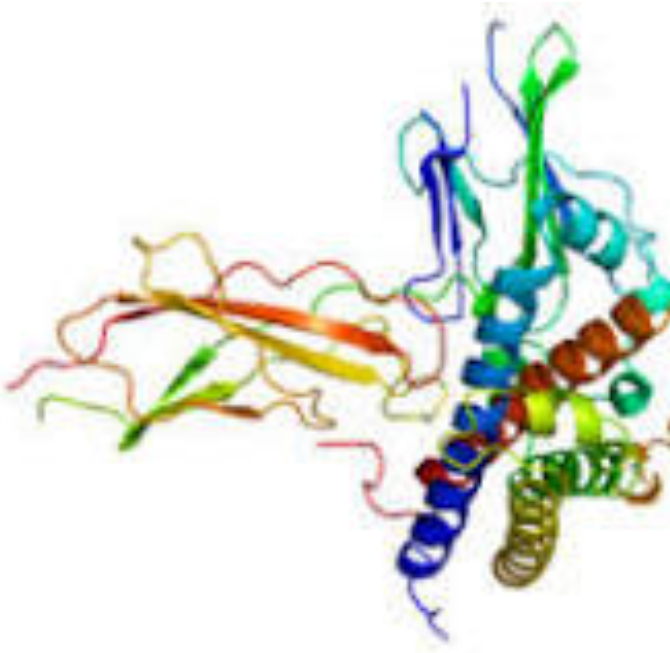




UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2016

TESIS DOCTORAL:
Eficacia y seguridad del
tratamiento sustitutivo en el
déficit aislado de GH



Director de tesis:

Juan Pedro López-Siguero

Doctoranda:

Ana Belén Ariza Jiménez

Programa doctoral:

Avances en Pediatría

Departamento de Farmacología y Pediatría

Universidad de Málaga


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Belén Ariza Jiménez

 <http://orcid.org/0000-0002-0585-0886>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE LA TESIS QUE AVALA QUE EL
DOCTORANDO PUEDE OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA
UNIVERSIDAD.

Dr/D. Juan Pedro López Sigüero, como director, certifica que el trabajo de Dña. Ana Belén Ariza Jiménez sobre Eficacia y Seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de GH ha sido revisado y corregido de acuerdo a los informes de los evaluadores externos, está avalado por contribuciones no utilizadas en tesis anteriores, y por tanto, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad adecuados para ser presentado y defendido como tesis doctoral ante el tribunal que legalmente proceda para optar al grado de doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste donde corresponda, se firma la presente a los efectos oportunos en
Málaga el 28 de Noviembre de 2016



Juan Pedro López Sigüero



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

HÔPITAL DES ENFANTS
330, avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034
31059 Toulouse Cedex 9


Hôpitaux de Toulouse

Dr Diene Gwenaëlle
Endocrinologie, maladies osseuses
Génétique et gynécologie médicale
Hôpital des Enfants
330 avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034
31059 Toulouse Cedex

PÔLE ENFANTS

**ENDOCRINOLOGIE,
MALADIES OSSEUSES,
GÉNÉTIQUE ET GYNÉCOLOGIE
MÉDICALE**

Professeur M. TAUBER
Responsable d'Équipe Médicale
Professeur J.-P. SALLES
Secrétariat : 05 34 55 85 55
Télécopie : 05 34 55 85 58

Toulouse le 30 janvier 2015

Lettre d'accréditation

Docteur B. JOURET
Docteur T. EDOUARD
Docteur I. OLIVER-PETIT
Docteur C. PIENKOWSKI
Docteur G. DIENE
Docteur E. MIMOUN
Praticiens hospitaliers

Docteur M. BOURNEZ
Chef de Clinique

Docteur A. CARTAULT-GRANDMOTTET
Docteur Z. AJALTOUNI
Docteur M. ELEFTERIDON
Médecins Attachés
Secrétariat : 05 34 55 85 55
05 34 55 85 56
05 34 55 85 57
05 34 55 86 85
05 34 55 86 59
05 67 77 13 05

RENDEZ-VOUS
Consultation : 05 34 55 85 46
Consultation transition : 05 67 77 11 48
Dr. F. LAMICHE-LORENZINI
Dr. F. LABROUSSE LHERMINE
Hospitalisation : 05 34 55 86 16
Examen gynécologique : 05 33 55 85 70

**RÉSEAU DE PRISE EN CHARGE
DE L'OBÉSITÉ EN PÉDIATRIE :
COORDINATION DU RÉCOP TOULOUSE**
Secrétariat : L. RINCON 05 34 55 87 38
Médecins coordonnateurs :
Docteur B. JOURET et Docteur G. DIENE
Coordonnateur administratif : A. DELPY
Docteur C. CHOLLET
Médecin du sport :
Professeur D. RIVIERE
Secrétariat : 05 97 77 16 90
Hélène DESJARDINS
Amélie PRABONNE
Didier RUBIO
Diététiciens
Mélanie GLATTARD
Psychologue
Corinne FLEURY
Éducatrice jeunes enfants

**CENTRE DE RÉFÉRENCE DU SYNDROME
DE PRADER-WILLI**
Coordonnateurs :
Pr. M.-T. TAUBER
Dr. G. DIENE : 05 34 55 85 49
Dr. E. MIMOUN
Mélanie GLATTARD, Psychologue
Dr. S. CABAL-BERHOURIEU, Psychiatre
Christelle NOUAL, Diététicienne

**CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
RARES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM
ET DU PHOSPHORE**
Coordonnateur local : Pr. J.-P. SALLES
Dr. E. MIMOUN

**ÉQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE DE PRISE
EN CHARGE DES ENFANTS OBÈSES :**
Médecin responsable : Docteur B. JOURET
Hélène DESJARDINS
Téléphone : 05 34 55 87 19
Hélène DELPY
Téléphone : 05 34 55 84 04
Diététicienne
Isabelle HUBERT
Éducatrice

Je sous-signée Dr Diene praticien hospitalier dans le service du Pr Tauber en endocrinologie]
janvier au 31 janvier 2015.

Au cours de ce stage Melle Ana Belén Ariza Jiménez a participé activement aux
consultations et aux hospitalisations pluridisciplinaires. Elle a par ailleurs
participé chaque fois que possible aux cours proposés aux internes de pédiatrie,
aux conférences sur le Syndrome de Prader-Willi et celles sur l'obésité
pédiatrique.

Elle a fait preuve d'un intérêt, d'une capacité d'adaptation et de connaissances
remarquables.

Certificat fait pour faire valoir ce que de droit

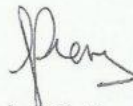
Cordialement

Dr Gwenaëlle Diene

Praticien-hospitalier en endocrinologie pédiatrique

Hôpital des Enfants

CHU Toulouse



Consultez le site internet du Centre Hospitalier Universitaire : www.chu-toulouse.fr

870336

11/2012

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





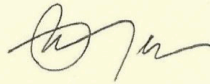
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

23 October 2015

<u>Name of Student</u>	Ana Belen Ariza Jimenez
<u>Date of Birth</u>	20 August 1986
<u>Intended Award</u>	Postgraduate Diploma
<u>Programme of Study</u>	Endocrinology and Diabetes
<u>Mode of Study</u>	Part-time
<u>Date of Entry to Programme</u>	21 September 2015
<u>Expected Date of Completion</u>	21 January 2017
<u>Awarding Body</u>	Queen Mary University of London, Mile End Road, London E1 4NS

THIS IS TO CERTIFY that the above-named is a registered student reading for an award of Queen Mary University of London.

The degree certificate will be issued, by Queen Mary University of London, normally within 3 months of the date of award.



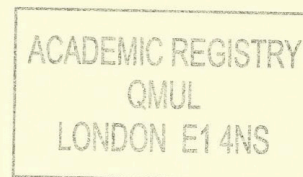
Jonathan Morgan
Academic Registrar & Council Secretary

150997117/SR LET CURR

This certificate of attendance is not valid without the embossed seal of Queen Mary University of London and the Academic Registrar's stamp below.

Seal

Stamp



Patron: Her Majesty The Queen

Incorporated by Royal Charter as
Queen Mary University of London



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Boston Children's Hospital

Department of Medicine
Division of Endocrinology
300 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115
Phone 617-355-7476 | Fax 617-730-0194



Harvard Medical School

Department of Pediatrics

Diane E. J. Stafford, M.D., Training Program Director, Division of Endocrinology
Children's Hospital Boston
300 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
phone 617-355-5066 | fax 617-730-0194
diane.stafford@childrens.harvard.edu

March 30, 2015

Juan Pedro Lopez Sigüero, M.D., PhD
Pediatric Endocrinology
Malaga children's Hospital
Malaga University
Avda Arroyo de los Angeles s/n29010 Malaga, Spain

Re: Ana Belén Ariza Jiménez, M.D. - Clinical Observership

Dear Dr. Lopez Sigüero,

This letter is to confirm that Dr. Ana Belén Ariza Jiménez has completed two months of clinical observership in the Division of Endocrinology here at Boston Children's Hospital from February through March 2015.

During this time, Dr. Ariza Jiménez observed our inpatient service, our outpatient services; as well as the evaluation of patients referred for new consultation and those already followed by the Division of Endocrinology. She also attended a variety of weekly lectures and didactic sessions on topics in adult and pediatric endocrinology both in our Division and at other Harvard Medical School affiliated hospitals.

It was a pleasure to have her with us and we hope to stay in touch. If you have any questions about our program, and her visit; please do not hesitate to contact me.

Thank you for allowing her to spend some time with us.

Sincerely,

Diane E. J. Stafford, M.D.

DEJS/inl





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

En la investigación el trabajo en equipo es la clave del éxito, y por ello debo agradecer a aquellas personas que de forma más o menos anónima han formado parte de este proyecto.

En primer lugar agradecer a mi director Juan Pedro López Sigüero por haber sido mi faro en este recorrido. Muchas gracias por ser mi director, maestro, y compañero, y por haber compartido cada pasito de esta tesis conmigo desde el principio hasta el fin. Gracias por enseñarme las bondades del mundo de la investigación y de la endocrinología pediátrica.

Gracias al Servicio de Endocrinología del Hospital Materno infantil de Málaga por descubrirme el mundo de la endocrinología y permitirme haber realizado este proyecto entre sus cuatro paredes. Gracias a María José Martínez-Aedo por cederme sus pacientes y su apoyo en el proyecto, a Isabel Leiva y José Jiménez por estar siempre dispuestos y ser fruto de motivación en la elaboración de una tesis, a nuestra enfermera Ana por ayudarme con las miles de llamadas telefónicas, y a mis coR Beatriz Martín, Carolina Jiménez y Antonio Omiste, por aquellas veces que tuvieron que echarme una mano midiendo o vigilando pruebas funcionales.

También agradecer al equipo del hospital de día y pruebas funcionales del hospital Materno infantil de Málaga, así como al equipo de laboratorio, y en especial a Pilar Ocon, su colaboración.

A través de las fronteras, también me gustaría agradecer a los servicios del Hôpitaux de Toulouse, Boston Children's Hospital y Barts and The London School of Medicine, y a todo su personal, por dejarme formar parte de su gran familia, mostrarme nuevos protocolos y tendencias en la endocrinología pediátrica y permitirme un primer contacto con equipos de investigación de alto nivel. Muchísimas gracias por estar siempre pendientes y dispuestos a ayudar. Especial mención a la Dra. Maithé Tauber, Dra. Diane Gwenaelle, Dr. Jean Pierre Salles y sus residentes, Dra. Diene Stafford, Dr. Joseph Wolsdorf, Dra. Laurie Cohen, Dra. Lori Laffel, Dra. Nora Rhental, Dra. Belinda Lennerz, Dra. Erin Okawa, Dr. Maralyn Druce, Dr Natalie O'Shea and Dr Nadia Zarif por su inestimable colaboración.

Gracias al Harvard Medical School por invitarme a exponer algunos de los resultados preliminares en sus aulas, fue un gran honor para mí.

También me gustaría mencionar al Colegio de Médicos de Ciudad Real y el equipo de investigación Mancha Centro por facilitarme material estadístico, así como por sus importantes pinceladas y orientaciones sobre estadística y redacción de un proyecto de investigación, tan fundamentales y útiles en la elaboración de este proyecto.

Por último, pero no menos importante, agradecer a mi familia y amigos el haber creído en mí en todo momento y facilitarme un proceso como este. Gracias a mi padre por ser mi ejemplo, a mi madre por enseñarme el valor de la constancia, a mi hermano por ser ejemplo de coherencia, a mis abuelos por ser incondicionales, a Laura Criado y Antonio por ayudarme en los pequeños detalles, y a Rafael López Durán porque sin él nada sería posible.

Muchas gracias a todos porque este es un logro de todos y cada uno de vosotros, gracias por haberme permitido de una forma u otra llegar hasta aquí.

Cuanto más alto coloque el hombre su meta,
tanto más crecerá.

Johann Christoph Friedrich von Schiller
(1759-1805) Poeta y dramaturgo alemán

Todos nos decían que no iba a ser fácil,
pero nadie nos dijo que sería tan difícil,
que esto de crecer es una revolución interna,
es un constante cambio de planes,
es una necesidad de ser distinto
sin dejar de ser uno mismo.
(...)

Autor desconocido

Dedicado a todos aquellos que me ayudan a
crecer



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INDICE

	Páginas
0. Páginas introductorias.....	i-lix
a. Abreviaturas.....	xvii-xxii
b. Resumen.....	xxiii-xlii
c. Abstract.....	xliii-lix
d. Palabras clave/Keywords.....	lix
1. Introducción.....	1-156
a. Crecimiento normal.....	1-43
i. Definición	
ii. Fisiología del crecimiento	
1. Factores de crecimiento	
2. Eje de la hormona del crecimiento	
3. Patrón de crecimiento humano	
iii. Valoración del crecimiento y predicción de talla adulta	
1. Antropometría	
a. Tablas de crecimiento	
b. Velocidad de crecimiento	
2. Maduración ósea y sexual	
b. Talla baja.....	43-73
i. Concepto	
ii. Clasificación y etiología	
1. Talla baja idiopática	
2. Talla baja patológica	
a. Hipocrecimientos proporcionados	
b. Hipocrecimientos con desproporción corporal	
iii. Valoración clínica y diagnóstica de talla baja	
c. Déficit de hormona del crecimiento.....	74-112
i. Concepto	
ii. Epidemiología	
iii. Etiología	
iv. Clínica	
v. Diagnóstico	
vi. Diagnóstico diferencial	
d. Tratamiento.....	112-156
i. Tratamiento con hormona del crecimiento	
1. Historia	
2. Dosis y vías de administración	
3. Duración del tratamiento	
4. Controles y seguimiento	
5. Eficacia del tratamiento	
6. Factores predictores	
7. Problemas de adherencia al tratamiento	

	8. Valoración de costes	
	9. Referencias éticas	
	10. Efectos adversos	
	11. Contraindicaciones	
	12. Indicaciones	
	13. Reevaluación	
	14. Transición a edad adulta	
	ii. Otros posibles tratamientos en talla baja	
2.	Justificación del estudio.....	156-158
3.	Hipótesis.....	158
4.	Objetivos.....	158
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
5.	Material y metodología.....	158-167
	a. Tipo de estudio	
	b. Población	
	i. Criterios inclusión/exclusión	
	c. Diseño	
	i. Recogida de variables	
	d. Equipamiento	
	i. Pruebas y procedimiento de estudio	
	e. Análisis estadístico	
	f. Limitaciones estudio	
6.	Plan de trabajo.....	167-168
7.	Resultados.....	168-170
	a. Descripción	
	b. Reevaluación	
	c. Estadística inferencial	
8.	Discusión.....	170-183
9.	Conclusiones/Conclusions.....	184-185
10.	Bibliografía.....	186-205
11.	Tablas.....	206-215
	a. Tabla 1. Factores de crecimiento autocrinos y paracrinos.....	206
	b. Tabla 2. Tallas bajas variantes de la normalidad.....	206
	c. Tabla 3. Causas de crecimiento intrauterino retardado.....	206
	d. Tabla 4. Formas hereditarias de déficit de GH.....	206
	e. Tabla 5. Tabla de revisión bibliográfica.....	207
	f. Tabla 6. Indicaciones de tratamiento con GH.....	208
	g. Tabla 7. Variables recogidas en nuestro estudio.....	208
	h. Tabla 8. Pruebas estadísticas utilizadas según las características de las variables y la muestra en el estudio de talla.....	208

i.	Tabla 9. Tablas de frecuencias de las variables cualitativas recogidas en el seguimiento a talla adulta de niños con déficit de GH aislado.....	209
i.	Grupo dividido según sexo	
ii.	Grupo clasificado según hallazgos de resonancia magnética	
iii.	Grupo clasificado según resultados en reevaluación de GH	
j.	Tabla 10. Tablas de estadística descriptiva de las variables cuantitativas recogidas durante el estudio de seguimiento a talla adulta de niños con déficit aislado de GH en el grupo total y en el grupo dividido según sexo y hallazgos de resonancia.....	210-212
k.	Tabla 11. Clasificación de las variables recogidas durante el estudio de talla según su normalidad determinada mediante test de Shapiro-Wilk.....	213
l.	Tabla 12. Clasificación de las variables recogidas durante el estudio de talla según su homocedasticidad de acuerdo con el test de Levene.....	214
m.	Tabla 13. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según sexo.....	215
n.	Tabla 14. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según deficiencia de GH o ausencia de deficiencia de GH en la reevaluación.....	216
o.	Tabla 15. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según los hallazgos registrados en RM.....	217
p.	Tabla 16. Comparación de medidas entre talla adulta y las distintas variables medidas durante el estudio de talla mediante test de regresión múltiple.....	218
q.	Tabla 17. Comparación de medias de las variables recogidas durante el estudio de talla según dosis de tratamiento mediante regresión múltiple.....	219
r.	Tabla 18. Correlaciones.....	220
12.	Figuras.....	222-236
a.	Fig. 1. Eje GH-IGF1.....	222
b.	Fig. 2. Factores de transcripción.....	222
c.	Fig. 3. Estructura de la hormona del crecimiento.....	223
d.	Fig. 4. Mecanismo de unión de la hormona del crecimiento con su receptor.....	223
e.	Fig. 5. Tablas españolas de crecimiento 2010.....	224-225
f.	Fig. 6. Estadios de Tanner.....	226
g.	Fig. 7. Alteración del mecanismo de acción posreceptor.....	227
h.	Fig. 8. Gráfico de evolución de talla.....	227
i.	Fig. 9. Ganancia de talla según sexo desde pubertad a talla adulta.....	228
j.	Fig. 10. Representación de las variables con diferencias estadísticamente significativas respecto a la talla adulta.....	228-236



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpos
ACTH	Adrenal CorticoTropin Hormone (Hormona Adrenocorticotropina)
ADH	Antidiuretic Hormone (Hormona antidiurética).
Ag	Antígenos
ALPHA-GSU	Alpha-glycoprotein subunit (Subunidad alfa glicoprotéica).
ALS	Acid Labile Subunit (Subunidad Ácido lábil)
AMP	Adenosín-monofosfato
ANSWER	American Norditropin Study Well Enabled Research (Investigación habilitada para el estudio Americano Norditropin)
ATP	Adenosín-trifosfato
AUXOLOG	Programa de cálculo AUXOLOGico
AUXOTEC	TECnología AUXOLógica
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor (Factor neurotrófico cerebral)
BMP	Bone Morphogenic Protein (Proteína morfogénica ósea)
BOE	Boletín Oficial del Estado
BRL	Bromodomain-containing Protein (Proteína contenedora de dominio Bromo)
CHARGE	Coloboma+Heart disease+choanal Atresia+growth/development Retardation +Genitalia hypoplasia+Ear diseases (Coloboma+cardiopatía+Atresia coanas +Retraso crecimiento/desarrollo+hipoplasia genital+alteraciones oídos).
CIM6P	Cation independent mannose 6 phosphate (Cación manosa-6-fosfato)
cm	Centímetros
CNP/NPR2	Natriuretic Peptide C/Natriuretic Peptide Receptor 2 (Péptido natriurético C/Receptor del péptido natriurético 2)
COL9	CONSTANS-Like gene 9 (Gen similar a CONSTANS 9)
COMP	Cartilage Oligomeric Matrix Protein (Proteína matricial oligomérica de cartílago)
CRH	Corticotropin Release Hormone (Hormona liberadora de corticotropina)
Cs	Subunidad codificada
CSA	Alfa-subunidad codificada
CS-B	Beta-subunidad codificada
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Densitometría ósea)
DGH	Déficit de GH
dl	Decilitro
DNA	Deoxyribunocleic Acid (Ácido desoxirribonucléico).
DNGH	Disfunción neurosecretora de GH
DE	Desviación estándar
€	Euro
E	Especificidad
EEG	Elentroencefalograma
EEUU	Estados Unidos

EGF	Epidermal Growth Factor (Factor de crecimiento epidérmico)
ELISA	Enzyme linked ImmunoSorbent Assay (Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)
ELK	Ets LiKe gene 1 (Gen similar a ETS)
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EO/EC	Edad ósea/Edad cronológica
ERK	Extracellular signal Regulated Kinase (Quinasa regulada por señal extracelular)
et al.	Et alii. (Y otros)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de comida y fármacos)
FGF	Fibroblastic Growth Factor (Factor de crecimiento fibroblástico)
FGF-R	Fibroblast Growth Factor-Receptor (Receptor de los factores de crecimiento fibroblástico)
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Hormona Foliculoestimulante)
g	gramos
GATA2	Factor de transcripción 2 con proteínas capaces de unirse a la secuencia de ADN : Guanina, Adenina, Timina.
GCSF	Granulocyte colony stimulation Factor (Factor estimulador de colonias granulocíticas)
GDNF	Glial cell line Derived Neurotrophic Factor (Factor neurotrófico de las células gliales)
GENENTECH	GENE Entertainment TEChnology (Empresa de Tecnología Genética)
GeNeSIS	Genetic and Neuroendocrinology Short stature International Study
GH	Growth hormone (Hormona de crecimiento)
GHBP	Growth Hormone Binding Protein (Proteína de unión a hormona del crecimiento)
GHR	Growth Hormone Receptor (Receptor de la hormona del crecimiento)
GHRF	Growth Hormone Releasing Factor (Factor liberador de la hormona del crecimiento)
GHRH	Growth Hormone Release Hormone (Hormona liberadora de hormona del crecimiento).
GHRHR	Growth Hormone Releasing Hormone Receptor (Receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento)
GHRPs	Growth Hormone Releasing peptides (Péptidos liberadores de hormona del crecimiento).
GHSR	Growth Hormone Secretagogue Receptor (Receptor Secretagogo de la Hormona del crecimiento)
GH-V	Variante Growth Hormone (Variante hormona del crecimiento)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (Hormona liberadora de Gonadotropina)
GPT	Ganancia Puberal Total
GRF	Growth Releasing Factor (Factor liberador hormona del crecimiento)
h	hora

