

Déficit de hormona del crecimiento: respuesta al tratamiento en función del resultado de los test de estímulo

M. J. Sánchez Malo⁽¹⁾, J. Hidalgo Sanz⁽²⁾, S. M. Barbed Ferrández⁽³⁾, M. Ferrer Lozano⁽⁴⁾, J. I. Labarta Aizpún⁽⁴⁾, A. de Arriba Muñoz⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría del Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽³⁾ Centro de Salud Ejea de los Caballeros, Zaragoza. ⁽⁴⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2021; 51: 61-70]

RESUMEN

Antecedentes: La talla baja es el principal motivo de consulta en endocrinología pediátrica, precisando en ocasiones tratamiento con hormona del crecimiento. **Material y métodos:** Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en 139 pacientes tratados por déficit de hormona del crecimiento idiopático hasta talla adulta. Se define déficit de hormona del crecimiento idiopático severo si el pico máximo en los test de estímulo es <3 ng/ml, y parcial si se encuentra entre 3 y 10 ng/ml. Variables de respuesta final: talla adulta, talla adulta respecto a talla genética, talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial y talla adulta respecto a talla al inicio del tratamiento. **Resultados:** Se alcanzó una talla adulta que supera en DE a la talla al inicio del tratamiento con respecto a su población de referencia ($TA = -1,28 \pm 0,6$ DE y $TI = -2,5 \pm 0,4$ DE). El tratamiento produce una ganancia de talla adulta con respecto a la talla genética de $0,06 \pm 0,7$ DE, y de talla adulta con respecto al pronóstico de crecimiento inicial de $0,9 \pm 0,6$ DE. Los pacientes con déficit severo presentaron una mejor respuesta final ($p = 0,04$). **Conclusiones:** El tratamiento con hormona del crecimiento permite alcanzar la talla genética. Un déficit severo de hormona del crecimiento es un factor determinante para conseguir una buena respuesta final.

PALABRAS CLAVE

Hormona crecimiento, déficit de hormona de crecimiento, talla, pubertad.

Growth hormone deficiency: treatment response according to the response of stimulation tests

ABSTRACT

Background: Short stature is the most frequent reason for pediatric endocrinology consultations and sometimes requires treatment with growth hormone. **Objectives:** The efficacy of growth hormone treatment in adulthood in growth hormone deficiency was studied, and whether there is a difference in response to treatment according to the type of deficit, depending on whether it is severe or partial. **Material and methods:** Longitudinal, retrospective and observational study in 139 patients treated for idiopathic growth hormone deficiency up to adult height. Severe idiopathic growth hormone deficiency is defined if the maximum peak in the stimulus tests is <3 ng / ml, and partial if it is between 3-10 ng / ml. **Final response variables:** adult height, adult height with respect to target height, adult height with respect to initial growth prediction and adult height with respect to initial height at the start of treatment. **Results:** An adult height was reached that exceeded the height at the start of treatment

Correspondencia: María José Sánchez Malo

Servicio de Pediatría, Hospital Reina Sofía, Carretera de Tarazona, km 3, 31500 Tudela, Navarra, España

Teléfonos: 610880088 / 848434000 / 848434116

Fax: 848434000

mjsanchezmalo@gmail.com

Recibido: diciembre de 2020. Aceptado: enero de 2021

by SD with respect to its reference population ($TA = -1.28 \pm 0.6$ SD and $TI = -2.5 \pm 0.4$ SD). The treatment produces a gain of adult height with respect to genetic height of 0.06 ± 0.7 SD, and of adult height with respect to the initial growth prognosis of 0.9 ± 0.6 SD. Patients with severe deficits presented a better final response ($p = 0.04$). Conclusions: Growth hormone treatment achieves a height in the genetic target. A severe deficit is a determining factor to achieve a good long-term response.

KEYWORDS

Growth hormone, growth hormone deficiency, height, puberty.

INTRODUCCIÓN

La talla baja es el motivo más frecuente por el que se acude a las consultas de endocrinología pediátrica⁽¹⁾. Se considera talla baja aquella con una desviación estándar (DE) menor de -2 unidades con respecto a la media de la población de referencia para igual edad y sexo⁽²⁾. Según esta definición, la talla baja afecta a un 2,3% de la población y a menudo es causa de un estrés importante en el niño que se encuentra en fase de crecimiento y en su familia⁽³⁾. La probabilidad de que una talla baja sea patológica depende, entre otras cosas, de la severidad de la misma. Se calcula que solo 1 de cada 10 pacientes con una talla de entre -2 y -3 DE presenta causas orgánicas, mientras que en aproximadamente el 58% de los pacientes con talla menor a -3 DE se encuentra una causa orgánica⁽¹⁾.

