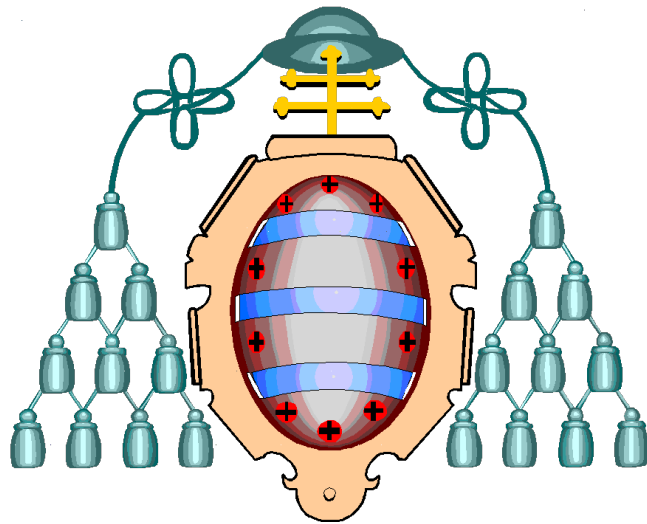


UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



2020/2021

**Características de los pacientes a tratamiento con GH en
nuestra comunidad.**

Characteristics of the patients on growth hormone treatment in our community.

Autores: Aroa Alonso Alonso y Andrea González García.

Tutor: Isolina Riaño Galán.

Oviedo, Junio 2021

TÍTULO: Características de los pacientes a tratamiento con GH en nuestra comunidad.

AUTORES:

Dña. Aroa Alonso Alonso. .

Dña. Andrea González García.

TUTORES

- Dra. Isolina Riaño Galán (Tutora). Doctora en Medicina por la Universidad de Oviedo, Especialista en Pediatría en el Hospital Universitario Central de Asturias. Profesora Asociada de Ciencias de la Salud (Universidad de Oviedo).

RESUMEN

La hormona de crecimiento (GH) es un tratamiento eficaz que se utiliza en determinadas patologías con talla baja con el objetivo de alcanzar una talla adulta normal dentro de su potencial de crecimiento. Actualmente, las indicaciones terapéuticas son la deficiencia de GH, el hipocrecimiento en la insuficiencia renal crónica (IRC), el síndrome de Turner, el síndrome de Prader Willi, el hipocrecimiento en los Pequeños para Edad Gestacional (PEG) y la alteración del gen SHOX. El objetivo de nuestro estudio es describir las características de los pacientes pediátricos a tratamiento con GH en Asturias en diciembre 2020. Se incluyen un total de 111 pacientes siendo la edad media de inicio del tratamiento 6,65 años. Los diagnósticos más frecuentes son el déficit de GH con 54 pacientes y el PEG con 34 pacientes, los cuales presentan una velocidad de crecimiento de +3,80 DE y +2,19 DE durante el primer año de tratamiento. Como conclusión todos los grupos diagnósticos han mejorado la talla con el tratamiento y sin efectos secundarios reseñables.

ABSTRACT

Growth hormone (GH) is an effective treatment that is used in certain pathologies with short height with the aim of reaching a normal adult length within its growth potential. Currently, the therapeutic indications are GH deficiency, undergrowth in chronic kidney failure (CRF), Turner syndrome, Prader Willi syndrome, PEGs, and alteration of the SHOX gene. The objective of our study is to describe the characteristics of pediatric patients who have received GH treatment in Asturias in december 2020. A total of 111 patients were included, the mean age of initiation of treatment being 6.65 years. The most frequent diagnoses are GH deficiency with 54 patients and PEG with 34 patients, who present a growth rate of 3.80 SD and 2.19 SD during the first year of treatment. In conclusion, all diagnosed groups have increased the size with treatment and barely showing secondary effects.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN AL TEMA.....	1
2. ESTADO ACTUAL.....	3
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	8
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSIÓN.....	13
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18
9. ANEXO 1.....	22
10. ANEXO 2.....	23

1. INTRODUCCIÓN AL TEMA.

En el crecimiento de un individuo interaccionan factores exógenos (nutrición, actividad física, influencias psicosociales) y factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad tisular), siendo éstos últimos responsables del 50-80% de la talla final¹.

La talla baja en un niño se define como una estatura por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) para su edad y sexo, respecto a la media de la población. Alrededor del 80% de los casos son considerados como una variante de la normalidad siendo causados por un retraso en la maduración o un menor potencial genético de crecimiento. Solo el 20% de los pacientes presentan talla baja patológica².

Para hacer una correcta evaluación de la talla baja tenemos que hacer una exploración física detallada, teniendo en cuenta el peso, la talla, las proporciones corporales, el estadio puberal y la velocidad de crecimiento (VC), interpretándose según diferentes gráficas diseñadas para su estandarización. Además, han de tenerse en cuenta los antecedentes familiares y la talla media parental^{2,3}.

Se hacen directamente estudios complementarios para descartar patologías si la talla es $< -3DE$ o la VC es inferior a $-1DE$. Si la talla está entre -2 y $-3 DE$, en función de su edad y sexo, y la VC es normal ($> -1 DE$) nos fijaremos en la edad ósea, constituyendo un retraso constitucional del crecimiento si está retrasada, y una talla baja familiar, si por el contrario es normal³ (*ilustración 1*).

En el cribado inicial de la talla baja patológica se incluyen un hemograma, la edad ósea, la alteración del metabolismo del calcio y fósforo, la función renal, los anticuerpos anti-transglutaminasa, las hormonas tiroideas y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1)^{2,3}.

Se completa el diagnóstico con otros estudios como las pruebas de provocación de GH (la prueba de estimulación con glucagón largo y el test de clonidina), resonancia magnética nuclear (RMN) y estudios genéticos^{2,4}.

La distinción entre talla baja patológica proporcionada (hipocrecimiento armónico) o desproporcionada es otra de las características que nos ayuda en la clasificación. En las desproporcionadas se encuentran enfermedades como el raquitismo y las displasias óseas. Entre las proporcionadas distinguimos las que se inician en la etapa prenatal, como las cromosopatías, los pequeños para la edad gestacional (PEG) y los síndromes dismórficos (Prader Willi), y en la postnatal a causa de enfermedades crónicas, trastornos endocrinos o mal nutrición^{1,2} (*ilustración 2*).