HAPO	Height adjusted for Pubertal Onset (Altura ajustada por inicio puberal)
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)
HESX1	Homebox Gene Expressed in ES Cells 1 (Secuencia de morfogénesis del gen expresado en células ES)
HGF	Hepatocyte Growth Factor (Factor de crecimiento de hepatocitos)
HGH	Hormona del crecimiento humano
hGH-V	Variante de la hormona del crecimiento humano
HPE	Holoprosencephaly 1 (Holoprosencefalia 1)
IBM-SPSS	International Business Machines-Statistical Package for the Social Sciences (Paquete estadístico para las ciencias sociales de la empresa internacional de máquinas).
IFT172	IntraFlagellar Transport 172 (Transporte intraflagelar 172)
IGF	Insulin Growth Factor (Factor de crecimiento similar a la insulina)
IGF1RSA	Insulin Growth Factor Receptor Stimulating Activity (Receptor estimulante de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina)
IGFALS	Insulin Growth Factor-Acid Labile subunit (complejo Factor de Crecimiento similar a la insulina- Subunidad Ácido lábil).
IGFBP	Insulin Growth Factor Binding Protein (Proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina)
IGFBP3	Insulin Growth Factor Binding Protein 3 (Proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina).
IL6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal
io	Inicio
IOS	Nordinet International Outcome Study (Estudio internacional de resultados Nordinet)
ISR	Insulin Sustrate Receptor (Receptor de insulina-sustrato)
iv	Intravenoso
JAK2	Kinasa Janus 2 (Quinasa Janus 2)
Kb	Kilobases
Kda	Kilodalton
kg	kilogramo
KIGS	Kabi farmacia International Growth Study (Estudio internacional de crecimiento de la farmacéutica Kabi)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)
LH	Luteinizing Hormone (Hormona Luteinizante)
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormona liberadora de hormona luteinizante)
LHX3	LIM homebox protein 3 (Proteína de secuencia de morfogénesis LIM 3)
LHX4	LIM homebox protein 4 (Proteína de secuencia de morfogénesis LIM 4)
m ²	Metro cuadrado

MAPKs	Mitogen Activates Protein Kinases (Proteín-quinasas activadas por mitógenos)
MATN3	Matrilin 3
mcg	Microgramo
MCSF	Macrophage colony stimulating Factor (Factor estimulador de colonias de macrófagos)
Medline	Medical line (Línea Médica)
mg	miligramo
mg	Miligramo
ml	Mililitro
NCGS	Genentech National Cooperative Growth Study (Estudio nacional cooperativo de crecimiento Genentech)
NEUROD1	Neurogenic differentiation 1 (Diferenciación neurogénica 1).
NFKB	Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas
ng	Nanogramo
NGF	Nerve Growth Factor (Factor de crecimiento nervioso)
NICE	The National Institute for health and Care Excellence (Instituto nacional de la salud y excelencia en el cuidado)
NPR2	Natriuretic Peptide Receptor 2 (Receptor de péptido natriurético 2)
NSILA	Nonsuppressible insulin like activity (Actividad similar a la insulina no supresible)
OZGROW	Australian and New Zealand Growth database
PAI	PolyAntigenic Immunomodulator (Inmunomodulador poliantigénico)
pAPP-A2	Proteína A del Plasma sanguíneo Asociada al embarazo
PAR1	Protease Activated Receptor 1 (Receptor activador de proteasa 1).
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen (Antígeno Nuclear de Células en Proliferación)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Factor de crecimiento de derivados de plaquetas)
PEG	Pequeño para la Edad Gestacional
PITX	Paired-like homeodomain transcription factor (Factor de transcripción similar a un homeodominio pareado).
PNC	Péptido natriurético tipo C.
POU1F1	Pituitary-specific positive transcription factor 1 (Proteína codificante con dominio POU, clase 1 y factor de transcripción 1 para hormona de crecimiento)
PRL	Prolactina
PROP1	Homeobox protein prophet of PIT-1, encoded by PROP1 gene. (Proteína de secuencia de morfogénesis precesor de PIT1, y codificado por el gen PROP1)
PTA	Pronóstico de talla adulta
PTH	Paratohormona
PTH/IIHH	Parathyroid Hormone/Idiopathic Infantile Hypercalcaemia (Paratohormona/Hipercalcemia idiopática infantil)
PTPN11	Tyrosin Protein Phosphatase non-receptor type 11 (Proteína no receptora tirosin fosfatasa)

Pubmed	Medical Publications (Publicaciones Médicas)
R2FCF	Receptor 2 de los factores de crecimiento fibroblástico
RAS-MAPK	RASopathy- Mitogen Activated Protein Kinase (Proteín-quinasa activada mitogénicamente involucrada en rasopatías).
REM	Rapid Eye Movements (movimiento ocular rápido). Fase sueño.
RIEG	RIEG bicoid-related homebox transcription (Factor genómico bicoide relacionado con la secuencia de transcripción y morfogénesis del gen RIEG).
RM	Resonancia Magnética
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido ribonucleico)
RNPC3	RNA binding region Containing 3 (Región de unión de RNA continente 3)
RPX	Rathke pouch homebox (Secuencia morfogénica de la bolsa de Rathke).
RR	Riesgo Relativo
RUS-TW2	Radius-Ulna-Short bones-Tanner Whitehouse 2 method (Método Tanner Whitehouse 2- Radio, cúbito, huesos pequeños)
S	Sensibilidad
SAGHE	Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatment in Europe (Seguridad y adecuación del tratamiento de la hormona del crecimiento en Europa).
SD	Standard Deviation
SF1	Steroidogenic factor 1 (Factor esteroideogénico 1).
SHOX	Short Stature Homebox containing gen (Gen con secuencia de morfogénesis de talla baja).
SHS	Método Sánchez-Hernandez-Sobradillo
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SNGH	Secreción Nocturna GH
SOCS	Suppressor of cytokine signalling (Supresión de señalización con citoquinas)
SOX	Sex determining region y-bOX (Región determinante caja sexo Y)
STAT	Signal Traducer and Activator of Transcription (Traductor de señal y activador de la transcripción).
T1	Tiempo de relajación 1
T2	Tiempo de relajación 2
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TACE	Tumor Necrosis factor alpha Converting Enzyme (Enzima convertidora de factor de necrosis tumoral)
TBI	Talla baja idiopática.
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TGFb	Transforming Growth Factor beta (Factor de crecimiento transformante beta)
TPIT	Pituitary cell-restricted T box factor (Factor transcripción caja T restringido a células hipofisarias)

TSH	Hormona estimulante de la tiroides
UI	Unidades Internacionales
USA	United States of America (Estados Unidos de América)
VC	Velocidad de crecimiento
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento vascular endotelial)
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WHO	World Health Organization (Organización mundial de la salud)
WNT	Int/Wingless gene (gen Int/Wingless)
Wnt5a	Int/Wingless family member 5a (Miembro 5a de la familia del gen Int/Wingless)
XLA	X-linked Agammaglobulinemia (Agammaglobulinemia ligada a X).
ZIC2	ZInc finger of de Cerebellum 2 (Dedo de ZInc del Cerebelo 2)

RESÚMEN:

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de la hormona del crecimiento es un trastorno clínico, auxológico, bioquímico y metabólico causado por una insuficiente producción de la hormona de crecimiento, y por tanto de la afección de sus funciones. Puede producirse por anomalías funcionales que impiden la acción de GHRH sobre la hormona del crecimiento (GH), por inhibición desproporcionada de la célula somatotropa debido al exceso de tono somatostatinérgico, por producción inadecuada de GH, por disminución anatómica o funcional del número de células somatotropas, o por factores permisivos deficitarios, ya que el número de receptores de GHRH y la cantidad de GH sintetizada y almacenada en la célula somatotropa dependen de la exposición a hormonas tiroideas, glucocorticoides, IGFs y esteroides gonadales, entre otros.

El déficit de GH puede ser total o parcial, siendo más fácil de sospechar el primero.

La insuficiencia de GH provoca una deficiencia de IGF1, que conduce a una velocidad de crecimiento patológicamente disminuida y, en consecuencia, a la adquisición de una talla baja.

La talla baja se define como la condición en la cual la altura de un niño se sitúa dos desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio poblacional esperado para su edad, sexo, etnia y potencial genético, o por debajo del percentil 3.

Los pacientes con déficit de GH, además, tienen a largo plazo una salud deteriorada por las alteraciones en la composición corporal y en el rendimiento físico, por los trastornos metabólicos que conlleva, y por la reducción del bienestar psicológico y de la calidad de vida.

La importancia del tema viene dada por la necesidad de realizar un diagnóstico lo antes posible de déficit de hormona del crecimiento en niños con talla baja, con el fin

de iniciar un tratamiento sustitutivo precoz para que el paciente adquiriera una talla definitiva similar a su talla genética (si el déficit de GH no es tratado resulta en una talla adulta reducida en -4,7 DE bajo la media), y evite alteraciones metabólicas a largo plazo.

Debido a que la secreción normal de GH es pulsátil, con niveles muy bajos durante el día, y 6 u 8 picos espontáneos que ocurren más frecuentemente durante el sueño, los clínicos no pueden confiar en los niveles basales de GH, por lo que estimulan la hipófisis para observar cómo responde la secreción de GH. Los estímulos pueden ser fisiológicos como el ejercicio y el sueño, o bien farmacológicos con insulina, arginina, glucagón, clonidina, L-Dopa, etc. Según los centros podemos encontrar distintos puntos de corte para las pruebas de estímulo entre 5 y 10ng/ml; pero en general, se considera que existe un déficit total de GH si la respuesta a 2 pruebas farmacológicas es inferior a 5 ng/ml y parcial cuando está entre 5-7,4 ng/ml.

Hay que tener en cuenta que cualquier niño normal puede no responder a una prueba de estímulo determinada, por lo que la ausencia de respuesta a una prueba de estimulación debe confirmarse con una segunda prueba con distinto estímulo, por su alto ratio de falsos positivos.

La reproductibilidad de los test de estimulación de GH varía según los estímulos utilizados. Estas pruebas poseen grandes problemas como que no imitan un patrón secretor normal de la GH, existe una definición arbitraria de los niveles normales, y una escasa especificidad, como ya se ha nombrado, (hasta el 60% de niños normales presentan respuesta de GH similar a la de niños deficitarios), además de escasa estandarización de los métodos de medición hormonal, escasa reproductibilidad, y gran variabilidad en los resultados en función del tipo de estímulo, tipo de ensayo, factores psicosociales, edad, índice de masa corporal, estadio puberal y uso de esteroides sexuales. Por otra parte, también son caros, incómodos y en ocasiones envuelven un elemento de riesgo para el paciente.

La determinación de IGF1 también es muy útil como primera orientación, y aunque por sí sola no tiene un valor diagnóstico, y una IGF1 normal no descarta déficit de

GH, cuando un paciente presenta unos valores normales o elevados, es improbable que presente un déficit de hormona del crecimiento. Sin embargo, una IGF1 baja tras exclusión de alteraciones nutricionales o enfermedad hepática, está fuertemente a favor de déficit de GH, aunque incluso asociada a un único pico bajo de GH no sería concluyente. Los valores de IGF1 sérica deben de interpretarse de acuerdo a valores de referencia ajustados por edad, estadio puberal y sexo, así como el método empleado para su cuantificación. De hecho, la IGF1 tiene poco valor en menores de 3 años, donde la IGFBP3 presenta algunas ventajas sobre dicha IGF-1 como marcador de deficiencia de GH, tales como: concentraciones séricas más elevadas (menor solapamiento entre sujetos normales y deficitarios), menor variación con la edad y el desarrollo puberal y menor influencia del estado nutricional sobre sus niveles séricos (IGF-1 e IGFBP-3 disminuyen en situaciones de malnutrición). En general, IGFBP3 es más específico pero menos sensible que IGF-1 para el diagnóstico de deficiencia de GH.

Finalmente, es imprescindible realizar resonancia magnética ante la presencia de déficit severo de GH, y en todos los casos de hipopituitarismo múltiple, para descartar o confirmar lesiones orgánicas. Constituye actualmente la técnica más sensible para evaluar tamaño y estructura hipofisaria, y detectar lesiones hipotálamo-hipofisarias (tumores, silla turca vacía, anomalías estructurales, etc.), por lo que es recomendable realizar resonancia en insuficiencia de GH o déficit aislado por la posible presencia de lesiones típicas: hipófisis anterior pequeña o ausente, tallo pituitario ausente o truncado e hipófisis posterior ectópica, que precisan seguimiento periódico incluso en la edad adulta.

Una vez diagnosticado el déficit aislado, idiopático, o hereditario de GH, el tratamiento se basa en la administración de hormona de crecimiento cuando la talla sea inferior a -2 DE y la velocidad de crecimiento sea inferior a -1DE.

La GH es un fármaco biosintético obtenido por ingeniería genética, y que tiene una secuencia idéntica a la hormona de crecimiento humana (191 aminoácidos).

En España los tratamientos están restringidos a hospitales, y son supervisados por el Comité Asesor para la Hormona del crecimiento de cada Comunidad Autónoma.

La GH se prescribe en miligramos (mg), microgramos (mcg) o en unidades internacionales (UI) de acuerdo con el peso o el área de superficie corporal (3UI=1mg), y se administra 6-7 veces a la semana mediante inyección subcutánea, preferentemente por la noche (21-22h) para una mejor aproximación a las fluctuaciones naturales de la GH; cambiando la localización de la inyección para evitar placas de atrofia cutánea que dificulten la absorción de la hormona. Según las indicaciones aprobadas, la dosis utilizada habitualmente hoy día varía de 0,025 a 0,05 mg/kg/día, (0,5-0,9 UI/kg/semana), según el país y la indicación de uso. En déficit de hormona de GH, Europa emplea una dosis de 0,025 a 0,035mg/kg/día, EEUU de 0,025 a 0,05 mg/kg/día y Japón 0,025mg/kg/día o inferior.

Con carácter general se admite que el tratamiento puede instaurarse cuando se diagnostique, y hasta hace muy poco tiempo el tratamiento se mantenía hasta el final del crecimiento, tras la pubertad, justo hasta que la velocidad de crecimiento fuera inferior a 2-3cm/año y la edad ósea sea superior a 15 años en el varón y a 14 en las chicas. Sin embargo, con la aprobación de la utilización de la hormona de crecimiento en adultos, la terapia con GH biosintética en el caso de deficiencia de GH puede prolongarse aunque haya finalizado el crecimiento. La indicación en este caso no sería por los efectos de la GH sobre el crecimiento, sino por las acciones metabólicas de la misma

Muchos estudios han descrito los efectos iniciales del tratamiento con hormona del crecimiento en niños con déficit de hormona del crecimiento; sin embargo, hay muy pocos datos de estudios grandes de talla adulta en niños con déficit de GH tratados con hormona biosintética. Por tanto, son necesarios más ensayos a largo plazo de pacientes tratados, que demuestren con mayor grado de evidencia los efectos de la GH sobre la talla adulta.

Además, dado que se trata de un medicamento de elevado coste para el sistema sanitario, sería beneficioso poder definir los factores predictores de respuesta, para así optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento.

A esto se añade que han saltado muchas alarmas entorno a los posibles y potenciales efectos adversos del tratamiento con GH, por lo que es interesante definir su etiología, incidencia y prevalencia.

Del mismo modo, también existen numerosos estudios que critican los test farmacológicos empleados para el diagnóstico, reevaluación y decisión de tratamiento de déficit de GH, por lo que se hace necesaria la valoración crítica de las pruebas funcionales de GH.

Asimismo, sería interesante la realización de un estudio de nuestra población, ya que si bien ya se ha realizado estudios de variables de eficacia y de seguimiento a edad adulta en países como Italia, Francia o EEUU, no hay nada publicado en la literatura de nuestro ámbito geográfico al respecto.

Por otro lado, las tallas bajas idiopáticas, el grueso de pacientes que consultan, plantean cuestiones tales como qué pacientes realmente se podrían beneficiar de la hormona, cómo se verían afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarían expuestos, y si la relación beneficio coste sería positiva al tratarse de uno de los medicamentos más caros que tiene que sostener el sistema sanitario.

Dada la controversia sobre las pruebas funcionales de GH y la efectividad del tratamiento con GH en talla baja, nosotros proponemos en nuestro estudio la comparación de grupos con respuesta positiva y negativa a los test de estímulo de GH, para ver la eficacia, variables influyentes, permanencia del déficit y efectos adversos del tratamiento en estos pacientes.

HIPÓTESIS

- La hormona del crecimiento aumenta la talla adulta en pacientes con déficit de hormona del crecimiento aislado
- No hay diferencia significativa al comparar la talla adulta de pacientes con talla baja idiopática y con déficit aislado de GH tratados con hormona de crecimiento.

- El tratamiento con hormona del crecimiento no está relacionado con un número significativo de efectos adversos

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con GH biosintética en pacientes diagnosticados de déficit idiopático aislado de hormona de crecimiento (DGH).

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la influencia del desarrollo puberal durante el tratamiento con GH
- 2.- Comparar los resultados y tallas adultas de niños con déficit aislado de GH con un grupo de niños con talla baja idiopática en crecimiento espontáneo y tratados con GH
- 3.- Describir los posibles efectos adversos que pudieran ocasionarse con el tratamiento de hormona del crecimiento durante un seguimiento de 14 años.
- 4.- Describir que pacientes continúan manteniendo este déficit en edad adulta mediante reevaluación diagnóstica.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio longitudinal descriptivo ambispectivo de una cohorte de niños de ambos sexos, diagnosticados de déficit de GH, entre 0-14 años, mediante dos pruebas de estímulo, y tratados con GH hasta el momento actual o la edad adulta, en un hospital terciario. Además, al suspender el tratamiento por llegar a talla adulta, se realizó reevaluación en todos los casos de déficit de GH aislado mediante IGF1 y prueba de estímulo de hipoglucemia insulínica, previa firma de consentimiento informado.

Finalmente, se comparó los varones de esta cohorte con dos estudios realizados previamente en este mismo centro en varones de 0 a 14 años diagnosticados de talla baja idiopática, tratados y no tratados con GH, para establecer sus diferencias.

Todas las medidas fueron realizadas por personal sanitario entrenado, expertos en endocrinología pediátrica. Para evitar el error de la medida se determinaron mediciones repetidas tres veces. Además, se usaron las condiciones de medida habituales, en ropa interior y descalzos.

Para el peso se usó una báscula manual marca Seca, con una precisión de 0,1kg, y para la talla un tallímetro fijo de pared marca Holtain Stadiometer, con precisión de 0,1cm, que era calibrado diariamente con una barra indeformable de 65 cm.

En cuanto al tipo de test, se han utilizado, en dos días diferentes, el test de ejercicio y el test de estímulo con clonidina para el diagnóstico; y el test estímulo con insulina para la reevaluación. No se realizó cebamiento con esteroides sexuales. Los puntos de corte escogidos fueron 7,4 ng/ml para el diagnóstico y 5,6 ng/ml en la reevaluación, basándonos en la bibliografía actual.

Los resultados analíticos de GH e IGF1 fueron procesados por el personal del laboratorio del hospital materno infantil de Málaga, los cuales usaron métodos de quimioluminiscencia inmune para las determinaciones (IMMULITE 2000).

Para el tratamiento se utilizó hormona del crecimiento biosintética a una dosis media de 0,028 mg/kg/día.

La cohorte fue monitorizada desde el diagnóstico hasta la talla adulta, recogiendo variables como la edad al inicio del tratamiento, DE de peso, talla e índice de masa corporal al inicio, al año, dos, tres y cuatro años de tratamiento, edad ósea/edad cronológica inicial y al año, pronóstico de talla según método de Bayley Pinneau inicial y al año, IGF1 inicial y al año, talla diana, edad de inicio puberal, talla puberal, ganancia puberal total, talla adulta y niveles de GH e IGF1 en la reevaluación.

Todos los valores que lo permitían fueron ajustados en desviaciones estándar según el estudio transversal de crecimiento español por el software antropométrico AUXOTEC[®], mientras que la IGF1 fue ajustada por edad y sexo de acuerdo al software facilitado por IMMULITE.

Finalmente se procedió al cálculo estadístico descriptivo e inferencial de los datos recogidos mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 (Licencia de la UMA).

Criterios de inclusión:

-Pacientes diagnosticados de déficit idiopático aislado de GH en la infancia, según los criterios aceptados por el comité andaluz de crecimiento:

- Talla menor de -2 DE y velocidad de crecimiento inferior a -1 DE para la edad cronológica durante el último año, o descenso de talla de más de $0,5$ DE en el último año, en niños mayores de 2 años.
- En ausencia de talla baja, velocidad de crecimiento inferior a -2 DE durante el último año o inferior a $-1,5$ DE durante los 2 últimos años.
- Maduración ósea retrasada en 1 año o más.
- Dos test de estímulo de secreción de GH negativos con distintos estímulos, siendo al menos uno de tipo farmacológico.
- Resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria y cariotipo en niñas, para despistaje de patología asociada.

-Prepuberales en al menos un año

-Tratados con hormona biosintética.

-Aceptación voluntaria para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Niños de baja talla por otras causas (hipotiroidismo, hipocortisolismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndromes dismórficos, desórdenes esqueléticos, etc.)

- Pacientes con déficit hormonales asociados, alteraciones anatómicas importantes, tumor, cirugía o radiación hipotálamo-hipofisaria con repercusiones de más déficits hormonales, enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida, e IGF1 disminuido asociado a las anteriores o alteraciones genéticas

- Pacientes con respuesta en prueba de estímulo de GH superior a $7,4$ ng/ml.

Limitaciones del estudio

Al tratarse en parte de un estudio ambispectivo, somos conscientes de que en determinados casos no aparecen todos los datos a estudiar anotados en la historia clínica, lo cual supone una importante pérdida de información.

Además, dada la evolución de las técnicas de laboratorio a lo largo de los 14 años de estudio, pueden existir mejoras en el aparataje y exactitud de la metodología de detección de la hormona en el laboratorio, modificando su precisión. Ante esto destaca la estandarización de la medición de GH en laboratorio con IS 98/574, en 2006, que está calibrada en masa y unidades

Por último, en la comparativa con el grupo de niños con talla baja idiopática existe un sesgo de selección puesto que en el grupo comparativo no existen pacientes de sexo femenino, por lo que para subsanar este problema sólo han sido contrastados con los pacientes de sexo masculino con déficit aislado de GH de nuestra muestra.

RESULTADOS

Se estudiaron 96 pacientes de ambos sexos diagnosticados de déficit de aislado de GH. El 68,8% eran varones, y 81/96 (84.38%) alcanzaron la talla adulta durante el estudio. Se observaron malformaciones en la resonancia cerebral en el 11,5%. Sin embargo, no se observó patología tumoral en ningún caso, y ningún paciente presentó efectos secundarios con el tratamiento durante los 14 años de seguimiento.

La dosis media de GH empleada fue 0,028 mg/kg/día (0,2mg/kg/semana), alcanzándose al año un incremento medio de talla de 0.49DE y una mejoría en pronóstico de talla de 0.6DE. La mejoría de talla progresiva fue de 0,32 DE en el segundo año, 0,27DE en el tercer año y 0,12 DE en el cuarto año.(Fig. 8). Hubo una ganancia de talla total de 1,15DE (0,79 DE desde el inicio del tratamiento hasta la pubertad y de 0,43 DE desde el inicio de la pubertad hasta la talla adulta en los niños, y 0,24 DE en las niñas).(Fig. 9)

Asimismo, si dividimos la ganancia total de talla desde el inicio del tratamiento hasta la edad adulta por sexo, hallamos una ganancia total de talla de +1,16DE en varones y +0,95DE en mujeres.

Esto supone una ganancia de talla final de +0,1DE sobre el pronóstico de talla inicial, y +0,28DE sobre la talla diana.

Durante el tratamiento, el cociente edad ósea/edad cronológica disminuyó 0,09.

Reevaluación

Se reevaluaron con prueba de estímulo con insulina 66 pacientes en edad adulta (68,75%), manteniendo el déficit 26 pacientes (38,8%).

Se realizó la IGF1 en la reevaluación de talla adulta en 81 pacientes (84,38%), con una media de 0,023 DE, y una IGF1 deficitaria en el 11,11% de los pacientes, todos ellos con GH en reevaluación también deficitaria.