El déficit de hormona del crecimiento (DGH) supone una causa importante de talla baja en la infancia⁽⁴⁾. La etiología del DGH en niños varía desde una ausencia completa de hormona del crecimiento (GH), lo que lleva a un retraso severo del crecimiento, a una deficiencia parcial, lo que provoca una talla baja⁽⁵⁾. Su diagnóstico se basa en la sintomatología, criterios auxológicos y estudios endocrinológicos⁽⁴⁾. Aunque no existe un método diagnóstico *gold standard*, las pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento se consideran clave para la evaluación de la secreción de GH. Sin embargo, deben interpretarse con cautela, debido a que el límite óptimo de concentración pico de GH utilizado en las pruebas de provocación para distinguir a los niños con DGH de los niños sin este trastorno tiene una evidencia limitada y es variable entre centros⁽³⁾. Aunque el uso de estos test ha sido objeto de debate durante mucho tiempo, siguen siendo instrumentos esenciales en el diagnóstico de DGH, ya que no hay alternativas mejores disponibles⁽⁵⁾.

Está ampliamente demostrada la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces del DGH debido a su influencia en el adecuado desarrollo neurológico, metabólico y auxológico⁽⁴⁾.

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) está disponible como terapia sustitutiva desde 1985, reemplazando al uso de la GH derivada de la hipófisis humana debido al riesgo de contaminación con el prion Jakob Creutzfeldt. El objetivo principal del tratamiento con rhGH en estos pacientes es normalizar la talla durante la infancia y la adolescencia y alcanzar una talla adulta (TA) dentro del rango normal y acorde con su talla genética (TG), minimizando los riesgos del tratamiento y empleando el menor coste posible⁽⁶⁾. La rhGH, al igual que otros tratamientos, supone un gasto importante para el sistema sanitario, que ha disminuido en los últimos años. Aun así, sería beneficioso definir factores predictores de respuesta para optimizar la eficacia del tratamiento. Este hecho justifica la necesidad de estudios a largo plazo con rhGH, a fin de proveer a los clínicos de la información necesaria para elegir qué pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento sin riesgos a largo plazo⁽⁷⁾.

Diferentes ensayos clínicos demuestran la eficacia del tratamiento con rhGH para que estos niños consigan un crecimiento recuperador⁽²⁾. Algunos estudios han señalado que los pacientes con un déficit grave de GH basado en la respuesta a los test de estímulo presentan una mejor reacción al tratamiento que los pacientes con déficit moderado⁽⁸⁾. No obstante, existe una importante variabilidad en la respuesta a dicha terapia de manera que no todos los pacientes obtienen el mismo grado de beneficio.

Por tanto, tomando como hipótesis que la variabilidad de respuesta puede ser debida en parte a la gravedad del DGH, y que probablemente engloba a otras entidades, nos planteamos como objetivo del estudio valorar la eficacia del tratamiento en la TA en el DGH y analizar si existe diferencia en la respuesta al tratamiento en función del tipo de DGH, según sea severo o parcial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población objeto de estudio

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional con pacientes controlados en consultas de Endo-

crinología Infantil de un hospital terciario, nacidos entre 1989 y 2004, y que habían sido tratados por DGH idiopático. Se diagnostica DGH idiopático severo si el pico de GH máxima en los test de estímulo es menor a 3 ng/ml, y DGH parcial si se encuentra entre 3 y 10 ng/ml.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes con talla menor de -2 DE para la edad y sexo al diagnóstico de DGH, con GH <10 ng/ml en dos test de estímulo, que recibieron tratamiento con GH a dosis sustitutivas durante al menos un año y que alcanzaron la casi-TA. Se considera casi-TA cuando el ritmo de crecimiento es $<0,5$ cm/año y la edad ósea es de 15 años en mujeres o de 17 años en varones. Se ha utilizado este concepto en el estudio cuando se hace referencia a la TA, ya que los pacientes fueron dados de alta antes de alcanzar la TA final. Los criterios de exclusión del estudio fueron: DGH de etiología orgánica, pacientes con patología adicional que pudiera condicionar el crecimiento y pronóstico de talla (cáncer, cardiopatías congénitas, parálisis cerebral infantil, síndromes o cromosomopatías), pacientes que hubieran recibido tratamiento concomitante con análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), pacientes diagnosticados de DGH con un único test de estímulo, o pacientes que tratados con rhGH de manera discontinua. Se excluyeron del estudio un total de 97 pacientes ($n = 97$), siendo el grupo final de estudio de 139 pacientes ($n = 139$). No se excluyó ningún paciente por mala respuesta o efectos adversos al tratamiento (figura 1).