La hormona de crecimiento (GH) es un tratamiento eficaz que se utiliza en determinadas patologías con talla baja con el objetivo de alcanzar una talla adulta normal dentro de su potencial de crecimiento. Actualmente, las indicaciones terapéuticas aprobadas por el Ministerio de Sanidad son la deficiencia de GH, el hipocrecimiento en la insuficiencia renal crónica (IRC), el síndrome de Turner, el síndrome de Prader Willi, los PEG y la alteración del gen SHOX. Desde Julio de 2020, se ha incluido también el síndrome de Noonan⁵. La GH favorece el crecimiento longitudinal de los huesos largos, siendo su efecto dependiente de la dosis administrada. Los efectos adversos del tratamiento son

escasos, puede aparecer epifisiolisis de la cabeza femoral e hipertensión intracraneal benigna con una frecuencia de 1 cada 1000 niños tratados. Actualmente, se administra una única dosis diaria por vía subcutánea (sc)⁶.

La GH es la hormona más abundante de la adenohipófisis, y las células somatotrofas secretoras de GH constituyen el 50% de la población celular total de la adenohipófisis. El GHRH estimula la liberación de GH de forma pulsátil, por el contrario, el IGF1, sintetizado en los tejidos diana de la GH, inhibe su secreción por retroalimentación. El eje GH-IGF1 es fundamental para el crecimiento sistémico gracias a sus diversas funciones en nuestro organismo como estimular la diferenciación precondrocítica epifisaria y el crecimiento lineal del hueso, que se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento^{7,8}. Se ha visto que mutaciones en proteasas como la metaloproteinasa de la proteína plasmática A2 asociada al embarazo (PAPP-A2), implicadas en la liberación de IGF1, están presentes en algunos pacientes con retraso en el crecimiento. Así, las mutaciones en el gen PAPP-A2 constituyen un nuevo diagnóstico específico en un subconjunto de pacientes con retraso en el crecimiento que hasta ahora se clasificaban como idiopáticos⁸.

2. ESTADO ACTUAL.

En España, la utilización del tratamiento con GH está aprobada por el Ministerio de Sanidad exclusivamente para las siguientes indicaciones terapéuticas: deficiencia de GH, hipocrecimiento en la IRC, alteración del gen SHOX, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi y PEG⁹. En junio de 2020, el comité asesor de la hormona del crecimiento y

sustancias relacionadas actualizó los criterios de inclusión para cada una de estas patologías, incluyendo el síndrome de Noonan ⁵.

La **deficiencia de GH** está producida por múltiples causas, desde alteraciones genéticas que pueden cursar con déficit de hormonas hipofisarias, hasta patologías adquiridas que destruyen las células hipotálamo-hipofisarias como tumores del sistema nervioso central, infecciones, traumatismos o radioterapia^{10,11}. En caso de sospechar esta patología, está indicado analizar diversos parámetros tanto para establecer el diagnóstico definitivo como para cumplir los criterios de inclusión. En primer lugar, a excepción de los lactantes que presenten manifestaciones clínicas propias de este déficit, está indicado realizar dos pruebas farmacológicas que estimulen la secreción de GH⁵. Se suele utilizar la clonidina y el glucagón largo, ambas deben de resultar positivas para establecer el diagnóstico^{4,12}. Se considera positivo una respuesta de GH inferior a 7,4 ng/ml¹. Asimismo, en todo paciente diagnosticado de déficit de GH, está indicado solicitar una RMN del área hipotálamo-hipofisaria tanto para descartar la presencia de tumores como para detectar las posibles anomalías anatómicas^{4,12}. Se debe considerar que para aprobar el inicio del tratamiento con GH es necesario que los pacientes presenten una talla por debajo de -2,0 DE o inferior a 1 DE respecto a la talla genética, o bien, una predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE. Otros criterios de inclusión a tener en cuenta son los niños que presenten una VC inferior a 1 DE para su edad ósea durante al menos 6 meses y un retraso en su edad ósea mayor de un año para su correspondiente edad cronológica. Las guías establecen que las dosis de GH recomendadas oscilan entre 0,025-0.035 mg/Kg/día sc ⁵.

La **IRC** cursa con una alteración en la VC debido a la alta tendencia de estos pacientes a padecer anorexia, causando un déficit nutricional, y a la resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento, con niveles de GH normales, o incluso, elevados. Sin embargo, el catabolismo de esta hormona se encuentra reducido, lo que provoca un descenso de receptores de GH en el hígado, disminuyendo así también la expresión de IGF-1^{13,14}. El tratamiento con GH ha sido aprobado en pacientes con IRC, es decir, con un filtrado glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m² y en pacientes que estén en tratamiento crónico con diálisis (peritoneal o hemodiálisis) que tengan una edad comprendida entre los dos años y la etapa puberal. Además, para que estos pacientes sean candidatos a recibir el tratamiento es necesario que tengan una talla inferior a 2 DE en relación a la talla media para su edad, y en el caso de aquellos con una edad comprendida entre 2 y 9 años también deben tener una talla por debajo de 1 DE de la talla genética. La VC debe de estar por debajo del percentil 10 para su edad ósea durante al menos 6 meses y también es preciso que presenten un retraso en la maduración ósea mayor de 1 año. En caso de que se cumplan estos criterios, se emplean dosis suprafisiológicas de GH, que varían entre 0,04-0,05mg/Kg/día sc⁵.

La **alteración del gen SHOX** cursa con hipocrecimiento debido a que este gen se encuentra en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y, regulando el crecimiento longitudinal de los huesos y la diferenciación de condrocitos^{15,16}. Esta patología está incluida como una indicación de tratamiento de GH, siendo necesario presentar un estudio genético que demuestre la existencia de una mutación, bien sea en el gen SHOX o en la región PARS1. También es preciso que el paciente tenga una edad igual o superior a 2 años y una talla por debajo de -2DE, además de un informe

radiológico de serie ósea que incluya antebrazo, mano, muñeca izquierda, miembros inferiores y caderas. Las guías establecen que las dosis administradas pueden variar entre 0,040-0,050mg/Kg/día sc⁵.

Se define como **PEG** a todo recién nacido que presente una longitud y/o peso al nacimiento que se encuentre dos o más DE por debajo de la media establecida para su edad gestacional¹⁷. La etiología es multifactorial y los mecanismos que desencadenan esta alteración no están bien definidos. La GH en estos pacientes puede tener unos niveles normales, y el IGF1 tiene determinaciones muy variables, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH¹⁸. En España, tanto para la estadificación de los PEG como para aprobar el tratamiento con GH se utilizan las gráficas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010, que engloba de la 26 a la 42 semana de edad gestacional.¹⁷ El tratamiento con GH está indicado en pacientes que presentan al nacimiento una talla y/o peso por debajo de -2DE, y a los 4 años sea inferior a -2,5DE y menor de -1DE para su correspondiente talla genética. Además, es necesario que no hayan recuperado su VC antes de los 4 años, siendo obligatorio presentar 2 determinaciones somatométricas antes de los 2 años y otras dos entre los 2 y 4 años. Asimismo, es preciso solicitar un perfil lipídico y las cifras de tensión arterial. La dosis estándar de GH es 0,035 mg/kg/día sc, exceptuando los pacientes que se encuentran en la etapa puberal donde la dosis puede aumentar hasta 0.050 mg/kg/día sc⁵.