Cabe decir que hubo 14/96 casos que no alcanzaron talla adulta durante el estudio, lo que supone el 14,5%, y se rechazó la reevaluación en un caso (1%).

Estadística inferencial

Se ha establecido una relación entre el sexo y: la talla diana, el cociente edad ósea/edad cronológica inicial, el pronóstico de talla adulta inicial, el valor de IGF1 y su DE al inicio y al año, la edad de inicio puberal, la ganancia puberal total y la talla adulta.

Asimismo, los valores de prueba de estímulo con GH en la reevaluación se relacionan con los valores de IGF1 en la reevaluación; y aunque no se haya encontrado significación, se ha observado que aquellos deficientes en la reevaluación presentan una edad de inicio de tratamiento, una IGF1 al inicio, un peso inicial y una talla inicial menor, además de una mejor respuesta al final del tratamiento.

También, se estudiaron las diferencias entre la muestra con resonancia normal y resonancia alterada, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de inicio de tratamiento, la talla diana, la edad ósea/edad cronológica (EO/EC) al inicio y al año del tratamiento, las tallas al segundo y cuarto año de tratamiento, la talla puberal y la talla adulta. De esta forma, se observa una edad de inicio menor y una mejor respuesta del tratamiento (+1,06DE) en aquellos pacientes con alteraciones en la resonancia. Finalmente, aquellos pacientes con alteraciones

hipofisarias como silla turca vacía o hipoplasia+ectopia, fueron aquellos con valores más bajos en la reevaluación.

Por otra parte, de acuerdo al análisis bivariante y multivariante de las variables, la talla adulta se ve influenciada por el sexo, la talla al cuarto año de tratamiento, la edad de inicio de la pubertad, la ganancia puberal total, y el valor de GH en la reevaluación.

Asimismo, destacar que la talla adulta se correlaciona positivamente con la talla diana, el pronóstico de talla adulta inicial y al año de tratamiento, la talla desde el primer al cuarto año de tratamiento, la talla puberal y la ganancia puberal total. Mientras que se correlaciona negativamente con la IGF1 inicial y la EO/EC inicial y al año de tratamiento.

Finalmente, en el análisis multivariante también es constatada una relación entre el IMC y la dosis de GH empleada durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

Aunque la hormona del crecimiento ha sido usada para tratar la estatura baja del déficit de GH y otras condiciones durante más de 60 años, los criterios para definir unos objetivos de respuesta satisfactorios nunca han sido descubiertos.

Uno de los puntos de interés de nuestro trabajo es que la mayoría de los menores de 14 años prepúberes diagnosticados de déficit aislado de GH reclutados, han alcanzado ya la talla adulta (84,38%), pudiendo haberse reevaluado un número significativo de pacientes, para así establecer su evolución durante todo el tratamiento y tras el fin del mismo.

Igualmente se establece relación entre la dosis de GH y el incremento de IMC, así como entre la IGF1 en la reevaluación y la GH en el test de reevaluación, lo que podría asignarle un papel concomitante a la IGF1 en la reevaluación del déficit de GH, ya que siempre que la IGF1 fue deficitaria en la reevaluación, lo era también el

test de estímulo con GH; sin embargo, no todos los casos con valores de déficit en la prueba de estímulo con GH presentaban IGF1 deficiente en la reevaluación, hecho no claramente descrito hasta el momento actual en la literatura. Sin embargo, Attanasio et al. aprecian al igual que nosotros un aumento de IGF1 con el tratamiento, y en la reevaluación comentan cierta concordancia entre los test de estímulo, IGF1 y el diagnóstico, refiriendo un origen genético en aquellos con IGF1 más baja en la reevaluación. Ante esto, destacar nuestro hallazgo de la relación en los resultados de IGF1 y GH en la reevaluación, que apoyaría la concordancia sugerida por este grupo. Por otro lado, Cohen et al. si que refieren la posibilidad de decidir la dosificación de GH de acuerdo a los niveles de IGF1 tanto en talla baja idiopática como en el déficit de GH, hecho que apoyaría la validez de la IGF1 observada en nuestra tesis, aunque harían falta más estudios al respecto.

En cuanto al peso, en el estudio KIGS (Kabi International Growth Study) declaran que el tratamiento con GH aumenta el peso de los pacientes tratados, sobre todo en aquellos de diagnóstico más precoz, hecho que avala nuestra relación con el aumento de IMC.

Por otro lado es interesante el dato de que aquellos pacientes con resonancia magnética alterada presentaron un déficit mayor y una mejor respuesta al tratamiento, con resultados estadísticamente significativos en la comparación entre aquellos con resonancia normal y alterada en cuanto a la edad de inicio de tratamiento, talla diana, edad ósea/edad cronológica, y talla puberal y adulta; factores no estudiados en los estudios publicados hasta el momento, aunque si comentan la permanencia del déficit y un déficit más severo en aquellos con imagen alterada. A esto hay que añadir que nuestra incidencia de hallazgos anatómicos en resonancia es menor a la reflejada en el estudio KIGS (11,5% frente a 26,8%), aunque si compartimos que uno de los hallazgos más frecuentes es la hipoplasia hipofisaria. A esto se añade que Attanasio et al. y Castro Feijóo et al. presentan estudios de niños tratados con GH de distinta etiología, reflejando el grupo de deficitarios de GH datos tan interesantes como que aquellos con déficit más severo tenían más riesgo de tener alteración morfológica, lo que apoya nuestra apreciación de que aquellos con resonancia alterada presentaron una mayor severidad. Además añaden que los pacientes con déficit de GH presentan, al igual que en nuestra muestra, un

predominio masculino, y que aquellos con resonancia alterada son diagnosticados a una edad más joven y presentan una mejor respuesta al tratamiento (los segundos más respondedores), apreciaciones también contempladas en nuestro estudio.

En cuanto a la evolución de talla, en el mismo centro donde se realiza nuestro estudio, López-Siguero et al. estudian mediante estadística descriptiva (medias, desviación estándar e intervalo de confianza de las diferencias), comparación de medias (t de student apareado), y análisis multivariante de la variable dependiente (talla adulta), la evolución espontánea de 42 niños varones con talla baja idiopática hasta la talla adulta, estableciendo una edad inicial de 10,8 años, y una mejoría de 0,37DE de la talla inicial, sin llegar a alcanzar la talla diana (diferencia 0,59DE). Finalmente establecen, que la edad al diagnóstico, la talla inicial y el pronóstico de talla fueron los principales predictores de talla adulta en estos niños, mientras que en nuestro estudio los principales predictores fueron la talla al cuarto año de tratamiento, la edad de inicio de pubertad, la ganancia puberal total y el sexo, por lo que ambos grupos no presentan ninguna variable común en cuanto a predicción de talla adulta. Asimismo, la mejoría de talla es bastante inferior a la presentada en nuestra muestra con déficit de GH tratado.

Por otro lado, en este centro también estudian mediante estadística descriptiva y el modelo de regresión escalonada, la evolución de la talla hasta la talla adulta en 30 niños varones con talla baja idiopática tratados con GH recombinante a una dosis de 0,5-0,7 UI/kg/semana, siendo la ganancia total con el tratamiento 4,5cm (+0,8DE), concluyendo que la GH incrementa de forma significativa la talla de los niños con talla baja idiopática. Asimismo, afirman que la talla diana y el pronóstico de talla son variables independientes, y la talla adulta una variable dependiente, con un coeficiente de regresión de 0,38, estableciendo una diferencia entre talla adulta y talla diana de 0,59DE, y entre talla adulta y pronóstico de talla de 0,78DE.

De esta forma, comparando los resultados de ambos estudios con los varones de nuestra tesis, nuestro estudio presenta unos valores de ganancia de talla total superiores a aquellos con evolución espontánea con una diferencia de +0,79DE (p 0,65). Sin embargo, los niños con talla baja idiopática tratados con GH muestran una

ganancia de talla total similar a nuestra muestra, con una diferencia de $+0,31\text{DE}$ ($p0,46$) entre los varones con déficit de GH tratados y los varones con talla baja idiopática tratados, a favor de los primeros. Cabe destacar que estos resultados no son estadísticamente significativos, probablemente porque no hay diferencias entre las muestras.

La ganancia de talla tanto final como prepuberal y puberal, y la ganancia de pronóstico de talla, junto al dato orientativo de que los niños con talla baja idiopática no tratados presentan una ganancia menor, apoyan nuestra hipótesis de que la GH biosintética incrementa la talla adulta.

Además, los niños con talla baja idiopática tratados presentan una respuesta similar a los niños con déficit de GH tratados, aunque los resultados no sean estadísticamente significativos, probablemente por no existir diferencias, hecho que puede ser apoyado por la afirmación de Fernández-Cancio et al. en la que defienden que la respuesta es similar independiente de la etiología de la talla baja; y por los resultados del estudio NCGS (Estudio nacional cooperativo de crecimiento Genentech), en el que comparan 1186 niños con talla baja idiopática y 1899 niños con déficit de GH, ambos tratados con hormona biosintética, apreciándose un comportamiento similar ante la terapia en ambos grupos, al igual que ocurre al comparar nuestras muestras. Si bien, esto puede ser debido a la efectividad de la GH biosintética, también debe de tenerse en cuenta la posibilidad de que las pruebas diagnósticas de déficit de GH, como ya se ha comentado, son relativamente fiables, pudiéndose estar tratando un número no despreciable de pacientes con talla baja idiopática con un diagnóstico erróneo de déficit de GH, lo que equipararía los resultados.

Dicho esto, la solidez de nuestro estudio queda avalada por una n elevada, una metodología cuidada y la significación estadística confirmada con diversas pruebas.

Por otro lado, las principales limitaciones del estudio son su carácter unicéntrico, la pérdida de información en los datos obtenidos retrospectivamente, y el hecho de que aunque la mayoría ha alcanzado la talla adulta, no es el 100% de la muestra. Además,

siempre hay que contar con los posibles errores interobservador y posibles errores de medición.

Finalmente, también hay que tener en cuenta en la comparativa con talla baja idiopática, el pequeño número de pacientes con talla baja idiopática y la ausencia de sexo femenino en la muestra.

Acerca de los estudios publicados hasta el momento sobre niños con déficit aislado de GH tratados con hormona biosintética, salvo Ranke et al. que presenta un ensayo clínico controlado, todos se tratan de estudios observacionales no controlados de entre 20 y 2852 niños de ambos sexos, seguidos durante 1 y 9 años, lo que supone un tiempo de seguimiento menor al nuestro, a lo que se suma que sólo el 40% de los estudios presentaron un número de pacientes mayor al nuestro, y en algunas ocasiones por muy pocos pacientes. En cualquier caso, cabe decir que la mayoría de estudios que superaban en número nuestra muestra estaban patrocinados por empresas farmacéuticas, hecho que no ocurre en nuestro caso, ya que no contamos con ninguna colaboración ni conflicto de interés.

Asimismo, al igual que nosotros en todos los estudios se trataba de niños prepuberales con predominio masculino, aunque la edad de diagnóstico fue 2 años menor en el estudio de Smuel et al. con respecto al nuestro. En cuanto a la dosis media la mayor diferencia fue con Carel et al. que presenta una dosis media de tratamiento de 0,42 UI/kg/semana frente a nuestros 0,6 UI/kg/semana, mientras que el resto de estudios presentan dosis similares a la nuestra. En los distintos estudios existe una heterogeneidad de ideas en cuanto al inicio de la pubertad, afirmando en algunos estudios que existe un retraso frente a otros que no encuentran diferencia, como es en nuestro caso.

En total las publicaciones establecen una ganancia de talla entre +0,4DE y +1,5DE (+13% según et al.), que es acorde a nuestra ganancia de +1,15DE, justificándose esta disparidad de resultados entre estudios por la fuerte correlación con la talla al inicio de la pubertad. Además Carel et al. refiere una ganancia de +1,2cm y +0,2DE al año de tratamiento, frente a nuestros datos de ganancia algo superiores (+0,49DE).

Kirk et al. comentan que existe una mejora de talla respecto a la talla diana de entre +0,2 y +0,8 DE, y Blethen et al refieren una mejora respecto al pronóstico de talla de +0,7DE, consecuente con nuestra mejoría de +0,28DE respecto a la talla diana, pero con una diferencia marcada respecto a nuestra mejoría conforme el pronóstico de talla de tan solo +0,1DE, probablemente en relación con la edad ósea escasamente retrasada de nuestra muestra (EO/EC 0,7).

Sin embargo, las publicaciones actuales refieren una talla adulta en torno a -0,9 DE y -1,5DE frente a nuestra talla adulta de -1,65DE, hecho que puede estar justificado por la idiosincrasia de cada país y raza. Aún así, cabe destacar, que ésta mejoría de talla adulta respecto a la talla diana supone en nuestra cohorte una talla adulta similar a la genética y dentro de los rangos normales de nuestra población nacional, al igual que lo reflejado por el estudio KIGS.

Acerca de la ganancia en la pubertad Gilbert et al. establecen una ganancia de +0,8DE, frente a nuestros resultados de +0,43DE, pudiendo deberse a la edad ósea y el inicio de la pubertad no muy retrasados, resistencias al tratamiento, o falta de cumplimiento, sin poder confirmarlo. Sin embargo, Ranke et al. si que reflejan una ganancia puberal total igual a la nuestra (16 cm en niñas y 25,3 cm en niños), aunque con unas tallas finales superiores en +0,8DE en niños y +0,4DE en niñas.

Por otro lado, las publicaciones actuales establecen una correlación positiva entre la edad de inicio de tratamiento y la pubertad; y entre la talla inicial, el crecimiento al año, la edad, sexo, tiempo de tratamiento, edad ósea y talla adulta, de las cuales sólo son confirmadas en nuestro estudio la relación entre la edad de inicio de tratamiento y de inicio de la pubertad; y entre el sexo, la talla inicial y al año, y la talla adulta. A esto, nuestro trabajo añade una relación entre la talla adulta, el pronóstico de talla inicial y las distintas tallas entre sí, incluidas desde el inicio hasta la talla puberal; lo que instaura la relación de estas variables con la misma, la cual hasta el momento no se había establecido de forma clara.

Maghnie et al., además, relacionan la talla adulta con la ganancia puberal total, hecho no nombrado por otros autores hasta el momento, pero si corroborado en nuestro estudio. También comentan que la coadministración de análogos de liberación de gonadotropina, y la dosis de tratamiento no afecta a la talla adulta, al contrario que en

los estudios con talla baja idiopática que afirman que la respuesta es dosis dependiente. Sin embargo, El estudio KIGS si refiere influencia del número de pinchazos, dosis de GH, la velocidad de crecimiento durante el año previo, el peso actual y al nacimiento, y la severidad del déficit sobre la talla adulta; la cual no ha sido observada en nuestro estudio ni en estudios previos, por lo que serían necesarios más estudios al respecto.

Por último, mientras que la mayoría afirman que la talla diana no influencia la talla final, el estudio IOS (The Nordinet International Outcome Study) y el estudio KIGS la presentan correlacionada positivamente con la misma, al igual que sucede en nuestro estudio.

En cuanto a las diferencias significativas en la talla según sexo cabe decir que aunque en las publicaciones y en nuestra muestra se ha establecido una relación; en el estudio KIGS se enuncia que a pesar de la variabilidad interindividual del crecimiento con tratamiento entre ambos sexos en edad prepúber, las diferencias entre sexos en cuanto a ganancia de talla y velocidad de crecimiento no son observables en los tres primeros años de tratamiento.

A esto el estudio KIGS añade una relación entre la ganancia puberal total y el sexo; y entre la dosis de GH, la edad al inicio y al final de la pubertad, el cociente edad ósea/edad cronológica al inicio de la pubertad, y la diferencia entre la talla puberal y la talla diana, siendo acorde con nuestros resultados la relación entre sexo y ganancia puberal total.

Asimismo, en los estudios publicados hasta el momento establecen de forma acorde con nuestros resultados, una correlación negativa entre la edad de inicio de la pubertad, duración de la pubertad y ganancia de talla puberal, aunque no hay acuerdo acerca de su relación con la talla adulta; y entre el inicio de tratamiento y la talla adulta, no observada en nuestro caso.

Además, el estudio KIGS establece una relación negativa respecto a la diferencia de talla inicial y talla diana; y entre el pico de GH y la edad de inicio y la talla final, defendiendo que aquellos niños con inicio más precoz presentan una mejor respuesta al tratamiento, hecho compatible con nuestros resultados en niños con alteraciones en resonancia, que son coincidentes con aquellos de inicio precoz. Además su correlación con el pico de GH también coincide con nuestros resultados acerca de los

niveles de GH iniciales, a pesar de no haberse establecido relación estadística en nuestro caso. Adicionalmente, en nuestro estudio también se establece una correlación negativa entre la edad de inicio de tratamiento y la talla puberal; entre la dosis y la talla puberal; y entre IGF1 inicial y el pronóstico de talla adulta al año, la talla puberal y la adulta, no nombradas hasta el momento. A esto se añade que en nuestro caso la EO/EC respecto a la talla adulta presenta significación como correlación negativa, no positiva, lo que parece lógico puesto que cuanto más retrasada sea la EO/EC, mayor será el tiempo de crecimiento, lo que en los estudios publicados se relaciona positivamente con la talla adulta, o no lo relaciona como ocurre en el estudio KIGS.

Por último, destacar que ellos encuentran en la reevaluación una permanencia del déficit del 71,9% y 44,4%, frente a nuestro 38,8%. El estudio más dispar a estos resultados es el de Martins et al. que defiende una permanencia del déficit en sólo el 7,7% de su muestra, pudiendo esto ser secundario a la escasa n de su muestra (n=13), y al hecho de que establece el déficit en la reevaluación con dos pruebas de estímulo (insulina y clonidina), frente a nosotros y el resto de estudios que en la reevaluación sólo empleamos un test.

Además, Sotos et al. aportan que sus pacientes no presentaron efectos adversos con el tratamiento, lo que apoya nuestros resultados con GH y nuestra hipótesis. Asimismo, estos resultados son compatibles con aquellos obtenidos en el estudio SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatment in Europe) y en el estudio IOS, con muestras y seguimientos mayores, en los que refieren una baja incidencia de efectos adversos en estos pacientes. Dicho esto, es destacable la ausencia de efectos secundarios en las muestras expuestas, lo que apoya la seguridad del tratamiento; aunque es necesario un seguimiento a largo plazo de los niños tratados para vigilar los posibles efectos secundarios tardíos que aún no conocemos.

Por ende, en cuanto a nuestra hipótesis podemos afirmar que de acuerdo a nuestra cohorte y al planteamiento de nuestro estudio, el tratamiento con GH biosintética recombinante es seguro puesto que no presenta efectos adversos en nuestro estudio, y eficaz porque existe ganancia de talla y equipara la talla adulta a la talla diana en

ambos sexos, tanto en el caso de déficit aislado de GH tratado como en talla baja idiopática tratada.

Dicho esto, es interesante la implicación práctica y teórica de nuestro estudio en cuanto a la utilidad de la hormona del crecimiento tanto en el déficit aislado de GH como en talla baja idiopática, ya que ambos sugieren presentar resultados similares con alcance de la talla diana, o incluso su superación.

Asimismo, al relacionar las distintas variables con la respuesta, nuestra aportación permite vislumbrar posibles datos pronósticos para la eficacia del tratamiento, como puede ser: la resonancia alterada, una edad ósea/edad cronológica e IGF1 inicial menor, la talla diana, el pronóstico de talla adulta y la ganancia de talla puberal mayor, la edad de inicio puberal tardía, y el sexo.

Finalmente, en cuanto a líneas futuras, cabe decir que los métodos diagnósticos y de reevaluación del déficit de GH actuales no parecen los más idóneos, por lo que se debería de ampliar la investigación al respecto para identificar métodos con una mayor sensibilidad y especificidad, que puedan definir mejor los diagnósticos y así establecer de forma más apropiada las indicaciones terapéuticas.

Además, a pesar de la gran controversia en cuanto al tratamiento de las formas idiopáticas y de aquellas variantes familiares consideradas normales, dada la buena, aunque heterogénea, respuesta registrada hasta el momento sería interesante ampliar la experiencia con talla baja idiopática y otras indicaciones de la GH para así considerarlas como posibles indicaciones de tratamiento.

CONCLUSIONES:

- La talla adulta en nuestra población tras el tratamiento con GH se equipara a la talla diana y al pronóstico de talla adulta.
- El incremento de talla total fue de +1,15 DE, dividiéndose la ganancia entre +0,79 DE antes de la pubertad en ambos sexos, y +0,43DE en varones y +0,24DE en mujeres durante la pubertad, suponiendo una ganancia puberal total de 24,84 cm en varones y 16,57 cm en mujeres.
- La resonancia magnética no mostró alteraciones en la mayoría de los casos, estableciéndose diferencias significativas en la severidad y evolución del déficit de GH entre aquellos pacientes con resonancia alterada y aquellos con resonancia normal.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo para el valor de IGF1 al año de tratamiento, la edad puberal, la ganancia puberal de talla, el pronóstico de talla adulta, y sobre la talla adulta.
- La talla adulta está influida positivamente por la edad puberal, la talla diana, el pronóstico de talla adulta inicial, la ganancia puberal total, y las tallas al año, dos años, tres años, cuatro años y talla puberal; sin embargo, la EO/EC y la IGF1 inicial mantienen una correlación negativa sobre la talla adulta.
- La dosis de GH se relaciona con el IMC pero no con la talla adulta, no observándose por tanto una dosis dependencia
- La talla adulta del grupo con déficit aislado de GH tratado no se diferencia de la talla adulta del grupo de talla baja idiopática tratada
- No se han observado efectos adversos con el tratamiento a las dosis utilizadas
- El 39,4% de la muestra presentó permanencia del déficit, relacionándose en el 11,1% con IGF1 también deficiente en la reevaluación.
- Aquellos deficientes en la reevaluación presentaron en nuestra muestra una edad de inicio de tratamiento, una IGF1, peso y talla inicial menores, con una mejor respuesta al tratamiento.

ABSTRACT:

INTRODUCTION

Growth hormone (GH) deficiency is caused by insufficient production of GH leading to impairment in physical growth and alterations in metabolism. It can be caused by functional abnormalities that impair GHRH action on GH secretion, increased inhibition of the somatotrophic cell by excess somatostatinergic tone, inadequate production of GH, anatomical or functional decrease in the number of somatotrophic cells, or by the deficiency of other hormones, because the number of GHRH receptors and the amount of GH synthesized and stored in the somatotrope cell depend on the exposure to normal amounts of thyroid hormone, glucocorticoids, IGFs, and gonadal steroids. The GH deficit can be total or partial, with the former being easier to suspect.

Insufficient GH causes insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency, leading to a pathologically slow growth velocity and, consequently, to short stature. Short stature is defined as height of a child more than two standard deviations (SD) below the expected population average for age, sex, and ethnicity (approximately below the 3rd percentile). Patients with GH deficiency also have a long term deterioration in health due to abnormalities in body composition and physical performance, metabolic disorders, and decrease in psychological well-being and quality of life. The importance of this issue leads to the necessity of diagnosing GH deficiency as soon as possible in children with short stature, in order to start replacement therapy as early as possible to acquire ultimate stature similar to their genetic potential (if true GH deficiency is not treated, the result is a decreased final height of -4.7 SD), and to avoid long-term metabolic abnormalities.

Because normal GH secretion is pulsatile with very low levels during the day, and 6 or 8 spontaneous peaks, more frequently during sleep, clinicians can not rely on baseline GH levels. Thus, they stimulate the pituitary somatotrophs pharmacologically or physiologically to observe how GH secretion responds. Physiological stimuli include exercise and sleep. Pharmacological stimuli include insulin-induced hypoglycemia, arginine, glucagon, clonidine, and L-Dopa. Cutoffs used for peak GH

response after stimulation vary between 5 and 10 ng/ml. However, in general, a total GH deficit is considered with a peak response less than 5 ng/ml and partial deficiency when it is between 5-7.4 ng/ml.