Recolección de datos para su estudio

Las variables estudiadas fueron: 1) antecedentes genéticos: talla materna, talla paterna y TG; 2) antecedentes perinatales: tipo de gestación, edad gestacional al nacimiento, tipo de parto, patología perinatal asociada y antropometría neonatal; 3) pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento: test de estímulo con ejercicio físico, test de estímulo con propranolol, test de estímulo con clonidina y test de estímulo por hipoglucemia inducida por insulina (ITT); 4) antropometría durante el seguimiento: peso, talla, índice de masa corporal (IMC); 5) variables durante el seguimiento: velocidad de crecimiento (VC), edad ósea, pronóstico de crecimiento (PC) y TA; 6) resultados analíticos: estudio del eje GH-IGF (pico máximo de GH tras test de estímulo), IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo I), IGF-BP3 (proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina); 7) tratamiento: dosis de rhGH ($\mu\text{g/kg/día}$).

Las variables talla, peso e IMC fueron calculadas y expresadas en valor absoluto y en DE según los Estudios

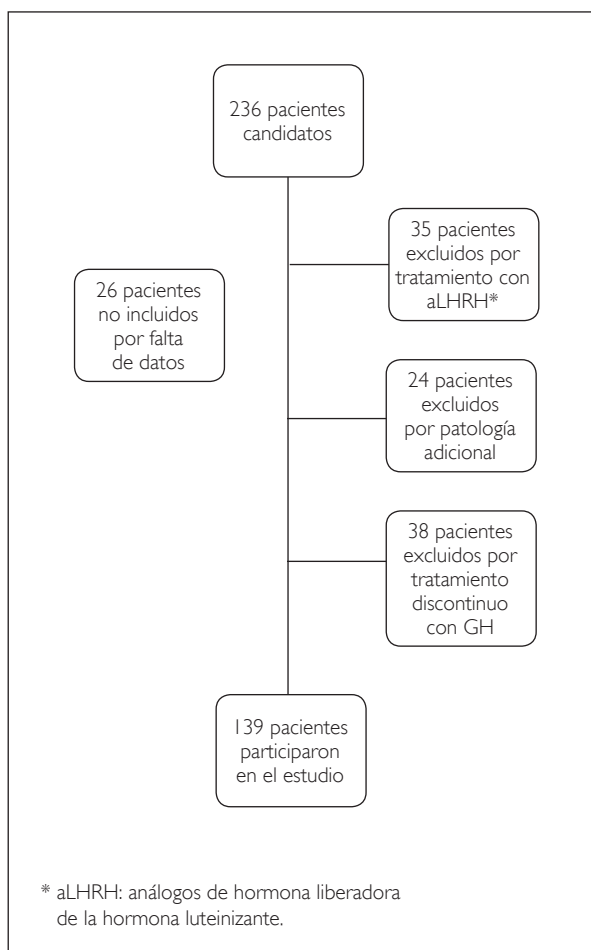


Figura 1. Distribución de los pacientes.

Españoles de Crecimiento 2010⁽⁹⁾. La variable VC fue expresada en valor absoluto y en DE según los Estudios Españoles de Crecimiento 2010⁽¹⁰⁾. Para el cálculo de la edad ósea se utilizó el atlas radiográfico de maduración ósea de Greulich y Pyle⁽¹¹⁾ y se estableció el pronóstico de TA basado en la talla y la edad ósea, por el método de Bayley-Pinneau⁽¹²⁾. Todas las variables estudiadas fueron evaluadas un año antes, al inicio del tratamiento con rhGH y anualmente hasta alcanzar la casi-TA.

Como criterios de respuesta final al tratamiento se consideraron:

- TA (DE).
- TA con respecto a la TG (DE).
- TA con respecto al PC inicial (DE).
- TA con respecto a la talla al inicio del tratamiento (TI) (DE).