El **síndrome de Turner** es una patología caracterizada por una fórmula cromosómica X0, es decir, existe un cromosoma X intacto y ausencia total o parcial del segundo¹⁹. Como consecuencia, se ve afectado el desarrollo del sexo gonadal y otras características fenotípicas²⁰. Solo se desarrollan estrías gonadales inmaduras que no producen

estrógenos, provocando un hipoestrogenismo primario hipergonadotrópico. El 95-100% de los pacientes con síndrome de Turner presentan talla baja, y el 75% de los afectados tienen una talla inferior al percentil 3 a los 3-5 años²¹. Esto se intensifica en la pubertad, al no presentar el estirón causado por las hormonas sexuales. El tratamiento con GH, a una dosis de 0,045-0,050 mg/kg/día, está aprobado en pacientes con un diagnóstico confirmado por un estudio genético y con una edad igual o superior a dos años⁵. La respuesta es buena a largo plazo, teniendo que retirarse cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la VC sea inferior a 1 cm durante el último año.

El **síndrome de Prader Willi** es una enfermedad genética causada por la ausencia de expresión de alelos paternos de la región 15q11.2-q13²². Tiene manifestaciones clínicas diversas que son debidas a la alteración de la función hipotalámica, siendo la obesidad y los déficits hormonales, especialmente el de GH, las manifestaciones con mayor implicación terapéutica. Por ello, la talla baja es debida a una hipofunción hipotalámica, que ocasiona una secreción inadecuada de GH^{23,24}. El tratamiento con GH, a dosis de 0,5-1,0 mg/ m²/ día, está aprobado en pacientes con un diagnóstico confirmado genéticamente y una edad igual o superior a dos años⁵. Asimismo, está indicado que estos pacientes realicen una polisomnografía y un estudio de la cavidad orofaríngea antes de iniciar el tratamiento, debido al riesgo de padecer el síndrome de apnea obstructiva del sueño por presentar hipertrofia de amígdalas y adenoides, estrechamiento de la vía aérea e hipotonía de los músculos de dicha región²⁵. Del mismo modo es necesario solicitar una densitometría y una radiografía dorsolumbar por el riesgo de padecer osteoporosis y escoliosis. Es importante realizar una prueba de intolerancia a la glucosa y un perfil lipídico para descartar otros posibles diagnósticos⁵.

En todas estas indicaciones, es necesario realizar ciertas determinaciones analíticas para cumplir los criterios de inclusión. Previo al inicio del tratamiento se debe solicitar los niveles de T4 libre y TSH para descartar hipotiroidismo, y los anticuerpos antitransglutaminasa para establecer el diagnóstico diferencial con enfermedad celiaca. También se incluye la determinación de hemoglobina glicosilada ya que un posible efecto secundario del tratamiento con GH es la intolerancia a los hidratos de carbono⁵. La IGF-1 y la IGFBP-3 es un parámetro que también se debe estudiar, ya que una disminución de sus valores es un buen indicador de déficit de GH⁴.

3. OBJETIVOS.

El **objetivo principal** de nuestro estudio es describir las características de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento con GH en Asturias, siguiendo los criterios de inclusión del Ministerio de Sanidad para la utilización racional de esta hormona (2020). Como **objetivos secundarios** analizaremos la respuesta al tratamiento con GH en función de la indicación, para comparar su eficacia en las distintas patologías. Además, valoraremos la edad de inicio del tratamiento en los diferentes grupos y analizaremos el resultado de las pruebas utilizadas en el diagnóstico diferencial de cada patología. Por último, estudiaremos el porcentaje de pacientes que están a tratamiento con GH según la indicación en Asturias.

4. METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, en el que se incluyen todos los pacientes pediátricos que recibían tratamiento con GH en diciembre de 2020 (111 pacientes) y que son controlados por el servicio de endocrinología pediátrica del

Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se excluyen por tanto los niños que reciben tratamiento con GH debido a una insuficiencia renal, ya que estos son controlados en nefrología pediátrica. Para la realización de este estudio, obtuvimos la aprobación del comité de ética de la investigación del Principado de Asturias (CEIm). En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes realizando un sistema de codificación.

Se analizaron las siguientes variables:

- La indicación por la que reciben el tratamiento: déficit de GH, PEG, síndrome de Turner, síndrome de Prader Willi y alteraciones en el gen SHOX.
- Los test de estímulo de GH con clonidina y glucagón largo, pruebas que estimulan la secreción de GH, considerando límite dentro de la normalidad una respuesta de $GH > 7,4 \text{ ng/ml}^1$. Las guías diagnosticas señalan la necesidad de que estas dos pruebas sean positivas para poder confirmar el diagnóstico de déficit de GH⁴.
- El IGF1, cuyos niveles reflejan la acción de la GH. Los valores de IGF1 varían en función de la edad y el sexo de cada paciente. El IGF1 se eleva de manera gradual durante la infancia hasta la adolescencia, donde alcanza su pico máximo por interacción con las hormonas sexuales. Posteriormente, se reduce de manera gradual en la edad adulta²⁶. Cabe destacar que los menores de tres años pueden presentar niveles bajos, siendo en estas edades el IGFBP3 el biomarcador más sensible⁴. En nuestro estudio, fue determinado mediante el ensayo de inmunoquimioluminiscencia con los analizadores IMMULITE 2000, método del laboratorio del HUCA, en el que se realiza una medición cuantitativa del IGF1 en suero o en plasma heparinizado.

Para estudiar la evolución tras el tratamiento con GH, se analizaron la VC, la DE de la talla y la diferencia entre la edad cronológica y la edad ósea, al inicio del tratamiento, un año después del mismo y en el último seguimiento:

- La VC en cm/año, expresada también en DE por edad y sexo.
- La DE de la talla al nacimiento, al inicio del tratamiento y tras el primer año. Con ello valoramos cuánto se aleja la talla de cada paciente de lo que se considera normal (P50) para la población de la misma edad. Al comparar las DE en los distintos momentos de la evolución, se analiza cuánto han mejorado tras el tratamiento.
- La diferencia entre la edad cronológica y la edad ósea.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS. Se realizaron medias, medianas, DE y rangos para las variables cuantitativas. Además, se realizó la comparación de algunas de las variables mediante la prueba estadística de la T de Student. Para el análisis de los datos elaboramos tablas y gráficas comparando las diferentes variables mediante el programa Excel de Microsoft.

5. RESULTADOS.

Se incluyen en el estudio 111 pacientes (52 mujeres) que reciben tratamiento con GH en diciembre de 2020 y son controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del HUCA.

