modulado por una multitud de influencias: ciclo vigilia-sueño, actividad, estrés, aporte de nutrientes, estado de nutrición, composición corporal, edad, sexo, etc. El estado de nutrición es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el patrón de secreción de la GH. En los estados de malnutrición y ayuno se observa un incremento de los niveles medios de GH. La obesidad, por el contrario, determina una disminución marcada de estos niveles, que se manifiesta, incluso, en la escasa o nula respuesta a estímulos farmacológicos GHRH. En el momento del nacimiento los niveles de GH son muy altos, disminuyen y permanecen más o menos estables a lo largo de la infancia.



**Figura 2. Regulación de la GH.**

Extraída de: Pozo Roman J. Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento.

Bol Pediatr 1991; 32: 239 – 253.

La llegada de la pubertad determina un incremento de los niveles de GH a expensas de una mayor amplitud de los pulsos de secreción. Una vez finalizada la pubertad, los niveles de GH tienden a descender.

Una vez que la GH es liberada a la sangre, se une a proteínas transportadoras (GHBP) y actúa mediante su unión a receptores específicos de la membrana celular. La acción biológica más importante de la GH es la de estimular el crecimiento longitudinal del hueso; ésta, como muchas de sus otras acciones, la realiza a través de la síntesis de unas proteínas de estructura muy semejante a la de la proinsulina, las, por ello, denominadas IGFs (insulin-like growth factors, factores de crecimiento semejantes a la insulina) o también somatomedinas, de las cuales la más importante es la IGF-I o somatomedina

C. Aunque el hígado es la mayor fuente de producción de somatomedinas, estos péptidos son sintetizados en multitud de tejidos, incluida la placa de crecimiento, desde los que pueden ser liberados al torrente circulatorio o desempeñar a nivel local funciones autocrinas o paracrinas. Los IGFs también circulan en la sangre unidos a proteínas transportadoras específicas (IGFBPs).

## **DGH: CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO.**

El DGH es una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia de GH<sup>4</sup>. Tiene una incidencia que oscila entre 1:4.000- 1:10.000 RN vivos y existen distintos tipos, que se enumeran a continuación<sup>1</sup>.

-Déficit idiopático: en la mayoría de los casos, el déficit es de origen desconocido, no se identifica factor etológico. Sólo en aproximadamente un 20% de los casos es posible identificar una causa orgánica responsable.

-Déficit secundario a lesiones hipotálamo-hipofisarias: pueden ser congénitas (malformaciones del sistema nervioso central) o secundarias a lesiones adquiridas (tumores, histiocitosis, traumatismo grave o radioterapia craneal).

-Déficit múltiple de hormonas hipofisarias: DGH asociada a la de una o más hormonas hipofisarias.

-Alteraciones en la secreción o acción de la GH: la disfunción neurosecretora cursa con secreción espontánea disminuida, IGF-1 disminuido y respuesta normal en los tests de estimulación. Se piensa que esta entidad es una situación transitoria de la prepubertad aunque, en algunos casos, se ha asociado a tratamiento con radioterapia. Otra situación diferente sería la GH inactiva en la que la molécula es inmunológicamente detectable pero inactiva desde un punto de vista biológico.

-Déficits genéticos: El único criterio necesario para sospecharlos es la presencia de un DGH severo. Se supone que un 5-30% de las formas idiopáticas tendrían una base genética, bien por mutaciones en el gen de GH o de GHRH, que condicionarían una deficiencia aislada de GH, o bien por mutaciones en genes que codifican para factores de transcripción implicados en el desarrollo de la hipófisis (HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PROPI...) que condicionarían deficiencias hipofisarias múltiples.

## **Diagnóstico.**

La manifestación clínica más característica de la deficiencia de GH es la talla baja armónica, con una marcada disminución de la VC y retraso de la EO. En ocasiones pueden existir también un aumento del panículo adiposo central, frente amplia o hipoplasia del tabique nasal, micropene en el neonato, ictericia prolongada, hipoglucemias, etc.

El diagnóstico de DGH se basa en el cumplimiento de los criterios clínicos y auxológicos, más dos pruebas de estimulación farmacológica de GH, con valores máximos inferiores a 10ng/ml.

Los criterios auxológicos para iniciar investigación de un DGH en niños son los siguientes<sup>4</sup>:

- Talla baja, inferior a -2 SDS (o bien más de 1,5 SDS por debajo de la talla media parental), y velocidad de crecimiento medida en un año inferior a -1 SDS.
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento inferior a -2 SDS medida en un año o inferior a -1,5 SDS en dos años.

El diagnóstico analítico de DGH se basa en tres tipos de pruebas:

### **a) Tests de estimulación de GH.**

Dado el hecho de que en niños normales es habitual encontrar niveles basales de GH bajos y, con frecuencia, indetectables, se hace necesario valorar la respuesta de GH frente a estímulos fisiológicos (ejercicio, sueño) o farmacológicos (hipoglucemia insulínica, arginina, glucagón, clonidina, Ldopa, etc.). La mayoría pueden tener efectos secundarios, algunos potencialmente graves (hipoglucemia, hipotensión, bradicardia, broncoespasmo) y representan la respuesta de GH ante situaciones agudas no fisiológicas, cuya reproductibilidad y significado fisiológico, es discutible<sup>5</sup>. El estímulo ideal sería aquel que fuese altamente reproducible, que generase un estímulo potente de secreción de GH y que tuviera un perfil de seguridad favorable<sup>6</sup>.

De esta forma, el criterio diagnóstico de DGH se establece, además de con los parámetros clínicos, por la falta de una respuesta «aceptable» al menos a dos estímulos de provocación. En los últimos años, se acepta como punto de corte para establecer la normalidad el valor superior a 10 ng/ml si se usa el estándar

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

80/505 de la OMS y a 6.7ng/ml si se usa el estándar de 98/574<sup>7</sup>. De esta forma, cuando es inferior a 10ng/ml existe un DGH que se clasifica en DGH total si es inferior a 5 ng/ml o DGH parcial si se sitúa entre 5 y menos de 10ng/ml<sup>5</sup>. Algunos autores defienden el establecimiento del límite en <3ng/ml para el diagnóstico de DGH total<sup>8</sup>.

Los principales tests de estimulación de GH realizados en pediatría se resumen en la siguiente tabla.

ESTÍMULO	PROCEDIMIENTO Y DOSIS	MUESTRAS	OBSERVACIONES
Insulina regular	0,1-0,15 UI/Kg peso; ev. Reducir la dosis a 0,05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en deficiencia de ACTH.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia. Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia.
Clonidina (2-[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	<10 años:0,075 mg/m <sup>2</sup> SC; vo. >10 años: 0,15 mg/m <sup>2</sup> SC; vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min. En caso de realizar la prueba corta, extracciones hasta los 90 min.	Produce somnolencia e hipotensión. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0,01 mg/Kg peso) iv, im ó sc.
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxi-fenilalanina)	<15 kg de peso: 125 mg; vo. <35 Kg de peso: 250 mg;vo. >35 Kg de peso: 500 mg;vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede producir náuseas, vómitos, vértigo, cefalea. Alta incidencia de falsos negativos
Propranolol + ejercicio	1.-Propranolol: 0,5 mg/Kg peso (máximo 40 mg) 2.- Reposo 3.- A la 1 y 1/2 horas, realizar 20-30 min de ejercicio intenso en forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escaleras.	- 30, 0, 90, 110 min.	Contraindicado en pacientes asmáticos.
Arginina HCL (Clorhidrato de Arginina)	0,5 gr/Kg de peso (máx:30 gr), en infusión EV 10% arginina HCL en NaCL 0,9%, a ritmo constante durante 30 mn.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión.
Arginina HCL + Insulina	Se hace test de arginina HCL y 60 mn. después se administra la insulina.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 min.	Puede provocar náuseas.
Glucagon	0,1 mg/Kg de peso ; im ó sc. (máximo 1 mg).	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Puede combinarse con propranolol (0,75 mg/kg peso vo, 2 horas después del glucagón.
Ornitina HCL (Clorhidrato de ornitina)	12 gr/ m <sup>2</sup> SC, en infusión ev; Ornitina HCL 6,25 % en 0,9% de NaCL a ritmo constante durante 30 min.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos.
GHRH	1 µg/Kg peso; bolus ev.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico.

Figura 3. Test de estimulación de GH. Extraído de: M. Pombo, L. Castro-Feijóo. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2010; 1 (Suppl).

### **b) Análisis de la secreción espontánea (nocturna).**

El estudio de la secreción espontánea de GH a lo largo de las 24 horas del día, o en períodos más cortos, aprovechando el predominio nocturno de la secreción, se ha venido realizando desde la década de los sesenta. Se estudian no sólo los niveles medios de secreción, sino también las características de ésta en lo que se refiere a número y amplitud de los picos de secreción, cantidad de GH secretada en forma pulsátil, área total bajo la curva de secreción, etc.

Es útil para medir la secreción espontánea y en el diagnóstico de disfunción neurosecretora de GH. Se considera normal la secreción media  $> 3$  ng/mL con al menos un pico  $>10$  ng/ mL. Cuando se asocia con test de estímulo de GH normales, son sugestivas de disfunción neurosecretora.

### **c) Niveles de IGF-I.**

La somatomedina C ó IGF-I es un factor de crecimiento cuya dependencia de la GH está ampliamente demostrada. La expresión del gen IGF-1 es estimulada directamente por la GH aumentando su producción local y se ha visto una correlación positiva y significativa entre los niveles de IGF-1 y la secreción de GH. Los niveles circulantes de IGF-1 varían con la edad y el desarrollo sexual, están bajos al nacimiento, aumentan lentamente durante la infancia, tienen un pico llamativo durante la pubertad y declinan progresivamente durante la edad adulta. Otras hormonas como prolactina, esteroides sexuales, insulina y hormonas tiroideas tienen un efecto permisivo sobre la producción hepática y tisular de IGF-1. El segundo factor regulador más importante es el estado nutricional. La malnutrición protéico-calórica, el ayuno y la restricción dietética producen una disminución de sus niveles y acción tisular. Otros factores reguladores son la función renal, hepática, situación metabólica y actividad inmunológica. La regulación multifactorial hace que el IGF-1 no pueda ser considerado únicamente como un marcador lineal y directo de la secreción y acción de la GH. Más bien debe ser considerado como el punto de encuentro de una compleja red multifactorial (hormonal-nutricional-orgánica-inmunológica).

En cuanto a la utilidad de su determinación para el diagnóstico de DGH, se debe tener en cuenta que niveles disminuidos de IGF-1 e IGFBP-3 son altamente predictivos de DGH, especialmente en niños prepuberales sin embargo, niveles normales de ambos no necesariamente excluyen el diagnóstico de DGH, especialmente en edades puberales, donde el valor predictivo de ambos parámetros es menor, o en niños con adrenaquía o con maduración adelantada. Por tanto, la interpretación de los valores de IGF-1 e IGFBP-3 debe ir siempre unida a la clínica<sup>7</sup>.

## **DGH: TRATAMIENTO CON GH.**

El principal objetivo de la terapia en el DGH en el niño es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja<sup>2</sup>.

El tratamiento con GH recombinante humana (rhGH) es el tratamiento de elección en los pacientes con talla baja desde 1985. Aunque es posible que en un futuro próximo sean aceptadas nuevas indicaciones para el uso de GH en el tratamiento de distintas formas de hipocrecimiento (talla baja idiopática, síndrome de Noonan, corticoterapia crónica, fibrosis quística, etc), en la actualidad, las indicaciones aceptadas en España para su empleo son las siguientes (figura 1): DGH, GH inactiva, disfunción neurosecretora, el síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, el hipocrecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, la falta de recuperación de una talla normal en los RNPEG y en la baja talla ligada a las alteraciones del gen SHOX<sup>1</sup>. En EE. UU., la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado, además, la utilización de la GH en la talla baja idiopática.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGH). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Indicación	Dosis
Déficit de hormona de crecimiento	0,025-0,035 mg/kg/día
Síndrome de Turner	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día SC
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	1,0 mg/m <sup>2</sup> /día SC
Pequeño para edad gestacional	0,035-0,067 mg/kg/día
Deficiencia de crecimiento debida a alteración en el gen <i>SHOX</i>	0,045-0,050 mg/kg/día

Figura 4. Indicaciones y dosis aprobadas para el uso de GH en España.

Extraído de: Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodriguez P.

El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.*2011;1:236-54.

### Posología y forma de administración

El tratamiento con GH en sus diferentes indicaciones se administra por vía subcutánea, de forma diaria y preferentemente por la noche. La dosis varía dependiendo de la indicación (figura 1). En el DGH es de 25-35 µg/kg/día (0,025- 0,035 mg/kg/día). El tratamiento debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla final, entendiéndose por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos. En los niños diagnosticados de déficit de GH y, por tanto, tratados precozmente, el *catchup* de crecimiento es excelente, aunque puede estar afectado por diferentes variables, como el peso al nacer, la edad de inicio del tratamiento, el grado de la deficiencia, la duración del tratamiento, la frecuencia de las inyecciones de hormona, y la talla al inicio del tratamiento así como al inicio de la pubertad<sup>2</sup>.

En el caso de la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias, debe realizarse la correcta monitorización y tratamiento de los diferentes déficits hormonales asociados pero el esquema terapéutico y el seguimiento son similares al del DGH aislado y la respuesta al tratamiento es bastante buena.

### Vigilancia del tratamiento

Debe realizarla el pediatra endocrinólogo y el seguimiento debería ser cada 3-6 meses. La respuesta en el crecimiento (incremento de la talla y velocidad de crecimiento) ha demostrado ser el parámetro más importante en la monitorización<sup>2</sup>. Por tanto, en el seguimiento del paciente se efectuara siempre la valoración auxológica periódica, complementada con estudio de la

edad ósea una vez al año. También son útiles, para garantizar el cumplimiento y la seguridad, la valoración de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3<sup>9</sup>. En caso de mala respuesta hay que descartar mal cumplimiento o diagnóstico incorrecto.

### **Seguridad y efectos secundarios**

Cuando la GH se emplea en el tratamiento del DGH a dosis sustitutiva, la tolerancia es, en general, excelente y no existen con las dosis aconsejadas efectos secundarios de importancia. Entre las complicaciones, aunque raras, cabe destacar la presencia de lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema en la piel en las zonas de inyección cuando no se realiza una rotación de las mismas, el aumento del número, tamaño o pigmentación de nevus, hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgias y edemas. En algunos casos podría ser necesaria la reducción transitoria de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Por otra parte, al ser la GH una hormona contrainsular, también puede producir un aumento reactivo de la secreción de insulina para paliar la insulino-resistencia, pero sólo en sujetos predispuestos se llegará a producir alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (diabetes, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa).

Otro posible efecto secundario es el hipotiroidismo transitorio, por inhibición a través de la somatostatina de la TRH con disminución secundaria de TSH o por aumento de la conversión periférica de la T4 en T3, de lo que se deduce la necesidad de monitorizar periódicamente las hormonas tiroideas.