Se analizó la eficacia del tratamiento con rhGH en la TA en el DGH y se estudió si existe diferencia en la respuesta a la terapia en función del tipo de DGH, según sea severo o parcial.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio de normalidad previo al análisis estadístico y posteriormente otro estudio de comparación de medias y correlaciones. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, la desviación típica y la mediana. Las variables categóricas se describieron como frecuencia y porcentajes. Para estudiar la relación entre variables categóricas, se utilizó la prueba de chi cuadrado y el estadístico exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación ($Fe \geq 5$). Para estudiar la relación entre variables cuantitativas, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson. Para analizar la relación entre variables cuantitativas y categóricas, se utilizó la t de Student (T-Test). El estudio estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS v.15, y se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

RESULTADOS

La muestra se compone de 139 pacientes (96 mujeres y 43 varones). La edad media al inicio de tratamiento fue de $11,1 \pm 2,5$ años, con una duración del mismo de $4,2 \pm 2$ años, una dosis media de inicio de $26,14 \pm 2$ $\mu\text{g/kg/día}$, y una edad media al final del tratamiento de $15,3 \pm 1,2$ años. La TG fue de $-1,3 \pm 0,7$ DE, la TI fue de $-2,5 \pm 0,4$ DE y el PC inicial fue de $-2,19 \pm 0,6$ DE, es decir, $150,35 \pm 3,40$ cm en mujeres y $164,9 \pm 2,87$ cm en varones.

El peso medio al nacimiento fue de $2.974,53 \pm 515,9$ g. La talla paterna media fue de $168,97 \pm 6,05$ cm y la talla materna media de $155,83 \pm 6,32$ cm. El resto de datos antropométricos en el momento del nacimiento, tallas de los padres y TG, tanto en centímetros como en desviación estándar se muestra en la tabla I. La TI fue de $-2,65$ DE en varones y de $-2,44$ DE en mujeres, a una EC de $11,36$ años

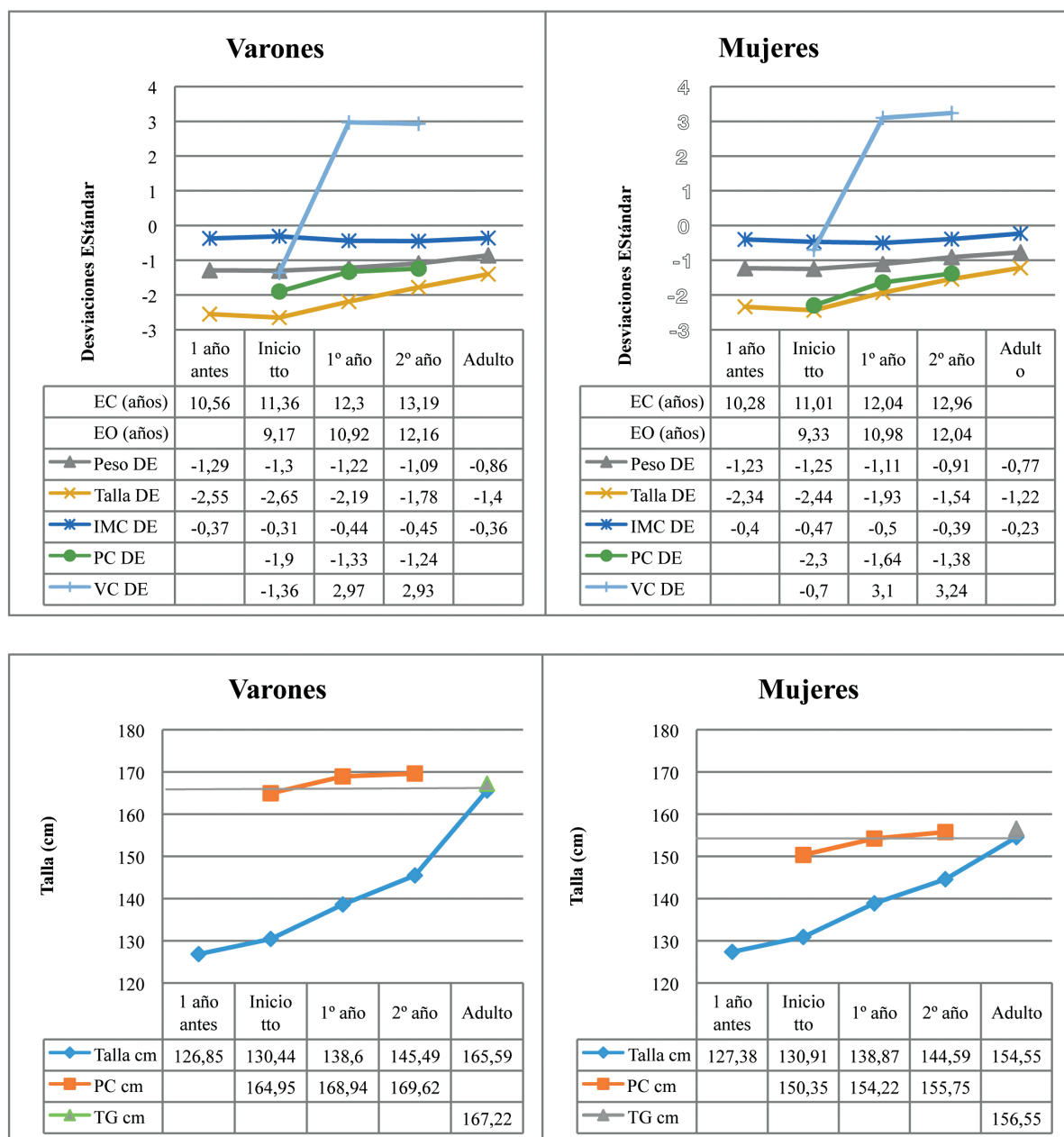
Tabla I. Datos del nacimiento, tallas de los padres y talla genética, expresados en valor absoluto y en desviaciones estándar.