En la tabla 1 (gráfico 1) se clasifican los pacientes en función de la indicación por la que reciben el tratamiento, siendo el diagnóstico más frecuente el déficit de GH con 54 pacientes (48,6% de los pacientes).

Seis de los pacientes, están diagnosticados tanto de déficit de GH como de PEG.

La **edad de inicio del tratamiento** ha sido recogida en 97 pacientes siendo la media global 6,65 años con una mediana de 5 años. La tabla 2 (gráfico 2) recoge las edades de inicio por grupo de diagnóstico. Los pacientes con síndrome de Prader Willi presentan una edad inferior al inicio del tratamiento, con una media de 2,75 años (rango de 2 a 4 años). Las diferencias fueron significativas al comparar la edad al inicio del tratamiento entre los pacientes PEG y los que presentan déficit de GH ($p < 0,05$).

La **DE de peso y de talla al nacimiento** están representadas en la tabla 3. Los pacientes con diagnóstico de PEG presentan menor DE tanto de peso como de talla al nacimiento (-2,02 DE y -2,60 DE). Mientras que los pacientes con déficit de GH tienen -0,48 DE de peso y -0,88 DE de talla. Al comparar las DE entre ambos grupos, las diferencias tanto en el peso como en la talla son significativas ($p < 0,05$).

Los valores de **IGF1** se han recogido en 86 pacientes con una media total de 102,98 ng/ml (tabla 4). Los niveles de IGF1 son menores en el déficit de GH en relación con el PEG presentando una media de 91,76 ng/ml y 119,58 ng/ml respectivamente, sin alcanzar significación estadística.

Los picos de GH obtenidos en los **test de glucagón largo y clonidina** son de 3,43 ng/ml y 4,73 ng/ml respectivamente (tabla5).

En relación al **retraso de la edad ósea comparado con la edad cronológica al inicio del tratamiento**, los pacientes que presentan una mayor diferencia son los niños con déficit de GH (retraso medio de 1,56 años), seguidos de pacientes con PEG (1,37 años) (tabla 6).

En la tabla 7 se recogen las **medias de la VC**, así como las medias de la DE según su edad y sexo al inicio del tratamiento, un año después del mismo y en el último seguimiento (gráfico 3). Al inicio del tratamiento, los pacientes con alteraciones en el gen SHOX son los que presentan una menor DE (-1,90), aunque es también en estos pacientes en los que se aprecia un mayor aumento de la misma durante el primer año de tratamiento (4,90 DE en el primer seguimiento). Los pacientes con síndrome de Prader Willi son los que presentan una mayor VC durante el primer año de tratamiento, con una media de 10,36 cm/año.

Los pacientes con déficit de GH tienen una VC significativamente mayor (p 0,043) que los PEG durante el primer año de tratamiento.

En relación a la **DE de la talla al inicio del tratamiento** los que presentan menor media son los PEG (-3,31DE). Los pacientes con Prader Willi son los que presentan un mayor incremento en la DE de la talla durante el primer año de tratamiento (1,09DE) (tabla 8) (gráfico 4).

En los niños con déficit de GH se aprecia una mayor mejoría de la **DE de la talla en el último seguimiento**, con un aumento de 1,41 DE, en relación con los PEG, con un aumento de 1,32 DE (tabla 8).

En la tabla 9 (gráfico 5) se analiza la diferencia entre **la edad cronológica y la edad ósea** de los diferentes grupos diagnóstico en el último año de seguimiento comparándola con el inicio del tratamiento.

En la tabla 10 se recoge el **tiempo que llevan en tratamiento** cada grupo diagnóstico. El que presenta un mayor valor medio es el déficit de GH (3,9 años) con un rango de 0 a 15 años.

6. DISCUSIÓN.

Este estudio proporciona los datos recogidos en 111 pacientes que estaban a tratamiento con GH en diciembre de 2020 seguidos en el Servicio de Endocrinología pediátrica de HUCA. Se han analizado 5 patologías que están incluidas en las indicaciones del tratamiento con GH en España. Como se puede apreciar, el número de pacientes varía según cada patología, representando el déficit de GH y PEG el 84,6% de la muestra (tabla1). Cabe destacar que, a pesar de que el síndrome de Turner es la cromosomopatía más frecuente en mujeres ¹⁹, solo un pequeño número de pacientes con este diagnóstico recibe tratamiento con GH, debido a que su prevalencia al nacimiento ha disminuido a causa del cribado prenatal.

En cuanto a la **edad de inicio de tratamiento** (tabla2) (gráfico2) destacamos que el Síndrome de Prader Willi es el que comienza con una menor edad (media de 2,75 años), siendo su indicación a partir de los dos años⁵. La edad de inicio temprana la podemos relacionar con los beneficios adicionales que tiene la GH sobre el metabolismo de estos pacientes al disminuir la masa grasa y mejorar la hipotonía¹¹. El 90% de los pacientes PEG recuperan su VC antes de los 3 años⁹, debido a esto, uno de los criterios de inclusión al tratamiento es no haber tenido a los cuatro años una recuperación del crecimiento adecuada⁵. En nuestro estudio, comienzan el tratamiento con una edad media de 5,40 años, mejor que en el estudio J.M. Rial Rodríguez et al. ²⁷ que presenta una media de

7,2±2,8 años. Sin embargo, ambos tienen un ligero retraso en comparación con la edad indicada en los criterios de inclusión. Los pacientes con déficit de GH comienzan a una edad media de 7,60 años, datos que se pueden comparar con el estudio Ranke et al.²⁸ cuyos pacientes presentan una media entre 6,87 y 8,45 años. El estudio C. Luzuriaga Tomás et al.²⁹ tiene una edad incluso más tardía con una media de 9,8 años. Los pacientes con síndrome de Turner pueden iniciar el tratamiento con GH a partir de los dos años⁵, y en nuestro estudio la media de edad es de 5 años que es aceptable si la comparamos con el estudio S.B Sánchez Marco et al.³⁰ (media 7,90 ± 4,13). Los pacientes con alteración del gen SHOX son los que inician el tratamiento más tarde con una media de 7,78 años, dos años antes que los 9,8± 1,6 años del estudio Font et al.¹⁵ Esto se puede justificar por qué las deformidades características de este síndrome comienzan a ser visibles en edad escolar y frecuentemente se retrasa el diagnóstico¹⁶.

La **DE de peso y talla al nacimiento**, como cabe esperar, es menor en los PEG con una media de -2,02 y -2,60 respectivamente. Los pacientes con déficit de GH tienen un peso y una longitud normal al nacimiento (-0,48 y -0,88 DE) ya que durante el periodo prenatal el crecimiento no depende de la GH (*tabla3*).

La **determinación de IGF-1** es uno de los parámetros más importantes a estudiar en estos pacientes, ya que una disminución de sus valores es un buen indicador de déficit de GH⁴. Como se aprecia en *la tabla 4*, los pacientes con déficit de GH tienen valores disminuidos para su edad y sexo.