La relación entre el tratamiento con GH y el desarrollo de malignidad no ha podido probarse<sup>2</sup>. En ausencia de otros factores de riesgo, no existe evidencia de que el riesgo de leucemia, recurrencia de tumores cerebrales, epifisiolisis de cabeza femoral o diabetes, este incrementado en los pacientes que han recibido tratamiento durante largo tiempo. En el caso de pacientes oncológicos con déficit de GH el seguimiento debe realizarse en conjunto con el oncólogo y el neurocirujano.

### **Contraindicaciones del tratamiento con GH.**

El tratamiento con GH esta contraindicado en casos de tumores en activo y en los dos primeros años tras su remisión, en síndromes y enfermedades con un riesgo incrementado de fragilidad cromosómica, tales como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y neurofibromatosis. No existe evidencia de que el tratamiento con GH deba ser interrumpido durante enfermedades intercurrentes del paciente.

### **Reevaluación del DGH diagnosticado en la infancia.**

Dado que el DGH podría persistir en la vida adulta y que la GH, además de producir el crecimiento óseo lineal, ejerce acciones metabólicas importantes, se debe reevaluar el eje GH-IGF una vez alcanzada la talla final<sup>2</sup>.

El cese del tratamiento en DGH severos provoca incremento de la masa grasa corporal total y central, menor incremento de la densidad mineral ósea, aumento del colesterol total, LDL y apolipoproteína B y descenso de HDL, empeoramiento de la contractilidad cardiaca y aparición de trastornos emocionales.

Hasta tres cuartas partes de los niños diagnosticados como deficitarios en la infancia (sobre todo los parciales idiopáticos) no son confirmados en la edad adulta<sup>9</sup>. Esto puede deberse a un inadecuado establecimiento de los límites de normalidad en la infancia o a una “maduración” hormonal.

## **EN BUSCA DE PREDICTORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA.**

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

Existe una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH. La etiología tiene un gran impacto pero incluso entre individuos con el mismo diagnóstico, la respuesta puede variar ampliamente. Con la finalidad de poder identificar a los pacientes respondedores y los no respondedores, se han desarrollado los llamados modelos predictivos de crecimiento. Se trata de

algoritmos matemáticos contruidos sobre el análisis de regresión múltiple que pretenden predecir la respuesta longitudinal de un paciente al tratamiento con GH.

Para ser válidos, los modelos predictivos deben cumplir una serie de requisitos: ser realizados sobre una población representativa (grupo de pacientes amplio y heterogéneo), posteriormente validados en cohortes independientes, ser capaces de explicar las variaciones en las modalidades terapéuticas, ser capaces de justificar la mayor variabilidad posible de la respuesta al tratamiento (alta R<sup>2</sup>) con un error estándar bajo, fundamentado en variables simples de analizar y de recoger (edad, talla, peso, dosis, etc) para que sean fáciles de utilizar en la clínica diaria y, por último, deben ser capaces de explicar los cambios que aparezcan en las condiciones evolutivas del paciente

Estos modelos deben, retrospectivamente, describir el crecimiento de una cohorte de pacientes usando sólo las variables identificadas y, al contrario, pueden teóricamente usarse para predecir la respuesta de crecimiento en pacientes individuales

Existen modelos predictivos basados en variables pre-tratamiento que pueden ayudar a tomar la decisión de iniciar o no la terapia con GH y, por otra parte, los basados en la respuesta inicial inmediata que ayudarían a decidir la continuación o interrupción de la misma. Las variables utilizadas hasta el momento en los modelos predictivos incluyen datos al nacimiento, potencial genético, variables auxológicas, marcadores bioquímicos, datos relativos al tratamiento y datos tras iniciar el tratamiento.

En los estudios realizados se ha demostrado que el principal factor predictivo es la respuesta en el primer año de tratamiento medida, sobre todo, en términos de velocidad de crecimiento (GH Research Society 2000). De esta forma, Blethen y cols. definen como éxito terapéutico aquel en el que la velocidad de crecimiento durante el tratamiento se sitúa en el punto igual o superior a la media para la edad cronológica<sup>10</sup>.

Numerosos modelos matemáticos han sido publicados por distintos grupos de investigadores tratando de encontrar factores predictores del éxito terapéutico<sup>11,12</sup>. Progresivamente han sido introducidos nuevos parámetros en

las fórmulas matemáticas. Uno de los últimos, llevado a cabo por Schonau et al, se basa en análisis de regresión múltiple y analiza el resultado tras un año de tratamiento e introduciendo como parámetros inéditos marcadores de resorción ósea, como la deoxipiridolina urinaria a las 4 semanas de tratamiento<sup>13</sup>.

Este conjunto de propuestas cambiantes de modelos de predicción del éxito terapéutico indican la variabilidad de la respuesta y lo difícil que es predecir y optimizar la misma.

En cuanto a las limitaciones de los modelos predictivos, el crecimiento es un proceso complejo multifactorial por lo que ningún modelo puede explicar el 100% de la variabilidad de una respuesta terapéutica, aunque en el caso del DGH se puede explicar hasta el 30-70% de la misma. Además, aunque los sistemas predictivos basados en datos de grandes cohortes pueden proporcionar información importante sobre la variabilidad en estas poblaciones de referencia, su aplicabilidad a pacientes individuales puede ser limitada. Por estas limitaciones, es importante recalcar que los sistemas predictivos deben ser usados por expertos con experiencia en el tratamiento con GH. Los médicos deben utilizar su conocimiento y juicio clínico cuando evalúen la respuesta de sus pacientes antes de realizar ajustes en el tratamiento.

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

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

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# Objetivos

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Se pretende llevar a cabo un estudio descriptivo y un estudio analítico observacional de tipo retrospectivo, a partir de una muestra de pacientes con DGHI sometidos a tratamiento con GH. Los objetivos del estudio son los siguientes:

### **Objetivos principales.**

1. Evaluación de parámetros clínicos que actúen como predictores de respuesta al tratamiento con GH a largo plazo.
2. Evaluación de parámetros analíticos que actúen como predictores de respuesta al tratamiento con GH a largo plazo.

### **Objetivos secundarios.**

1. Realización de un estudio descriptivo, tanto auxológico como analítico, de los pacientes con diagnóstico de DGHI tratados con GH y seguidos hasta talla adulta.
2. Evaluación de la asociación entre los parámetros de buena respuesta a corto plazo (12 meses) y la respuesta a largo plazo.
3. Comparación de las características entre los grupos clasificados según la severidad del DGH (severo/muy severo) y evaluación de su asociación con la respuesta al tratamiento a largo plazo.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# **Material y métodos**

## **1. PACIENTES**

Se trata de un estudio retrospectivo de 30 pacientes diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI), que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana entre 2001 y 2010 y que fueron controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza hasta alcanzar la talla adulta.

Para la selección de casos se revisó la base de datos existente en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de los pacientes diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento idiopático.

Para la selección de la muestra no se tuvo en cuenta el sexo, la edad, el estadio puberal al inicio del tratamiento ni el grado de severidad del DGH.

### **Criterios para el establecimiento de DGHI:**

- Déficit de GH: cumplimiento de los criterios clínicos (talla baja menor de -2SDS ó -1,5SDS de talla media parental y VC menor de -1SDS. En ausencia de talla baja, VC menor -2SDS en 1 año o menor -2SDS en 2 años) más dos pruebas de estimulación farmacológica de GH, con valores máximos inferiores a 10ng/ml<sup>4</sup>.
- Idiopático: si no se encuentra causa (orgánica, genética, secundaria) identificable.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de DGHI que recibieron tratamiento con GH humana recombinante.
- Seguimiento de los pacientes hasta alcanzar la talla adulta durante el periodo de observación. Se define como talla adulta la que alcanzan los pacientes cuando presentan una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año, con edad ósea superior a 14 años en niñas y 16 años en niños, que corresponde con el cierre de la placa de crecimiento epifisaria (98% de la talla adulta)<sup>14</sup>.
- Existencia de información disponible de medidas de crecimiento en el periodo 12 +/- 6 meses previo al tratamiento con GH.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

- Existencia de información disponible de medidas de crecimiento cada 4-6 meses durante el periodo de tratamiento y observación.

### **Criterios de exclusión:**

- Diagnóstico de DGH secundario a otras patologías u organicidad del defecto hormonal.
- Diagnóstico de DGH como parte de un defecto hormonal múltiple.
- Presencia de comorbilidad que condicione el crecimiento,
- Antecedente de crecimiento intrauterino restringido (CIR).
- Presencia de otros tratamientos, hormonales o no.

## **2. MÉTODOS.**

### **Parámetros analizados.**

Los parámetros a analizar en cada uno de los pacientes, recogidos a través del registro de datos de las historias clínicas, son los siguientes:

#### **2.1. Datos de registro, comorbilidad y antecedentes perinatales:**

- Fecha de nacimiento, expresada en fecha decimal.
- Sexo.
- Comorbilidad.
- Edad gestacional, expresada en semanas de edad gestacional (SEG) y clasificada en término (37-40 SEG), pretérmino (<37 SEG) o postérmino (>40 SEG).
- Peso de recién nacido (PRN) en gramos y en SDS.
- Longitud de recién nacido (LRN) en cm y en SDS.
- Perímetro cefálico de recién nacido (PC) en cm y en SDS.
- Índice de masa corporal de recién nacido (IMC) en Kg/m<sup>2</sup>.
- Índice ponderal de recién nacido (IP), en Kg/m<sup>3</sup>.

## 2.2. Parámetros familiares (potencial genético):

- **Talla genética o diana (en cm y SDS):** calculada como la media entre la talla paterna y la materna, más 6,5 en el varón o menos 6,5 en la mujer.
- **Talla media parental (SDS):** calculada como la suma de las tallas materna y paterna en SDS, dividida entre 1,61<sup>15</sup>.

## 2.3. Parámetros antropométricos:

- **Talla (cm y SDS):** Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en decúbito supino hasta la edad de 2 años y en bipedestación posteriormente. Para incrementar la fiabilidad, tanto la medición de la longitud como de la talla, se ha utilizado la media de dos o más mediciones consecutivas, recolocando al paciente después de cada una de ellas<sup>16</sup>.
- **Peso (Kg y SDS):** Se ha obtenido con los niños desnudos utilizando básculas modelo SECA. El niño debe estar de pie sin tocar nada y sin moverse. En los recién nacidos y lactantes se usa una báscula que precisa fracciones de 10 gramos y el peso para niños mayores de 10 kg de 100 gramos.
- **Pliegues grasos tricipital y subescapular:** Se utilizan para valorar la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Se midieron siempre en el lado izquierdo mediante un lipómetro Holtain y fueron expresados en mm. El pliegue tríceps se midió en el punto medio del brazo, por encima del músculo tríceps. El pliegue subescapular se midió un centímetro por debajo del ángulo de la escápula izquierda.
- **Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (Kg/m<sup>2</sup>):** se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado en metros. Permite valorar el peso en relación a la talla. Dado que el IMC cambia con la edad, desde la infancia a la adolescencia, para definir los términos de sobrepeso y obesidad, se deben utilizar límites relacionados con la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC que definen el sobrepeso y la obesidad,

respectivamente. Debe tenerse en cuenta que estos límites varían de unas poblaciones a otras.

- **Velocidad de crecimiento (VC), (cm/año y SDS):** se aplica a la edad intermedia entre las edades en que se realizó la observación. El tiempo transcurrido entre las dos mediciones debe ser calculado con exactitud (intervalo decimal) extrapolando el crecimiento obtenido a un año, mediante una regla de tres. El intervalo ideal de observación es de un año, y en ningún caso inferior a seis meses, ya que el ritmo de crecimiento puede experimentar grandes fluctuaciones en cortos periodos de tiempo.
- **Edad ósea (EO):** se calculó mediante el método de Greulich y Pyle que consiste en comparar la radiografía de mano izquierda del niño examinado con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niños normales norteamericanos.
- **Edad ósea retardada relativa:** se determinó sólo en el momento de inicio del tratamiento (punto cero). Expresada como la resta entre la edad ósea inicial menos la edad cronológica inicial, dividida entre la edad cronológica inicial<sup>17</sup>. Junto con la edad ósea, sirve para la evaluación de la maduración ósea, con respecto a la edad cronológica.
- **Predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento (PC), (en cm y SDS):** se calculó con el método de Bayley y Pinneau. Este se basa en la alta correlación que existe entre el porcentaje de la talla adulta alcanzado y la edad ósea determinada por el método de Greulich y Pyle. Proporciona para cada edad ósea el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento, estableciendo tres categorías según la edad ósea se encuentre retrasada, normal o adelantada respecto a la cronológica.
- **Estadio puberal:** se valoró siguiendo la escala de Tanner de 5 estadios. Se determinó el estadio puberal de los sujetos al inicio del tratamiento (del I al V) y también se les clasificó en dos grupos según fuesen pre-puberales (estadio menor de II) o puberales (estadio igual o mayor a II).

Para la clasificación de los sujetos, se tuvo en cuenta el desarrollo mamario o telarquia máxima en las mujeres y el volumen testicular máximo en los varones. Se distinguen cinco estadios del desarrollo<sup>18</sup>:

- Estadio I: estadio infantil. En la mujer no existe ningún grado de desarrollo mamario y, en el varón, el volumen testicular es inferior a 4ml. Sin vello pubiano.
- Estadio II: En la mujer, se inicia la telarquia, existiendo el botón mamario, palpándose un pequeño nódulo, con discreto aumento de diámetro de la areola. En el varón, el volumen testicular es igual o mayor de 4ml. Comienza a aparecer vello pubiano en ambos sexos. Éste estadio representa el inicio de la pubertad, la puesta en marcha del eje hipofisario- gonadal.
- Estadio III: En la mujer, la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. En el varón, el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml. En ambos, el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, más oscuro y fuerte.
- Estadio IV: En la mujer, la areola y el pezón crecen formando una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. En el varón, el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml. El vello pubiano es similar al del adulto, ocupando menor superficie.
- Estadio V: en la mujer, presencia de la mama adulta y, en el varón, volumen testicular superior a 15ml, con vello pubiano adulto.

Las variables citadas anteriormente, cuando fue posible, se expresaron en forma de media +/- desviaciones estándar (SDS), en relación a los controles de referencia según edad y sexo que fueron extraídos de:

- Talla, longitud, IMC y perímetro cefálico al nacimiento: estándares neonatales del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, 2001<sup>19</sup>.
- Peso, talla (niño y padres), talla genética, IMC, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento: estándares del estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo del Centro "Andrea Prader" de Zaragoza, 2002, para niños normales<sup>20, 21</sup>.

#### **2.4. Parámetros analíticos. Estudios hormonales:**

- o Determinación basal de niveles de IFG-1 (ng/ml) e IGFBP-3 (mcg/ml), en el punto inicial y en controles posteriores.

El factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) es el principal factor de crecimiento postnatal. Circula en sangre unido a seis proteínas transportadoras (IGFBPs), siendo IGFBP-3 la más abundante en suero. Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 son marcadores útiles de distintas enfermedades, especialmente de los trastornos de secreción y acción de la hormona de crecimiento (GH) y de diversas situaciones de malnutrición. Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 muestran un patrón común dependiente de la edad y desarrollo puberal. Las concentraciones de IGF-I declinan rápidamente con el ayuno y las de IGFBP-3 de forma menos rápida y pronunciada<sup>22</sup>.