			Media	Desviación típica
Peso RN		gramos	2.974,53	515,91
		DE	−0,63	1,08
Longitud RN		cm	48,45	1,83
		DE	−0,70	1,01
IMC RN		kg/m²	12,75	1,44
		DE	−0,25	1,23
Talla paterna		cm	168,97	6,05
		DE	−1,32	0,95
Talla materna		cm	155,83	6,32
		DE	−1,36	1,01
Talla genética	Varones	cm	167,22	4,59
		DE	−1,52	0,72
	Mujeres	cm	156,55	4,37
		DE	−1,27	0,73

DE: desviación estándar; RN: recién nacido; IMC: índice de masa corporal; cm: centímetros.

y 11,01 años, respectivamente, alcanzando una TA de $-1,4$ DE en varones y $-1,22$ DE en mujeres. La evolución de las principales características descriptivas durante el seguimiento dividido por sexos se muestra en la figura 2.

Los test de estímulo realizados en un mayor número de pacientes fueron el test de estímulo con clonidina y el test de estímulo por ITT (N = 125 y N = 97, respectivamente). La cifra media de GH constatada en los test de



EC: edad cronológica; EO: edad ósea; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PC: pronóstico de crecimiento; VC: velocidad de crecimiento; cm: centímetros; TG: talla genética.

Figura 2. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas recogidas durante el seguimiento a casi-TA adulta de niños con DGH.

estímulo al diagnóstico fue de $3,36 \pm 2,69$ ng/ml (0,03-8,19 ng/ml) en el test de estímulo con ejercicio físico, de $4,04 \pm 2,57$ ng/ml (0-9,86 ng/ml) en el test de estímulo con propranolol, de $3,73 \pm 2,90$ ng/ml (0-9,54 ng/ml) en el test de estímulo con clonidina, y de $3,80 \pm 2,03$ (0,56-9,84 ng/ml) en el test de estímulo por ITT, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El 71,2% de los pacientes correspondía a DGH severo, y el 28,2%, a DGH parcial. Las principales características descriptivas en función del tipo de DGH (severo o parcial), subdividido por sexos, se muestran en la tabla II, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre ambos grupos.

La edad media al inicio puberal fue de $12,14 \pm 1,1$ años en el grupo total, y de $11,86 \pm 0,9$ años en mujeres y $12,79 \pm 1,2$ años en varones. Un 61,9% de los pacientes iniciaron el tratamiento con rhGH en la etapa prepuberal.

Se alcanzó una TA que supera en DE a la TI con respecto a su población de referencia ($TA = -1,28 \pm 0,6$ DE y $TI = -2,5 \pm 0,4$ DE), siendo de $154,5 \pm 3,7$ cm en mujeres, y de $165,6 \pm 4,1$ cm en varones. La TA con respecto a la TG fue de $0,06 \pm 0,7$ DE, y la TA con respecto al PC inicial fue de $0,9 \pm 0,6$ DE. Se constató un incremento de la TA con respecto a la TI de $1,2 \pm 0,6$ DE, sin objetivar diferencias significativas entre sexos.

Las mujeres presentan una mejor TA con respecto al PC inicial ($p = 0,00$), sin encontrar diferencias entre sexos en el resto de variables de respuesta final. Los pacientes con DGH severo tienen una mejor TA con respecto a su TG ($p = 0,04$), sin que se observen diferencias en el resto de variables de respuesta final (tabla III).