Reproducibility of GH stimulation tests varies according to the stimuli used. Furthermore, these tests have great problems as they do not mimic a normal secretory pattern of GH, there is an arbitrary definition of normal levels, a low specificity (up to 60% of normal children present a deficient GH response), and poor variability in outcomes, depending on the type of stimulus, type of trial, psychosocial factors, age, body mass index (BMI), pubertal stage, and use of sex steroid priming. Because normal children may not respond to a specific stimulus test (high rate of false positives), the absence of response should be confirmed with a second test with a different stimulus. These tests are also expensive, uncomfortable, and sometimes involve an element of risk to the patient.

IGF-I levels are very useful as a first test, although alone has no diagnostic value. While a normal IGF-I does not rule out GH deficiency, normal or elevated values are less likely to be associated GH deficiency. Moreover, a low IGF-I level after exclusion of nutritional abnormalities or liver disease is strongly in favor of GH deficiency, although even in association with a single low GH peak would not be conclusive for diagnosis. Serum IGF-1 values should be interpreted according to reference values adjusted for age, pubertal stage, and sex, as well as the analytical method used to quantify it. IGF-I levels have little value in children younger than 3 years old where normal and GH deficient levels overlap; in this age group, IGF binding protein-3 (IGFBP-3) has more advantages than IGF-I as a marker of GH deficiency. Like IGF-I, IGFBP-3 is stimulated by GH, but it has higher serum concentrations (less overlap between normal and deficient subjects), less variation with age and pubertal development, and less influence of nutritional status (IGF-I and IGFBP-3 decrease in situations of malnutrition). In general, IGFBP-3 is more specific but less sensitive than IGF-I for the diagnosis of GH deficiency. According to the arbitrariness and variability of the nonphysiological response of GH in stimulus tests, it is not uncommon that the correlation between IGF-I level and the GH stimulus response is imperfect.

Finally, it is imperative to perform cranial magnetic resonance imaging (MRI) in the presence of GH deficiency, and in all cases of multiple pituitary hormone deficits, to evaluate pituitary size and structure and to detect hypothalamic-pituitary lesions (tumors, empty sella turcica, structural abnormalities, etc.). Typical anatomical abnormalities include small or absent anterior pituitary, absent or thin pituitary stalk, and ectopic posterior pituitary, whom may require periodic follow-up even in adulthood.

Once diagnosed, in isolated, idiopathic or hereditary GH deficiency, treatment is based on the administration of recombinant human GH when the height is below -2 SD and the growth velocity is less than -1 SD. Recombinant human GH is a genetically engineered biosynthetic drug, which has a sequence identical to human GH (191 amino acids). Treatment in GH deficient patients should be individualized by assessing the risk/benefit ratio in each patient.

GH is prescribed in milligrams (mg), micrograms (mcg), or in international units (IU) according to body weight or body surface area (3 IU = 1 mg), and it is administered 6-7 times per week by nocturnal subcutaneous injection (21-22h) in order to better approximate to the natural fluctuations of GH. The location of the injection must be varied in order to avoid cutaneous atrophy, which would decrease the absorption of the hormone. According to the approved indications, the GH dose usually used ranges from 0.025 to 0.05 mg/kg/day, (0.5-0.9 IU/kg/week), depending on the country and indication of use. For GH deficiency, Europe employs a dose of 0.025 to 0.035 mg/kg/day, USA 0.025 to 0.05 mg/kg/day, and Japan 0.025mg/kg/day or less.

Current GH therapy, under ideal circumstances, allows children to reach a final height in the normal range, and close to their genetic potential. However, such a successful outcome is not always achieved, and the need to individualize treatment according to the specific needs of each GH-deficient child is not well established, nor is there consensus according to how to formulate individualized treatment plans. In

Spain, treatment is restricted to hospitals, and it is supervised by the Advisory Committee for Growth Hormone of each Autonomous Community.

It is generally accepted that treatment can be started when GH deficiency is diagnosed. Until a few years ago, the treatment was maintained until the end of growth, after puberty, when growth velocity was less than 2-3 cm per year and bone age greater than 15 years in males and 14 years in girls. However, with the approval of the use of growth hormone in adults, GH therapy in the case of GH deficiency can be prolonged even though growth is complete. The indication in this case would not be for the effects of GH on growth, but for its metabolic actions.

Many studies have described initial effects of GH treatment in children with GH deficiency; nevertheless, there are very few data to final height in large studies of children with GH deficiency. Thus, more studies are needed with long-term treated patients, in order to demonstrate with a greater degree of evidence the effects of GH on final height.

There are several studies that criticize the pharmacological tests that are used for diagnosis and reassessment of GH deficiency. Because patients defined as GH deficient may not be, the conclusions made from studies of GH deficient individuals may be inaccurate. Thus, the critical assessment of functional GH testing is necessary.

Additionally, GH is an expensive medicine for the health system, and it would be beneficial to define predictive factors of response, in order to optimize efficacy and safety of treatment. This fact justifies the need of long-term studies with GH, using anthropometric, genetic, and current laboratory techniques, in order to provide clinicians the necessary information for choosing patients who would get more benefit from treatment without long-term risks.

We undertook a study of our population to more clearly define GH deficiency and the variables which influence final height. Although this has been already done in countries such as Italy, France, and the USA, there is nothing published in Spain

about it. Therefore, due to the controversy over functional tests of GH and the effectiveness of GH treatment in short stature, we proposed comparing groups with positive and negative results in GH stimulation testing, in order to evaluate the permanence of GH deficiency, the effectiveness of GH therapy, and adverse effects of treatment in these patients.

HYPOTHESIS

- Growth hormone increases final height in the Spanish population with isolated GH deficiency
- There are not significant differences between final height of patients with idiopathic short stature treated with GH and isolated GH deficiency treated with GH.
- GH therapy has no significant adverse effects during treatment

AIMS

General aim:

- To evaluate the efficacy and safety of treatment with biosynthetic GH in patients diagnosed with isolated GH deficiency.

Specific aims:

1. To determine the influence of pubertal development during treatment with GH
2. To compare results and evaluate differences in final heights between a group of children with idiopathic short stature (ISS) with spontaneous growth and a group of children with idiopathic short stature treated with GH
3. To determine if GH will not be associated with a significant number of adverse effects during 14 years of treatment
4. To describe patients who maintain GH deficiency in adulthood

MATERIALS AND METHODS

We performed a longitudinal ambispective descriptive study in a cohort of children from 0 to 14 years, of both sexes, diagnosed with isolated GH deficiency using two stimulation tests, and treated with GH to present or to adulthood. In addition, after stopping treatment for reaching final height, reassessment was performed in all cases of isolated GH deficiency by IGF-I level and GH stimulation test with insulin.

This cohort was compared with two previous studies in our hospital in boys aged 0-14 years, diagnosed with idiopathic short stature, treated and not treated with GH, in order to establish differences.

All measurements were performed by trained and skilled health professionals. To avoid measurement errors, measurements were repeated three times. In addition, our patients were measured in underwear and without shoes. Weight was measured using a manual bascule Seca with an accuracy of 0.1 kg. Height was measured using a Holtain Stadiometer with 0.1 cm of precision, which was calibrated daily with an undeformable bar of 65 cm.

Stimulation testing was performed with exercise and clonidine on two different days for the diagnosis of childhood GH deficiency, and insulin for reevaluation, with a cutoff of 7.4 ng/ml for diagnosis and 5.6 ng/ml for reevaluation, according to current references. For exercise stimulation testing, we made determination of GH levels under basal conditions and after 20-40 minutes of moderate intensity exercise such as running, with one final heart rate of 120 beats per minute. Stimulation with clonidine consisted of administrating 0.15 mg/m² of oral clonidine, and determining GH levels at baseline, 30, 60 and 90 minutes. Sex steroid priming were not done for GH stimulation testing. Stimulation with insulin was performed with 0.1 U/kg of intravenous insulin, and GH levels determined at 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 and 120 minutes. During insulin test, the glucose level had to decrease at least 50% of the initial value or less than 40 mg/dl in order to give validity to the test. Symptomatic hypoglycemia was treated with 2 ml/kg of intravenous glucose 10%. Analytical results, both GH and IGF-I, were processed in Malaga's Children Hospital laboratory by qualified professionals using chemiluminescent immunometric assays (IMMULITE 2000).

For treatment, biosynthetic growth hormone was used at a mean dose of 0.025 mg/kg/day.

The cohort was monitored from diagnosis to final height, collecting variables such as: age at start of treatment, target height according to parental heights, standard

deviations scores of weight, height, and body mass index at baseline, and at one, two, three, and four years of treatment; bone age/chronological age (BA/CA), predicted final height according to Bayley Pinneau Method (correlation between bone age and percentage of height achieved), IGF-I at baseline and after one year of treatment, age at pubertal onset, height at pubertal onset, total growth during puberty, and final height.

Data were adjusted automatically by software AUXOTEC through standard deviation according to the tables of Spanish transverse growth study and formula:

$$SD = \sqrt{\sum |x - \bar{x}|^2 / n}$$

IGF-I was adjusted according to age and sex through IMMULITE software.

Descriptive and inferential statistical analysis through bivariate and multivariate formulas used statistical package SPSS Statistics version 22 (UMA licence).

Participation in this study did not confer additional risk for the participants, since it was carried out according to routine clinical practice of the Pediatric Endocrinology department at Malaga Children's Hospital, based on the recommendations of Andalusian Committee for growth through measures, tests and prescription of growth hormone treatment according to its criteria, which are included in our inclusion criteria.

Inclusion criteria:

- Patients diagnosed with isolated GH deficiency in childhood:
 - ⤴ Height more than 2 SD below mean for age and sex
 - ⤴ Growth velocity less than -1 SD for chronological age in last year or less than -1.5 SD over past 2 years.
 - ⤴ Delayed bone maturation of greater than or equal to 1 year.
 - ⤴ Two negative stimulus test for GH with different stimuli.
 - ⤴ Absence of associated pathology.
- ⤴ Prepubertals for at least one year
- ⤴ Treated with biosynthetic GH.

Exclusion criteria:

- Children with short stature due to other causes (hypothyroidism, hypercortisolism, chronic systemic diseases, dysmorphic syndromes, skeletal disorders, etc.)
- Patients with other associated hormone deficiencies, significant anatomical abnormalities, tumor, hypothalamic-pituitary disease, or genetic alterations
- Patients with GH response to stimulation testing greater than 7.4 ng/ml.

Limitations of the study:

- Due to the ambispective condition of our study, data may have been missing from the medical record..
- Selection bias, as the comparison group of children with idiopathic short stature did not include any female patients. Thus, we only compared them with male children with isolated GH deficiency.
- Due to the evolution of laboratory techniques throughout the 14 years of study, there may have been differences in methodology of hormone assay leading to difficulty comparing test results. Accordingly, it is important to take into account the introduction of IS 98/574 standard in 2006, which calibrates mass and reference units for an analyte in chemiluminescent immunometric assays, through a combination of monoclonal and polyclonal antibodies with antigens.
- Lack of sex steroid priming for GH stimulation testing in prepubertal children who were of an age of normal puberty may have overdiagnosed GH deficiency.

RESULTS

96 patients with isolated GH deficiency were studied, of whom 68.8% were boys and 84.38% reached final height. 11.5% showed abnormalities in brain MRI, which was related to lower age at diagnosis and a better response to treatment. No brain tumors were detected. None had side effects with treatment. The mean dose of GH used was 0.028 mg/kg/day (0.2 mg/kg/week).

Average height increase per year was 0.49 SD. Predicted height improved 0.6 SD. The progressive improvement in height was 0.32 SD in the second year, 0.27 SD in the third year, and 0.12 SD in the fourth year of treatment. There was a gain of total height of 1.15 SD (0.79 SD from start of treatment to puberty and 0.43 SD from the

onset of puberty to final height in boys and 0.24 SD in girls). Total gain from the start of treatment to adulthood by sex was greater in boys than in girls, 1.16 SD and 0.95 SD, respectively. The gain on final height over baseline predicted final height was 0.1 SD, and 0.28 SD over target height. During treatment, bone age decreased in comparison with chronological age by 0.09 years.

Statistically significant differences were noted between sex and each of the following variables: IGF-I level, bone age, predicted final height, age of pubertal onset, and total growth during puberty. ($p < 0.05$)

Differences between patients with normal and abnormal MRIs were studied with statistically significant differences ($p < 0.05$) in age at onset of treatment, target height, bone age, heights at second and fourth year of treatment, height at pubertal onset, and final height. Those with abnormal MRI had a younger age at diagnosis and a better response to treatment (1.06 SD). Those patients with pituitary disorders such as empty sella or pituitary hypoplasia and ectopy were those with lower values of IGF-I and GH in reassessment.

Univariate and multivariate analysis determined that final height is influenced by sex, higher target height, higher predicted final height, higher height from the first to the fourth year of treatment, higher height at puberty onset, higher total growth during puberty, earlier age at onset of puberty, lower bone age, low IGF-I level and low value of GH in reassessment. ($p < 0.05$) In addition, a positive relationship between BMI and GH dose during treatment was also observed. ($p < 0.05$)

Reassessment

66 adult patients (68.75% of the sample) were reassessed with stimulation testing with insulin, and 39.4% of those tested were diagnosed with permanent GH deficiency. IGF-I was obtained in reassessment of final height in 81 patients (84.38%), with an average of 0.023 SD of IGF-I, and deficiency of IGF-I was noted in 11.11% of patients tested, all of them with GH deficiency in reassessment. The IGF-I levels were related to GH fail values in stimulation testing ($p < 0.05$). Although no statistical significance has been found, those deficient at reassessment trended

toward an earlier age at onset of treatment and a lower initial IGF-I level, initial weight SD, and initial height SD, with a better response at the end of treatment. A cutoff point of -3.22 SD of IGF-I in reassessment shows an area under curve ROC of 0.8.

DISCUSSION

Although GH has been used to treat short stature due to GH deficiency and other conditions for more than 40 years, criteria for defining satisfactory response and targets have never been discovered.

A strength of our study is that the majority of patients (84.38%) had already reached final height, so a significant number of patients have been reassessed, allowing analysis of their evolution throughout treatment and after it.

Our patients with MRI abnormalities showed a greater degree of GH deficiency and a better response to GH treatment. Attanasio et al. and Castro Feijóo et al. have previously reported that children with more severe GH deficiency are at greater risk of having morphological abnormalities. They determined that those with abnormal MRI are diagnosed at a younger age and have a better response to treatment. They also noted that patients with GH deficiency showed a male predominance. Our patients with abnormal MRI showed statistically significant differences in comparison with patients with normal MRI in terms of age of onset of treatment, target height, bone age/chronological age, height at onset of puberty, and final height, which has not been previously reported. Permanence of the GH deficit in those with abnormalities on MRI has been previously noted, although our incidence is lower than that reported in the Kabi International Growth Study (KIGS) (11.5% versus 26.8%). In agreement, however, one of the most frequent pituitary abnormal findings was hypoplasia. Attanasio et al. and Castro Feijóo et al. also noted an increase in IGF-I with GH treatment; and in reappraisal they comment on concordance between GH stimulation testing, IGF-I level, and diagnosis, with a genetic origin related to a lower IGF-I level in reassessment. Accordingly, we highlight our findings about concordance between IGF-I and GH in reappraisal. Whenever IGF-I was deficient, there was a deficient GH response to stimulation

testing. However, not all cases with deficit GH values in stimulation testing had deficient IGF-I levels, which has not been clearly described before in the literature. Moreover, Cohen et al. suggest GH dosage could be determined based on IGF-I levels in both ISS and GH deficiency, which would support the validity of IGF-I determination observed in our study, although more studies would be needed.

KIGS established a negative relationship between difference of initial height and target height, and between GH peak and age of diagnosis and final height. Thus, they claimed that those children with earlier onset show a better response to treatment, which is compatible with our results in children with abnormalities on MRI, which are coincident with those with an early onset. Furthermore, its correlation with GH peak and final height also coincides with our results about initial GH levels and taller final height, despite the fact that no statistical differences was established in our case.

We noted an association between the dose of GH and an increase in BMI. Similarly, the KIGS study determined that GH treatment increases the weight SD of treated patients, especially in those with early diagnosis.

In our study, children with ISS showed a similar GH treatment response to children with GH deficiency. Similarly, Fernández-Cancio et al. noted that the response to treatment is independent of the etiology of short stature. Results of the National Cooperative Growth Study (NCGS), comparing 1186 children with treated ISS and 1899 children with treated GH deficiency, likewise showed similar behavior in both groups. Although this may be due to the effectiveness of the biosynthetic GH, it could also be that the GH deficient group contained significant numbers of children with ISS due to the problems with the diagnostic tests for GH deficiency.

Other than the clinical trial of Ranke et al, published studies of children with treated isolated GH deficiency are uncontrolled observational or descriptive studies ranging from 20 to 2852 children of both sexes, followed from 1 to 9 years, a shorter follow-up time than ours. Only 40% of the studies had a greater number of patients than ours, and in some cases, the studies had very few patients. Furthermore, those studies with larger sample size were usually sponsored by pharmaceutical

companies, where there could be conflict of interest. We had no corporate sponsorship. Other than a study by Carel et al. who where there was an average GH dose of 0.42 IU/kg/week, other studies used similar doses to ours of 0.6 IU/kg/week.

Similar to ours, all published studies show a male predominance. One difference is that in the study by Smuel et al., the age of diagnosis of GH deficiency was 2 years younger. We found no delay in pubertal onset; the literature is heterogenous with some studies suggesting pubertal delays and others not, similar to us. These reports establish a positive correlation between the age of onset of treatment and puberty; and between initial height, growth per year, age, sex, treatment duration, bone age, and final height, of which only the correlation between the age of onset of treatment and the onset of puberty, and between sex, initial height, height after one year of treatment, and final height are confirmed in our study. Our research adds a positive correlation between initial predicted height and different heights through treatment from the beginning to the height at the onset of puberty, and final height; which until now had not been clearly established. Similarly to us, Maghnie et al. found a relationship between total increase in height during puberty and final height. KIGS reports statistical differences between total increase in height during puberty and sex, GH dose, age at the beginning and the end of puberty, bone age/chronological age at the onset of puberty, and the difference between height at onset of puberty and target height; in our study, we only established statistical difference between sex and total increase in height during puberty. KIGS additionally showed that final height was dependent on the weekly number of injections, GH dose, growth velocity during the previous year, current weight, birth weight, and severity of the deficit; which has not been observed in our study or in previous studies, and thus requiring further studies. We do, however, note a statistically significant difference on final height related to predicted height, target height, total increase in height during puberty, and different heights among each other, which until now had not been clearly established.

Publications establish a gain of height between 0.4 SD and 1.5 SD (+ 13% according to Gilbert et al.), which is similar to our gain of 1.15 SD. In addition, Carel et al. noted a gain of 1.2cm and 0.2 SD per year of treatment, compared to ours which is higher (+ 0.49 SD). During puberty, Gilbert et al. determined a gain of 0.8 SD, in

comparison with our results of 0.43 SD, which could be due to differences in bone age and our undelayed onset of puberty, possible resistance to treatment, or potential lack of compliance. Kirk et al. also commented that there is an improvement of height with respect to the target height between 0.2 and 0.8 SD, and Blethen et al. refer an improve of 0.7 SD with respect to predicted height, consistent with our improvement of 0.28 SD with respect to the target height, but with a marked difference from our improvement related to predicted height of 0.1 SD, probably in relation to the lack of delayed bone age in our sample (Bone age/ chronological age 0.7).

Current published articles found a final height around -0.9 SD and -1.5 SD compared to our final height of -1.65 SD, which could be due to racial and ethnic differences. Even so, it should be noted that this improvement of final height relative to target height in our cohort results in a final height similar to genetics and within normal ranges of our national population, as reflected by KIGS.

Similar to the IOS study (The Nordinet International Outcome Study) and KIGS, we found a positive correlation between target height and final height. Other studies have not found that target height influences final height, possibly because they include patients who may have ISS.

The significant differences in height response according to sex, which has been established in publications and in our research, may be due to differences in growth during puberty according to sex. In KIGS, despite interindividual variability of growth with treatment between both sexes at a prepubertal age, the differences between sexes in gain of height and speed of growth were not observable in the first three years of treatment. We established a negative correlation between age at the onset of puberty and the duration of puberty, with the increase of height during puberty, similar to other published studies. Although there is not agreement about the relation of pubertal data such as duration and pubertal onset with final height and between the beginning of treatment and final height, those fact were not observed in our case. We detected a negative correlation between the age at onset of treatment and height at the onset of puberty, between the GH dose and the height at onset of puberty, and between the initial IGF-I level and the prognosis of final height at one year, height at onset of puberty, and final height, which have not been previously

described. Additionally, we found BA/CA had a negative correlation with final height, not a positive correlation as in other studies, which seems logical since the greater the BA delay, the longer is the period of time for growth.

In the published literature, a permanence of GH deficit is noted in 44.4% to 71.9%, similar to our 68.75%. However, Martins et al found a permanent deficit in only 7.7% of their group, possibly due to their small sample (n = 13) and/or their reassessment with two stimulation tests (insulin and clonidine) rather than one.

Although it is described adverse events such as pseudotumor cerebri, epiphysiolysis, or cerebrovascular accidents with GH treatment, Sotos et al. contribute that their patients do not show adverse effects with treatment, which supports our results with GH and our hypothesis, although that may have been due to our sample size not powered to show rare events. Furthermore, these results are compatible with those obtained in SAGhE study (Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatment in Europe) and in IOS study, with larger samples and follow-up, in which they report a low incidence of adverse effects in these patients. Nevertheless, long-term follow-up of treated children is necessary to monitor possible late side effects that we do not yet know.

Finally, in the same centre as our research, López-Siguero et al. studied the spontaneous growth to adulthood of 42 boys with ISS, who initially presented at an average of 10.8 years. These boys showed an improvement of 0.37 SD from initial height, although they did not reach target height (difference of 0.59 SD). Age, initial height, and predicted height were the main predictors of final height in these children, whereas in our GH deficient patients, main predictors were height at the fourth year of treatment, age at pubertal onset, total increase in height during puberty, and sex, so both groups do not present any common variable in predicting final height. The improvement in height in these boys with ISS was lower than the improvement seen in our GH deficient boys treated with GH deficiency.

López-Siguero et al. also studied the evolution of height up to final height in 30 boys with ISS treated with GH at a dose of 0.5-0.7 IU/kg/week. They had a gain of height

of 1.47SD. Thus, they concluded that GH treatment significantly increases final height of children with ISS. They found that target height and predicted height were independent variables for final height with a regression coefficient of 0.38. Also, they observed a difference between final height and target height of 0.59 SD, and between final height and predicted height of 0.78 SD.

When we compared the results of both ISS studies with the boys in our cohort, we found a 0.79 SD greater gain in height in GH deficient boys treated with GH than those with ISS and spontaneous growth ($p=0.65$). Total gain of height was similar in our sample and in children with ISS treated with GH, with a difference of 0.31 SD in favour of deficient patients ($p=0.46$). As it is observed, both show no statistical differences because both samples probably are equal as our sample with growth hormone deficiency.

Prepuberal and pubertal increase in height, together with the fact that untreated children with ISS have a lower spontaneous height gain, support our hypothesis that biosynthetic GH increases final height.

Having said that, the strength of our study is a large sample to final height relative to most other studies, careful methodology, and statistical significance confirmed by various statistical tests.