En el presente estudio, los valores de ambas determinaciones se expresaron en valores absolutos porque los SDS por edades y sexo pertenecientes a nuestro laboratorio se instauraron posteriormente al periodo de observación de la muestra.

- o Determinación de niveles máximos de GH (ng/ml) en el punto inicial, en cada uno de los tests de estimulación de GH utilizados (ITT, ejercicio simple, ejercicio con propanolol, clonidina, arginina, ornitina, secreción nocturna). En base al valor máximo de GH obtenido en los tests diagnósticos, se clasificó a la muestra de dos formas:

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

- **DGHI severo/total- no severo/parcial:** el déficit fue considerado severo si el pico máximo fue  $<5\text{ng/ml}$  y no severo si alcanzó un pico máximo entre  $5\text{-}10\text{ng/ml}$ .
- **DGHI muy severo- no muy severo:** el déficit fue considerado muy severo si el pico máximo de GH fue  $<3\text{ng/ml}$  y no muy severo si alcanzó un pico máximo entre  $3\text{-}10\text{ng/ml}$ .

Las variables antropométricas y analíticas se determinaron, cuando hubo datos disponibles, en los controles realizados durante el periodo de observación, que fueron:

- o Al año previo al inicio del tratamiento ( $12 \pm 6$  meses).
- o Al inicio del tratamiento: “punto cero”.
- o A los 4 meses de tratamiento.
- o Al primer año de tratamiento.
- o Anualmente, en todos los años sucesivos de tratamiento.
- o Al inicio de pubertad (ya sea previa o durante el tratamiento)
- o En la fecha de suspensión de tratamiento.
- o En la fecha de último control: “fecha de talla adulta”.

## **2.5. Parámetros de tratamiento:**

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

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

## **2.6. Parámetros de evaluación de respuesta a corto plazo (12 meses).**

Para la valoración de la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo (12 meses), el parámetro clave fue la velocidad de crecimiento, en cm/año o en SDS. De esta forma, la buena respuesta al tratamiento fue valorada utilizando 3 criterios<sup>11, 23</sup>:

- Duplicación de la velocidad de crecimiento inicial a los 12 meses de tratamiento<sup>13</sup>.
- Aumento mayor de 2.5 cm/año en la velocidad de crecimiento a los 12 meses de tratamiento, respecto a la inicial<sup>24</sup>.
- Aumento mayor de 1.5 SDS en la velocidad de crecimiento a los 12 meses de tratamiento, respecto a la inicial<sup>24</sup>.

## **2.7. Parámetros de evaluación de respuesta a largo plazo: respuesta final.**

Dado que los pacientes fueron seguidos en consulta durante todo el periodo de tratamiento y hasta alcanzar la talla adulta, unos de los puntos fuertes del estudio fue la evaluación de la respuesta final al tratamiento con GH. A su vez, se utilizaron como variables dependientes para la búsqueda de factores predictores (variables independientes).

Como posibles variables de respuesta a analizar se propusieron las siguientes:

1. Ganancia de talla SDS respecto a la talla inicial:  $\Delta \text{HtSDS} = (\text{TAdultoSDS} - \text{T0SDS})$ <sup>25</sup>.
1. Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial  $(\text{TAdultoSDS} - \text{PC0enSDS})$ .
2. Ganancia de talla SDS respecto a la talla genética  $(\text{TAdultoSDS} - \text{TGenéticaSDS})$ .
3. Ganancia de talla SDS respecto a la talla media parental  $(\text{TAdultoSDS} - \text{TMediaParentalSDS})$

## **Análisis estadístico y base de datos.**

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizaron el programa Microsoft Excel 2003 y SPSS 18.0. para Windows.

- Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos.
- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
  - Test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas.
  - Test de T-Student para datos apareados para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que cumplieran el criterio de distribución normal.
  - Test de Wilcoxon para variables apareadas para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que no cumplieran el criterio de distribución normal.
  - Test de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente.
  - Test de correlación de Spearman para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que no se distribuyen normalmente.
  - Test de regresión lineal en los casos de dos variables cuantitativas en las que se halló correlación lineal, y también para el análisis de relación entre una variable dependiente cuantitativa y una variable independiente cualitativa. Los parámetros de respuesta actuaron como variables dependientes y los factores predictores a estudio como variables independientes.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# Resultados

## **1. Descripción de la muestra.**

### **1.1. Sexo.**

La muestra estudiada constó de 30 pacientes, de los cuales un 83,33% fueron mujeres y un 16,67% fueron hombres.



Gráfico 1. Descriptivo de sexos

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Mujer	25	83,33
	Varón	5	16,67

Tabla 1. Descriptivo de sexos.

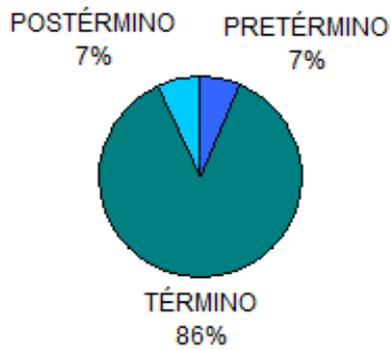
### **1.2. Comorbilidad.**

Como era uno de los criterios de exclusión del estudio, ningún paciente presentó comorbilidad que condicionase el crecimiento. Solo dos pacientes presentaron otra patología añadida al DGHI, que fue, en un caso, enfermedad de Von Willebrand leve y, en otro, hipercolesterolemia leve. Ambos tenían buen control, sin precisar tratamiento de base.

### **1.3. Antropometría al nacimiento.**

Respecto a las características relativas al nacimiento, la gran mayoría (86,67%) fueron recién nacidos a término, considerando como tales los que nacieron entre las 37 y 40, ambas incluidas, con una edad gestacional media de la muestra de 39 semanas. El peso medio al nacimiento fue de 3052g (con media de -0,50 SDS) y la longitud media fue 48,87cm (con media de -0,36 SDS). El índice ponderal (IP) medio al nacer fue 26,19Kg/m<sup>3</sup>.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).



		Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad gestacional (SEG)	Pretérmino	2	6,67
	Término	26	86,67
	Postérmino	2	6,67

Gráfico 2. Descriptivo SEG.

Tabla 2. Descriptivo de edad gestacional (SEG).

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mín.	Máx.
Edad gestacional (SEG)	39	40	1	6	35	41
Peso al nacimiento (g)	3052	3080	416	2070	1880	3950
Peso al nacimiento SDS	-,50	-,45	,88	3,64	-2,20	1,44
Longitud al nacimiento (cm)	48,87	48,00	1,86	9,00	45,00	54,00
Longitud al nacimiento SDS	-,36	-,41	,88	3,81	-1,63	2,18
IMC al nacimiento (Kg/m <sup>2</sup> )	12,79	12,60	1,45	6,69	9,28	15,97
IP al nacimiento (Kg/m <sup>3</sup> )	26,19	26,54	3,04	12,64	20,63	33,28

Tabla 3. Descriptivo de antropometría al nacimiento.

#### 1.4. Antecedentes familiares.

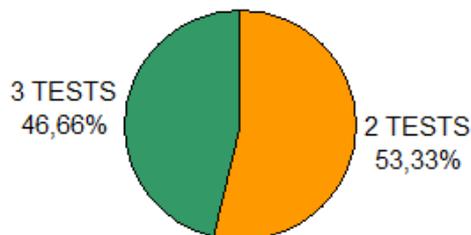
La talla genética media de los pacientes fue de 157,39cm, con un rango entre 143,27 y 166,14cm. La talla genética media en SDS se situó en -1,30SDS y la talla media parental en -1,44SDS (-3,80 a 0,92).

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mín.	Máx.
Talla genética (cm)	157,39	158,95	5,85	22,87	143,27	166,14
Talla genética (SDS)	-1,30	-1,33	1,03	4,20	-3,59	,61
Talla media parental (SDS)	-1,44	-1,42	1,32	4,71	-3,80	,92

Tabla 4. Descriptivo de antecedentes familiares.

### 1.5. Test de estimulación de secreción GH.

En cuanto a los datos referentes a los tests de estimulación de secreción de GH, en el 100% de los pacientes se llevaron a cabo 2 tests para llegar al diagnóstico, mientras que en casi la mitad de ellos (46,66%) se llevó a cabo un tercer test diagnóstico.



	1º test	2º test	3º test
Realizado	30	30	14 (46,66%)
No realizado	0	0	16 (53,33%)

Gráfico 3. Descriptivo tests estimulación GH. Tabla 5. Descriptivo de tests estimulación GH.

De los 74 tests que se realizaron, los dos más frecuentemente empleados fueron el Test de Tolerancia a la Insulina (ITT) y el test de clonidina, ambos con un porcentaje de 36,49%. También se utilizaron los tests de ejercicio simple (16,21%), ejercicio más propanolol (5,41%), ornitina (4,05%) y secreción nocturna (1,35%). Como test de primera elección se realizó el ITT en el 90% de los casos, mientras que como segundo test de estimulación se realizaron más frecuentemente el de clonidina (56,67%) y el de ejercicio simple (36,67%).

TEST ESTIMULACIÓN GH	Frecuencia	Porcentaje (%)
ITT	27	36,49
Clonidina	12	36,49
Ejercicio simple	4	16,21
Ejercicio más propanolol	27	5,41
Ornitina	3	4,05
Secreción nocturna	1	1,35
Arginina	0	0,00
	74	100

Tabla 6. Descriptivo de tests estimulación GH (II).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

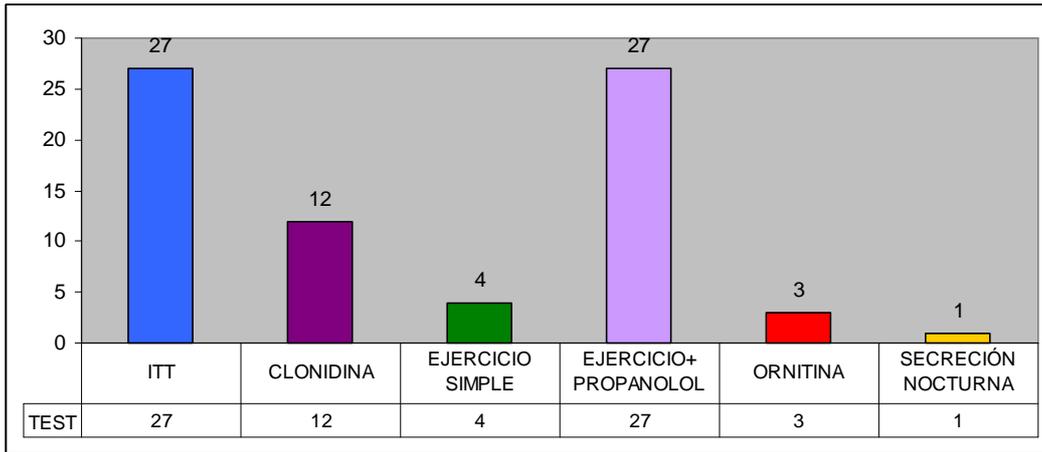


Gráfico 4. Descriptivo de tests estimulación GH (II).

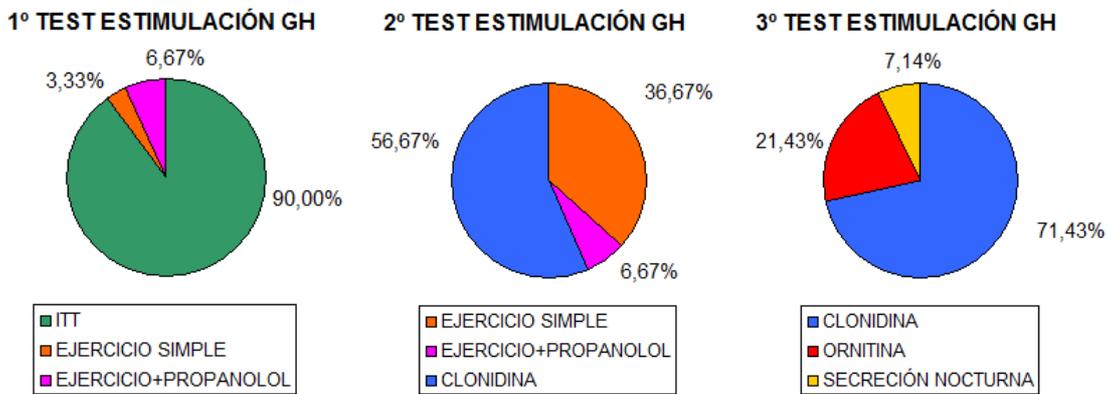


Gráfico 5. Descriptivo de tests de estimulación GH (III).

El valor máximo de secreción de GH obtenido en los diferentes tests de estimulación fue de media 5,10ng/ml, con un rango entre 0,82 y 9,71ng/ml, siendo todos los valores inferiores a 10ng/ml (criterio utilizado para definir déficit de GH).

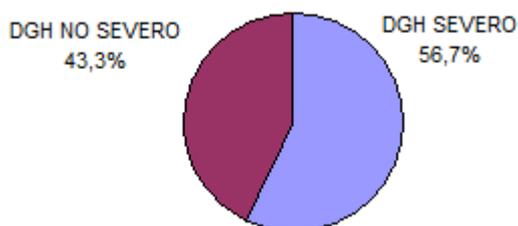
	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Valor máximo GH en test estimulación (ng/ml)	5,10	5,49	2,42	8,89	,82	9,71

Tabla 7. Descriptivo de valor máximo GH en test estimulación.

## 1.6. Severidad de DGH. Clasificación y descripción de los grupos.

### DGH severo/total- no severo/parcial.

En primer lugar, considerando como límite 5ng/ml, casi la mitad de la muestra presentó DGH severo (43,3%), frente a un 56,7% que presentó DGH no severo.



	Frecuencia	(%)
DGH severo	17	56,7
DGH no severo	13	43,3
Total	30	100,0

Gráfico 6. Descriptivo severidad DGH.

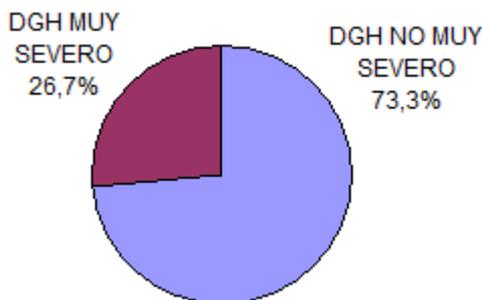
Tabla 8. Descriptivo severidad DGH.

DGH SEVERO- NO SEVERO		N	Media	Desv. Estándar	Diferencia de medias
Edad 0 (años)	Severo	13	<b>11,68762</b>	2,217966	<b>,18273</b>
	No severo	17	<b>11,87035</b>	1,694225	
Talla0 (SDS)	Severo	13	<b>-2,7854</b>	,34011	<b>,2283</b>
	No severo	17	<b>-2,5571</b>	,52589	
Dosis GH 0 (mg/kg/día)	Severo	13	<b>,02677</b>	,002315	<b>,0042</b>
	No severo	17	<b>,02635</b>	,002621	
Aumento talla 0-1a (SDS)	Severo	13	<b>,6546</b>	,29748	<b>,1821</b>
	No severo	16	<b>,4725</b>	,41221	
VC 1ª (SDS)	Severo	13	<b>3,5315</b>	1,99081	<b>1,2902</b>
	No severo	16	<b>2,2413</b>	2,60291	
DELTA Ht SDS (TadultoSDS-T0SDS)	Severo	13	<b>1,2800</b>	,47852	<b>,2518</b>
	No severo	17	<b>1,0282</b>	,92347	

Tabla 9. Descriptivo de grupos de severidad DGH.