DISCUSIÓN

El estudio incluye 139 pacientes tratados con rhGH durante al menos un año por DGH y que ya han alcanzado la casi-TA. Más de la mitad de los pacientes del presente estudio eran mujeres, porcentaje similar al observado en estudios previos como los realizados por Ranke et al.^(13,14), Ramchiel et al.⁽¹⁵⁾ o Straetmans et al.⁽¹⁶⁾, pero que supone un porcentaje mayor al que se observa en otros estudios de la literatura, donde hay un predominio del sexo masculino, como los realizados por Carrascosa et al.^(17,18). La mayor parte de los pacientes del estudio correspondía a DGH severo, lo que supone un mayor porcentaje de pacientes con DGH severo con respecto a estudios anteriores⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Múltiples estudios apoyan que el inicio del tratamiento con rhGH a una edad temprana favorece que los pacientes alcancen una TA acorde a su TG. Ranke et al. compararon 265 niños con GHD tratados antes de los 3 años de edad con 509 niños tratados después de los 7 años de edad, y mostraron que, después del primer año de tratamiento con GH, el incremento de la talla por unidad de dosis de rhGH fue significativamente mayor en los niños menores que en los mayores⁽¹³⁾. Así, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible para lograr la máxima respuesta en el crecimiento^(6,19). La edad media al inicio de tratamiento en este estudio fue acorde a la de estudios previos, como el de Ramchiel et al.^(15,20), menor a lo que se objetiva en estudios más antiguos⁽²¹⁾, pero superior a lo que se refleja en otros trabajos, en los que la edad media de inicio del tratamiento se sitúa en torno a los 7 años^(7,16-18). Esta diferencia de edad es debida a que los primeros pacientes incluidos en el estudio son pacientes antiguos, ya que en la actualidad se inicia antes el tratamiento con rhGH.

Tabla III. Principales relaciones entre tipo de déficit (severo o parcial) y las variables de respuesta final al tratamiento.

			Talla adulta - talla genética (DE)	Talla adulta - pronóstico de crecimiento (DE)	Talla adulta - talla al inicio del tratamiento (DE)
N			p	p	p
Tipo de déficit	Severo	99	0,040	0,772	0,817
	Parcial	40			
DE: desviación estándar; p: nivel de significación.					

Tabla II. Principales características descriptivas en función del tipo de DGH (severo o parcial) subdividido por sexos y principales relaciones entre ellos

		DGH SEVERO		DGH PARCIAL		p
		Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
N	Varones	31		12		
	Mujeres	68		28		
Edad cronológica al inicio del tratamiento (años)	Varones	11,49	3,20	11,00	3,80	0,670
	Mujeres	11,02	1,99	10,99	2,34	0,962
Peso al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-1,27	0,60	-1,35	0,40	0,678
	Mujeres	-1,22	0,58	-1,31	0,45	0,475
Talla al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-2,66	0,53	-2,59	0,53	0,702
	Mujeres	-2,44	0,46	-2,45	0,39	0,946
IMC al inicio del tratamiento (DE)	Varones	-0,26	0,86	-0,42	0,56	0,559
	Mujeres	-0,43	0,77	-0,56	0,66	0,462
VC antes de iniciar el tratamiento (DE)	Varones	-1,62	1,64	-0,69	2,12	0,134
	Mujeres	-0,85	1,750	-0,34	1,85	0,203
EC al inicio puberal (años)	Varones	13,00	0,97	12,22	1,49	0,050
	Mujeres	11,79	0,89	11,99	0,88	0,331
µg/kg/dosis	Varones	26,09	1,99	25,46	3,71	0,473
	Mujeres	26,40	2,18	25,83	2,60	0,273
Peso al inicio puberal (DE)	Varones	-1,17	0,61	-1,13	0,46	0,830
	Mujeres	-1,07	0,67	-1,21	0,48	0,303
Talla al inicio puberal (DE)	Varones	-2,24	0,54	-1,88	0,72	0,077
	Mujeres	-2,09	0,60	-2,13	0,50	0,714
IMC al inicio puberal (DE)	Varones	-0,34	0,82	-0,55	0,48	0,426
	Mujeres	-0,49	0,84	-0,58	0,61	0,581
EC al finalizar el tratamiento (años)	Varones	16,61	0,99	16,25	1,24	0,327
	Mujeres	14,66	0,93	15,00	0,68	0,084
Peso en última consulta (DE)	Varones	-0,89	0,72	-0,73	0,87	0,509
	Mujeres	-0,71	0,67	-0,76	0,52	0,764
Talla en última consulta (DE)	Varones	-1,47	0,60	-1,20	0,66	0,206
	Mujeres	-1,21	0,54	-1,26	0,52	0,643
IMC en última consulta (DE)	Varones	-0,40	0,95	-0,25	0,88	0,633
	Mujeres	-0,22	0,88	-0,24	0,68	0,917
Duración tratamiento (años)	Varones	5,11	3,04	5,24	2,79	0,895
	Mujeres	3,64	1,58	4,00	1,90	0,339
DGH: déficit de hormona de crecimiento; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; VC: velocidad de crecimiento; EC: edad cronológica; µg: microgramos; kg: kilogramo; p: nivel de significación.						