Los **test de estimulación de GH** en los pacientes diagnosticados de déficit, se consideran positivos con un pico de GH <7,4ng/ml, tal y como está aceptado en el momento actual¹.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan al presentar dichos pacientes una media de 4,73ng/ml (test de clonidina) y 3,43ng/ml (test de glucagón largo) (*tabla5*).

Hemos seguido la evolución de los pacientes durante el primer y el último año de tratamiento con GH. La **VC del primer año** es mayor en el Síndrome de Prader Willi (media de 10,36 cm/año). El estudio Carrel et al.³¹ presenta una VC durante el primer año ligeramente diferente con una media de 7.6 ± 2.5 cm/año. Debemos tener en cuenta que, aunque sea el grupo con más VC, al relacionarlo con la edad, es uno de los que tiene una menor DE (2,70), después del PEG (2,19). Destacamos que la VC de los pacientes con PEG y déficit de GH resulta estadísticamente significativa ($p 0,043$). La VC es mayor en el déficit de GH con una media de 9,48cm/año (DE 3,80), siendo comparable al estudio C. Luzuriaga Tomas et al.²⁹ que presenta una media de 9 cm/año (2,9DE). Los PEG tiene una media de 8,29 cm/año (DE 2,19) obteniendo mejores resultados que el estudio J.M. Rial Rodríguez et al.²⁷ que muestra una DE $0,7 \pm 0,2$. En relación a la **VC del último seguimiento**, tanto en los pacientes con déficit de GH como en los PEG existe una evidente disminución de la VC al mostrar una media de 7,2 cm/año y 7,19 cm/año respectivamente. Estos resultados se encuentran dentro de lo esperado ya que el mayor crecimiento se produce en el primer año del tratamiento con GH, disminuyendo en los posteriores. (*tabla7*) (*gráfico3*).

En relación a la **diferencia entre la edad cronológica y la edad ósea**, al inicio del tratamiento todos los pacientes muestran un retraso en la edad ósea, siendo mayor en el déficit de GH con una media de 1,56 años (*tabla 6 y 9*).

Comparamos las **DE de talla del primer y último seguimiento** de cada grupo diagnóstico (*Tabla 8*) (*Gráfico4*). Aunque los pacientes con déficit de GH y PEG continúan con DE negativas, al compararlas con la DE de la talla al inicio del tratamiento, todos han presentado mejoría. Los pacientes con déficit de GH han mejorado en +1,41, datos semejantes al estudio previamente citado, C. Luzuriaga Tomas et al.²⁹ que presenta una ganancia en la DE de la talla final de $1,22 \pm 0,89$. En este estudio el tiempo medio de duración del tratamiento es de 4,30 años, comparable con nuestros pacientes con déficit de GH al presentar una media de 3,90 años (*tabla 10*). Los PEG han tenido una ganancia de 1,32 DE con una duración media de tratamiento de 3,80 años (*tabla10*), similar al estudio J.M. Rial Rodríguez et al.²⁷ que muestra una mejoría de $2 \pm 1,9$ DE respecto a la talla inicial al quinto año de tratamiento. Van Pareren et al.³² también presenta resultados similares con una ganancia de 2,2 DE a los 5 años de tratamiento. Los pacientes con síndrome de Prader Willi son los que presentan mayor ganancia de talla (2,50 DE) en el último seguimiento, lo que puede estar relacionado con ser el grupo diagnóstico que antes inicia el tratamiento. Cabe destacar que, en las últimas publicaciones, el 75% de los niños con síndrome de Prader Willi presentan un déficit de GH asociado²⁴.

Es importante destacar que la DE media durante el último seguimiento es mayor de -2 DE en todos los grupos diagnóstico, estando en un rango de talla normal. Esto demuestra la efectividad del tratamiento.

No se recogen efectos secundarios adversos con el tratamiento con GH, lo que refleja la seguridad de este fármaco utilizado a las dosis e indicaciones aprobadas.

7. CONCLUSIONES.

1. EL déficit de GH y el PEG son las indicaciones más frecuentes por la que los pacientes reciben tratamiento con GH en Asturias.
2. La mayor efectividad del tratamiento con GH se alcanza en el primer año, objetivándose una disminución progresiva de la VC en años posteriores.
3. El tratamiento muestra una recuperación progresiva de la edad ósea acercándose a su correspondiente edad cronológica.
4. Teniendo en cuenta la ganancia de talla desde el inicio del tratamiento hasta el último seguimiento, los pacientes que más se benefician del tratamiento son los diagnosticados de síndrome de Prader Willi y déficit de GH.
5. Finalmente, todos los grupos diagnósticos han mejorado la talla con el tratamiento hasta alcanzar una talla dentro del rango normal.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Abordaje de la talla baja. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 85-94.
- 2) Aguirrezabalaga González B, Pérez Méndez C. Talla baja: Diagnóstico y seguimiento desde Atención Primaria. Bol pediatr. 2006;46:261-264.
- 3) Peix Sambola MA, Riaño Galán I. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Talla baja. AEPap. 2019.
- 4) Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1–14.
- 5) Ministerio de Sanidad, Comité Asesor de la hormona del crecimiento y sustancias relacionadas. Criterios para la utilización racional en niños de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) humano. 2020 jul. p. 1–20. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/va/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/home.htm>
- 6) Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral. 2015; 19(6): 411.
- 7) Melmed S, Jameson JL. Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ªed. España: McGraw Hill; 2016.p 2255.
- 8) Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frystyk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. EMBO Mol Med. 2017;9(10):1338-45.

- 9) Pozo Román J. Indicaciones de la hormona del crecimiento y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral*. 2003;7(7):512–25.
- 10) Calzada-León R. Uso de hormona de crecimiento humana recombinante. *Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):196-213.
- 11) Pipman V, Alonso G, Escobar ME, Pasqualini T, Keselman A, Boulgourdjian E, et al. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):89–95.
- 12) Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):47-52.
- 13) Martín-Govantes J. Insuficiencia renal crónica y déficit de crecimiento. *Dial Traspl*. 2006;27(3):86–92.
- 14) Santos F, Rey C, Orejas C, Málaga S. Empleo de la hormona del crecimiento en el fallo renal crónico. *Nefrología (Madr.)*. 1994;14(1).
- 15) Aiguabella Font M, Escribano Muñoz A, Martos Tello JM, Romero Egea MJ. Tratamiento con GH en pacientes con alteraciones del gen SHOX: nuestra experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019; 10(2).
- 16) Barreda Bonis AC, González Casado I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen SHOX. *Esp Endocrinal Pediatr*. 2016;7(Suppl):9-24.
- 17) De Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Gallego Gómez E et al. Niño Pequeño para la edad gestacional. Recomendaciones para el seguimiento clínico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3(2):114-5.