### **DGH muy severo-no muy severo.**

En segundo lugar, considerando como límite 3ng/ml, el 73,3% de la muestra presentó DGH no muy severo, frente a un 26,7% que presentó DGH muy severo.



	Frecuencia	(%)
DGH no muy severo	22	73,3
DGH muy severo	8	26,7
Total	30	100,0

Gráfico 7. Descriptivo mayor severidad DGH.

Tabla 10. Descriptivo mayor severidad DGH.

<b>DGH MUY SEVERO- NO MUY SEVERO</b>		N	Media	Desv. Estándar	Diferencia de medias
Edad 0 (años)	Muy severo	8	<b>11,42038</b>	2,805500	<b>,50562</b>
	No muy severo	22	<b>11,92600</b>	1,521421	
Talla0 (SDS)	Muy severo	8	<b>-2,8263</b>	,36664	<b>,2322</b>
	No muy severo	22	<b>-2,5941</b>	,48501	
Dosis GH 0 (mg/kg/día)	Muy severo	8	<b>,02663</b>	,001506	<b>,0013</b>
	No muy severo	22	<b>,02650</b>	,002756	
Aumento talla 0-1a (SDS)	Muy severo	8	<b>,7638</b>	,33857	<b>,2895</b>
	No muy severo	21	<b>,4743</b>	,35782	
VC 1a (SDS)	Muy severo	8	<b>4,4613</b>	2,01673	<b>2,267</b>
	No muy severo	21	<b>2,1943</b>	2,26810	
DELTA Ht SDS (TadultoSDS-T0SDS)	Muy severo	8	<b>1,3850</b>	,55108	<b>,3377</b>
	No muy severo	22	<b>1,0473</b>	,81838	

Tabla 11. Descriptivo de grupos de mayor severidad DGH.

### **1.7. Estadio puberal previo al tratamiento.**

En cuanto al estadio puberal previo al inicio de tratamiento con GH, la mitad de los pacientes (50%) se encontraba en estadio prepuberal (I). Los pacientes que habían iniciado pubertad se situaban en estadio II un 23,3% y III un 26,7%. Ningún paciente presentaba un estadio mayor a III previo al inicio del tratamiento con GH.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Estadio puberal al inicio del tratamiento	I	15	50,0
	II	7	23,3
	III	8	26,7
	IV	0	,0
	V	0	,0
Clasificación puberal al inicio del tratamiento	Pre-puberal	15	50,0
	Puberal	15	50,0

Tabla 12. Descriptivo de estadio puberal al inicio de tratamiento.

### 1.8. Dosis media de GH durante el tratamiento.

La dosis media de GH utilizada durante el tratamiento fue 0,025 mg/Kg/día, con un rango entre 0,019 y 0,030 mg/Kg/día.

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Dosis GH media (mg/Kg/día)	,025	,025	,002	,011	,019	,030

Tabla 13. Descriptivo de dosis GH media.

### 1.9. Tiempo medio de tratamiento con GH y seguimiento.

El tiempo medio de tratamiento con GH de la muestra fue de 3,237 años, con un amplio rango con tiempos de tratamiento desde 0,474 años hasta 8,808 años. En 29 de los 30 casos (96,66%) el tiempo de tratamiento superó el año. En cuanto al tiempo de observación de los pacientes, la media fue e 5,42 años (rango entre 1,94 y 10,44 años).

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Tiempo de tratamiento (años)	3,237	2,730	1,691	8,334	,474	8,808
Tiempo de observación (años)	5,42	5,09	1,80	8,49	1,94	10,44

Tabla 14. Descriptivo de tiempo de tratamiento.

## **2. Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos.**

### **2.1. Parámetros antropométricos al inicio del tratamiento con GH (punto cero).**

Las características al inicio del tratamiento con GH (punto cero), se muestran en la siguiente tabla. Cabe destacar que la edad media de la muestra fue de 11,791 años (rango de 6,195-14,579), con una talla media previa al tratamiento inferior a 2 SDS respecto a la población de referencia (-2,66 SDS), una velocidad de crecimiento media de -0,99 SDS y pronóstico de crecimiento también inferior a -2 SDS. La edad ósea media fue de 10,46 años, con una edad ósea retardada relativa de -0,12 unidades. La dosis media de GH al inicio del tratamiento fue 0,027mg/kg/día.

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Edad0 (años)	11,791	12,107	1,905	8,384	6,195	14,579
Peso0 (SDS)	-1,28	-1,50	,70	2,96	-2,44	,52
Talla0 (SDS)	-2,66	-2,60	,46	2,20	-3,84	-1,64
IMC0 (SDS)	-,35	-,47	,91	3,86	-1,91	1,95
VC1a0 (cm/año)	4,52	4,47	1,21	4,99	1,82	6,81
VC1a0 (SDS)	-,99	-1,39	1,58	7,57	-4,04	3,53
EO0 (años)	10,46	10,50	2,26	8,75	5,00	13,75
PC (cm)	153,60	152,79	5,61	22,22	142,68	164,90
PC0 (SDS)	-2,02	-1,88	,67	2,78	-3,70	-,92
EO0 retardada relativa ((EOo- ECo)/ ECo)	-,12	-,10	,08	,35	-,25	,10
IGF1 0 (ng/ml)	270,77	254,00	178,68	777,00	26,00	803,00
IGFBP-3 0 (mcg/ml)	4,22	4,20	,81	2,58	2,90	5,48
Dosis media GH 0 (mg/kg/dia)	,027	,026	,002	,010	,023	,033

Tabla 15. Descriptivo de antropometría al inicio de tratamiento (punto 0).

## 2.2. Parámetros antropométricos al 4º mes tratamiento con GH.

La talla media fue de -2,43 SDS y la velocidad de crecimiento media aumentó notablemente hasta 8,2cm/año ó 2,95 SDS. Los valores medios de IGF-1 registrados fueron de 552,04 ng/ml, cuando los previos al tratamiento eran de 270,77ng/ml.

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Peso 4m (SDS)	-1,22	-1,45	,73	3,20	-2,44	,76
Talla 4m (SDS)	-2,43	-2,42	,49	2,04	-3,40	-1,36
IMC 4m (SDS)	-,43	-,59	,90	4,13	-1,97	2,16
VC 0-4m (cm/año)	8,20	8,51	2,34	8,31	3,24	11,55
VC 0-4m (SDS)	2,95	2,70	2,28	10,26	-1,53	8,73
IGF1 4m (ng/ml)	552,04	512,00	303,28	1214,00	124,00	1338,00
IGFBP-3 4m (mcg/ml)	4,52	4,63	,92	4,45	2,05	6,50

Tabla 16. Descriptivo de antropometría a 4 meses de tratamiento.

## 2.3. Parámetros antropométricos a los 12 meses de tratamiento con GH.

La talla media fue de -2,11 SDS y la velocidad de crecimiento continuó aumentando, aunque en menor medida que en los 4 primeros meses, con una media de 7,90 cm/año ó 2,82 SDS. También se objetivó una mejoría del pronóstico de crecimiento de los pacientes con respecto al previo a iniciar tratamiento: se produjo una ganancia de 3,25cm (de 153,6cm a 156,95cm) y de 0,56SDS (de -2,02 a -1,46). Los valores medios de IGF-1 e IGFBP-3 obtenidos también fueron mayores que los previos al tratamiento, con IGF1 medio de 639,95 ng/ml (aumento medio de 369,18ng/ml) e IGFBP-3 de 5,04mcg/ml (aumento medio de 0,82mcg/ml).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Peso 1a (SDS)	-1,09	-1,19	,67	2,55	-2,09	,46
Talla 1ª (SDS)	-2,11	-2,11	,56	2,29	-3,23	-,94
IMC 1a (SDS)	-,36	-,63	,92	3,71	-1,41	2,30
VC 1a (cm/año)	7,90	8,07	1,79	6,98	3,90	10,88
VC 1a (SDS)	2,82	2,44	2,40	10,49	-2,18	8,31
EO 1a (años)	11,68	11,75	1,72	6,50	8,00	14,50
PC 1a (cm)	156,95	155,54	6,27	25,93	144,87	170,80
PC 1a (SDS)	-1,46	-1,46	,72	3,16	-3,30	-,14
IGF1 1ª (ng/ml)	639,75	594,50	225,61	936,00	276,00	1212,00
IGFBP-3 1a (mcg/ml)	5,04	5,06	,87	3,46	3,19	6,65

Tabla 17. Descriptivo de antropometría a 12 meses de tratamiento.

## 2.4. Parámetros antropométricos en la pubertad.

El inicio de la pubertad tuvo lugar, de media, a los 12,181 años, con un rango entre los 10,055 y los 13,578 años. La talla media fue de 137,90cm ó -2,18 SDS, con un peso e IMC medios de -1,11 y -0,28, respectivamente.

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Edad pubertad (años)	12,181	12,250	,888	3,523	10,055	13,578
Talla pubertad (cm)	137,90	138,10	3,81	13,90	130,80	144,70
Talla pubertad (SDS)	-2,18	-2,25	,99	5,87	-3,84	2,03
Peso pubertad (Kg)	35,41	33,55	5,75	25,70	27,30	53,00
Peso pubertad (SDS)	-1,11	-1,20	,63	2,52	-2,14	,38
IMC pubertad (Kg/m <sup>2</sup> )	18,58	18,04	2,63	12,16	14,61	26,77
IMC pubertad (SDS)	-,28	-,43	,91	4,12	-1,78	2,34

Tabla 18. Descriptivo de antropometría al inicio de pubertad.

## 2.5. Parámetros antropométricos en la determinación de adulto.

En lo referente a las características de los pacientes en la determinación adulta, entendida como tal aquella en la que se ha alcanzado la talla adulta, los principales datos se reflejan en la siguiente tabla. La edad media fue de 16,215 años, con una talla adulta media de 156,03cm y una talla en SDS media de la muestra de -1,52. El peso e IMC de adulto fueron respectivamente -0,73 y -0,22 SDS.

	Media	Mediana	Desv. St.	Rango	Mínimo	Máximo
Edad adulto (años)	16,215	16,153	1,066	3,901	14,477	18,378
Talla adulto (cm)	156,03	155,35	5,16	22,40	144,70	167,10
Talla adulto (SDS)	-1,52	-1,58	,73	3,10	-3,26	-,16
Peso adulto (Kg)	51,31	51,20	7,87	40,50	34,60	75,10
Peso adulto (SDS)	-,73	-,67	,83	3,25	-2,53	,72
IMC adulto (Kg/m <sup>2</sup> )	21,04	20,99	2,77	13,41	15,38	28,79
IMC adulto (SDS)	-,22	-,23	,93	4,21	-2,05	2,16

Tabla 19. Descriptivo de antropometría en determinación adulto.

## 2.6. Evolución longitudinal de los principales parámetros antropométricos.

A continuación se muestran los gráficos de evolución longitudinal a lo largo del periodo de observación, de las medias de los principales parámetros determinados: talla SDS, velocidad de crecimiento SDS, pronóstico de crecimiento SDS y valores analíticos (IGF-1, IGFBP-3).

### Evolución talla media SDS

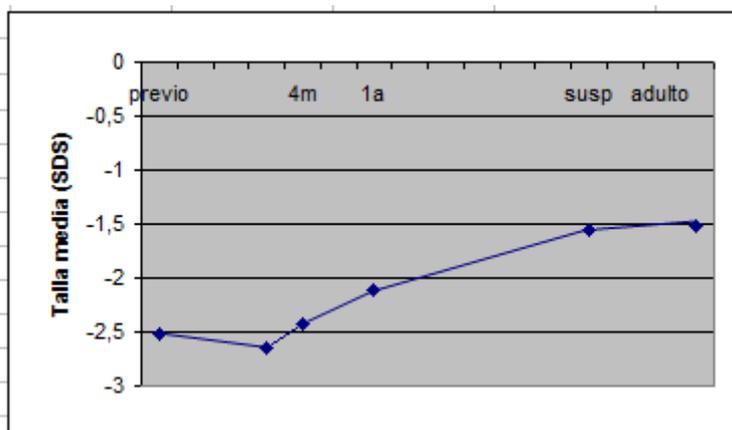


Gráfico 8. Evolución longitudinal de talla media (SDS).

### Evolución VC medio (SDS)

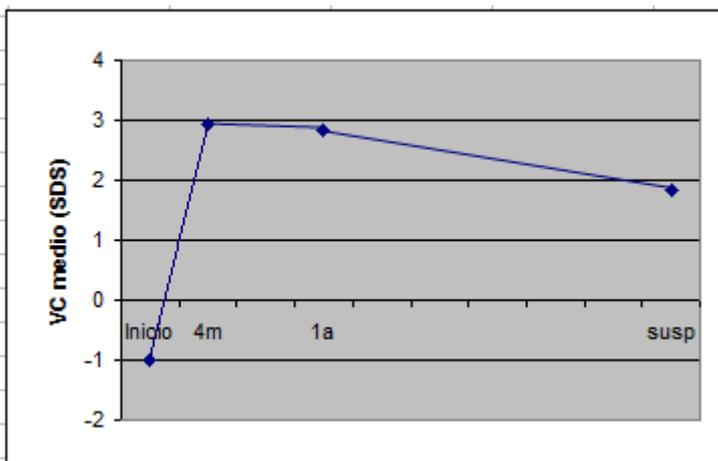


Gráfico 9. Evolución longitudinal de VC medio (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### Evolución PC medio (SDS)

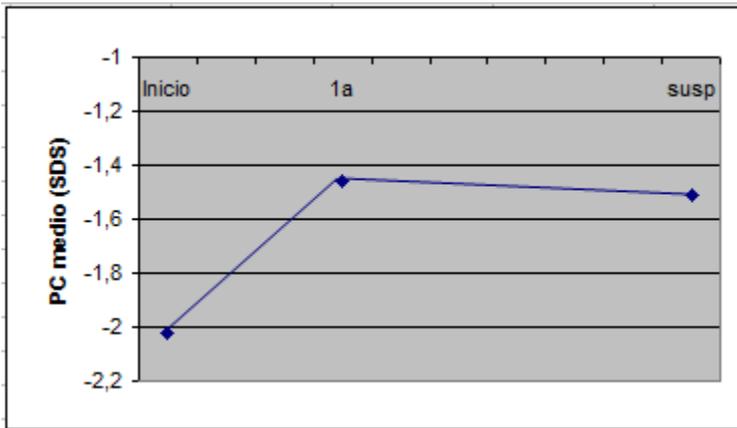


Gráfico 10. Evolución longitudinal de PC medio (SDS).