La TG en varones en nuestro estudio fue ligeramente inferior a la registrada en estudios previos, como los de ganancia de talla en función de la secreción de GH previa al tratamiento realizados por Carrascosa et al.^(17,18), el trabajo sobre TA alcanzada en función de las dosis de rhGH llevado a cabo por Rachmiel et al.⁽¹⁵⁾ o el estudio de Straetemans et al.⁽¹⁶⁾, que comparaba diferentes criterios de respuesta pobre al tratamiento con GH. La TI en el presente estudio fue similar a lo encontrado en la literatura con pacientes no prepúberales⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estudios previos realizados con pacientes de menor edad muestran una talla inferior al inicio del tratamiento^(7,14,16-18,22,23).

Maghnie et al. describen en su trabajo⁽²⁴⁾ el test de estímulo por ITT como la prueba de estímulo más sensible y específica, siendo una de las dos pruebas de estímulo más usadas en este estudio. El porcentaje de pacientes correspondientes a DGH severo en este trabajo difiere de lo publicado en otros estudios como el realizado por Carrascosa et al.⁽²⁶⁾, con un 17% de pacientes clasificados como DGH severo; o el llevado a cabo por Van den Broeck et al.⁽²⁷⁾, con un 36%; en ambos casos se muestra un porcentaje inferior al que aquí se presenta.

Tal como arrojan los resultados del estudio de Carrascosa et al.⁽¹⁸⁾, la edad cronológica al inicio del tratamiento con GH, la edad cronológica al inicio puberal, la edad cronológica al finalizar el tratamiento con GH, la duración del tratamiento y la dosis de GH fueron similares y no difirieron estadísticamente entre los pacientes con DGH severo y DGH parcial, lo que se encuentra en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio.

El efecto más importante del tratamiento con rhGH es normalizar la VC, pero, además, la GH también tiene una importante influencia en el desarrollo de riesgos posteriores para la salud⁽⁴⁾. La rhGH debe administrarse diariamente por vía subcutánea, y la dosis aprobada por la FDA es de 25-100 µg/kg/día, siendo en niños prepúberes de 25-35 µg/kg/día, lo que está en consonancia con el presente estudio⁽²⁸⁾. Los beneficios del tratamiento con rhGH en el incremento de la VC están ampliamente demostrados en la literatura y respaldan los resultados de este estudio. Por tanto, el tratamiento con rhGH consigue alcanzar una TA que se encuentra en el rango genético.

Se observa una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento con rhGH, probablemente debido a problemas de cumplimiento, gravedad del DGH y sensibilidad del paciente a la rhGH⁽²⁸⁾. Además, existe evidencia de que los niños con DGH orgánico (ODGH) responden menos al tratamiento con rhGH en comparación con

aquellos que tienen deficiencia de hormona de crecimiento idiopática (IDGH)⁽²⁹⁾, y de que los pacientes con DGH permanente obtienen un mayor beneficio del tratamiento con rhGH, tanto a corto como a largo plazo, con respecto a los pacientes con DGH transitorio⁽³⁰⁾.

Van den Broeck et al.⁽²⁷⁾, analizaron en su estudio si la respuesta a largo plazo al tratamiento de 435 niños podría predecirse por la respuesta máxima de GH en el momento del diagnóstico. Los pacientes fueron diagnosticados como DGH grave (<5 ng/ml), DGH parcial (5-10 ng/ml), o talla baja idiopática (TBI) (10 ng/ml), basándose en la respuesta de GH a las pruebas de estimulación con GH. La respuesta fue significativamente mejor en niños con DGH grave, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre niños con DGH parcial y aquellos con TBI.

En el trabajo realizado por Bang et al.⁽²³⁾ y apoyado posteriormente por Wit et al.⁽³¹⁾, aquellos pacientes con IDGH con pico máximo en los test de estímulo de <3 ng/ml presentaron una mejor respuesta en la talla final que aquellos con pico máximo en los test de estímulo de >3 ng/ml.