- 18) García García E, Vazquez López MA, Bonillo Perales A. Tratamiento con hormona del crecimiento en niño pequeños para su edad gestacional al nacer. Efecto en la talla adulta. *An Pediatr Contin.* 2009;7(4):224-7.
- 19) Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Greffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guideline for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3): 1-70.
- 20) Kesler SR. Turner Syndrome. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N AM.* 2007; 16(3): 709-22.
- 21) Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr.*2019;1:267-83
- 22) Guillen Navarro E. Síndrome de Prader Willi. Protocolo diagnóstico y consejo genético. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2010; 1:64-70.
- 23) Chueca MJ, Berrade S, Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. *An. Sist. Sanit.* 2008;31(Supl.2):31-53.
- 24) Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(4):229–36.
- 25) Rodríguez H, Cuestas G, Leske V. Manifestaciones otorrinológicas del síndrome de Prader Willi. *FASO.*2015; 22(2):11-13.
- 26) Laron Z. Hormona de crecimiento y factor insulinoide tipo 1: ¿Benefician o perjudican el envejecimiento? *Esp Geriatr Gerontol.* 2006;41(3):147-9
- 27) Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr.* 2017;86(5):249–54.

- 28) Ranke MB, Lindberg, A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: Guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1229–37.
- 29) Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Caveda Cepas E, Vázquez Salvi LA, García-Pérez LE. Safety and efficacy of growth hormone treatment: GeNeSIS study in Spain. *An Pediatr.* 2016;84(3):139–47.
- 30) Sánchez Marco SB, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr.* 2017; 86(2):81–6.
- 31) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of Long-Term GH Therapy in Prader-Willi Syndrome: A 4-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1581-5.
- 32) Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: Results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3584–90.

9. ANEXO 1.

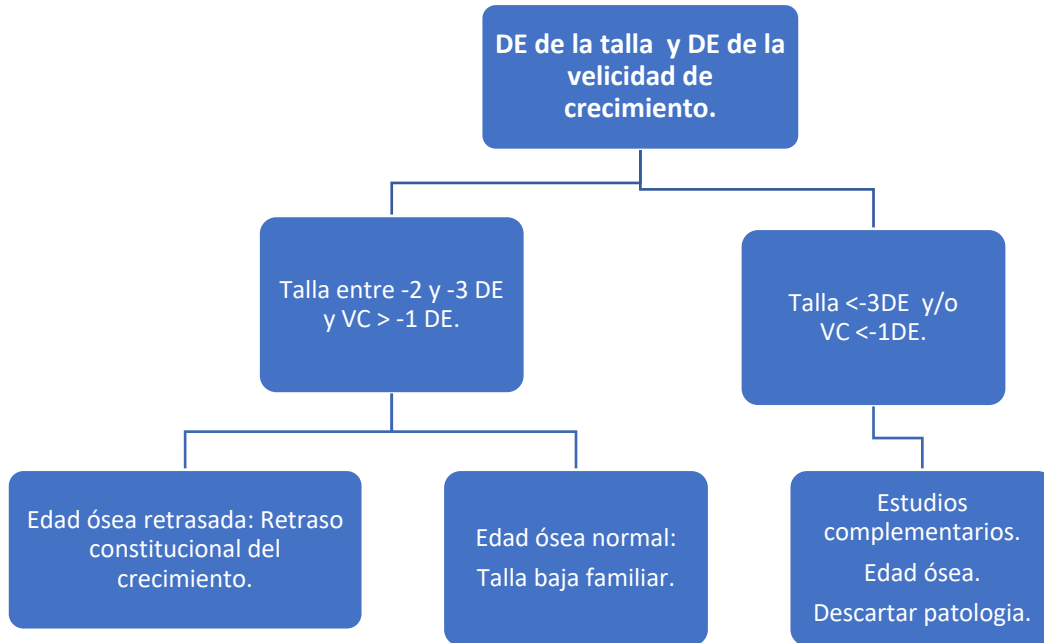


Ilustración 1. Algoritmo de estudio en función de la intensidad de retraso de la talla.

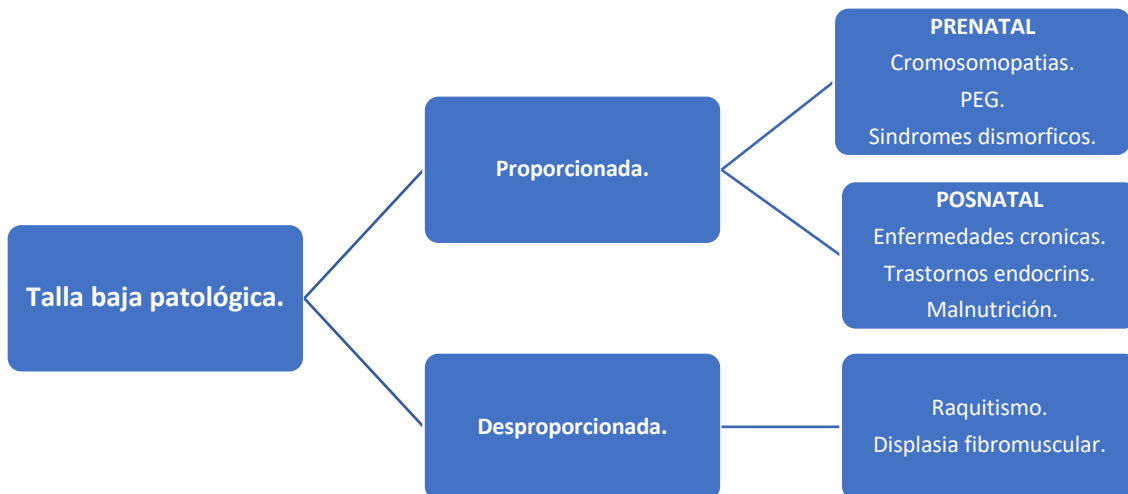


Ilustración 2. Clasificación de talla baja.

10. ANEXO 2.

	Número	Porcentaje (%)
Déficit de GH	54	48,6
PEG	34	30,6
PEG + Déficit de GH	6	5,4
Alteración del gen SHOX	9	8,1
Síndrome de Turner	4	3,6
Síndrome de Prader Willi	4	3,6

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes por diagnóstico.