Limitations of the study are its retrospective nature and therefore incomplete data, some patients had not reached adult height, and the possibility of inter-observer variability and perhaps measurement errors. Additionally, GH deficiency could have been overdiagnosed due to the limitations of current GH testing, including that we did not do sex steroid primary. Finally, the small number of patients with ISS and the absence of female sex in the sample should also be taken into account in the comparisons with ISS both with and without GH treatment.

A practical and theoretical implication of our study regards the utility of GH in treatment of ISS, as results in comparison with target height were similar in both, GH treated ISS and isolated GH deficiency. Also, we have determined possible prognostic data for treatment efficacy, such as abnormalities in MRI, delayed bone age/chronological age, low initial IGF-I, target height, predicted final height, greater

increase in height during puberty, late pubertal onset age, and sex. Since GH treatment appears both safe and effective, we support its use in both GH deficiency and ISS. Current diagnostic and reappraisal methods to establish GH deficiency are imperfect, and research should be expanded to identify methods with greater sensitivity and specificity in order to better define the diagnoses and establish more appropriate therapeutic indications. In addition, despite the great controversy regarding the treatment of idiopathic forms and those family variants considered normal, according to their heterogeneous response to treatment, it would be interesting to extend the experience with ISS to other indications.

CONCLUSIONS:

- In our population, final height after treatment is similar to target height and predicted final height, which supports our hypothesis about efficacy of GH treatment. Total increase in height was 1.15 SD.
- MRI does not show abnormalities in most cases. However, there are significant differences in the severity and evolution of GH deficiency among patients with abnormal MRI vs. those with normal MRI.
- Variables such as predicted final height, IGF-I level, bone age, age of pubertal onset, total growth during puberty, and final height are statistically related to sex.
- We were able to define predictive variables for adult height: Target height, initial predicted final height, age of pubertal onset, height at the onset of puberty, total growth during puberty, and height from first to fourth year of treatment, are positively correlated with final height; whereas, bone age and IGF-I are negatively correlated with final height. It is noteworthy that some of these variables have not previously been defined as significant.
- The dose of GH is not related to different results in adult height, thus it is not observed a dose dependence as well as idiopathic short stature.
- Final height of the group with treated isolated GH deficiency is similar to final height in the group with treated for ISS, without any statistical difference. This could be explained because there are likely children with ISS in the group of isolated GH deficiency due to current inaccurate diagnostic methods.

- No adverse effects have been observed with treatment at the doses used during our observation period. Although we can not fully establish safety of GH treatment, our results are supported by other published studies.
- 39.4% of the sample showed permanence of GH deficiency in reassessment, of whom 11.1% showed deficient IGF-1 in reassessment, highlighting the relation between GH and IGF-I in reevaluation.
- Those patients with GH deficiency in reevaluation were diagnosed at an earlier age, and had, a lower initial IGF-I level, weight SD, and height SD at diagnosis, and a better response to treatment, which supports that permanent deficiencies could be true cases of GH deficiency, although it is necessary to do more studies and develop better diagnostic methods.



PALABRAS CLAVE:

Crecimiento, estatura, hormona del crecimiento, tratamiento, eficacia, seguridad

KEYWORDS:

Growth, body height, growth hormone, therapeutics, efficacy, safe

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN EL DÉFICIT AISLADO DE GH

INTRODUCCIÓN

La característica fundamental de la infancia es el crecimiento, pudiendo ser su alteración la primera manifestación de una amplia gama de patologías.(1-5)

Definición de crecimiento normal

El crecimiento es el aumento gradual del tamaño del organismo de un ser vivo, a través del crecimiento de la longitud de sus huesos, y cambios en el tejido muscular, adiposo, glóbulos rojos y tamaño de los órganos, hasta alcanzar la madurez.(6,7)

Fisiología del crecimiento

El crecimiento es un proceso dinámico, complejo y cuantificable que comienza con la fertilización del óvulo y se completa con la fusión de las epífisis y metáfisis de los huesos largos.(8) Está influido por múltiples factores que no pueden ser separados entre sí, tiene un ritmo para cada individuo, está programado genéticamente y puede predecirse a través de los indicadores de maduración.(2-7)

El crecimiento se produce por multiplicación (hiperplasia) y por aumento del tamaño celular (hipertrofia).

Durante el crecimiento existen periodos de hiperplasia celular solamente, que corresponden a los periodos de más rápido crecimiento. Estos periodos son críticos, ya que lo que se deja de adquirir durante ellos no es posible de recuperar posteriormente.(6,9)

Es un proceso biológico, en el cual, además del aumento de masa corporal, se produce progresivamente una maduración morfológica y funcional del individuo. Por tanto, es un fenómeno cuantitativo, en lo que respecta al aumento del número y tamaño celular, y sustancias extracelulares; y cualitativo, puesto que supone una especialización progresiva de todos los sistemas del organismo, para alcanzar un pleno desarrollo en la edad adulta.(1,4,10)

Polani describió que en la talla del nacimiento el 38% es potencial genético, el 32% factores ambientales maternos y el 30% factores desconocidos.(6)

- Factores de crecimiento: Se pueden clasificar en cuatro tipos:(2,9,11–14)
 - *Factores determinantes o genéticos*. Son los responsables, del potencial máximo de crecimiento, determinado por la talla de los progenitores y su grupo étnico, y del ritmo de crecimiento a lo largo de las sucesivas etapas de la vida.(6,12,15) Influyen entre un 50 y 80% en la talla adulta de un individuo.(13) En cuanto a la maduración ósea, la época y velocidad de osificación de los diferentes núcleos son más parecidas entre hermanas que entre hermanos, y la maduración dental y sexual repiten los patrones de sus padres.(7)

La talla está determinada de forma poligénica, y es por esto que las cromosopatías asocian muy frecuentemente hipocrecimiento, muchas veces de presentación incluso prenatal. En los cromosomas sexuales se encuentran los genes para la determinación del crecimiento y el desarrollo, lo que explica las diferencias en la maduración y talla final entre ambos sexos. La niña madura antes que el varón, y la talla final alcanzada es más baja normalmente. Los genes que regulan la talla en los cromosomas sexuales se han localizado en el brazo corto del cromosoma X, y en el brazo largo del Y.(9) En patologías como el Turner (cromosopatía XO), una de las características presentes es la talla baja. En el síndrome de Klinefelter, con cariotipo 47 XXY, la talla final alcanzada suele ser superior a la de los varones con cariotipo normal, siendo aún mayor en caso de cromosopatías 47XYY. El gen SHOX se encuentra en la región pseudoautosómica de los brazos cortos de los cromosomas X e Y, necesitando ambos alelos para el crecimiento normal. La pérdida de las mutaciones funcionales en uno de dichos alelos o su eliminación aislada ha sido descrita en niños con estatura baja.(8) Por otro lado, entre individuos sanos, existen diferencias en la talla, que vienen determinadas por las tallas familiares. Se puede hablar de tallas bajas o altas familiares, no encontrándose factores patológicos responsables de las mismas, y consideradas por tanto, variantes de la normalidad. El factor determinante en este caso sería genético. También sería la

carga genética, y probablemente otros factores aún no aislados, los determinantes de la talla baja racial.(12)

- *Factores permisivos o externos.* Son aquellos que hacen posible que se realice el crecimiento determinado genéticamente.(9,12,15) La importancia de estos factores queda reflejada por el incremento de la talla adulta durante el último siglo en los países industrializados.(13) Dentro de los mismos hay que distinguir dos tipos:

- *Factores nutritivo-metabólicos.* Para un crecimiento normal hace falta un aporte suficiente de nutrientes y oxígeno al organismo, y que la función de absorción-digestión y metabolismo del organismo sea adecuada. De hecho, se sabe que las diferencias de talla entre personas de distintos países, y la aceleración secular de la velocidad de crecimiento, se deben, en parte, a la mejora en la alimentación de la población. En nuestros días, la desnutrición de origen “socio-económico” sigue siendo causa en un alto porcentaje de casos de hipocrecimiento. En las enfermedades crónicas, ya sean digestivas, pulmonares, renales, etc., son este grupo de factores los que van a determinar la talla baja. Por el contrario, en la obesidad se observa transitoriamente una aceleración de la velocidad de crecimiento, con una talla por encima de la media, y un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), situándose no obstante la talla final en lo esperado genéticamente.(7,9,12,16)

- *Factores ambientales.* Incluye aquellas circunstancias ambientales en las que se desenvuelve el sujeto, tales como el estatus socioeconómico, el estilo de vida, el clima, la altitud, el medio rural o urbano, y en especial el ambiente familiar, número de hijos, relaciones afectivas, etc. Se crece más en los meses cálidos que en los meses de frío. La carencia afectiva no

debe olvidarse en el momento de evaluar las posibles causas de talla baja, y más teniendo en cuenta que puede conducir a hipocrecimientos severos.(6,7,9,12)

- *Patología sistémica.* Son muchas las enfermedades que alteran el crecimiento por mayores requerimientos nutricionales, malabsorción, pérdida de nutrientes, hipoxemia, acidosis, y poliuria, entre otras.(6)
- *Factores reguladores.* Son los factores que coordinan los factores determinantes y los factores permisivos para que el crecimiento se lleve a cabo. Hay que distinguir dos grupos:(9)
 - *Factores autocrinos y paracrinos.* (Tabla 1). Son factores peptídicos que actúan como estimuladores e inhibidores sobre la proliferación y crecimiento celular a nivel local. Si la acción se realiza sobre la misma célula que los ha sintetizado, se habla de control autocrino, y si se realiza sobre células próximas, se habla de control paracrino. En ambos casos, el mecanismo de acción se debe a la interacción con receptores de membrana celular, que inducen cambios físico-químicos en la célula. Dentro de este grupo se incluirían las IGFs (Insulin-like Growth Factors) o somatomedinas, cuya síntesis depende de la edad, la hormona de crecimiento y el estado de nutrición.(1,7,9,12)
 - *Factores hormonales.* Las hormonas implicadas en el crecimiento son la hormona de crecimiento (GH), IGFs, hormonas tiroideas, cortisol, esteroides sexuales, ya sean de origen gonadal o suprarrenal, insulina, y vitamina D y sus metabolitos, además de todos los factores hipotalámicos que regulan la síntesis y secreción de las anteriores.(6,7,9,12)

Las hormonas tiroideas, especialmente en forma activa, T3, desempeñan un importante papel sobre la síntesis y secreción de GH y median la acción de la IGF1 sobre el condrocito. A nivel del cartílago de crecimiento tienen efecto sobre la mineralización y, por tanto, sobre la maduración ósea, aunque no influyen sobre la proliferación celular. Pueden producir crecimiento rápido tipo “catch up”.(1) Su acción fundamental radica en su importancia para el desarrollo neurológico. (7,12)

Los estrógenos y andrógenos estimulan la síntesis de GH a nivel hipotálamo-hipofisario, y secundariamente de IGF1, participando en la maduración ósea. A nivel del cartílago de crecimiento, a bajas dosis, estimulan la velocidad de crecimiento, al aumentar la síntesis de matriz extracelular y su mineralización; pero a altas dosis producen la calcificación del mismo y fusión epifisaria, empeorando la talla final.(1,7,9,12)

La insulina tiene una estructura muy semejante a los factores de crecimiento IGFs. Desempeña un papel fundamental, en lo que respecta al crecimiento prenatal. Posteriormente, su importancia radica en facilitar el aprovechamiento celular de los nutrientes, crecimiento lineal, aumento de la masa adiposa y del tamaño de los órganos.(7,9,12)

El cortisol, en niveles fisiológicos, favorece el crecimiento, pero niveles altos inhiben el mismo al disminuir la síntesis de GH, de IGFs y de colágeno, y promover el catabolismo proteico.(9)

La vitamina D, la paratohormona (PTH) y la osteocalcina, tienen un importante papel en el metabolismo óseo.

Eje GH. (Fig. 1)

- Hipófisis. La adenohipófisis, originada embriológicamente de la bolsa de Rathke a partir de la tercera semana de gestación en respuesta a los factores inductores del diencefalo ventral (BMP4, Wnt5a, FGF8), constituye el 80% del peso de la hipófisis (100g al nacimiento), y está constituida por la pars distal que es la porción más grande y almacén de la mayoría de las células productoras de hormonas, la pars intermedia que consiste en varias cavidades quísticas de epitelio cuboide y la pars tuberal que se trata de una extensión de la pars distal hasta el tallo hipofisario, y contiene un limitado número de células productoras de gonadotropinas.

En este contexto, las células productoras de GH pueden ser identificadas desde las 9 semanas de gestación, momento en el que tiene lugar la unión vascular de la hipófisis con el hipotálamo. Aunque se ha demostrado que se puede dar producción hormonal en ausencia de estas conexiones. En ocasiones, nidos de tejido adenohipofisario permanecen en el canal craneofaríngeo tras su migración, pudiendo sintetizar hormonas.(1,2)

A fecha de hoy, varios factores de transcripción se han relacionado con el desarrollo y diferenciación de la hipófisis, así como con la determinación de las líneas celulares hipofisarias (HESX1, PROP1, POU1F1, RIEG, LHX3, LHX4, PIT1, SF1, GATA2, NEUROD1, TPIT, RPX, PITX, ALPHA-GSU), siendo los defectos de éstos la causa de algunas combinaciones de déficits hormonales.(3,8,17,18) (Fig. 2)

La adenohipófisis se encuentra situada en la silla turca, cuyo tamaño puede estar reducido en caso de hipoplasia hipofisaria. La existencia de un sistema circulatorio portal en la hipófisis es crítico para su correcto funcionamiento. La sangre que recibe la hipófisis proviene de las ramas hipofisarias de la carótida interna. Los péptidos hipotalámicos, son

transportados por este sistema circulatorio hasta la hipófisis anterior, estableciendo comunicación entre el hipotálamo y las células productoras de hormonas en la hipófisis.

Por otra parte, la neurohipófisis, procedente del ectodermo neural no tiene ninguna función conocida en la regulación del crecimiento, y recibe conexiones neurales directas.(1,12)

- Hormona del crecimiento: Estructura y fisiología.
 - Bioquímica. La hormona humana del crecimiento (GH) o somatotropina es una cadena simple de 191 aminoácidos sin glicosilar y dos grupos disulfuros, de un peso molecular de 22000 kDa, que es producida en el lóbulo anterior de la hipófisis. Es homóloga a otras proteínas producidas en la placenta e hipófisis, como prolactina, HCG, y hGH-V; diferenciándose de esta última en 13 aminoácidos.(1,9,11,14) (Fig. 3)

El gen que regula la secreción hipofisaria de GH se localiza en el brazo largo del cromosoma 17; y para que dicho gen se exprese, es preciso la presencia de un factor de transcripción de origen hipofisario, una proteína llamada POU1F1 que también controla la activación del gen de la prolactina y de la fracción beta de la TSH, de modo que su déficit produce fallo hipofisario múltiple.

El gen de GH es sumamente polimórfico. La estructura génica para GH incluye 4 intrones, separados por 5 exones. La subfamilia HGH contiene 5 miembros, cuyos genes están todos localizados en la sección 78kb del cromosoma 17. El orden de los genes del primer 3 al 5 son: GH, pseudogen CS, CS-A, GH-V y CS-B. Normalmente, la inmensa mayoría de GH producida por la hipófisis es la forma madura de 22kDa. Un empalme alternativo del segundo codón resulta en la delección de 32 a 46 aminoácidos, produciendo una forma de 20kDa que supone menos del 10% de la GH hipofisaria. El

almacenamiento hipofisario de GH incluye formas N-acetiladas y desaminadas, así como varios oligómeros de GH.(1,7,9,12,19)

○ Secreción. La hormona de crecimiento se secreta de forma pulsátil. Durante el día se alcanzan picos pequeños, siendo durante la 3ª y 4ª fase de sueño cuando se produce la mayor parte de la secreción. Los picos más altos y de mayor amplitud se producen en la pubertad.

La amplitud del pulso de GH es la mejor descripción de la secreción espontánea de la misma; y la duración del pulso de GH contribuye a la pequeña relación de la velocidad de crecimiento y el área de pulso bajo la curva, mientras que la amplitud controla esta área de forma predominante.

Hay una relación entre la velocidad de crecimiento y la secreción de GH espontánea descrita por la ecuación: $\text{velocidad de crecimiento} = A - B(e^{-Cx})$; donde A, B, y C son constantes y x una medición de la secreción espontánea de GH.(20)

Determinados factores como el ciclo vigilia-sueño, el estrés, el estado nutricional, la edad y el sexo, influyen en esta secreción pulsátil de la GH. Una vez liberada, la GH circula unida a una proteína transportadora, de alta afinidad y baja capacidad, específica de la GH. La hormona de crecimiento está presente en plasma ya durante el desarrollo fetal, y sus niveles aumentan significativamente durante la pubertad, donde sus picos, como ya hemos comentado, son los más altos.

El patrón pulsátil característico de secreción de GH refleja el papel de péptidos reguladores como GHRH y somatostatina. Para la estimulación de la secreción de GH se requiere el área aminoterminal de GHRH.

La estimulación de adenilciclasa y el aumento de la concentración de AMP intracelular es la base de la regulación de la producción de GH mediante GHRH. El receptor GHRH es un miembro de la familia B de receptores de proteína G, y tiene una secuencia parcial idéntica a los receptores de VIP, secretina, calcitonina y hormonas paratiroideas.

La acción de la somatostatina se relaciona con el tiempo y amplitud de los pulsos de secreción de GH, así como con su síntesis. La unión de somatostatina con su receptor produce una inhibición de la actividad adenilciclasa y una reducción de la concentración de calcio intracelular, inhibiendo la secreción de GH. La secreción pulsátil de GH es resultado de una reducción de la liberación de somatostatina hipotalámica y del factor inhibidor de la liberación de somatotropina, así como de un aumento simultáneo de la actividad GHRH. (1,2,21–23)

La regulación neural de esta secreción recíproca de GHRH y somatostatina no es del todo conocida. Múltiples neurotransmisores y neuropéptidos están envueltos en la regulación de los factores hipotalámicos como serotonina, histamina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina, GABA, TSH, VIP, gastrina, sustancia P, neurotensina, neuropéptido Y, calcitonina, vasopresina, CRH y galanina. Estos factores están implicados en las alteraciones de secreción de GH secundarias a estados psicológicos como estrés, sueño, hambre, hipoglucemia, hemorragia y ejercicio.

La secreción de GH también está influida por hormonas no peptídicas como esteroides y tiroxina. El exceso de corticoides y el defecto de tiroxina pueden provocar secreción de GH, por lo que deben de ser corregidos previo a un test de GH. Los esteroides sexuales son los responsables del incremento de GH en la pubertad.

Los péptidos liberadores de GH (GHRPs) son capaces de estimular directamente la liberación de GH, incrementando la amplitud de sus pulsos y la respuesta de GH a GHRH.

La ghrelina supone un componente clave del sistema regulador de GH, siendo un estímulo importante para la nutrición y crecimiento del individuo. La presencia de receptores de ghrelina en el núcleo arcuato y en el lóbulo anterior de la hipófisis sugiere que esta hormona actúa a nivel hipotalámico e hipofisario para modular la secreción de GH. A través del sistema neuroendocrino, la ghrelina ejerce un efecto sinérgico con GHRH para la liberación de GH. Además, se discute si la ghrelina participa en la regulación pulsátil de la GH o si las dos hormonas son reguladas en paralelo.

La secreción y síntesis de GH son también inhibidas por el feedback con IGF. Los receptores de IGF se han identificado en la hipófisis.(22,24)

La concentración de GH es menor en recién nacidos a término que en pretérminos, debido a los niveles elevados de IGF en edades gestacionales más tardías.

Los picos de secreción de GH durante todo el día en la adolescencia, contribuyen a los altos índices de IGF1 característico de la pubertad. La secreción de GH declina en la adolescencia tardía, y continúa cayendo hasta la edad adulta.

Una gran variedad de condiciones fisiológicas como la edad, el estado de sueño, el estado nutricional, el ayuno, el ejercicio, el estrés y los esteroides sexuales, afectan la secreción de GH. De hecho, la concentración de estradiol es el factor dominante que afecta dicha secreción.

Los efectos de la testosterona en las concentraciones de IGF1 son en parte independientes de la GH, porque incluso

individuos con mutaciones en el receptor de GH experimentan un aumento de IGF1 en la pubertad.

El carácter pulsátil de la secreción de GH convierte en poco práctica la valoración de la secreción de GH en una muestra sérica aleatoria. La máxima secreción de GH ocurre durante la noche, especialmente en el inicio de los estadios III y IV del sueño. El sueño REM (rapid-eye-movement) por otro lado se asocia a baja secreción de GH.

Los hombres jóvenes normalmente experimentan 12 picos de secreción de GH al día. La obesidad se caracteriza por un descenso de la secreción, reflejado en un detrimento de los picos de secreción de GH. El ayuno incrementa la amplitud de los pulsos de GH, reflejándose en una secreción menor de somatostatina. (1,7,9,12)

Por otro lado, la privación emocional se ha asociado con supresión de la secreción de GH y una respuesta disminuida en las pruebas de estimulación.(21)

○ Regulación Como ya se ha comentado, la producción y la liberación de la GH desde el lóbulo anterior de la hipófisis, está regulado por dos neurohormonas de origen hipofisario, que desde la eminencia media y a través del sistema portal, llegan a la neurohipófisis y actúan sobre las células somatotopas.

- La GHRH o GRF producida en el núcleo arcuato hipotalámico que estimula la liberación de la hormona de crecimiento
- La somatostatina, producida en el núcleo paraventricular, que tiene una función de inhibición de dicha liberación.

Se conocen otros neurotransmisores y neuropéptidos que modulan la secreción de GH, bien actuando directamente sobre la hipófisis o de forma indirecta a través de GRF y

somatostatina. De este modo, se sabe que los sistemas colinérgicos, el GABA y los dopaminérgicos estimulan la producción de GRF.(1,7,9,12)

○ Receptor GH/Proteína de unión a GH. El receptor de GH es sintetizado como un péptido de 638 aminoácidos, que en su proceso de maduración culmina en un receptor de 620 aminoácidos, y un peso molecular de 70 kDa previo a la glicosilación. El dominio extracelular de la unión hormonal contiene 246 aminoácidos, seguidos por un dominio membranoso y un dominio citoplasmático de 350 aminoácidos.(1) En los humanos la proteína de unión a GH circulante (GHBP) deriva de la proteólisis del dominio extracelular del receptor, a través de la enzima TACE que realiza tanto el clivaje como la liberación de la GHBP a la circulación.(25) El gen humano del receptor de GH (GHR) ha sido localizado en el cromosoma 5p13.1-p12, abarcando más de 87 kb. La transcripción más larga codifica al receptor, mientras que de 1.2 a 1.9 kb codifica la GHBP soluble. El codón y los 3 cebadores no traducidos están codificados por 9 exones, numerados del 2 al 10. El exón 2 corresponde a la señal de secreción peptídica, mientras que del exón 3 al 7 codifican el dominio extracelular. El exón 8 codifica el dominio transmembrana. Por último, los exones 9 y 10 codifican, respectivamente, el dominio intracelular y la región no traducida del cebador 3. Sin embargo, el exón 3 aparece deletado en un número sustancial de individuos. Este polimorfismo delta-3 parece que puede determinar la respuesta a GH y estar asociado con la talla al nacimiento y el crecimiento posnatal, aunque no está del todo claro aún. (Aquellos pacientes homocigotos para la delección de este exón parecen presentar menor respuesta que aquellos heterocigotos o con otra genética).(26)

El GHR es altamente homólogo con el receptor de la prolactina y comparte homología en las secuencias de varios receptores de interleucinas, eritropoyetina, factor estimulante de colonias e interferón. El GHR es por tanto, un miembro de la familia hematopoyética de citoquinas clase 1.