Carrascosa et al.⁽²⁶⁾ clasificaron en su estudio a los pacientes como DGH severo (pico máximo en los test de estímulo de <5 ng/ml) o DGH moderado (pico máximo en los test de estímulo de 5-10 ng/ml en al menos uno de los test), y mostraron que la ganancia de talla total a los dos años de inicio de tratamiento fue mayor en el grupo de DGH severo, sin significación estadística.

Por tanto, salvo en los trabajos reseñados previamente realizados por Van den Broeck et al.⁽²⁷⁾, Carrascosa et al.⁽²⁶⁾, Bang et al.⁽²³⁾ y apoyado posteriormente por Wit et al.⁽³¹⁾, el estudio de la respuesta en función del tipo de déficit no ha sido ampliamente estudiada por otros autores hasta el momento, siendo corroborado en nuestro estudio. Así, este trabajo muestra que en aquellos pacientes con DGH idiopático, los que tienen un déficit severo presentan una mejor respuesta final al tratamiento.

En conclusión, los hallazgos de este estudio ponen de relieve que los pacientes alcanzan su talla genética y que aquellos pacientes con DGH severo presentan una mejor respuesta final, y que por tanto, se beneficiarán más del tratamiento. Estos resultados permiten ayudar al clínico a tomar decisiones sobre la conveniencia de proseguir, modificar o incluso suspender un tratamiento con rhGH.

BIBLIOGRAFÍA

- Sevilla Ramos MP, Alija Merillas MJ, López Andrés N. Diagnóstico de talla baja en consulta de Endocrinología Pediátrica de un hospital provincial secundario. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5(2): 9-17.
- Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Bouthelier R, Pombo Arias M. Talla baja idiopática: definición y tratamiento. *An Pediatr*. 2006; 64(4): 360-4.
- Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(6): 737-47.
- Stagi S, Scalini P, Farello G, Verrotti A. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 81.
- Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, Veldhorst MAB, Brummer RJM, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(8): 679-94.
- Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(6): 749-55.
- Ariza Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *An Pediatr*. 2019; 90(5): 285-92.
- Tanaka T, Cohen P, E Clayton P, Laron Z, L Hintz R, C Sizonenko P. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence - Part 2. *Growth Horm IGF Res*. 2002; 12(5): 323-41.
- Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr*. 2011; 74(3): 193.e1-193.e16.
- Carrascosa A. Secular growth acceleration in Spain. *Spanish Growth Studies 2010. Spanish-born population and immigrant population. Endocrinol y Nutr (English Ed 2014 May 1; 61(5): 229-33.*
- Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952; 40(4): 423-41.
- Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price DA, Reiter EO. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0-3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(4): 1966-71.
- Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2005; 64(2): 68-76.
- Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with a Fixed Dose of Recombinant Growth Hormone. *Horm Res Paediatr*. 2007; 68(5): 236-43.
- Straetmans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Scheppe J, BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018; 2018(1): 9.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(2): 106-14.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr*. 2013; 79(3): 145-56.
- Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(4): 276-83.
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and Predicted Total Pubertal Growth during Treatment with Growth Hormone in Adolescents with Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Turner Syndrome, Short Stature, Born Small for Gestational Age and Idiopathic Short Stature: KIGS Analysis and Revi. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(6): 423-32.
- Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke M, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatr*. 1999; 88(s428): 72-5.
- de Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction of Adult Height in Growth-Hormone-Treated Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 925-31.
- Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A Comparison of Different Definitions of Growth Response in Short Prepubertal Children Treated with Growth Hormone. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(5): 335-45.
- Maghnie M, Caviglioli F, Tinelli C, Autelli M, Aricò M, Aimaretti G, et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2740-4.
- Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(5): 335-45.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, et al. Growth hormone secretory status

- evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(2): 106-14.
27. Van Den Broeck J, Arends N, Hokken-Koelega A. Growth response to recombinant human growth hormone (GH) in children with idiopathic growth retardation by level of maximum GH peak during GH stimulation tests. *Horm Res*. 2000; 53(6): 267-73.
28. Van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0–2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206009.
29. Price DA, Ranke MB, Guilbaud O. Growth Response in the First Year of Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Organic Growth Hormone Deficiency: a Comparison with Idiopathic Growth Hormone Deficiency. *Acta Paediatr*. 1990; 79(s370): 131-7.
30. Villafuerte B, Barrio R, Martín-Frías M, Alonso M, Roldán B. Características auxológicas en pacientes pediátricos con déficit aislado permanente o transitorio de hormona del crecimiento. Respuesta al tratamiento y talla final. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019; 66(6): 368-75.
31. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Carrascosa A, Rosenfeld RG, Van Buuren S, et al. Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models. *Horm Res Paediatr*. 2013; 79(5).