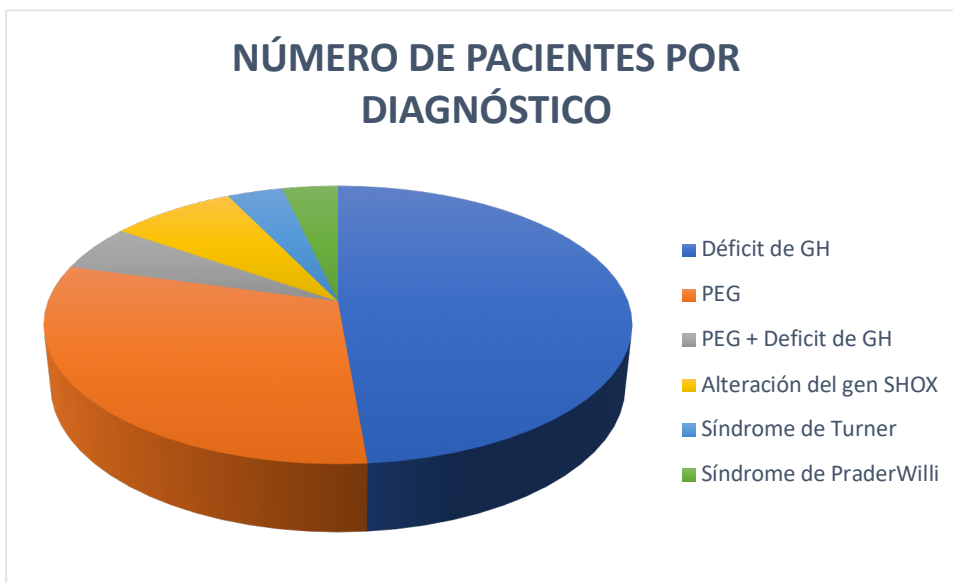


Gráfico 1. Número de pacientes por diagnóstico.

Diagnóstico	Edad al inicio del tratamiento en años (Media, Rango)
Déficit de GH	7,60 (0-16)
Síndrome de Turner	5 (2-8)
Síndrome de Prader-Willi	2,75 (2-4)
PEG	5,40 (4-10)
Alteración gen SHOX	7,78 (2-13)
Total	6,65

Tabla 2. Edad de inicio y rango de edades del tratamiento con GH.

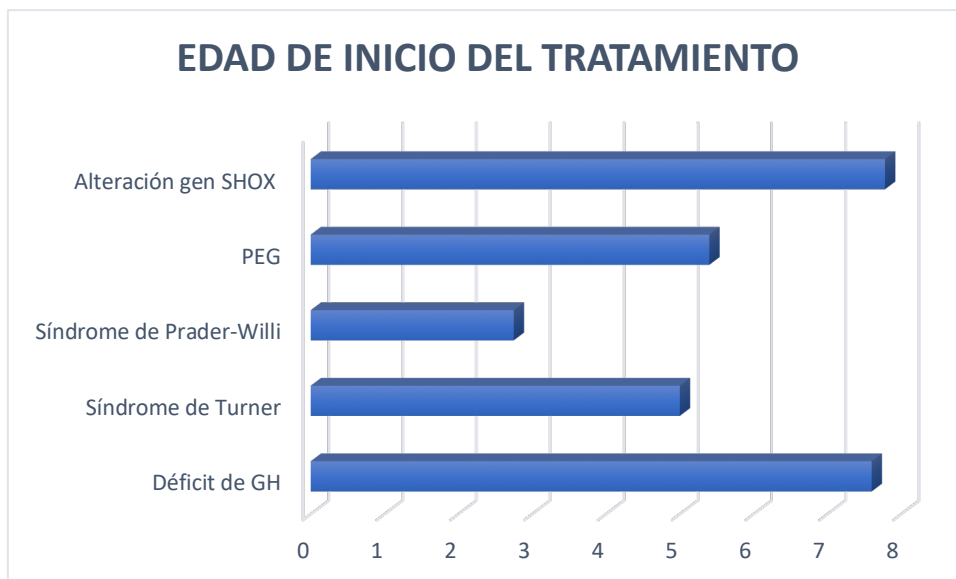


Gráfico 2. Edad de inicio del tratamiento con GH.

	<u>Déficit GH</u>	<u>Turner</u>	<u>Prader-Willi</u>	<u>PEG</u>	<u>Alteración gen SHOX</u>
<u>DE Peso al nacimiento</u>	-0,48	-1,8	-1,10	-2,02	-0,45
<u>DE Talla al nacimiento</u>	-0,88	-1,6	-0,40	-2,60	-0,95

Tabla 3. Desviaciones estándar (DE) de peso y talla al nacimiento.

DIÁGNOSTICO	MEDIA
Déficit de GH	91,76
Síndrome de Turner	78,67
Síndrome de Prader Willi	45,00
PEG	119,58
Alteración gen SHOX	132,00
Total	102,98

Tabla 4. Determinación de IGF1.

Diagnóstico		Pico de GH en test de glucagón largo	Pico de GH en test de clonidina
Déficit de GH	Media	3,43	4,73
	N	30	38

Tabla 5. Test de glucagón largo y clonidina.

Diagnóstico	Retraso Edad ósea- edad cronológica en años
Déficit de GH	1,56
Síndrome de Turner	1,00
Síndrome de Prader Willi	1,25
PEG	1,37
Alteración del Gen SHOX	0,37

Tabla 6: Retraso entre edad ósea y edad cronológica al inicio del tratamiento.

Diagnóstico	VC inicio tto	DE VC inicio	VC primer año	DE VC primer año	VC último seguimiento	DE VC último seguimiento
Déficit GH	4,68	-1,38	9,48	3,80	7,20	2,20
Turner	4,90	-1,73	9,52	2,83	8,30	1,72
Sd Prader- Willi	7,00	-1,06	10,36	2,70	11,70	5,63
PEG	5,11	-1,50	8,29	2,19	7,19	1,47
Alteración Gen SHOX	4,35	-1,90	9,88	4,90	8,23	2,33

Tabla 7. Comparación de la velocidad de crecimiento (VC) al inicio del tratamiento (tto), y durante el primer y el último seguimiento.