### Evolución IGF-1 medio (ng/ml)

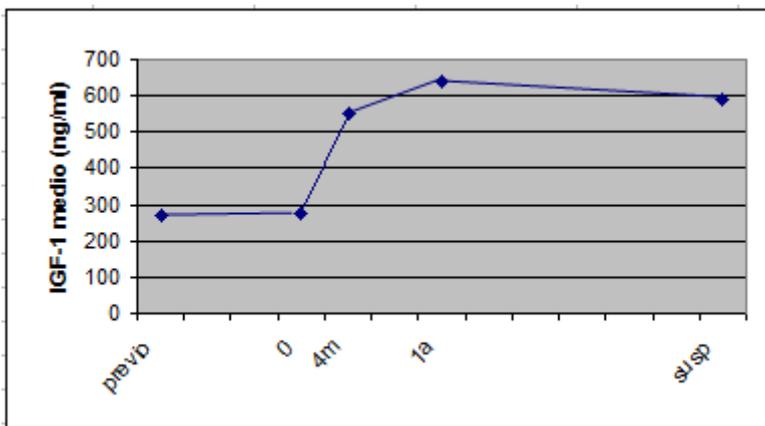


Gráfico 11. Evolución longitudinal de IGF-1 medio (ng/ml) .

### Evolución IGFBP-3 medio (mcg/ml)

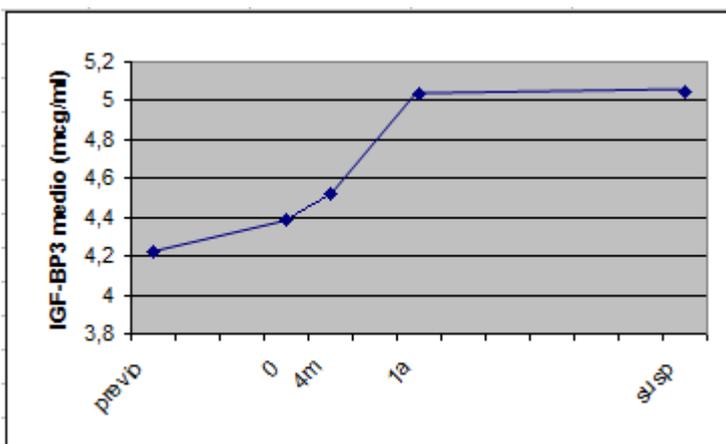


Gráfico 12. Evolución longitudinal de IGFBP-3 medio (mcg/ml).

### **3. Valoración de la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo.**

Para la valoración de la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo (12 meses), el parámetro clave fue la velocidad de crecimiento. Se utilizaron los 3 criterios de buena respuesta descritos anteriormente.

BUENA RESPUESTA A CORTO PLAZO AL TRATAMIENTO CON GH		Frecuencia	Porcentaje (%)
1). Duplicación de VC 0 a los 12m de tratamiento	Si	14	<b>46,7</b>
	No	16	53,3
2). Aumento > 2.5cm/año de VC 0 a los 12m de tratamiento	Si	22	<b>73,3</b>
	No	8	26,7
3). Aumento >1.5SDS de VC 0 a los 12m de tratamiento	Si	25	<b>83,3</b>
	No	5	16,7

Tabla 20. Descriptivo de respuesta a corto plazo al tratamiento GH.

### **4. Valoración de la respuesta al tratamiento con GH a largo plazo.**

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento con GH a largo plazo (hasta alcanzar talla adulta), se utilizaron las 4 posibles variables dependientes de respuesta también descritas anteriormente.

Cabe destacar que se produjo una ganancia media de talla final con respecto a la inicial de 21,81cm, con un máximo de hasta 52,8cm.

Durante el periodo de observación la ganancia de talla en SDS (Delta Ht SDS) fue de 1,14SDS, con un máximo de hasta 3,25 SDS. Además, los pacientes ganaron una media de 2cm (hasta 9,83cm) respecto a su pronóstico de crecimiento previo al tratamiento.

Por otra parte, las variables 3 y 4 reflejan que la media de los pacientes no alcanzó su talla genética ni talla media parental, quedando sin embargo en un rango medio muy cercano (-0,22SDS y -0,07SDS, respectivamente).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

	Media	Mediana	Desv.St.	Rango	Mín.	Máx.
<b>VARIABLE 1 (CM)</b> (TadultoCM- T0CM)	<b>21,81</b>	<b>21,35</b>	<b>11,50</b>	<b>50,70</b>	<b>2,10</b>	<b>52,80</b>
<b>VARIABLE 1 (SDS): DELTA Ht SDS</b> (TadultoSDS-T0SDS)	<b>1,14</b>	<b>1,15</b>	<b>,76</b>	<b>3,90</b>	<b>-,65</b>	<b>3,25</b>
<b>VARIABLE 2 (CM)</b> ( TadultoCM- PC0enCM)	2,431	1,670	3,910	14,650	-4,820	9,830
<b>VARIABLE 2 (SDS)</b> (TadultoSDS- PC0SDS)	,49	,33	,69	2,86	-,99	1,87
<b>VARIABLE 3 (CM)</b> (TadultoCM- TGenética CM)	-1,357	-1,320	4,424	14,900	-8,770	6,130
<b>VARIABLE 3 (SDS)</b> (TadultoSDS- TGeneticaSDS)	-,22	-,14	,81	2,73	-1,61	1,12
<b>VARIABLE 4 (SDS)</b> (TadultoSDS- TMedParental SDS)	-,07	-,07	1,03	3,66	-1,65	2,00

Tabla 21. Descriptivo de respuesta a largo plazo al tratamiento GH.

## **5. Estadística analítica.**

### **5.1 Evaluación de las diferencias en los parámetros pre y post-tratamiento.**

Como primer paso en la estadística analítica, el objetivo fue demostrar que el inicio de tratamiento con GH supuso un cambio estadísticamente significativo en los parámetros antropométricos y analíticos de la muestra. Para ello, se utilizaron los tests T-Student para datos apareados o Test de Wilcoxon para datos apareados, según las variables cumplieren o no la distribución normal. Se realizó una comparación entre los parámetros previos al tratamiento con GH (en el año previo) y los posteriores (12 meses post-tratamiento). Como resultado, se obtuvieron diferencias significativas pre-post tratamiento en todos los parámetros comparados ( $p= 0,000$  en todos los casos), con una ganancia media de talla de 0,55 SDS. Los parámetros analíticos determinados (IGF-1 e IGFBP-3) también experimentaron un aumento estadísticamente significativo.

	Paired Differences					Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% CI of the Difference		
				Lower	Upper	
Pair 1 talla1aSDS - talla0SDS	,55414	,37074	,06884	,41312	,69516	<b>,000 (1)</b>
Pair 2 VC1aSDS - VC1a0SDS					4,85013	<b>,000 (2)</b>
Pair 3 PC1aSDS-PC0SDS					,80209	<b>,000 (2)</b>
Pair 4 IGF1 1a -IGF1 previo					456,4602	<b>,000 (2)</b>
Pair 5 IGFBP3 1a -IGFBP3 previo	,85185	,84150	,16195	,51897	1,18474	<b>,000 (1)</b>

Tabla 22. Estudio de cambios en parámetros pre y post-tratamiento GH.

(1) Test de T-Student para datos apareados.

(2) Test de Wilcoxon para datos apareados.

## 5.2. Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento a largo plazo.

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

Como variables de respuesta (dependientes) se utilizaron las 4 citadas con anterioridad: DELTA HtSDS, ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial, ganancia de talla SDS respecto a la talla genética y ganancia de talla SDS respecto a la talla media parental.

Como posibles factores predictores (variable independiente) se utilizaron:

- Sexo, datos al nacimiento, datos familiares, edad ósea retardada relativa inicial, severidad del DGH, valor máximo de GH en test de estimulación previo a tratamiento, datos puberales, dosis media de GH, tiempo medio de tratamiento.
- Parámetros antropométricos y analíticos en el punto inicial, a los 4 meses, al año y a los 2 años de tratamiento: peso, talla, IMC, VC, PC, IGF-1 e IGFBP-3.
- Buena respuesta a corto plazo (12 meses) descrita por los 3 criterios basados en VC.

A continuación se exponen las 4 tablas resumen de las correlaciones realizadas con las 4 variables dependientes de respuesta ya citadas.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

**A). Ganancia de talla SDS respecto a la talla inicial (DELTA Ht SDS).**

	P	R <sup>2</sup>	COEFICIENTE B
SEG	,723		
PRN SDS	,097		
LRN SDS	,342		
IPRN (kg/m <sup>3</sup> )	,778		
<b>T0 SDS - TmedparentSDS (SDS)</b>	<b>,001</b>	<b>,342</b>	<b>-,350</b>
<b>Tgenetica SDS</b>	<b>,034</b>	<b>,151</b>	<b>,286</b>
Sexo (1,2)	,286		
Severidad DGH (1,2)	,379		
Mayor severidad DGH (1,2)	,291		
Estadio puberal 0 (1,2)	,509		
Edad 0 (años)	,454		
Peso0 SDS	,344		
<b>Talla0 SDS</b>	<b>,049</b>	<b>,131</b>	<b>-,597</b>
IMC0 SDS	,408		
<b>Vc1a-0 (cm/año)</b>	<b>,003</b>	<b>,274</b>	<b>-,328</b>
Vc1a-0 SDS	,276		
<b>Pc0 SDS</b>	<b>,030</b>	<b>,164</b>	<b>,463</b>
<b>EOretardada relativa 0 unidades (EO0-EC0)/EC0</b>	<b>,016</b>	<b>,197</b>	<b>-4,105</b>
IGF-1 previo tto (ng/ml)	,720		
IGFBP-3 previo tto (mcg/ml)	,718		
Valor GH máx test (ng/ml)	,093		
Peso4m SDS	,447		
<b>Aumento talla4m SDS</b>	<b>,001</b>	<b>,343</b>	<b>2,461</b>
IMC4m SDS	,376		
<b>Vc0-4m (cm/año)</b>	<b>,003</b>	<b>,281</b>	<b>,173</b>
<b>Vc0-4m SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,397</b>	<b>,210</b>
<b>Aumento Vc4m SDS (Vc4m - Vc0)</b>	<b>,000</b>	<b>,386</b>	<b>,159</b>
AumentolGF-1 4m (ng/ml)	,405		
AumentolIGFBP-3 4m (mcg/ml)	,586		
Peso 1 <sup>a</sup> SDS	,308		
<b>Aumento talla 1a SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,547</b>	<b>1,509</b>
IMC 1a SDS	,113		
<b>Vc 0-1a SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,398</b>	<b>,199</b>
<b>Aumento Vc1a SDS (Vc1a - Vc0)</b>	<b>,000</b>	<b>,502</b>	<b>,229</b>
<b>Pc 1a SDS</b>	<b>,001</b>	<b>,383</b>	<b>,648</b>
AumentolGF1 1a (ng/ml)	,767		
AumentolIGFBP-3 1a (mcg/ml)	,310		
<b>GananciaTalla2a SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,572</b>	<b>,840</b>
<b>Vc2a SDS</b>	<b>,001</b>	<b>,460</b>	<b>,230</b>
<b>Aumento Vc2a SDS (Vc2a - Vc0)</b>	<b>,000</b>	<b>,569</b>	<b>,265</b>
<b>Pc2a SDS</b>	<b>,004</b>	<b>,387</b>	<b>,631</b>
Edad PUBERTAD (años)	,273		
Talla PUBERTAD SDS	,376		
Dosis media GH (mg/kg/dia)	,859		
Tiempo tto GH (años)	,157		
<b>BuenaResp1 (Vcx2)</b>	<b>,015</b>	<b>,195</b>	<b>-,664</b>
<b>BuenaResp2 (Vcmas2,5cm)</b>	<b>,003</b>	<b>,268</b>	<b>-,878</b>
<b>BuenaResp3 (Vcmas1.5SDS)</b>	<b>,002</b>	<b>,293</b>	<b>-1,089</b>

Respecto a las correlaciones con la variable dependiente 1 (DELTA Ht SDS), es importante destacar que no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa de la respuesta al tratamiento con los datos al nacimiento (edad gestacional, peso, longitud, IP), sexo, parámetros relacionados con la pubertad, edad cronológica de inicio al tratamiento, peso o IMC (iniciales o en controles periódicos), ni con los parámetros analíticos recogidos (IGF-1, IGFBP-3). Tampoco se ha visto asociación con la dosis media de GH empleada ni con la duración media del tratamiento.

Por otra parte, como queda reflejado en la tabla, se encuentra una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con distintos parámetros que, por tanto, servirían como predictores de respuesta y que se enumeran a continuación.

### Características familiares: potencial genético.

Talla genética SDS y la talla media parental SDS (expresada ésta variable como T0SDS-Tmedparental SDS). A mayor talla genética y a mayor diferencia entre la talla inicial del paciente y la talla media parental, mejor es la respuesta al tratamiento.

#### Talla media parental (SDS)

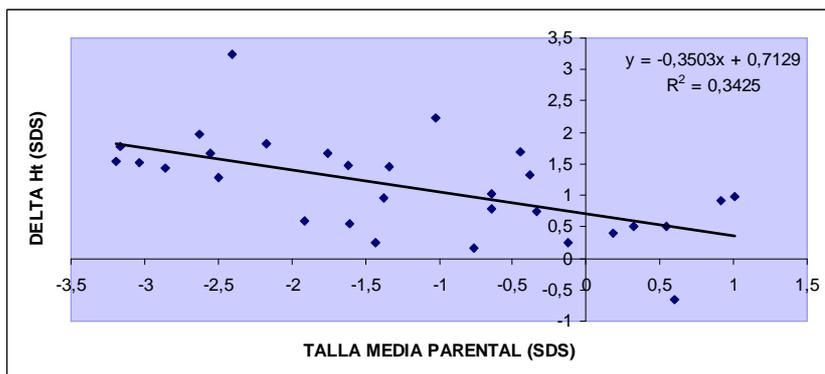


Gráfico 13. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Talla media parental (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### Talla genética (SDS)

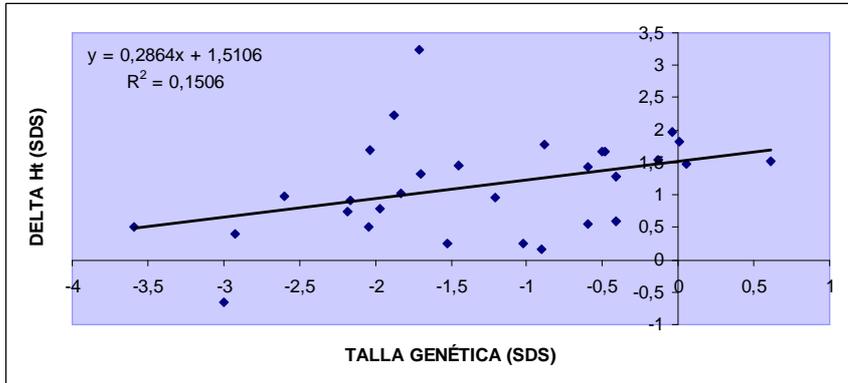


Gráfico 14. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Talla genética (SDS).

### Edad ósea y el retardo de ésta respecto a la edad cronológica.

Expresado con la variable *EO retardada relativa*  $0 = (EO 0 - EC 0) / EC 0$ . De esta forma, a mayor retardo en la edad ósea respecto a la cronológica inicial, más probable es la buena respuesta al tratamiento.