Recientemente, el complejo GH y GHBP se ha demostrado que es más efectivo que la GH sola, mostrando un posible rol fisiológico y terapéutico de GHBP.

El complejo GH-GHR revela la unión de una molécula de GH con dos GHR, indicando una dimerización inducida por el receptor, que es necesaria en la acción de la GH. Por otro lado, la unión GH-GHR mejora la eficacia y la vida media de la GH sola.

Después de unirse con su receptor e inducirse la dimerización del receptor, la GH estimula la fosforilación de una proteína de un peso molecular de 120 kDa.

JAK2 ha sido identificada como la mayor tirosin quinasa asociada a GHR.

Por tanto, la secuencia presumible de pasos en la acción de la GH es:

1. Unión de GH a la membrana GHR
2. Dimerización de GHR
3. Interacción de GHR con JAK2
4. Tirosin-fosforilación de JAK2 y GHR
5. Cambios en fosforilación
6. Desfosforilación en proteínas citoplasmáticas y nucleares
7. Estimulación de la transcripción del gen objetivo.

El GHR por sí mismo no presenta actividad quinasa intrínseca. Parece que la colocación de dos moléculas JAK2 en un GHR

dimerizado resulta en la transfosforilación de un JAK2 por el otro, con la consiguiente activación del JAK2.

El JAK2 activado parece fosforilar GHR en múltiples sitios.

La activación y fosforilación de GH dependiente de JAK2 se ha demostrado por varios traductores y activadores de transcripción de la familia STAT. Estas proteínas citoplasmáticas se traslocan dentro del núcleo, uniéndose al DNA, y activando la transcripción.

Otros caminos de activación de la GH incluyen proteín-quinasas activadas mitogénicamente (MAPKs), quinasas reguladas extracelularmente (ERK 1 y 2), receptores insulina-sustrato (ISR 1 y 2), y proteín quinasa C.(1) (Fig. 4)

La GHBP se une a GH con alta especificidad y afinidad, pero con relativa baja capacidad. El GHBP es en esencia el dominio extracelular del receptor de GH y tiene un peso molecular aproximado de 55 kDa. Aunque se desconoce la función específica de esta proteína, distintos trabajos demuestran efectos que potencian e inhiben la acción de GH. Al menos el 50% de GH circulante está unida a esta proteína.(1,21,22,25) Por otro lado existen evidencias de una fuerte relación entre GHBP y el nivel de receptor de GH, considerándose GHBP un marcador periférico de la abundancia del receptor en los tejidos.(25)

Varios miembros supresores de la señalización de citoquinas (SOCS) participan en el control del crecimiento mediante la inhibición de la señal de GH, la fosforilación JAK2-GH y la señal traductora STAT5.

Endotoxinas y citoquinas proinflamatorias como la interleucina b1 y el factor de necrosis tumoral alfa inducen un estado de

resistencia a GH, pudiendo también inducir las proteínas SOCS. (1,7,12)

○ Acción GH. La GH actúa de dos formas. Tiene una acción primaria, directa sobre el metabolismo celular, y otra acción, indirecta, que se ejerce a través de somatomedinas.

Durante la infancia, la principal acción de la GH es la estimulación del crecimiento, y su bloqueo demuestra una reducción del peso al nacimiento del 60% y una reducción de la talla a los dos meses de edad del 30%, así como un retardo en el crecimiento.

La GH actúa también anabólicamente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El efecto anabólico de la GH es mediado por los péptidos IGF. Sin embargo, la GH es capaz de producir varios efectos independientemente de la actividad de IGF, como la lipólisis, el transporte de aminoácidos en el diafragma y corazón, y la producción de proteínas hepáticas específicas. Además, los efectos de GH e IGF1 son en ocasiones contradictorios, como se evidencia en el efecto diabético de la GH, con disminución de la sensibilidad a la insulina, y baja actividad de IGF1 sobre la glucosa. Esto es explicado por el modelo del efector dual, en el que la GH estimula células precursoras; y las células diferenciadas o células vecinas secretan IGFs, que actúan como mitógenos y estimulan la expansión clonal. Por tanto, hay múltiples sitios de acción de la GH, y frecuentemente no está completamente claro cuál de las acciones son mediadas por IGF1 y cuál representa un efecto independiente de la misma. Estos sitios de acción incluyen:

- Hueso, a través de la diferenciación celular, estimulación de la actividad osteoclástica y el aumento de la masa ósea por la formación endocondral del hueso mediante la multiplicación celular. Asimismo, a

nivel de la epífisis estimula su crecimiento, y a nivel de los condrocitos induce la síntesis de IGFs (1,2,9,12,27).

- Músculo, por medio de su influencia sobre la distribución de las células musculares tipo 1 y 2, e incrementando el transporte de aminoácidos, la retención de nitrógeno, la masa magra, el gasto de energía, y el número y tamaño de las células.(1,2,12,23,28)
- Tejido adiposo, a través de la estimulación de la proliferación de células adiposas precursoras, restricción de su diferenciación en adipocitos maduros (disminución de la lipogénesis), limitación del depósito de grasa en el abdomen, aumento de la lipólisis, inhibición de la lipoproteín-lipasa, y estimulación de la sensibilidad hormonal a lipasa.(1,2,11,12,23,28)
- Metabolismo proteico, mediante el aumento de la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas, produciendo un balance nitrogenado positivo.(12,28)
- Metabolismo de la glucosa. Permite la disponibilidad de sustrato glucémico mediante glucogenolisis y disminución del transporte de glucosa (28)
- Hematopoyesis, a través de GHR, estimulando la diferenciación celular y proliferación de eritrocitos.(29,30)

Los efectos de GH sobre la edad y las condiciones catabólicas humanas están sujetas a investigación activa en la actualidad.(1,7,12,14)

- IGF (Insulin-like Growth Factor). Las somatomedinas o factores de crecimiento similares a insulina (IGF) constituyen una familia de péptidos que son, al menos en parte, dependientes de

GH, y median muchas acciones mitogénicas y anabólicas de dicha hormona.

Aunque fueron originalmente identificados en 1957 por Salmon y Daughagday como un factor GH dependiente, con habilidad de estimular e incorporar sulfato en los condrocitos; en los últimos 45 años se ha detectado su participación en diversas actividades metabólicas. En 1957 investigaciones simultáneas sobre la acción de la insulina en el tejido adiposo y muscular indicaron que sólo un pequeño componente del factor surfactante es bloqueado por los anticuerpos antiinsulina, denominando la actividad restante no suprimida, NSILA (nonsuppressible insulin-like activity), la cual contiene dos formas solubles de 7kDa denominadas NSILA-I y NSILA-II.

Por otro lado, Dulak y Termin detectaron un factor que compartía la actividad mitogénica y metabólica con el factor surfactante y NSILA, ayudando al crecimiento de células, denominado BRL-3A. En 1972 las denominaciones de factor surfactante y NSILA fueron reemplazadas por el término somatomedinas, y se estableció que su concentración sérica es GH dependiente, que pueden realizar acciones extraesqueléticas, incorporar sulfato al cartílago y estimular la síntesis de ADN y la multiplicación celular.

En 1978 Rinderknecht y Humbel aislaron dos somatomedinas activas con similitud estructural a la proinsulina, por lo que se denominaron IGFs.

A fecha de hoy se conocen dos factores de crecimiento IGF1 e IGF2, y hasta seis proteínas transportadores (IGFBP), siendo las más estudiadas la IGF-BP1 y la IGF-BP3. Se trata de péptidos de 230-290 aminoácidos, muy ricos en cisteína.

La IGF1 es un péptido básico de 70 aminoácidos, mientras que IGF2 es un péptido de 67 aminoácidos. Los dos péptidos están relacionados estructuralmente y comparten 45 de las 73 posibles posiciones de aminoácidos. Asimismo comparten un 50% de similitud con la insulina, presentando, por tanto, las cadenas A y B

conectadas con enlaces disulfuro. Su analogía con la insulina explica la habilidad de ambos para unirse al receptor de insulina, así como la de la insulina para unirse al receptor de IGF1. Por otro lado las diferencias explican la imposibilidad de la insulina para unirse a las proteínas de unión IGF (IGFBP).

La región de conexión (péptido C) es de una longitud de 12 aminoácidos en IGF1 y 8 aminoácidos en IGF2, no presentando homología con la región C-peptídica de proinsulina. Además, IGF1 e IGF 2 también difieren de la proinsulina en que poseen extensiones carboxiterminales (péptidos D) de 8 y 6 aminoácidos, respectivamente.

Se identifican dos formas precursoras de IGF1. Los primeros 134 aminoácidos de cada una son idénticos, compartiendo: el péptido señal (48 aminoácidos), la molécula IGF1 madura (70 aminoácidos) y los primeros 16 aminoácidos del dominio E del precursor. Sin embargo, IGF-1A tiene 19 aminoácidos adicionales (153 residuales), e IGF-1B 61 aminoácidos adicionales (195 residuales).

El gen IGF1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 12. Los cortes alternativos del gen IGF1 genera los dos RNA mensajeros alternativos. El control de la expresión del gen IGF parece complejo, variando en la expresión tisular del embrión, feto, niños y adultos. IGF 1 y 2 son codificados por genes largos, que abarcan aproximadamente 95 y 35 kb del DNA genómico, respectivamente. El gen humano IGF1 contiene al menos 6 exones. Los exones 1 y 2 codifican los péptidos señal alternativos, conteniendo probablemente cada uno varios sitios de inicio de transcripción. Los exones 3 y 4 codifican el péptido señal restante, la molécula IGF1 madura restante y parte del péptido remolque. Los exones 5 y 6 codifican alternativamente segmentos útiles del

péptido remolque que resultan en las formas IGF1A e IGF1B, así como 39 secuencias no traducidas, con múltiples sitios diferentes de poliadenilación. (1)

Los IGFs son sintetizados por varios tipos celulares y tejidos. Si bien es el hígado el lugar de mayor producción, éstos se encuentran en plasma, y también en orina, linfa, y líquido cefalorraquídeo (LCR). Circulan unidos a sus proteínas transportadoras y sólo una pequeña parte (0,1%) está en forma libre, actuando por vía endocrina y paracrina.(1,11)

Las concentraciones de IGF1 aumentan con la edad, alcanzando un pico máximo en la pubertad, que cede después de los 20-30 años, lo que produce un balance nitrogenado negativo, un detrimento de la masa muscular y osteoporosis. Por tanto, durante el periodo embriogénico sus valores se corresponden con la edad gestacional, al nacimiento presentan el 30-50% de los niveles adultos, y aumenta hasta 3 veces durante la pubertad, correlacionándose con el estadio de Tanner y con la edad ósea. Estos niveles están regulados por la propia GH y por la edad, el grado de maduración sexual y el estado de nutrición, siendo elevados en caso de obesidad, y encontrándose bajos en situaciones de desnutrición. Además, actúan a través de receptores en los condrocitos, estimulando la proliferación celular y la síntesis de la matriz.(1,14) Asimismo, los niveles de IGF1 son bajos durante la pubertad en pacientes con disgenesia gonadal, lo que demuestra la asociación del incremento de IGF1 y GH en la pubertad secundario a la producción de hormonas sexuales.

Los niveles de IGF2 al nacimiento son el 50% de los niveles en la edad adulta, y alcanza niveles adultos al año de vida. Posteriormente existe una disminución de sus niveles en la séptima década de la vida.

El gen IGF2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, adyacente al gen de la insulina, y 35 kb de DNA genómico que contienen 9 exones. Del exón 1 al 6 codifican 59 RNA no traducidos, que incluyen múltiples sitios promotores. El exón 7 codifica el péptido señal y la mayoría de la proteína madura, mientras que el exón 8 codifica la porción carboxiterminal de la proteína más el péptido remolque, cuya codificación se completa en el exón 9. Tanto el gen IGF2 como su receptor son de herencia paterna.(1,7,12)

El IGF2 se expresa fundamentalmente en el feto, y se cree que es el principal responsable del crecimiento fetal.(11)

El resultado es que múltiples especies de RNAm existen para ambos IGF1, lo que produce una importante complejidad en la regulación de la expresión genómica, permitiendo una regulación hormonal y ontogénica, así como la expresión específica de los transcriptores.(1,7,12)

El método de medición más habitual para la IGF1 es la inmunoquimioluminiscencia.(31)

- Receptores IGF. Existen al menos dos tipos de receptores IGF.

El receptor IGF1 está estrechamente relacionado con el receptor de insulina. Ambos son heterotetrámeros compuestos por dos subunidades de membrana alfa de 130 kDa y dos subunidades intracelulares beta de 90 kDa. Las subunidades alfa contienen los sitios de unión de IGF1 y se unen por enlaces disulfuro. Las subunidades beta contienen un dominio transmembrana, un sitio de unión adenosina trifosfato (ATP) y un dominio tirosin-quinasa, que constituye el mecanismo señal de traducción para el receptor. Mientras cada heterodímero alfa-beta es capaz de unir un ligando, parece que un receptor heterotetrámero une sólo un ligando.

Aunque el receptor IGF1 se denomina así, los estudios indican que este receptor puede unir IGF1 y 2 con igual afinidad, y ambos activan la tirosin-quinasa. Sin embargo, la afinidad por insulina es 100 veces menos, facilitando un efecto mitogénico leve sobre la misma.

El receptor IGF1 media las acciones de IGF de crecimiento, diferenciación y supervivencia celular, las cuales están mediadas por la activación tirosin-quinasa y fosforilación de sustratos, como en la familia de sustratos del receptor de insulina (ISR).

El receptor IGF2 tiene una masa molecular de 271 kDa y se caracteriza por un dominio extracelular con 15 secuencias repetidas de 147 aminoácidos cada una, seguida de 23 dominios transmembrana residuales y un pequeño dominio citoplásmico de sólo 164 dominios residuales. El receptor no contiene un dominio tirosin-quinasa intrínseco ni mecanismos de traducción de señal reconocibles.

El receptor IGF2 es igual al receptor manosa 6 fosfato catión independiente (CIM6P), y une este sustrato, activa canales de calcio y la mitogénesis. La mayoría de estos receptores se sitúan en las membranas intracelulares, que están en equilibrio con la membrana plasmática.

El receptor IGF2 no se une a la insulina, ya que sólo une IGF2 con alta afinidad e IGF1 con baja afinidad. (1)

- Familia de proteínas de unión a IGF1 (IGFBP). Los IGF circulan en el plasma unidos a proteínas de unión. Estas proteínas transportadoras aumentan la vida media de los péptidos IGF en el suero, transportan los IGFs a las células objetivo, y modulan la interacción de las IGFs con la superficie de membrana de los receptores.

Los IGFbps son identificados mediante técnicas de cromatografía, radiorreceptores, radioinmunoensayo, ELISA y biología molecular, siendo la técnica más usada la radioinmunoquimioluminiscencia.(31)

Hay 7 IGFbps distintas con importante relación entre ellas, y situación y número similar de cisteínas en las regiones amino y carboxi-terminales de la proteína (entre 16 y 20). Los enlaces bisulfuro establecen el sitio de unión de IGF de cada IGFbp. Asimismo, presentan un región arginina-glicina-aspartato cerca de la región carboxiterminal de IGFbp 1 y 2, lo que supone el requisito mínimo para la unión de integrinas a los receptores de membrana. IGFbp3 es capaz de unirse específicamente a las proteínas de membrana, y está regulada por GH, lo que la hace más específica para el diagnóstico del déficit de GH.(1,22) Además, IGFbp3 transporta cerca del 90% de la IGF circulante.(11)

IGFBP1 predomina en el líquido amniótico, IGFbp2 en el líquido seminal y LCR, e IGFbp3 en el plasma, constituyendo un complejo ternario junto a IGFbp 5, IGF y una subunidad ácido-lábil de 88 KDa.(11)

Las IGFbps inhiben la acción de IGF en la mayoría de las condiciones, compitiendo con los receptores IGF; sin embargo, en situaciones específicas, varias IGFbps pueden potenciar la acción IGF facilitando su liberación.

Las IGFbps son moléculas bioactivas que además de su unión a IGF influyen sobre el crecimiento celular mediante estimulación, inhibición, modulación de efectos de factores no IGF, y apoptosis, por mecanismos IGF independientes, regidos por la interacción de dichas proteínas con sus receptores y moléculas de la superficie celular y citoplasma.

Dentro de la familia de IGFBP también existen proteínas relacionadas con IGFBP (IGFBP-rPs) que se unen a IGFs e IGFBPs, aunque con menor afinidad en el primer caso.

Finalmente, existen IGFBPs-proteasas responsables de la degradación de estas proteínas.(1)

- Subunidad ácido-lábil (ALS). Entre el 80 y 85% del IGF1 circula como un complejo ternario de 150 kDa que incluye dicho IGF1, el IGFBP3 y la unidad ácido lábil (ALS).

La unidad ácido lábil es una glicoproteína codificada por el gen IGFALS, que se encuentra de forma exclusiva en la circulación y se produce en el hígado bajo la estimulación de la GH. Esta subunidad estabiliza el complejo IGF-IGFBP3, reduce el paso de IGF1 al compartimento extravascular, y aumenta su vida media. De esta forma, la inactivación del gen codificante de ALS, causa una importante reducción del IGF1 sérico. (32)

- Factores de crecimiento fibroblástico (FGF). Se trata de una familia de rápida expansión de los péptidos citoquinas, que son importantes en la regulación de muchos tejidos, participando en el crecimiento y diferenciación de órganos como factores de crecimiento autocrinos-paracrinos. Hay al menos 7 FGFs diferentes, que incluye FGF ácido o FGF1, FGF2 o básico, y factor de crecimiento queratinocítico (KGF o FGF 7). Éstos hacen sus acciones uniéndose al menos a 3 receptores (FGFR1, 2 y 3), distribuidos en distintos tejidos.(1) El gen del receptor 2 de factores de crecimiento fibroblástico (R2FCF) se expresa en los condrocitos más precoces, e induce la expresión de un factor de transcripción necesario para la diferenciación de los condrocitos, así como para el desarrollo genital masculino, SOX9.(8)

FGFR3 es esencial para el crecimiento normal de huesos largos, puesto que participa en el desarrollo del hueso endocondral, así como en el crecimiento y la fusión longitudinal de los huesos

largos, tal y como demuestra su alteración en la acondroplasia. El FGFR2, por otro lado, participa en el cierre de suturas óseas, (1,8)

- Factores de crecimiento epidérmico (EGFs). Están ubicados junto con sus receptores en muchos tejidos y fluidos corporales, participando en el desarrollo y crecimiento fetal a través de tirosinquininas. (1)
- Péptido natriurético de tipo C (PNC). Se trata de un regulador del crecimiento, cuya mutación homocigótica produce displasia esquelética y talla baja.(8)
- Otros péptidos promotores de crecimiento. La endotelina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento vasculo-epitelial (VEGF), los factores de crecimiento hematopoyético (GCSF, MCSF), la eritropoyetina, la trombopoyetina, las citoquinas, las interleuquinas, los interferones, el factor de crecimiento nervioso (NGF), las neurotrofinas, los factores neutróficos derivados del cerebro y la glia (BDNF, GDNF), y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), son grupos de factores de crecimiento con efectos sobre tejidos específicos.
- Péptidos inhibidores de crecimiento. De especial interés son las citoquinas que pueden modular negativamente el crecimiento celular y su apoptosis, como ocurre con el factor de crecimiento transformador beta (TGFb), los factores de necrosis tumoral (TNFs) y la familia de oncogenes p53, implicados en el crecimiento fetal.(1)
- *Factores realizadores*. Son los órganos diana sobre los que actúan los factores de crecimiento. De ellos el fundamental es el hueso, y dentro de él, el cartílago de crecimiento.(9,12,21)

- Patrón de crecimiento humano. El crecimiento de la especie humana se caracteriza por presentar dos periodos de crecimiento rápido con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por un crecimiento estable. El primero de estos periodos de crecimiento acelerado corresponde al fetal y los primeros meses de vida extrauterina, y el segundo, al estirón puberal. Entre ambos la velocidad de crecimiento es constante con un ligero incremento a los 7 años que coincide con la adrenarquia. Asimismo, el crecimiento y maduración no coinciden en todos los órganos y sistemas del organismo simultáneamente.

Al igual que en la talla, existen dos periodos de máximo incremento en lo que se refiere al aparato digestivo, renal y muscular, que son los dos primeros años de vida y la pubertad, culminándose en esta última el desarrollo sexual (con una evolución muy lenta hasta ese momento).

El sistema nervioso presenta un crecimiento rápido durante los primeros 4 años, para estabilizarse después.

El tejido linfoide evoluciona hasta los 12 años, regresando parcialmente desde ese momento.

El tejido adiposo aumenta hasta los 9 meses de vida y disminuye hasta la edad escolar, para volver a aumentar hasta la pubertad. Aunque, después de la pubertad disminuye en los varones y persiste en las mujeres por influencia de los estrógenos.