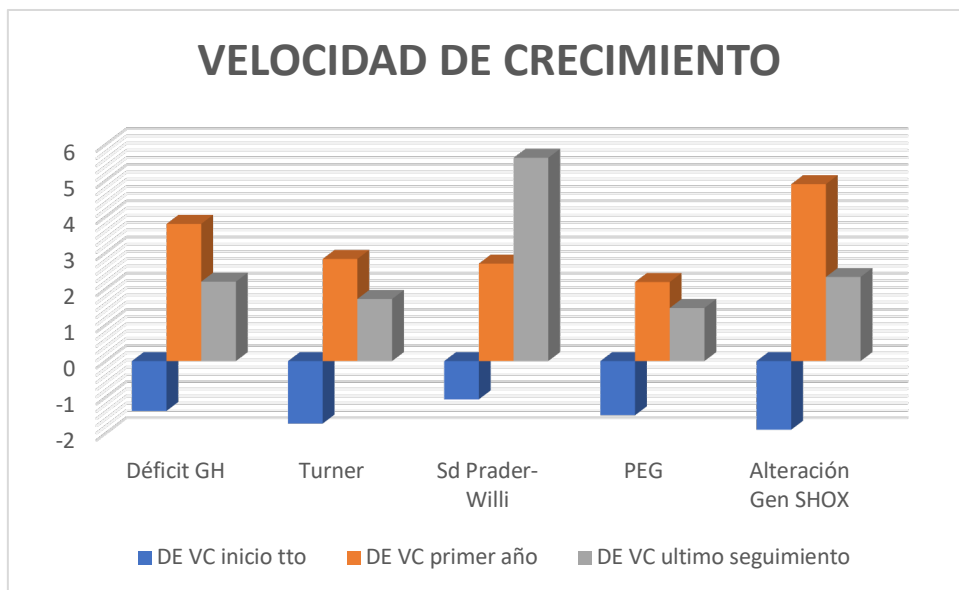
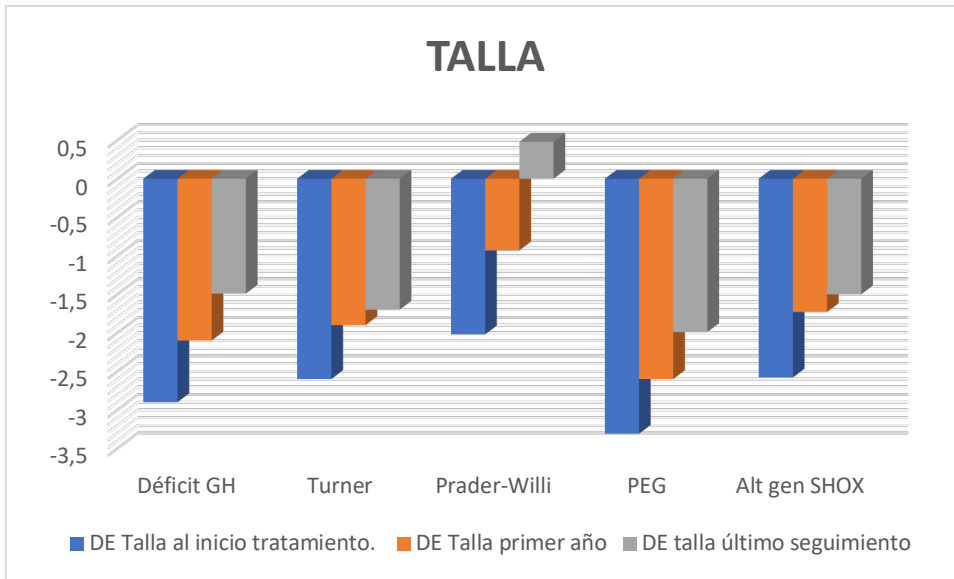


Gráfico 3. Comparación de la velocidad de crecimiento (VC) al inicio del tratamiento (tto), y durante el primer y el último seguimiento.

	<u>Déficit GH</u>	<u>Turner</u>	<u>Prader-Willi</u>	<u>PEG</u>	<u>Alteración gen SHOX</u>
<u>DE Talla al inicio tratamiento.</u>	-2,90	-2,60	-2,02	-3,31	-2,58
<u>DE Talla primer año.</u>	-2,10	-1,90	-0,93	-2,60	-1,73
<u>DE talla último seguimiento.</u>	-1,49	-1,70	0,48	-1,99	-1,50
<u>Diferencia entre DE al inicio y en el primer año.</u>	0,80	0,70	1,09	0,70	0,85
<u>Diferencia entre DE al inicio y en el último seguimiento.</u>	1,41	0,90	2,50	1,32	1,08

Tabla 8. Desviaciones estándar (DE) de talla al inicio del tratamiento, en el primer y último año de seguimiento. Diferencias entre el inicio del tratamiento y el primer y último año de seguimiento.



Gráfica 4. Desviaciones estándar (DE) de talla al inicio del tratamiento, en el primer y último año de seguimiento.

	Déficit GH	Turner	Prader Willi	PEG	Alteración SHOX	Déficit GH + PEG
Diferencia EC EO inicio tratamiento	1,56 (0-5)	1,00 (0-2)	1,25 (1-2)	1,37 (0-3)	0,37 (0-3)	1,00 (0-2)
Diferencia EC EO último seguimiento	1,37	-0,33	-1,00	0,80	0,37	-0,25

Tabla 9. Diferencia entre la edad cronológica (EC) y la edad ósea (EO) al inicio del tratamiento y en el último seguimiento.

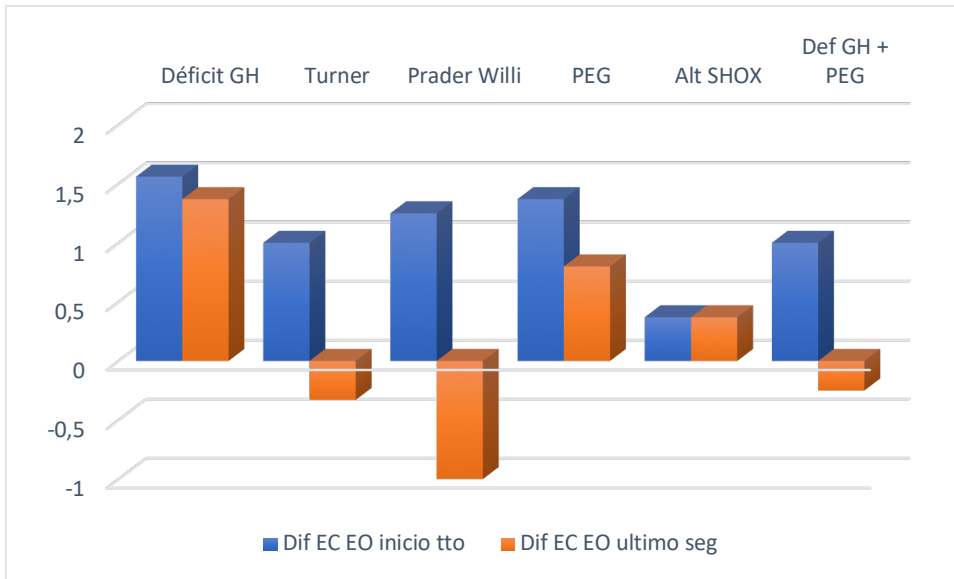


Gráfico 5. Diferencia entre la edad cronológica (EC) y la edad ósea (EO) al inicio del tratamiento (tto) y en el último seguimiento (seg).

	Déficit GH	Turner	Prader Willi	PEG	Alteración SHOX	Déficit GH + PEG
Tiempo en tto (años)	3,90 (0-15)	3 (1-5)	2,60(2-4)	3,80 (1-9)	2,75 (1-5)	3,60 (1-8)

Tabla 10. Tiempo que llevan los pacientes en tratamiento (tto).