### Edad ósea retardada relativa (unidades)

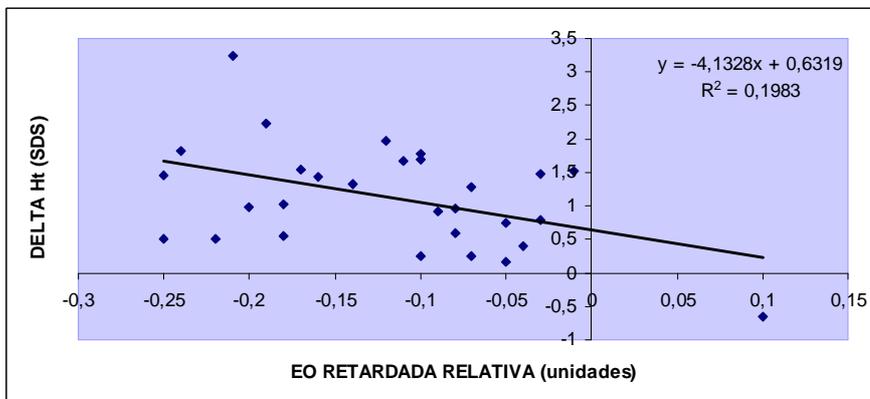


Gráfico 15. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Edad ósea retardada relativa (unidades).

### Parámetros antropométricos clínicos.

Se ha encontrado una asociación con parámetros de crecimiento que se determinan en el punto cero y en cada uno de los controles periódicos (4 meses, 1º año, 2º año). Éstos son la talla 0 SDS y ganancia de talla SDS, la velocidad de crecimiento SDS y ganancia de velocidad de crecimiento SDS y el pronóstico de crecimiento SDS. De esta forma, en el punto inicial, talla y velocidad de crecimiento se relacionan de forma inversa con la respuesta: a

menor talla inicial y peor velocidad de crecimiento, más favorable será la respuesta al tratamiento. Por el contrario, a lo largo de la evolución, mayores aumentos de talla o VC y mejores pronósticos se asocian a mejor respuesta final.

### Talla 0 (SDS)

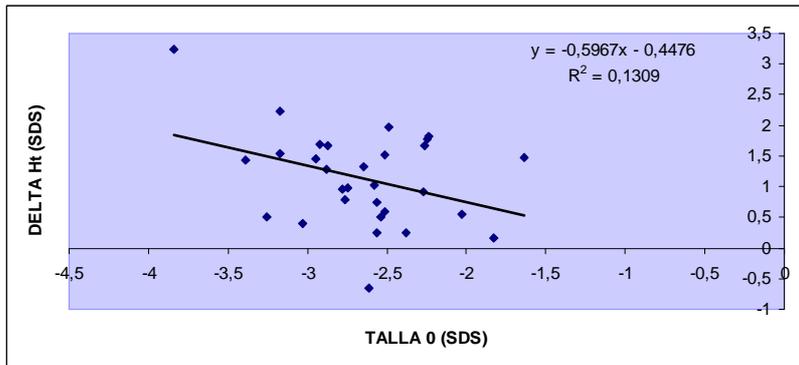


Gráfico 16. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Talla inicial (SDS).

### VC 0 (cm/año)

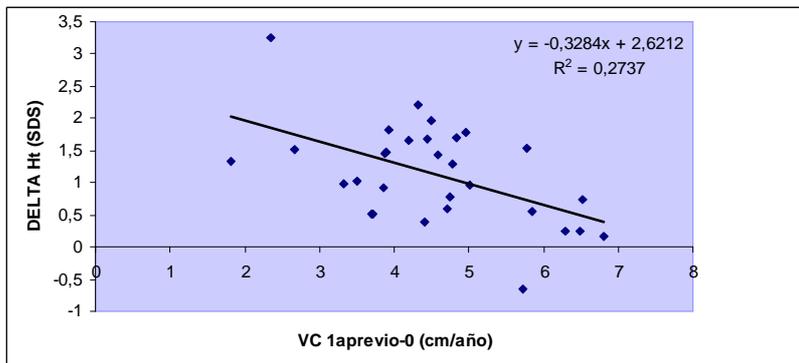


Gráfico 17. Regresión lineal DELTA Ht SDS- VC inicial (cm/año).

### PC 0 SDS

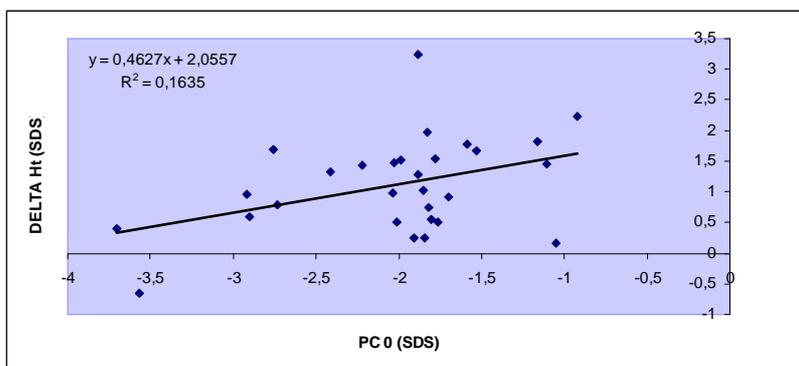


Gráfico 18. Regresión lineal DELTA Ht SDS- PC inicial (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### Aumento talla 4m SDS

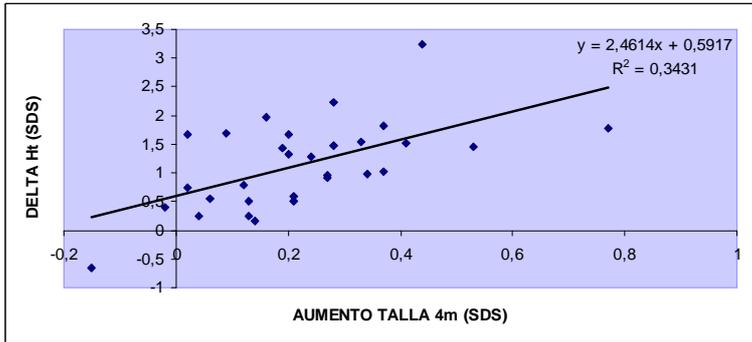


Gráfico 19. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento talla 4 meses (SDS).

### VC 4m cm/año

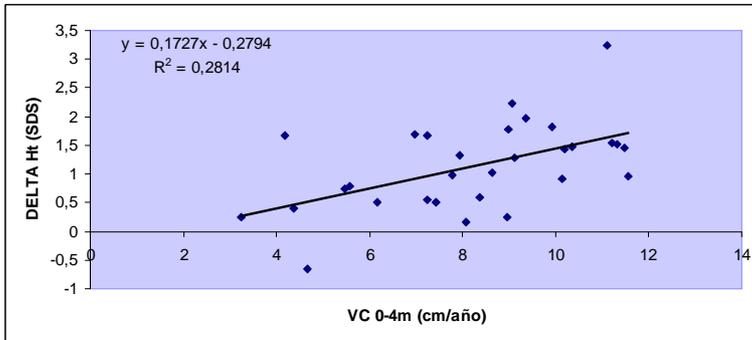


Gráfico 20. Regresión lineal DELTA Ht SDS- VC 4 meses (cm/año).

### VC 4m SDS

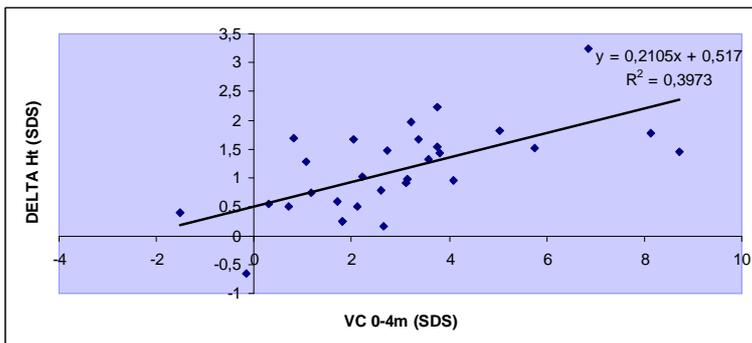


Gráfico 21. Regresión lineal DELTA Ht SDS- VC 4 meses (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### Aumento VC 4m SDS

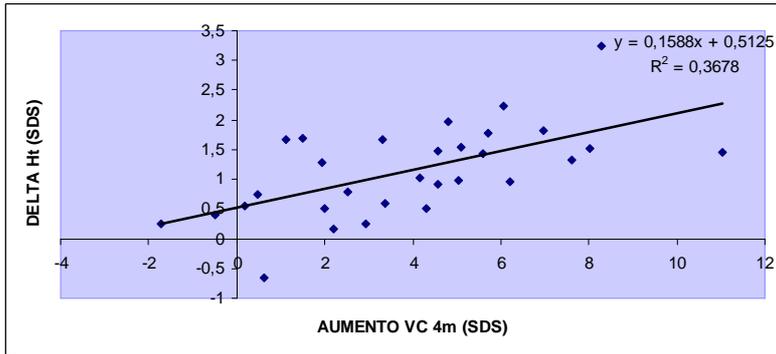


Gráfico 22. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento de VC 4 meses (SDS).

### Aumento talla 1a SDS

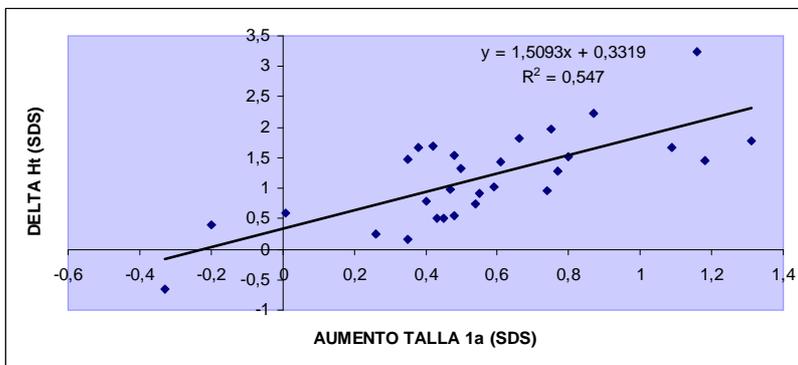


Gráfico 23. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento de talla 1 año (SDS).

### VC 1a (SDS)

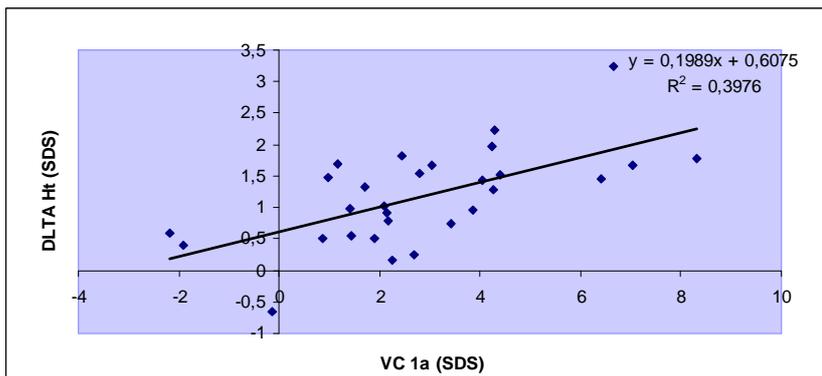


Gráfico 24. Regresión lineal DELTA Ht SDS- VC 1 año (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### Aumento VC 1a SDS

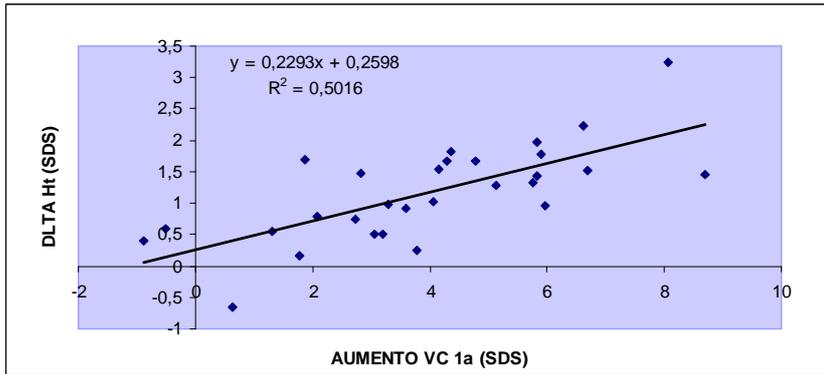


Gráfico 25. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento VC 1 año (SDS).

### PC 1a SDS

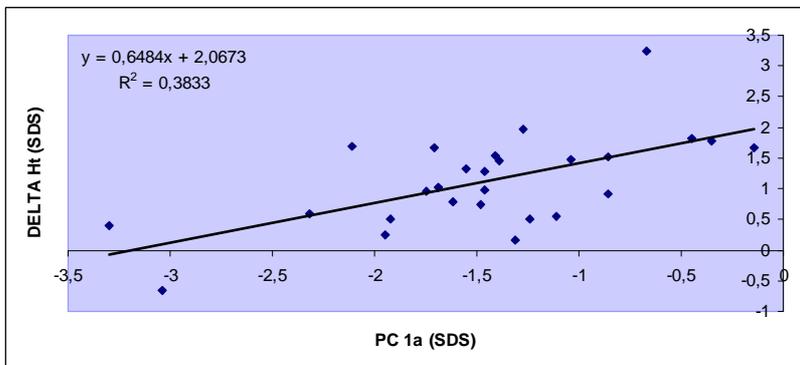


Gráfico 26. Regresión lineal DELTA Ht SDS- PC 1 año (SDS).

### Aumento talla 2a SDS

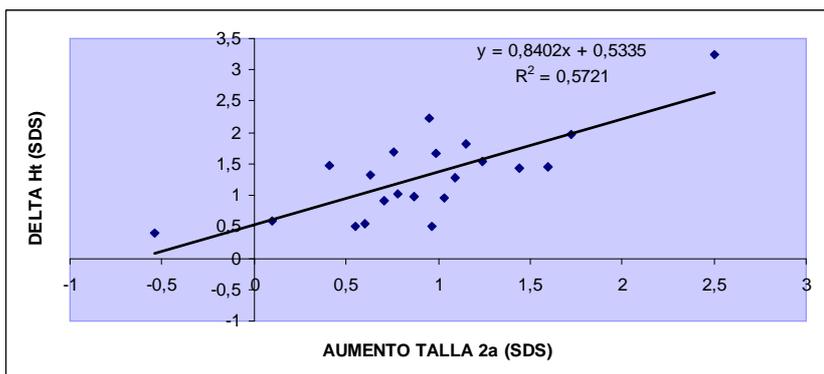


Gráfico 27. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento de talla 2 años (SDS).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

### VC 2a (SDS)

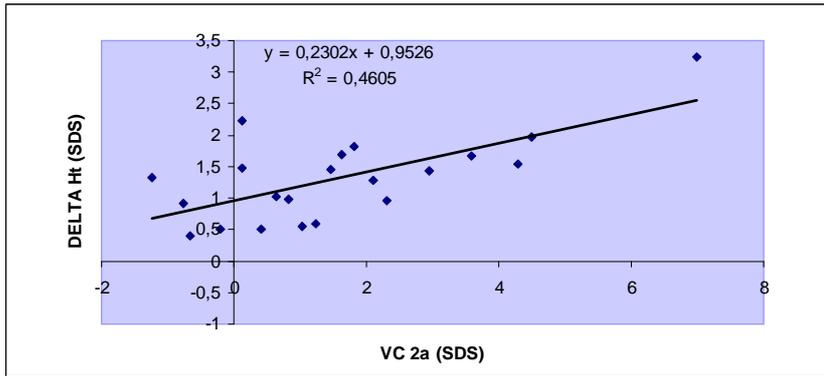


Gráfico 28. Regresión lineal DELTA Ht SDS- VC 2 años (SDS).