Las diferentes formas de crecimiento de los sistemas del organismo explican las cambiantes proporciones corporales a lo largo de estas etapas. Todos estos tipos de crecimientos culminan alrededor de los 20 años. Se puede hablar también de un patrón diferente de crecimiento entre ambos sexos, y aún más, se podría decir que cada individuo presenta su propio patrón de crecimiento, que vendrá determinado por su carga genética y los factores que influyen en ella.(7,10,12,33)

- *Crecimiento en las distintas etapas de la infancia.* El crecimiento a pesar de ser un proceso continuo, se desarrolla de distinta forma a lo largo de las sucesivas etapas de la infancia: (2,4,9,12,14)

- *Periodo fetal.* El crecimiento se realiza sobre todo a expensas de la multiplicación celular, y depende estrechamente de la madre (estado de salud materno y buen funcionamiento de la unidad feto-placentaria). En el periodo embrionario predomina la organogénesis, mientras que en el fetal se produce fundamentalmente el crecimiento lineal. La máxima velocidad de longitud se alcanza entre las 16 y 20 semanas, y a partir del séptimo mes con el desarrollo del tejido adiposo, se acelera la curva de peso, con un pico alrededor de las 30 semanas.(4,6,12)

Se ha considerado que la hipófisis fetal y la GH no tienen un papel importante en este periodo, sin embargo, la IGF1, IGF2, e IGFBPs, si parecen tener parte en el proceso.(1)

- *Lactancia.* Comprende los 2 primeros años de vida, y constituye una fase de crecimiento rápido, aunque supone una deceleración respecto al periodo fetal, puesto que en los primeros 6 meses, y más en varones que en mujeres, por las altas tasas plasmáticas de testosterona, sigue persistiendo en parte un ritmo muy rápido de crecimiento prenatal (en el primer trimestre es de 40cm/año).(12,15) Cada niño puede tender a acelerar o desacelerar su crecimiento dependiendo de su punto de partida en las curvas de referencia.(34) A partir de este momento predominan los factores genéticos, nutricionales y hormonales; el crecimiento longitudinal se hace más lento (14 cm/año aproximadamente), y el aumento del número de adipocitos va disminuyendo. En general, el niño duplica su peso al nacimiento hacia el 5º mes y lo triplica al año, y la talla sufre un incremento del 50% en relación al recién nacido

durante este primer año. En el 2º año la ganancia de peso es de unos 2,5 kg, y la velocidad de crecimiento de unos 12,5 cm/año.(4,6,12,35) Una ganancia rápida de peso puede determinar un riesgo mayor de síndrome metabólico a largo plazo.(34)

Esta fase depende en gran medida de la herencia genética, las hormonas tiroideas, la secreción y acción normal de la GH por estimulación de la IGF1 en el hígado, el fomento de la diferenciación de los condrocitos, y la secreción local de IGF1.(8)

- *Periodo preescolar.* Comprende del 3er al 5º año de vida. Se caracteriza por una lenta deceleración de la velocidad de crecimiento lineal, con alargamiento relativo de las extremidades inferiores y predominio de la ganancia de peso. La influencia de las tallas paternas se hace más patente. La velocidad de crecimiento es de unos 6-8 cm/año.(6) En este periodo sigue siendo posible un “catch-up” (recuperación) que conduce a una talla final normal, en caso de que una circunstancia adversa afecte al crecimiento previamente.(12)
- *Periodo escolar.* Comprende de los 6 años a la pubertad. El crecimiento sigue siendo lento respecto a otras etapas (de 5 a 6 cm/año), predominando la ganancia ponderal. Alrededor de los 7 años, en algunos niños, se observa una ligera aceleración de la velocidad de crecimiento, por el aumento de andrógenos suprarrenales que sucede en la adrenarquía. Justo antes de la pubertad, la velocidad de crecimiento se sitúa en su punto más bajo (alrededor de los 10 años en las niñas y los 12 en los niños). (4,12,15)

Esta fase depende continuamente de la secreción y acción normales de la hormona tiroidea y GH. (8)

- *Pubertad.* Es un periodo en que además de una velocidad de crecimiento elevada, se va a producir la maduración sexual del sujeto, junto a los cambios psicológicos que conducirán a la transición del niño al adulto. La relajación de la supresión del eje de las gonadotropinas hipotalámicas, con un incremento lento de la producción de hormonas sexuales, determinarán el denominado “estirón puberal”, que representa el 25% de la talla adulta, resultante del incremento de la producción de insulina, GH e IGF1.(8) Éste tiene lugar unos 18 a 24 meses antes en las mujeres que en los varones. En las niñas, la aceleración de la velocidad de crecimiento, aparece unos 6 meses antes de la aparición del botón mamario y dura unos 3-4 años. La máxima velocidad de crecimiento es de 5,4 a 11,2 cm/año, y tras la menarquía se gana una media de 7,3 cm más. En los varones, el pico de crecimiento aparece alrededor de 1 año después del inicio de los signos puberales, en un estadio III de Tanner, y a partir de un tamaño testicular de unos 10 a 12 cc. Dura unos 3,2-4,5 años y la máxima velocidad de crecimiento es de 5,8 a 13,1 cm/año. Desde el inicio del brote puberal hasta el final del crecimiento, la ganancia de talla en las niñas es de 25 cm, y en los niños de 28 cm.(6) La talla final del varón es unos 13 cm superior a la de la mujer. El final del estirón puberal aparece alrededor de los 15,5 años en las niñas y de los 17,4 años en los niños. A partir de aquí, el crecimiento continúa hasta aproximadamente los 30 años, a expensas de la columna vertebral (representa sólo un 1-2% del total). (4,12,15)

- *Crecimiento recuperador o “catch-up”.* Consiste en la aceleración del ritmo de crecimiento que se produce tras periodos de detención del mismo, y después de desaparecer la causa que la motivó.(6,12) Sólo es posible en los primeros años de vida. La vuelta a la velocidad normal de crecimiento se denomina “lagging-down”.

- *Aceleración secular del crecimiento.* La talla media de la población a lo largo del tiempo ha aumentado de forma llamativa. Los factores reguladores del crecimiento son la causa más directa de este fenómeno junto con la mejora de la alimentación, de las condiciones sanitarias, y del nivel socioeconómico.(12)

Valoración del crecimiento y predicción de talla adulta

La valoración del crecimiento se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo, en tamaño, forma y composición del organismo.(15) Para valorarlo pueden usarse tanto medidas auxológicas como bioquímicas.(36) El crecimiento es a la vez cualitativo y cuantitativo, y debe evaluarse mediante el análisis conjunto de peso, estatura y masa corporal.(37) La valoración más fiable del crecimiento se basa en la medición seriada del paciente (velocidad de crecimiento), y no en una evaluación aislada del mismo. Los datos obtenidos periódicamente deben ser recogidos en gráficas de crecimiento representativas de la población infantil sana. (4,10,38)

La valoración auxológica del crecimiento se realiza mediante la evaluación periódica del peso y talla a intervalos de 4-6 meses durante los primeros 3-4 años de vida y en el desarrollo puberal (periodos de crecimiento rápido), y a intervalos de 6 meses desde los 3-4 años hasta el inicio del brote puberal. Durante los 3 primeros años de vida también debe medirse el perímetro craneal. La medición de los pliegues cutáneos para evaluar la grasa subcutánea se realiza en casos de malnutrición y obesidad.(39)

- *Antropometría.* Permite por medio de técnicas biométricas la expresión cuantitativa de los cambios que va sufriendo el cuerpo del sujeto a lo largo de su desarrollo. Los parámetros obtenidos se denominan indicadores de crecimiento. Todos estos indicadores se interpretan en base a tablas y gráficas de referencia obtenidas de la población normal, cuyos valores se distribuyen en torno a una media como percentiles o desviaciones estándar.(12,15)

- *Peso.* Permite en correlación con la talla, valorar el estado de nutrición y el aumento de masa corporal. Se utiliza para su medición una balanza de palanca y no de resorte.(12) Para pesar recién nacidos y lactantes la balanza cuenta con divisiones cada 50g o menos, mientras que en niños mayores las lecturas son cada 100g o menos, y se debe colocar al niño en el centro de la plataforma o bandeja de la balanza. Los niños deben pesarse sin ropa. Las balanzas deben de ser controladas y calibradas una vez cada tres meses.(40) El crecimiento ponderal se evalúa mediante la curva de peso según la edad y, de forma más precisa, mediante la curva de índice de masa corporal. El aumento de prevalencia de la obesidad justifica su detección, su prevención y su tratamiento precoz.(37)

- *Longitud y talla.* Indica la distancia existente desde el vértex al talón. En los menores de dos años, se mide la longitud o talla tumbado sobre una superficie dura por medio del infantómetro.(5,12) Éste cuenta con una superficie vertical rígida milimetrada, una superficie horizontal móvil de más de 6cm de ancho y una plataforma en ángulo recto.(40) Para la medición se coloca al niño en decúbito supino con las extremidades extendidas, apoyando el vértex sobre su parte fija, y el talón derecho sobre su parte móvil. La línea que conecta los epicantos y el meato externo auditivo debe de estar perpendicular al eje del tronco. (12,40)

En los niños mayores de dos años se mide la talla por medio del estadiómetro rígido, el cual es recomendable que cuente con una escala que incluya cm y mm; y que sea de pared, ya que los no fijados requieren calibraciones muy frecuentes. El brazo móvil flexible montado sobre un peso, no es fiable y no debe ser usado para medidas seriadas. El paciente se coloca de pie, totalmente erecto, descalzo, con los pies juntos, y los talones, región glútea, escapular y occipucio en contacto con el plano de medida vertical. La línea que une los epicantos y el meato externo auditivo debe de estar perpendicular al eje corporal (plano de Frankfurt). Se debe realizar la medición a la

misma hora, pues existen diferencias de 2 a 7 mm por la laxitud vertebral. No se ha reportado variaciones estacionales. La medición debe realizarse por personal entrenado, que preferiblemente debe de ser el mismo en todas las mediciones. Se recomienda realizar tres mediciones, no debiendo ser la variación entre ellas de más de 0,1cm. (1,5,9,10,12,39,40)

Es importante realizar determinaciones seriadas de la talla, cada mínimo de 3 meses, y preferiblemente cada 6 meses, para valorar la velocidad de crecimiento.(1,5)

La evolución de la talla y de la velocidad de crecimiento se representan en tablas de crecimiento diferentes según sexo, para realizar una comparativa más fiable y establecer percentiles y desviaciones estándar.(1,2,5) (Fig. 5)

- Tablas de crecimiento. La evolución de la talla infantil se debe medir en el contexto de los estándares normales. Los estándares deben mostrar los valores centrales de las mediciones que representan, y también la variación individual a cada edad. La forma más adecuada para expresar esta variación individual son los percentiles, que indican el porcentaje de niños normales por debajo de la medida expresada por dicho percentil; de esta manera, nos indica la probabilidad que tiene un individuo de que su medición se encuentre dentro de una variación normal.(40) Las desviaciones estándares (DE), en cambio, son una forma de expresar las variables de forma estandarizada o referenciada a la población; así, una talla expresada en DE es igual a la talla en centímetros menos la talla media de los individuos de esa población con la misma edad y sexo, dividida por su desviación típica. $-2DE$ corresponde aproximadamente al percentil 3 y $-1DE$ al percentil 25.(28,39) Dichos estándares pueden ser tanto longitudinales como cortes transversales. Las limitaciones epidemiológicas en los estudios de corte transversal son factibles.(1,12) En las referencias transversales

los datos con que se construyen las tablas provienen de mediciones únicas hechas en niños de diferentes edades. Las mediciones se agrupan en intervalos etarios, se suavizan los valores centrales con algún método matemático apropiado, y se calculan luego los percentiles seleccionados, teniendo en cuenta la eventual asimetría de las distribuciones. Esta información transversal es útil para referencias descriptivas del tamaño que los niños alcanzan a una determinada edad.(40) Las cifras de crecimiento en cortes transversales son de mayor valor durante la infancia que en la adolescencia, ya que las diferencias al inicio de la pubertad pueden dar una gran variabilidad de crecimiento. Por esto, se han realizado tablas de crecimiento longitudinales que acomodan la edad de inicio de la pubertad. Estas tablas son mejores para la evaluación del crecimiento en la adolescencia, así como para la recogida de datos de forma secuencial en cualquier edad. Por otra parte, la medición mediante DE sería más útil para la comparación respecto a la talla normal.(1,12) Los estándares de tipo longitudinal se basan en datos que provienen de las mediciones repetidas de los mismos niños a lo largo del tiempo, permitiendo evaluar de forma individualizada el crecimiento desde el nacimiento hasta la talla adulta. De esta manera, los datos permiten reconocer los cambios en la velocidad de crecimiento de cada niño, lo cual es imposible sin la disponibilidad de información longitudinal.(39,40)

Los datos de los estudios longitudinales y de los cortes transversales han sido empleados para desarrollar los estándares de la velocidad de crecimiento. Es importante enfatizar que los datos de velocidad de crecimiento, cuidadosamente documentados con tallas periódicas, edad ósea y estadio puberal, son fundamentales en la valoración de las alteraciones del crecimiento. Aunque existe una variabilidad considerable entre la velocidad de crecimiento en

niños de diferentes edades, entre los dos años y el inicio de la pubertad los niños crecen con una marcada fidelidad a las curvas de crecimiento normal. Los cambios de velocidad anormales deben ser siempre evaluados. Sin embargo, aunque las tablas de velocidad de crecimiento son atractivas en concepto, parecen no ser más discriminativas que las tablas de talla.(36)

Por otro lado, los estándares pueden ser condicionados o no condicionados según expresen o no el crecimiento de grupos de niños que comparten cierta condición biológica como el sexo. Además existen estándares específicos para niños con enfermedades concretas como Turner o acondroplasia; los cuales deben hacerse siempre en conjunto con los estándares generales para niños sanos.(28,40)

Un amplio estudio realizado en 10 países europeos, incluida España, corrobora que existen diferencias internacionales en el crecimiento de sus poblaciones infantiles. Por este motivo, la comunidad científica recomienda evitar tablas universales en niños mayores de 5 años, y usar en su lugar tablas de crecimiento específicas nacionales que sigan los estándares locales para talla/peso en la valoración clínica de los pacientes.(14,41) Las tablas internacionales WHO (World Health Organization) representan el estándar de crecimiento para niños sanos, y son actualmente recomendados para niños menores de 2 años si las gráficas nacionales no están disponibles.(5)

En España se utilizan como referencia las curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre de Bilbao.(14) Estas curvas de crecimiento se crearon tras un proyecto que se inicia en 1978, y su objetivo era obtener estándares para poder hacer el seguimiento individual de un sujeto concreto y valorar si su patrón o ritmo de crecimiento está dentro o fuera de los límites de variación normal,

pudiendo así disponer de patrones o curvas de referencia que permitan comprobar los principales parámetros antropométricos con los de otras poblaciones.(9)

Por otro lado, en 2008 el grupo de López-Siguero et al. publican un estudio transversal de talla y peso en Andalucía de niños desde los 3 años hasta los 18, que podría ser aplicable en nuestra población.(41)

En ese mismo año, López-Siguero et al. crean tras fusionar los estudios de Andalucía, Aragón, Barcelona y Bilbao, entre los que no existían diferencias significativas, unas nuevas tablas acordes a un estudio longitudinal de peso, IMC y crecimiento, en prematuros, recién nacidos a término, infantes y niños púberes, de acuerdo a su grupo madurador; mostrando un aumento del peso al nacimiento y longitud del recién nacido con respecto a estudios previos.(42) Asimismo, muestran un aumento del IMC en niños respecto a estudios anteriores nacionales y europeos. Sin embargo, la talla adulta es similar a la de estudios europeos y americanos, pero más baja que en Alemania, Suecia y Dinamarca.(42)

A raíz de los datos del estudio transversal español de crecimiento se elabora un programa de cálculo auxológico (auxolog) de descarga gratuita.(39)

Por otro lado, Carrascosa et al. clasifican y agrupan los sujetos por categorías maduradoras de acuerdo con la edad de inicio de su brote de crecimiento puberal (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío), de forma que esta nueva metodología para la valoración del crecimiento puberal utilizando cinco patrones diferentes, en lugar de uno único, permite una mejor evaluación del crecimiento puberal evitando errores.(39) Sin embargo, respecto a esta división, Ferrández et al. demuestran que aunque la ganancia de talla inicial era mayor en los maduradores tempranos, estas

diferencias desaparecían al alcanzar la talla adulta, presentando tallas similares.(43)

Finalmente, se crea el estudio transversal español de 2010, tras añadir a las tablas de Carrascosa los datos de Madrid.

- *Velocidad de crecimiento (VC)*. Se expresa en cm/año y se aplica a la edad intermedia entre las edades en las que se realiza la observación. El tiempo transcurrido entre las dos mediciones debe de ser calculado con exactitud, extrapolando el crecimiento obtenido a un año, mediante una regla de tres. El intervalo ideal de observación es un año, y en ningún caso inferior a 6 meses; ya que, el error se incrementa como resultado de las grandes fluctuaciones que, en períodos más cortos de tiempo, puede experimentar el ritmo de crecimiento.(9) La interpretación de una VC aislada como normal o patológica, puede ser difícil debido a su naturaleza cíclica, debiéndose considerar los períodos normales de deceleración durante los primeros 12-18 meses de vida y en la fase peripuberal. Sin embargo, la talla baja presenta una correlación no significativa de año en año, sugiriendo que la velocidad de crecimiento es incapaz de predecir el crecimiento futuro. Aún así, está establecida la confianza de la tendencia de una velocidad de crecimiento anormal, con una desviación del percentil de altura evidente. Se considera normal una velocidad de crecimiento por encima del percentil 25 de la gráfica de Tanner (11,33,36)

Se considera patológica una velocidad de crecimiento inferior a -1DE (p25) mantenida de 2 a 3 años.(9)

- *Perímetro cefálico*. Es útil en los dos primeros años para valorar el crecimiento cerebral. Durante este periodo es mayor que el torácico. Para ello se utiliza una cinta métrica inextensible y flexible, con divisiones cada 1mm, que se sitúa en la eminencia frontal, sobre los arcos supraorbitarios y la glabella. En el primer semestre de la vida el

ritmo de crecimiento es de 1,59 cm/mes y en el segundo de 0,5 cm/mes.(12,40)

- *Segmento superior e inferior.* El segmento inferior es la distancia desde la sínfisis del pubis al suelo, y el segmento superior la distancia desde el vértex al coxis (talla-segmento inferior). Permiten obtener un cociente (segmento superior/segmento inferior), que nos da idea de las proporciones corporales. Este cociente es mayor de 1 en lactantes y niños pequeños (aproximadamente 1,7), para acercarse a la unidad en el niño mayor.(1). Estas proporciones pueden ser obtenidas igualmente a partir de la talla sentado.
- *Talla sentado.* Valora la proporción entre tronco y extremidades al compararla con la talla. Se obtiene con el niño sentado sobre una superficie plana, con las escápulas apoyadas sobre el plano vertical, y la cabeza colocada como para medir la altura.(1,40)
- *Braza.* Con los brazos en extensión completa y abducción de 90°, perpendiculares al eje corporal, medimos la distancia entre ambos dedos corazonas. Esta distancia debe de ser similar a la talla vertical.(9,12)
- *Perímetro torácico y abdominal.* El perímetro torácico se obtiene en seminspiración, colocando la cinta métrica a la altura de las mamilas. El perímetro abdominal tiene menos interés para la valoración del crecimiento, y se mide colocando la cinta métrica a la altura del ombligo, por encima de las espinas iliacas.
- *Perímetro braquial y pliegue cutáneo.* El perímetro braquial valora el estado de nutrición, tejido muscular y área grasa. Se mide en una línea perpendicular al eje del brazo, equidistante a ambos extremos del húmero. El pliegue cutáneo nos indica la proporción de tejido graso. Se determina con un calibrador de presión que nos da la medida en

milímetros. Para ello se toma un pliegue cutáneo en la región subescapular y suprailíaca (grasa troncular), y en la región tricípital y bicípital (grasa periférica).(12) Para la medición del pliegue tricípital y subescapular el brazo debe de estar relajado y ligeramente flexionado con la palma hacia adelante.(40)

- *Maduración.* El potencial de crecimiento inherente a los huesos tubulares del cuerpo pueden ser evaluados por la progresión de osificación de las epífisis. Los centros de osificación del esqueleto aparecen y progresan en una secuencia predecible en niños sin alteraciones, y la maduración esquelética puede ser comparada con los rangos estándares relacionados con la edad. Esto forma las bases de la edad ósea. Aunque no están claros los factores determinantes de la maduración normal, es cierto que factores genéticos y hormonales están envueltos en este proceso, así como la edad y el estadio sexual, dándonos su valoración una idea del momento de desarrollo biológico del sujeto.

Estudios en pacientes con mutaciones en los genes del receptor de estrógenos y en la enzima aromatasa han demostrado que los estrógenos son los principales responsables de la fusión epifisaria última, aunque los estrógenos no son los únicos responsables de toda la maduración esquelética.

- *Maduración ósea.* El ritmo de maduración es algo individual de manera que no siempre van paralelos a la edad cronológica y a la maduración biológica, y está regulado por una compleja interacción hormonal.(44) Es el único indicador de desarrollo válido desde el nacimiento hasta la madurez.(13) Muchos parámetros se correlacionan mejor con la edad ósea que con la edad cronológica (velocidad de crecimiento, menarquía, masa muscular y mineral ósea). Sin embargo, una valoración de edad ósea puntual tiene menos valor que el ritmo de cambio de la misma. De hecho, el desfase entre edad biológica y edad ósea, no siempre es constante a lo largo de la infancia, pudiendo cambiar tanto por motivos fisiológicos (adrenarquía, inicio puberal) como patológicos (sobrepeso, retraso de

crecimiento intrauterino, hipertiroidismo, hipercortisolismo, etc.). Además, puede existir desfase entre la instauración rápida de un cambio clínico y su expresión en la edad ósea.(44)

Al nacimiento, todas las diáfisis deben estar osificadas, mientras que la mayoría de las epífisis son cartilaginosas. Posteriormente, las epífisis comienzan a osificarse siguiendo un patrón predecible hasta la edad adulta, influido por diversos factores.(44) Basándose en eso, la valoración de la edad ósea guarda relación con la aparición y evolución de los diferentes huesos que no estaban presentes al nacer como tejido óseo sino como cartílago, y que se van osificando progresivamente.(7) Se correlaciona muy bien con la edad biológica, y nos indica el estadio del crecimiento esquelético. Es importante destacar que los distintos centros de osificación no tienen el mismo valor predictivo de maduración en las distintas edades, debiendo elegir aquellos que caracterizan mejor la madurez ósea en cada grupo de edad.(44)

La edad ósea es útil para confirmar el diagnóstico de variantes normales del crecimiento, pubertad precoz o hiperandrogenismo.(44)

Para niños menores de 1 año se evalúa con radiografía del pie y rodilla izquierda, y el método SHS de Hernández y cols., en el que se aplica una puntuación según criterios madurativos a 5 núcleos de osificación (calcáneo, cuboides, tercera cuña y las epífisis distales de tibia y peroné), cuya suma será la maduración ósea.(7,33) En el lactante también es de utilidad la valoración de las fontanelas. La posterior o lambdoidea está habitualmente cerrada en el recién nacido a término. La anterior o bregmática se cierra alrededor de los 12-18 meses. (1)

Para el estudio de la edad ósea, a partir de los 2-3 años, se utiliza la radiografía de mano y muñeca izquierdas, por ser un área de fácil accesibilidad, escasa radiación y por la existencia de un amplio número de huesos en una pequeña zona corporal.(33) Para ello se compara cada centro de osificación epifisario de los huesos de los dedos y del carpo con los estándares cronológicos representados en

atlas de radiografía de muñecas en niñas y niños sanos de distintas edades (método etario: Todd, Greulich-Pyle, Roo Schroeder, método de los tres dedos, Thiemann-Nitz).(11–13,45) Debido a que la maduración ósea está influenciada por los factores genéticos, ambientales y socioeconómicos, se recomienda la adaptación de los estándares a cada población.(13) La valoración depende muchas veces del observador, pero es el método más usado. Por dicha limitación se recomienda un único intérprete que evalúe todas las edades óseas. También se puede usar el método numérico de Tanner-Whitehouse (RUS-TW2), asignando un valor numérico a cada hueso según su grado de desarrollo, y comparando la suma total con tablas preestablecidas por estos autores. Otro método de valoración es el índice metacarpiano, que es la relación entre la longitud media y la anchura media de los metacarpianos segundo al quinto, medidos en su punto medio.(13) Por último, existen también métodos automáticos como el Computer Aided Skeletal Age Scores y BoneXpert, poco implantados en la actualidad en la práctica clínica. Su ventaja fundamental estriba en la eliminación de la variación interindividual de los métodos manuales habituales.(44)

La diferencia entre la edad ósea y la cronológica en un año debe considerarse normal.(33) Una edad ósea retrasada o adelantada en más de un año con respecto a la edad cronológica, está expresando una velocidad de maduración ósea lenta o rápida, respectivamente.(7)

Los métodos para estimar la edad ósea son estandarizados a través de muestras poblacionales con características étnicas, genéticas y socioculturales específicas.(44)

Cabe decir que la maduración entre sexos es distinta, por lo que Greulich-Pyle divide sus valoraciones por sexo. Asimismo, es necesario tener en cuenta que estos métodos se describieron en niños americanos blancos sin alteraciones, no pudiendo aplicar estos parámetros de forma fidedigna en todas las etnias, y menos aún en niños con patologías como displasia, alteraciones endocrinas o causas de retardo del crecimiento.