### Aumento VC 2a (SDS)

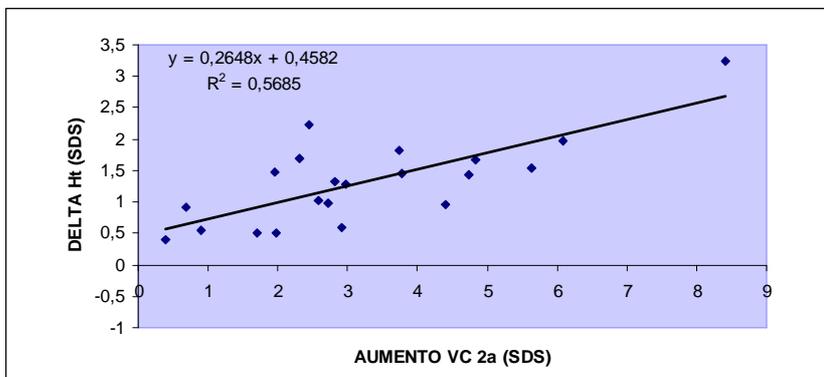


Gráfico 29. Regresión lineal DELTA Ht SDS- Aumento de VC 2 años (SDS).

### PC 2a (SDS)

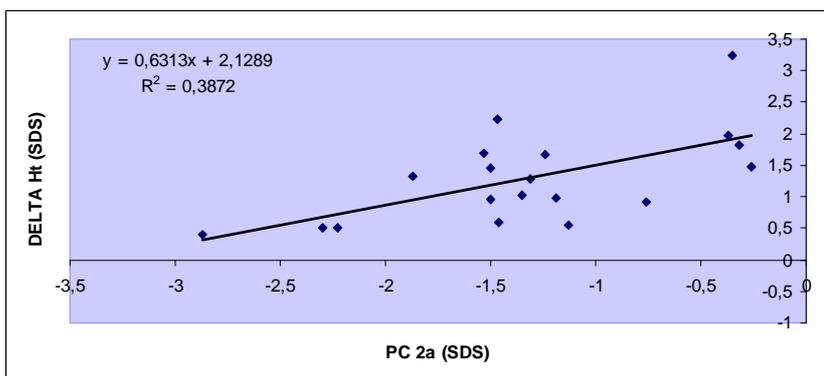


Gráfico 30. Regresión lineal DELTA Ht SDS- PC 2 años (SDS).

## VARIABLES DE RESPUESTA A CORTO PLAZO (12 MESES).

Se analizó la correlación entre la buena respuesta a corto plazo (con los 3 criterios basados en VC 12 meses) y la respuesta final al tratamiento, encontrando resultados estadísticamente significativos en los 3 casos ( $p < 0,05$ ). En resumen, entre el 19 y el 29% de la ganancia de talla final SDS es atribuible a la buena respuesta a corto plazo expresada con estos 3 criterios ( $R^2$  de 0,195, 0,268 y 0,293 para los criterios 1, 2 y 3, respectivamente).

## SEVERIDAD DEL DGH.

Se realizó Test de regresión lineal para evaluar si la severidad del DGH podría estar relacionada con DELTA HtSDS. Como resultado, no se encontró asociación estadísticamente significativa ni con la clasificación en DGH severo-no severo (límite en 5ng/ml) ni con DGH muy severo-no muy severo (límite en 3ng/ml), con  $p=0,379$  y  $p=0,291$ , respectivamente.

Se evaluó también si la “severidad” o “mayor severidad” está asociada a diferencias significativas en las principales variables al inicio y al año de tratamiento, sin obtener resultados significativos en ninguno de los casos, salvo en la correlación VC 1 año (SDS)-DGH muy severo ( $p 0,02$ ,  $R^2 0,185$ ).

VARIABLE DEPENDIENTE: DGH SEVERO-NO SEVERO	P
Edad 0 (años)	,800
Talla 0 (SDS)	,185
Dosis GH 0 (mg/Kg/día)	,654
Aumento talla 0-1a (SDS)	,193
VC 1ª (SDS)	,153
DELTA Ht (SDS)	,379

Tabla 23. Regresión lineal: variable dependiente DGH Severo-No severo (5ng/ml).

VARIABLE DEPENDIENTE: DGH MUY SEVERO- NO MUY SEVERO	P
Edad 0 (años)	,530
Talla 0 (SDS)	,230
Dosis GH 0 (mg/Kg/día)	,905
Aumento talla 0-1a (SDS)	,059
<b>VC 1ª (SDS)</b>	<b>,020 (<math>R^2</math> ,185)</b>
DELTA Ht (SDS)	,291

Tabla 24. Regresión lineal: variable dependiente DGH Muy severo-No muy severo (3ng/ml).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

**B). Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial como variable dependiente de respuesta.**

	P	R <sup>2</sup>	COEFICIENTE B
SEG	,927		
LRN SDS	,109		
IPRN (kg/m <sup>3</sup> )	,540		
T0 SDS- TmedparentSDS (SDS)	,073		
TmedParental SDS	,053		
Tgenetica SDS	,067		
Sexo (1,2)	,460		
Severidad DGH (1,2)	,264		
MayorSeveridad DGH (1,2)	,166		
Edad0 (años)	,457		
Peso0 SDS	,966		
Talla0 SDS	,564		
IMC0 SDS	,941		
<b>Vc1a-0 (cm/año)</b>	<b>,042</b>	<b>,145</b>	<b>-,213</b>
Vc1a-0 SDS	,541		
<b>Pc0 SDS</b>	<b>,030</b>	<b>,162</b>	<b>-,415</b>
EOretardada relativa 0 unidades (EO0-EC0)/EC0	,132		
IGF-1 previo tto (mcg/l)	,535		
IGFBP-3 previo tto (mg/l)	,912		
Valor GH máx test (ng/ml)	,930		
<b>4 meses</b>			
GananciaTalla4m SDS	,413		
Vc0-4m (cm/año)	,741		
Vc0-4m SDS	,395		
AumentoIGF-1 4m (mcg/l)	,477		
AumentoIGFBP-3 4m (MG/l)	,997		
<b>1 año</b>			
GananciaTalla 1a SDS	,683		
Vc 0-1 <sup>a</sup> (cm)	,852		
Vc 0-1a SDS	,891		
Pc 1a SDS	,523		
AumentoIGF1 1a (mcg/l)	,606		
AumentoIGFBP-3 1a (mg/l)	,859		
<b>2 años</b>			
GananciaTalla2a SDS	,802		
Vc2a (cm)	,844		
Vc2a SDS	,360		
Pc2a SDS	,101		
<b>3 años</b>			
BuenaResp1 (Vcx2)	,238		
BuenaResp2 (Vcmas2.5cm)	,592		
BuenaResp3 (Vcmas1.5SDS)	,900		

**C). Ganancia de talla SDS respecto a la talla genética como variable dependiente de respuesta.**

	P	R <sup>2</sup>	COEFICIENTE B
SEG	,254		
LRN SDS	,566		
IPRN (kg/m <sup>3</sup> )	,613		
<b>T0 SDS- TmedparentSDS (SDS)</b>	<b>,001</b>	<b>,322</b>	<b>,363</b>
<b>TmedParental SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,387</b>	<b>-,383</b>
<b>Tgenetica SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,500</b>	<b>-,557</b>
Sexo (1,2)	,133		
Severidad DGH (1,2)	,448		
MayorSeveridad DGH (1,2)	,955		
Edad0 (años)	,129		
Peso0 SDS	,186		
Talla0 SDS	,256		
IMC0 SDS	,531		
<b>Vc1a-0 (cm/año)</b>	<b>,035</b>	<b>,150</b>	<b>-,259</b>
Vc1a-0 SDS	,491		
Pc0 SDS	,759		
EOretardada relativa 0 Unidades (EO0-EC0)/EC0	,141		
IGF-1 previo tto (ng/ml)	,490		
IGFBP-3 previo tto (mcg/ml)	,761		
Valor GH máx test (ng/ml)	,220		
<b>GananciaTalla4m SDS</b>	<b>,462</b>		
Vc0-4m (cm/año)	,525		
Vc0-4m SDS	,657		
AumentoIGF-1 4m (ng/ml)	,083		
AumentoIGFBP-3 4m (mcg/ml)	,649		
<b>GananciaTalla 1a SDS</b>	<b>,370</b>		
Vc 0-1 <sup>a</sup> (cm)	,829		
Vc 0-1a SDS	,696		
Pc 1a SDS	,876		
AumentoIGF1 1a (ng/ml)	,245		
<b>AumentoIGFBP-3 1a (mcg/ml)</b>	<b>,039</b>	<b>,160</b>	<b>-,395</b>
<b>GananciaTalla2a SDS</b>	<b>,935</b>		
Vc2a (cm)	,306		
Vc2a SDS	,206		
Pc2a SDS	,648		
BuenaResp1 (Vcx2)	,240		
BuenaResp2 (Vcmas2,5cm)	,443		
BuenaResp3 (Vcmas1.5SDS)	,125		

**D). Ganancia de talla SDS respecto a la talla media parental como variable dependiente de respuesta.**

	P	R <sup>2</sup>	COEFICIENTE B
SEG	,452		
LRN SDS	,253		
IPRN (kg/m <sup>3</sup> )	,428		
<b>T0 SDS- TmedparentSDS (SDS)</b>	<b>,000</b>	<b>,642</b>	<b>,650</b>
<b>TmedParental SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,693</b>	<b>-,651</b>
<b>Tgenetica SDS</b>	<b>,000</b>	<b>,570</b>	<b>-,755</b>
<b>Sexo (1,2)</b>	<b>,002</b>	<b>,291</b>	<b>1,470</b>
Severidad DGH (1,2)	,514		
MayorSeveridad DGH (1,2)	,486		
Edad0 (años)	,069		
Peso0 SDS	,170		
Talla0 SDS	,365		
IMC0 SDS	,668		
<b>Vc1a-0 (cm/año)</b>	<b>,034</b>	<b>,150</b>	<b>-,330</b>
Vc1a-0 SDS	,092		
Pc0 SDS	,882		
EOretardada relativa 0 unidades (EO0-EC0)/EC0	,189		
IGF-1 previo tto (ng/ml)	,970		
IGFBP-3 previo tto (mcg/ml)	,980		
Valor GH máx test (ng/ml)	,655		
<b>GananciaTalla4m SDS</b>	<b>,587</b>		
Vc0-4m (cm/año)	,420		
Vc0-4m SDS	,478		
AumentoIGF-1 4m (ng/ml)	,123		
AumentoIGFBP-3 4m (mcg/ml)	,994		
<b>GananciaTalla 1ª SDS</b>	<b>,653</b>		
Vc 0-1ª (cm)	,666		
Vc 0-1a SDS	,290		
Pc 1a SDS	,465		
AumentoIGF1 1ª (ng/ml)	,291		
AumentoIGFBP-3 1a (mcg/ml)	,138		
<b>GananciaTalla2a SDS</b>	<b>,636</b>		
Vc2a (cm)	,170		
<b>Vc2a SDS</b>	<b>,041</b>	<b>,202</b>	<b>-,248</b>
Pc2a SDS	,391		
<b>BuenaResp1 (Vcx2)</b>	<b>,097</b>		
BuenaResp2 (Vcmas2,5cm)	,554		
BuenaResp3 (Vcmas1.5SDS)	,214		

## **Análisis de variables dependientes de respuesta al tratamiento 2, 3 y 4 (tablas B, C, D).**

Se realizó de igual manera un análisis de correlación de Pearson o spearman (según la variable cumpliera o no la distribución normal) y Test de regresión lineal utilizando como variables dependientes de respuesta la ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial (variable 2), la ganancia de talla SDS respecto a la talla genética (variable 3) y la ganancia de talla SDS respecto a la talla media parental (variable 4).

Como hallazgos más relevantes, se debe destacar que en las 3 variables respuesta se encontró correlación significativa e inversa con la velocidad de crecimiento previa (cm/año), con p de 0.42, 0.35 y 0.34 y  $R^2$  de 0.145, 0.150 y 0.150, respectivamente. También se encontró correlación inversa en el caso de las variables 3 y 4 con los parámetros relativos al potencial genético (talla media parental y genética).

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# Discusión

## **Evolución longitudinal de parámetros antropométricos.**

En lo referente a la evolución longitudinal de los principales parámetros antropométricos, se puede observar que los mayores cambios, con diferencia, se producen en el primer año de tratamiento, sobre todo, en los primeros 4 meses. Así, la ganancia de talla, VC y PC son máximos a los 4-12 meses para, progresivamente ir descendiendo en los siguientes años, manteniéndose siempre muy por encima del nivel previo al tratamiento. Lo mismo ocurre con el nivel de IGF-1, que en los primeros 12 meses llega a duplicar los valores iniciales, para después permanecer estable.

## **Respuesta al tratamiento a corto y largo plazo.**

En cuanto al análisis de la respuesta a corto plazo (12 meses) de la muestra, tomando como referencia cualquiera de los tres criterios de buena respuesta citados, los resultados son favorables ya que, como mínimo, se observa que casi la mitad (un 46,7%) de los pacientes son clasificados como “buenos respondedores”. Son cifras algo menores que las del estudio de Schönau y cols. en el que el 62% de la muestra de prepuberales con DGH duplica la VC a los 12 meses<sup>13</sup>. Si se consideran el segundo y tercer criterio, la tasa de buena respuesta al tratamiento asciende hasta el 73,3% y 83,3% de los pacientes.

Por otra parte, en lo referente a la respuesta final al tratamiento con GH, los ensayos clínicos propugnan ganancias en talla final de 8 a 11 cm, quedando los pacientes en su mayoría dentro del rango normal<sup>9</sup>. En nuestra muestra, se produjo una ganancia media de talla final con respecto a la inicial de 21,81cm, con un máximo de hasta 52,8cm (que coincide con un paciente que llevó tratamiento durante 8 años). La ganancia de talla en SDS (Delta Ht SDS) fue de 1,14SDS, con un máximo de hasta 3,25 SDS. Además, los pacientes ganaron una media de 2cm (hasta 9,83cm) respecto a su pronóstico de crecimiento previo al tratamiento. La media de los pacientes no alcanzó su talla genética ni talla media parental, quedando sin embargo en un rango medio muy cercano (-0,22SDS y -0,07SDS, respectivamente).

## **Análisis de cambios en parámetros pre-post tratamiento.**

Como primer paso en la estadística analítica, el objetivo del estudio fue demostrar que el inicio de tratamiento con GH supuso un cambio estadísticamente significativo en los parámetros antropométricos y analíticos de la muestra (a los 12 meses). Como resultado, se obtuvieron diferencias significativas pre-post tratamiento en todos los parámetros comparados ( $p=0,000$  en todos los casos), incluidos los analíticos (IGF-1 e IGFBP-3).

## **Análisis de factores predictores a de respuesta final.**

En segundo lugar, el análisis realizado muestra que, con diferencia, la mejor variable de respuesta final es la ganancia de talla adulta respecto a la inicial en SDS, es decir, DELTA HtSDS, ya utilizada previamente en otros ensayos<sup>25</sup>. Por ello, es con esta variable con la que se realizó un estudio de correlaciones más exhaustivo, en busca de predictores de respuesta.

No se ha encontrado correlación significativa de la respuesta final con los datos al nacimiento (edad gestacional, peso, longitud, IP), sexo, parámetros relacionados con la pubertad ni edad cronológica de inicio al tratamiento. Tampoco se ha visto asociación con la dosis media de GH empleada ni con la duración media del tratamiento pese a que se ha documentado en algunos estudios previos<sup>2</sup>.

En el estudio de Hoos y cols. publicado en 2003 se establece una correlación entre los cambios en la composición corporal (expresados como aumento del cociente agua total corporal/peso) y la buena respuesta al año de tratamiento<sup>26</sup>. En el análisis de esta muestra, no se encontraron correlaciones de ningún tipo con el peso (Kg, SDS) ni el IMC (SDS) en los distintos momentos del periodo de observación.

Por otra parte, tampoco se halló asociación significativa entre la respuesta final (DELTA HtSDS) y los parámetros analíticos IGF-1 e IGF-BP3, aunque quizás pueda deberse a la no disponibilidad de estos valores expresados en SDS para edad y sexo. Los resultados en los estudios llevados a cabo son contradictorios ya que, por ejemplo, García y cols<sup>4</sup> o Wetterau y

cols.<sup>27</sup> defienden que, en el tratamiento con GH, se deben monitorizar IGF1 e IGFBP-3 para garantizar la seguridad y cumplimiento pero no se correlacionan bien con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, Schönau y cols.<sup>13</sup> sí encontraron una correlación inversa entre los valores de IGF-1 e IGF-BP-3 iniciales y la respuesta final. Incluso Cohen y cols.<sup>28</sup> defienden que la dosificación de GH en función de los niveles de IGF-I de manera individualizada se asocia con mejor respuesta clínica, mostrando una fuerte correlación entre la respuesta y los niveles de IGF-1 con  $p < 0,001$  y  $R^2$  de 0,5.

En cuanto a las correlaciones encontradas con DELTA Ht SDS, coinciden con la mayor parte de los estudios revisados. Se halló una correlación positiva con los datos de potencial genético, es decir, a mayor talla genética y a mayor diferencia entre la talla inicial del paciente y su talla media parental, mejor es la respuesta al tratamiento que se puede esperar<sup>13</sup>. Además, el estudio muestra que el mayor retardo de edad ósea inicial con respecto a la cronológica conlleva una mejor respuesta lo que coincide con Schonau y cols., que defienden que si la osificación está marcadamente retrasada, es esperable un mayor crecimiento recuperador *catch-up*<sup>13, 25, 29</sup>. La edad ósea parece íntimamente relacionada con la respuesta y esto tiene su lógica si pensamos que el principal efecto adverso de la GH es la aceleración excesiva de EO que supondría un adelanto en el cierre epifisario y explicaría porque algunos pacientes que responden bien acelerando su VC, no obtienen el mismo beneficio en la talla final<sup>9</sup>.

Respecto a la antropometría inicial y a los 4 meses, primer y segundo año de tratamiento, en todos los casos se encontró correlación con la respuesta final. En el punto inicial, talla y velocidad de crecimiento se relacionan de forma inversa con la respuesta, de manera que, a menor talla inicial y peor velocidad de crecimiento previa, más favorable será la respuesta esperada. A lo largo de la evolución, mayores aumentos de talla o VC y mejores pronósticos se asocian a mejor respuesta final, como parece lógico pensar. En concreto, la VC a los 12 meses ha demostrado ser, con mucho, el mejor predictor de respuesta a largo plazo<sup>9</sup>. Así lo defienden también Ranke y cols., que incluso encuentran mayor correlación con la VC del primer año y Delta HtSDS que con la del segundo año<sup>25</sup>. En nuestro caso, son correlaciones

muy similares, algo mayores las de la ganancia de VC del segundo año sobre el primero ( $R^2$  0,569 frente a 0,502, respectivamente).

Continuando con el análisis de las correlaciones halladas, además se valoró si los 3 criterios de buena respuesta a corto plazo (12 meses) citados en el estudio están también relacionados con una buena respuesta final y pueden utilizarse como predictores durante el tratamiento. En resumen, entre el 19 y el 29% de la ganancia de talla final SDS es atribuible a la buena respuesta a corto plazo expresada con estos 3 criterios ( $R^2$  de 0,195, 0,268 y 0,293 para los criterios 1, 2 y 3, respectivamente).

Por otra parte, se planteó la búsqueda de correlación con los valores máximos de GH obtenidos en los tests de estimulación al diagnóstico y, en la misma línea, si existían diferencias significativas según la severidad del DGH en cuanto a características antropométricas y respuesta final. El resultado fue que los niveles de GH no se correlacionaron con la respuesta y que no hubo diferencias significativas en la respuesta final ni en el resto de parámetros comparados con la severidad del déficit. La única excepción fue que el DGH muy severo se correlacionó débilmente ( $p$  0,02,  $R^2$  0,185) con una mayor VC al año de tratamiento.

Pese a las pocas correlaciones halladas, es interesante observar que existen diferencias entre ambos grupos, aunque no sean significativas, con mejores resultados a mayor severidad. Los pacientes con DGH severo, partiendo de tallas y velocidades de crecimiento menores, tratados con dosis de GH similares a los no severos, presentan mayores velocidades de crecimiento SDS al año de tratamiento (con diferencia de 1,29 SDS) y una mayor ganancia de talla final SDS (diferencia de 0,26 SDS). En el grupo DGH muy severo también hay una mayor ganancia de talla DELTA HtSDS respecto a los DGH no muy severos, con una diferencia de 0,34 SDS, también estadísticamente no significativa.

Los hallazgos en cuanto a la importancia de la severidad en la respuesta también son contradictorios. Ranke y cols., por ejemplo, defienden que el DGH severo tiene mejor respuesta (en VC 12m y Delta Ht SDS final) que el no severo, fijando el límite en  $5\text{ng/ml}^{25}$ . Schonau y cols. hallaron una correlación fuertemente negativa entre el valor de GH máximo previo y la respuesta, de

modo que a mayor severidad, mejor respuesta<sup>13</sup>. Por el contrario, otros autores no encuentran correlación entre los niveles máximos de GH y la respuesta<sup>26</sup>.

Para concluir, también se llevó a cabo la búsqueda de correlaciones, empleando como variables dependientes de respuesta las variables 2, 3 y 4, citadas con anterioridad en el estudio. Como resultado, la única correlación relevante hallada es la existente con la VC inicial de forma inversa, de modo que a menor VC previa al tratamiento, mejor es la respuesta final. En resumen, el análisis reflejó que las variables dependientes 2, 3 y 4 presentan muchas menos correlaciones con los parámetros valorados que la variable 1 (DELTA HtSDS) y parecen ser, por lo tanto, menos útiles para la búsqueda de predictores de buena respuesta al tratamiento.

### **Limitaciones.**

En primer lugar, cabe destacar que el estudio se realizó con una muestra de pacientes pequeña (n=30) y bastante homogénea. Esto evitó en gran medida los factores de confusión pero no reflejó, en muchos casos, la realidad de los pacientes con DGH sometidos a tratamiento con GH, ya que pueden añadir otras condiciones como antecedente CIR, comorbilidad, pubertad adelantada o precoz, otros tratamientos, déficits hormonales múltiples o secundarios, etc.

En segundo lugar, no se dividió la muestra en pacientes prepuberales y puberales al inicio del tratamiento, por lo que los cambios que la pubertad produce por sí misma en los patrones de crecimiento tampoco han sido considerados. Además, no se utilizó SDS por sexo/edad en los valores analíticos (IGF-1, IGF-BP-3), lo que puede haber condicionado la ausencia de correlaciones significativas de los mismos.

## **Perspectivas futuras. Continuación del estudio.**

Como perspectivas de continuación del estudio, se pretende trabajar con una muestra más heterogénea, con subgrupos para valorar las diferencias entre sí (patología asociada, otros tipos de DGH, etc) y con uso de SDS para los parámetros analíticos IGF-1 e IGFBP-3. Además, se deben añadir futuros predictores, como marcadores de metabolismo óseo, relacionados con la composición corporal, genéticos o de calidad de vida. Como último paso, se llevarán a cabo modelos predictores de respuesta mediante regresión multilínea y se aplicarán a otras poblaciones.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# Conclusiones

1. El estudio realizado en la muestra de niños con DGHI sometidos a tratamiento con rhGH refleja que existen diferencias estadísticamente significativas en los principales parámetros antropométricos y analíticos determinados de forma previa y a los 12 meses de tratamiento.
2. El estudio realizado en la muestra de niños con DGHI sometidos a tratamiento con rhGH refleja que experimentaron una buena respuesta al tratamiento, tanto a corto como a largo plazo, medida en términos de ganancia de velocidad de crecimiento a los 12 meses y ganancia de talla adulta respecto a la inicial (SDS), respectivamente.
3. Tras el estudio analítico realizado en la muestra, no se halló correlación estadísticamente significativa entre la respuesta final al tratamiento (en términos de ganancia de talla adulta respecto a la inicial en SDS) y las características al nacimiento, sexo, parámetros relacionados con la pubertad, dosis media de GH empleada ni duración del tratamiento.
4. Tras el estudio analítico realizado en la muestra, no se halló correlación estadísticamente significativa entre la respuesta final al tratamiento y los parámetros analíticos valorados (niveles de GH previos, determinaciones seriadas de IGF-1 e IGFBP-3).
5. El estudio analítico realizado mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la respuesta final al tratamiento y las variables de potencial genético (talla genética y talla media parental) y el retraso en la edad ósea en el punto inicial de tratamiento. Estas variables podrían servir como predictoras de respuesta al tratamiento a largo plazo.

6. El estudio analítico realizado mostró una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta final al tratamiento y las variables antropométricas de los pacientes (talla, velocidad de crecimiento y pronóstico de crecimiento). La correlación fue negativa con las variables determinadas en el momento previo al tratamiento y positiva con las ganancias obtenidas en los primeros 4 meses, primer y segundo año de tratamiento. Estas variables podrían servir como predictoras de respuesta al tratamiento a largo plazo.
7. En la muestra analizada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grados de severidad del DGH, ni en las características basales de los pacientes ni en la respuesta final al tratamiento.
8. El estudio realizado en la muestra de niños con DGHI refleja la importancia que tiene el control clínico periódico durante el tratamiento con rhGH, ya que los parámetros auxológicos durante los dos primeros años de terapia demostraron ser los mejores predictores de respuesta final.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

# Bibliografía

1. Pozo Román J. Hipocrecimientos. *Pediatr Integral* 2007;XI(6):487-504.
2. Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*.2011;1:236-54.
3. Pozo Roman J. Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento. *Bol Pediatr* 1991; 32: 239 – 253.
4. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010:55-64.
5. Pombo M, Castro-Feijoo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Suppl).
6. Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WW-J, Veldhorst MAB, Brummer R-J M, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:679-694.
7. Labarta J.I, De Arriba A, Perales J.I, Congost S, Mayayo E, Ferrández-Longás A. Estudio de la secreción de hormona del crecimiento: test de estimulación y niveles de IGF-1 e IGFBP-3. Exploraciones funcionales y diagnóstico por la imagen en endocrinología pediátrica. 17º Curso de Formación de Postgrado SEEP.Barcelona:J&C Ediciones Médicas;2011.p.1-14.
8. Argente J.Exploración hipotálamo-hipofisaria: Secreción de GH y prolactina. Publicación Congreso SEEP,1995. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=/publicaciones/1995/Cap01.pdf>
9. Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1337-42.
10. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*.1993;76:574-9.
11. Ranke MB. New paradigms for growth hormone treatment in the 21st century: prediction models. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1365-69.

12. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1174-83.
13. Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Brämwig J, Blum WF; German Lilly Growth Response Study Group. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):13-20.
14. López Siguero J.P, Jiménez del Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría. *JANO* 2008;1704:40-41.
15. Ranke B, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K et al. Derivation and Validation of a Mathematical Model for Predicting the Response to Exogenous Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Prepubertal Children with Idiopathic GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999; 84(4):1174-1183.
16. Rojas Gabulli, M.I. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. *Paediátrica*, Vol. 3, Nº 1, 2000.
17. Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Brämwig J, Blum WF; German Lilly Growth Response Study Group. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):13-20.
18. Muñoz M.T. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2007;11(6):505-514.
19. Carrascosa A, Delgado P, Ferrández-Longás A, García-Dihinx J, Hernández-Rodríguez M, Romo A, Sobradillo B. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. Madrid:Ed.Ergon,2004.

20. Ferrández A, editor. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de los niños aragoneses (de 4 a 8 años) controlados desde el nacimiento (gráficas de 0 a 8 años). Barcelona: DGA y A; 1991. p. 11-20.
21. Ferrández A, editor. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses, controlados desde el nacimiento. Barcelona: DGA y A; 1988. p. 58-60.
22. Cortés Blanco A, Labarta Aizpún J.I, Ferrández A, Mayayo E. Valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr.* 51 (2) 1999.
23. Wetterau L, Cohen P. New paradigms for GH therapy in children. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 3:S31-6.
24. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Kriström B, Tapanainen P, Aberg V. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45.
25. Ranke MB, Lindberg A and on behalf of the KIGS International Board. Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-1237.
26. Marije B. Hoos, Klaas R. Westerterp and Willem-Jan M. Gerver. Short-Term Effects of Growth Hormone on Body Composition as a Predictor of Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* June 1, 2003 vol. 88 no. 6 2569-2572.
27. Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *JPediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1371-6.
28. Cohen P, Alan D. Rogol, Howard C, Bright G, Kappelgaard A.M, Rosenfeld R and on behalf of the American Norditropin Study Group. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *JCEM* 2007; 92(7):2480-2486.

Déficit de hormona de crecimiento idiopático (DGHI). Evaluación de los factores predictores de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

29. Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, di Pascuale G, et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:S55-9.
30. Audí Parera L, Granada Ybern M.L. Utilidad clínica de la determinaciones de IGF-1 e IGF-BP3. *An Pediatr* 2004;60(Supl 2):1-8.
31. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2007; 10:351-7.
32. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 2009;19:1–11.
33. Ranke MB. Prediction of response to GH: does it help to individualize therapy? *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 1999;6:93-9.
34. Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Validation and calibration of the Kabi Pharmacia International Growth Study prediction model for children with idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1223-27.
35. Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:925-31.