La radiografía única de la mano izquierda supone una limitación, pero radiografiar el cuerpo al completo supondría un ejercicio costoso y de una radiación excesiva para el paciente. Sin embargo, la mano no contribuye al crecimiento de un individuo, y la evaluación del crecimiento potencial podría necesitar radiografías de las piernas y la columna en algunos individuos para descartar patología limitante.(1)

- *Edad dental.* Depende sobre todo de los factores genéticos, y nos aporta igualmente la edad ósea. Sin embargo, es tan variable que no es relativamente fiable para determinar el nivel madurativo.(12,13)
- *Maduración sexual y edad de menarquía.* La maduración sexual se pone de manifiesto cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios, y se completa con la adquisición de la capacidad reproductora.(7,13) En el varón se debe valorar el tamaño testicular, el crecimiento y desarrollo del pene, y la aparición de vello púbico, axilar y facial. En la mujer el desarrollo mamario, la maduración de los genitales externos, el vello pubiano y axilar, el tamaño ovárico y uterino (ecografía), y finalmente la aparición de la menarquía.(12) El inicio de la pubertad en las niñas viene marcado por la aparición del botón mamario, y en los niños por el aumento de volumen testicular por encima de 4 ml; mientras que la aparición aislada de vello pubiano no es indicio de inicio de la pubertad.(33) La valoración del estadio puberal es importante, ya que orienta sobre el momento del “estirón puberal”, y además la culminación del desarrollo gonadal implica el final del crecimiento longitudinal.(1)

El grado de maduración se puede representar gráficamente mediante las tablas o estadios de Tanner (Fig. 6).(1,2,33)

- *La talla diana,* es la talla que cabría esperar para el hijo de una determinada pareja, asumiendo que el proceso de herencia ha sido normal y que los factores ambientales han influido de forma similar en ambas generaciones,(33) valorando de esta forma el potencial genético

del paciente. Los factores genéticos son de gran importancia como determinantes del crecimiento y talla potencial, por lo que siempre es interesante valorar la talla del individuo de acuerdo a sus hermanos y padres. Por tanto, siempre que sea posible, los componentes de la familia deben tallarse. La talla diana se obtiene de la talla media de los padres sumando 6,5 cm si es varón o restando 6,5 cm si es mujer(± 5).(9) La DE para este cálculo es alrededor de 2,5cm, y el rango de confianza de 6 a 10cm. Sin embargo, cuando el patrón de crecimiento de un niño claramente se desvía del de su familia -2DE, y con menor seguridad -1DE, hay que considerar la posibilidad de un proceso patológico subyacente. (1,11,12,14)

Por otro lado, Ríos et al. consideran que la influencia genética difiere entre niños y niñas, de forma que en los chicos la talla diana se asocia más con la talla paterna, y en las chicas no presentan asociación significativa con la talla del padre ni de la madre exclusivamente.(46) Finalmente, unos padres de talla baja no excluyen el estudio de un niño de talla claramente baja, porque podría tratarse de un desorden genético tratable de la cascada de la hormona del crecimiento.(1,11,12,14)

- *La predicción de talla adulta.* Es útil en niños no patológicos y sin mucha discordancia con la edad ósea y cronológica. Es más valorable a partir de los 6 años de edad.(12)

Con la antropometría, la curva de crecimiento y las tallas familiares es posible orientar el estudio del paciente con talla baja. La maduración ósea puede ser empleada para predecir la talla final potencial, orientar la actitud terapéutica ante un paciente con talla baja y controlar su respuesta al tratamiento. Estas predicciones son basadas en la observación de que la edad ósea retrasada respecto a la edad cronológica incrementa el tiempo antes de la fusión epifisaria. Sin embargo, la predicción de talla según el percentil de crecimiento en el que se encuentra el paciente, también es útil en niños con talla normal y sin mucha discordancia entre la edad ósea y cronológica. Cuanto

más avanzada sea la edad ósea más fidedigna será la predicción de talla, puesto que se encuentra más cerca del final, siendo más valorable a partir de los 6 años de edad.(9)

Para mejorar el pronóstico, sería necesario poder conocer el tiempo y la intensidad del estirón puberal.

El método clásico para la predicción de talla basada en la maduración ósea de Greulich y Pile, fue desarrollado por Bayley y Pinneau, confiando en la edad ósea del paciente y talla. Algunas mejoras fueron introducidas por Tanner-Whitehouse y Roche. Todos estos métodos son puramente empíricos y no deben de ser usados como predictores absolutos. Todos estos métodos se crearon a partir de niños no patológicos por lo que no se ha demostrado que sean fidedignos en niños con patologías del crecimiento. Por este déficit de precisión sería necesario desarrollar atlas de edad ósea de cada patología específica de base, como Síndrome de Turner o displasia ósea. Recientes estudios retrospectivos indican que la predicción de talla adulta basada en la edad ósea sobreestima la talla en hombres e infraestima la talla en mujeres. Las predicciones son también notoriamente poco fiables para niños nacidos pequeños para la edad gestacional.(1,12,44)

Por tanto, existen varios métodos para su valoración aunque los más conocidos y utilizados en la actualidad son el Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen y Tanner-Whitehouse. También se han realizado tablas de valoración según patologías de base.

El método de predicción de elección será aquel que fue desarrollado a partir de un grupo de niños que crecieron de una manera similar al individuo o población a estudio.

- *El método de Bayley-Pinneau* utiliza tablas que indican el porcentaje de talla definitiva alcanzado según la edad ósea. Se puede usar en mayores de 6 años. Tiene en cuenta que la edad ósea sea compatible con la cronológica o esté adelantada o retrasada.(9)

- *Roche, Wainer y Thissen* utilizan coeficientes de correlación a distintas edades cronológicas entre talla o longitud, peso, talla media de los padres y edad ósea.(9,12,13)
- *Tanner-Whitehouse* tiene en cuenta la edad ósea, edad cronológica y la talla definitiva. Se pueden incorporar además ecuaciones de regresión entre incrementos de la talla y maduración ósea en el último año, con lo que mejora la predicción.(9) Rios et al. refieren que este método infravalora la talla final, aunque recomiendan su realización a los 10 años en niños y a los 14 años en niñas, ya que es el momento en el que la aplicación de esta fórmula presenta una mayor correlación con la talla final.(46)
- Talla relativa o talla proyectada. Asume que la DE de la talla final será igual a la DE actual.
- Índice de talla potencial. Asume que la DE de la talla final es la misma que la DE de la talla actual para la edad ósea.
- Método Walker, que utiliza la altura, edad cronológica, velocidad de crecimiento del último año, y edad del pico máximo de velocidad puberal.
- Método de Ebri-carpal. Utiliza ecuaciones de regresión múltiple entre índice carpiano, talla, y talla media de los padres.
- HAPO (Height adjusted for pubertal onset). Divide el crecimiento matemáticamente en tres componentes que se suman y superponen en gráficas de crecimiento.

Frente a todos estos métodos hay que ser prudentes, pues existen múltiples factores impredecibles que pueden alterar el crecimiento en un momento dado.

Talla baja

La talla baja se define como la condición en la cual la altura de un niño se sitúa dos desviaciones estándar por debajo del promedio poblacional esperado para su edad, sexo, etnia y potencial genético, o por debajo del percentil 3. (3,9,11,15,33)

Actualmente el número de consultas pediátricas por talla baja ha aumentado considerablemente. (4,5,11,14,15,28).

La talla baja no es una enfermedad en sí misma, pero es usada como marcador de un rango de patologías y como un indicador de salud.(15,47) Cuanto mayor es la desviación de la talla con respecto a la media de población y/o con respecto al potencial genético de crecimiento de la familia, mayor será la probabilidad de encontrar una patología subyacente.(15)

La estatura es un factor de aceptación social que facilita el modelamiento de la autoestima del individuo. La talla baja es en ocasiones causa de una mala integración social de la persona, provocando alteración del autoconcepto y sentimientos de inferioridad. Christensen et al. y Koltowska-Häggström et al. relacionan la talla adulta baja con una reducción en la calidad de vida.(35,48) Sin embargo, Lee et al. comentan que aunque los padres refieren problemas escolares de rechazo y acoso en sus hijos, los niños muestran una puntuación normal en los cuestionarios de autoestima y áreas psicosociales;(49) y Visser-Van Balen et al. refieren que las funciones psicológicas y sociales son normales en la talla baja con o sin tratamiento.(16) En cualquier caso, a fecha de hoy el plano psicológico no se contempla en las indicaciones terapéuticas para talla baja. (16,35,48–50)

Algunos estudios han mostrado que los niños con talla baja sin otra patología tienen unos resultados académicos y de coeficiente intelectual en límites bajos de la normalidad, además de un discreto aumento del porcentaje de hiperactividad.(51)

La estatura media de la población ha aumentado considerablemente gracias a la mejor dieta y condiciones sanitarias, así como por los avances médicos en las últimas décadas, convirtiéndose el crecimiento en la población en un indicador de salud. Muchas personas de talla baja se benefician actualmente de las terapias hormonales, por lo que alcanzar una estatura normal se ha convertido en una realidad a la que anteriormente no podían aspirar, mejorando así sus condiciones físicas, su calidad de vida y su bienestar psicológico.(1,6,9)

Las alteraciones del crecimiento se dividen en alteraciones primarias del crecimiento, de origen prenatal o genético, con rasgos dismórficos y disarmónicos, en las que el

defecto es intrínseco al hueso y al tejido conectivo; y secundarias, que resultan de enfermedades crónicas y desórdenes endocrinos.(13,52)

Por otro lado existe otra categoría en la clasificación que engloba las causas idiopáticas. Por tanto, hay que distinguir entre las variantes de la normalidad y causas idiopáticas (80-85% de los casos), y las tallas bajas patológicas.(1,2,4,5,9,50)

•Talla baja idiopática y variantes de la normalidad

El diagnóstico de talla baja idiopática se basa en la exclusión de las otras causas, por lo que debe cumplir los criterios de longitud y peso al nacimiento normal para la edad gestacional, proporciones corporales normales, nutrición adecuada, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, y un tiempo de crecimiento o maduración normal o lento.(4,10,15,23,50,53) Como indica su nombre no tiene una etiología conocida, suponiéndose que es la consecuencia de la alteración de uno o varios de los factores que regulan y condicionan el crecimiento, que representaría la variación extrema del patrón de crecimiento normal. (15,54)

Las posibles causas de fallo de crecimiento en la talla baja idiopática pueden ser: moderada disminución de la secreción espontánea de GH con secreción normal tras estímulo, anomalías de la molécula de GH, disminución de la sensibilidad de GH o IGF, o mínimas anomalías de la placa de crecimiento.(13,54)

En su diagnóstico de exclusión se exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento.(10,38)

Clínicamente, se trata de niños con talla inferior a 2 desviaciones estándar que, como se ha nombrado, asocia proporciones corporales normales, no evidencia de enfermedades crónicas ni endocrinológicas, ausencia de alteraciones psiquiátricas y emocionales severas, talla al nacimiento normal para la edad gestacional, y velocidad de crecimiento normal.(10,13,39,50,51,53,54) Un reciente consenso de la Growth Hormone Research Society propone, que además de la talla del momento, se incluya en la definición que dicha altura sea inferior en 2DE a la media parental, o que la

predicción de la talla adulta sea inferior en 2DE. Para calcular la DE de la talla diana se multiplica la media de las DE materna y paterna por 0,72. (1,51) Finalmente, su talla adulta será algo inferior a la talla diana, siendo la edad y talla inicial, junto al pronóstico de talla los mejores predictores.(55)

Allen et al. sugieren como tratamiento razonable con evidencia científica en estos niños la observación, sugiriendo otras posibilidades como el cebamiento con andrógenos a baja dosis, que estimula el crecimiento y tiene un bajo costo aunque no tiene un efecto probado en la talla final, y la GH biosintética, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) aunque no por la EMA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos), como posible tratamiento de este grupo, aumentando su patrón de crecimiento.(56) Sin embargo, para la indicación de ésta última se debe de tener en cuenta su alto coste, la necesidad de administración diaria por vía subcutánea, y los potenciales efectos secundarios, debiéndose evaluar el riesgo-beneficio de esta indicación.(5,57) Fernández-Longás et al. añaden como posibles tratamientos los inhibidores de la aromataasa en el sexo masculino, los cuales están en fase de evaluación, y la IGF1 en pacientes con respuesta insuficiente a GH.(10,53)

Por otro lado, para la clasificación de la talla baja idiopática es necesario conocer la correlación entre las tallas de los padres y sus hijos, y el tiempo de pubertad,(13) clasificándose en formas familiares y no familiares con y sin pubertad retrasada.(14,33) Dentro de esta clasificación se encuadra (Tabla 2):

- *Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.* Es la causa más frecuente de talla baja en la infancia (El 50% de las familias presentan 1-2 sujetos afectados). Consiste en un retraso transitorio del crecimiento, con talla al nacimiento normal, sin alteraciones analíticas demostrables de factores del crecimiento. Suele haber antecedentes familiares de pubertad retrasada, y con frecuencia de tallas bajas (60-80%). A la exploración llama la atención una talla baja para la edad, una aparición tardía de signos puberales y una velocidad de crecimiento adecuada (>4 cm al año) durante la época prepuberal, seguida de una desaceleración. La edad ósea está retrasada habitualmente en un año o más.

Una vez que se inicia la pubertad, la progresión de los caracteres sexuales y del crecimiento lineal sigue un ritmo normal.

El pronóstico de talla de estos pacientes es bueno en el 88% de los casos, situándose dentro del rango de las tallas familiares, aunque el brote de crecimiento puberal, al ser más tardío, es menos intenso. La talla final será normal, no obstante un 10-20% queda por debajo de los límites, lo que hace pensar en alguna circunstancia que no le permite desarrollar su potencial genético. (9-11,15,33,50)

Fernández-Longás et al. proponen no considerar como talla baja idiopática aquellos pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo con familiares con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y talla adulta normal.(10,51)

Rosenfeld et al. proponen tratamiento con testosterona en aquellos pacientes mayores de 14 años, con talla bajo el tercer percentil, prepuberales o en estadio de Tanner 2, con niveles de testosterona menores a 100 ng/dl.(1,58)

- *Talla baja familiar.* Se presenta con frecuencia asociada a los retrasos constitucionales. Se define por una talla baja en uno o ambos progenitores, con talla y peso normales al nacimiento, una velocidad de crecimiento adecuada y una pubertad normal. La edad ósea es compatible con la cronológica. Los estudios analíticos de factores de crecimiento son normales. El pronóstico de talla será igual a la talla genética, y respecto a la talla final será baja pero dentro del rango de la talla genética. La talla diana resultará menos fiable cuando la diferencia de talla entre ambos padres es dispar. Es importante, y más si la talla de alguno de los padres es patológica (<2DE), descartar una posible alteración hereditaria.(9-11,15,33,50)

- *Talla baja racial.* En algunos casos el hipocrecimiento está ligado a factores étnicos, con lo cual entraría dentro de las variantes de la normalidad, aunque probablemente existan factores de crecimiento aún no aislados que sean también determinantes de esta talla baja.(9,10,33)

• Tallas bajas patológicas. Hay que distinguir entre talla baja y proporciones normales de los segmentos corporales, y aquellos con talla baja desproporcionada. Por otro lado, también es importante valorar si el hipocrecimiento es de origen pre o posnatal.
(13)

○ **Hipocrecimientos proporcionados.**

- *De origen prenatal o primario*. Engloban una variedad de patologías que afectan al crecimiento desde una etapa muy temprana de la vida, por lo que suelen manifestarse clínicamente alrededor del nacimiento. El diagnóstico es habitualmente clínico y se confirma a través del estudio radiológico.(9)

- Pequeño para la edad gestacional (PEG). Se define como PEG aquellos niños que presentan al nacimiento un peso y/o talla por debajo de -2 DE para su edad gestacional, según las tablas de recién nacidos del estudio transversal español.(4,33) En los países desarrollados, la primera causa es la hipertensión previa o provocada por la gestación, seguida de hábitos tóxicos; mientras que en los países no desarrollados son la malnutrición materna previa y durante la gestación. La resistencia a la insulina es uno de los mecanismos de adaptación del feto a la restricción energética, está presente en todas las etapas de la vida y condiciona el pronóstico a largo plazo.(4) Dentro de estos niños hay que distinguir aquellos que presentan un peso, talla y perímetro cefálico en los mismos percentiles o armónicos (generalmente de origen endógeno), y aquellos en los que sólo el peso está por debajo, o disarmónico (generalmente de origen nutricional, y en los que el insulto suele aparecer en el tercer trimestre de gestación).(Tabla 3).(12)

En la actualidad, gracias al avance de la neonatología, la supervivencia de estos niños, incluso con muy bajo peso al

nacimiento, ha aumentado considerablemente. Una vez superadas las complicaciones en el periodo neonatal inmediato, suponen un nuevo reto las secuelas a largo plazo, entre ellas, la patología del crecimiento, ya determinada en periodo fetal. El niño PEG, por tanto, puede presentar persistencia del retraso del crecimiento posnatal y cambios metabólicos y en la composición corporal, que podrían estar implicados en el origen del síndrome metabólico del adulto.(15)

Se ha demostrado, teniendo en cuenta la talla genética, que en muchos casos de PEG existe una recuperación posnatal de la talla, especialmente durante el primer año de vida y más durante los primeros 6 meses. Este “catch-up” va disminuyendo de intensidad hasta los 3 años, siendo raro que se produzca posteriormente. Para ello se precisa que el niño se encuentre en unas condiciones de nutrición y salud óptimas. Son factores pronósticos favorables: un perímetro cefálico normal al nacimiento, una buena talla genética, un peso adecuado de la madre al nacimiento, y ausencia de cromosopatías o dismorfias, retraso disarmónico, o aparición tardía de noxa.

A partir de los 4 años estos niños suelen mantener una velocidad de crecimiento en percentiles normales, con un retraso en la maduración ósea. A los 9 ó 10 años, en ambos sexos, se observa una aceleración de la edad ósea, que se hace compatible con la cronológica en la pubertad. Ésta aparece a una edad adecuada, siendo la intensidad del estirón puberal, generalmente inferior a la media. Todo ello conduce a una talla final por debajo de lo esperado para la talla genética, con un pronóstico de la talla poco valorable antes de los 8-9 años.

El incremento rápido y exagerado de peso es factor de riesgo para el desarrollo de pubertad adelantada en la infancia y de diabetes tipo 2 en la edad adulta. Además, la pubarquia

prematura en niñas con antecedentes PEG es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.

Dentro de este grupo hay que hacer una mención especial al síndrome de Silver-Russell, por su semejanza con el PEG simple. Se trata de un enanismo primordial, de comienzo prenatal y generalmente de presentación esporádica por hipometilación de la región ICR1, que debilita la expresión de IGF2.

Clínicamente se caracteriza por un peso y talla al nacimiento por debajo del percentil 3, un macizo facial pequeño y triangular, con hipoplasia mandibular, boca en “V” invertida, clinodactilia del 5º dedo, edad ósea retrasada, pubertad precoz, hemihipertrofia y cráneo de tamaño normal con cierre tardío de las fontanelas. Puede presentar una asimetría de los miembros. En ocasiones asocia hipogonadismo, microcefalia, hipoplasia hipofisaria, o retraso psicomotor. La evolución clínica respecto al crecimiento de estos pacientes es semejante a la descrita anteriormente.(1)

En el caso de que el PEG sea secundario a un síndrome polimalformativo, cromosopatía o intoxicación materna, el retraso pre y posnatal puede ser especialmente severo.

En el estudio hormonal de estos pacientes la GH no puede ser un factor determinante del hipocrecimiento intrauterino y de hecho se encuentran tasas elevadas de esta hormona al nacimiento, normalizándose en los primeros días de vida. La IGF1 si tiene un papel importante en el crecimiento fetal, y sus niveles en estos recién nacidos son muy bajos, probablemente por la desnutrición crónica intraútero. Los niveles de IGF1 se normalizan alrededor de los tres meses en aquellos niños que van a presentar un crecimiento recuperador. Si no existe “catch-up”, sus niveles permanecerán bajos.

La edad ósea está a menudo retrasada hasta los 8 años, con un retraso de entre 1 y 2 años, algo menos de lo que se esperaría para su talla. Antes del inicio de la pubertad, probablemente durante la adrenarquia, hay una rápida aceleración de la edad ósea en muchos niños PEG, perdiéndose rápidamente el retraso de la edad ósea inicial. Se ha observado que cuanto mayor sea el retraso de la edad ósea al inicio del tratamiento con GH, mayor es la aceleración en el primer año de tratamiento.(1,4,5,44)

Respecto al tratamiento, (con excepción de los casos con alteración severa del crecimiento, ya referidos), se ha observado una mejoría en la talla final obtenida de 1 a 1,5 DE, en ensayos terapéuticos con hormona del crecimiento a dosis suprafisiológicas. Los mejores resultados se han obtenido en los casos de PEG de causa “extrínseca”; aunque el mejor tratamiento es la prevención primaria, que mejora las condiciones de vida de las futuras gestantes.(4)

- Síndromes dismórficos. En muchas ocasiones dan lugar a un hipocrecimiento de origen intrauterino por alteraciones de la molécula de GH o displasia ósea.(59) Se definen como entidades que agrupan una facies peculiar, con rasgos somáticos anormales y malformaciones asociadas, y en la mayoría de los casos talla baja, retraso psicomotor y alteraciones radiográficas. El ritmo de crecimiento que presentan suele ser constante pero lento. La importancia de realizar el diagnóstico en estos pacientes radica en poder dar un pronóstico adecuado y en realizar consejo genético.(4,15)
Por su frecuencia (1:1000-2500 nacidos vivos), hay que hacer una mención especial al síndrome de Noonan, que se caracteriza por un fenotipo similar al Turner con cariotipo normal, y alteraciones genéticas en el gen PTPN11, y otros de

la vía de señalización RAS-MAPK. La talla es baja y la pubertad, aunque habitualmente es normal o retrasada, puede estar alterada por disgenesia gonadal. Asocia fenotipo peculiar, sordera, alteraciones visuales, criptorquidia, y cardiopatía. En cuanto al tratamiento se ha demostrado un aumento de +1,3DE en la talla final con GH biosintética, aunque no es una indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). En cualquier caso se debe de ser cauto en su uso en aquellos pacientes con hipertrofia ventricular, ya que podría empeorar el cuadro.(1,12,50,59,60)

- Cromosomopatías. En muchas anomalías cromosómicas se asocia una talla baja de presentación pre o posnatal.(4)

Entre ellas tiene importancia especial el síndrome de Turner, que aparece en una de cada 1500-2500 nacidas vivas. El hipocrecimiento en estas pacientes es de origen multifactorial por: la ausencia de cromosoma X o parte de él (gen SHOX), normalmente de origen paterno, la talla baja al nacimiento, la ausencia de estirón puberal, la displasia metafisaria que presenta (con resistencia a la acción periférica de la GH), la disgenesia gonadal que implica una falta de “estirón puberal”, y las patologías asociadas como el hipotiroidismo autoinmune, cardiopatías, o nefropatías.

Ranke et al. han identificado distintas fases de crecimiento en este síndrome, de modo que presentan un retraso de crecimiento intrauterino leve, ganancia estatural normal desde el nacimiento hasta los 3 años, disminución progresiva de la velocidad de crecimiento con desviación de percentil de talla desde los 3 hasta los 14 años, y una fase larga de crecimiento en la adolescencia con fusión epifisaria tardía que mejora parcialmente la talla.(61)

Se debe considerar la posibilidad de síndrome de Turner en toda mujer con talla baja no explicada (1:60 niñas con talla en

$p < 3$ son un síndrome de Turner). Además, el diagnóstico precoz de estas pacientes es importante, dado que el tratamiento con GH a dosis suprafisiológicas y la inducción de pubertad en los casos necesarios, mejora de forma significativa la talla final de las mismas (la talla media adulta sin tratar es de 143-17cm, mucho más de -2DE).(1,12,13,23,47)

Otro síndrome de gran importancia en esta categoría es el síndrome de Prader Willi, secundario a disfunción hipotalámica por mutaciones en el cromosoma 15 como delección en la región 11-13p15 (70%), disomía uniparental paterna (25%) o metilación de esa región (5%). Presenta una prevalencia 1:50000. Esta entidad se caracteriza por hipotonía durante la lactancia, hiperfagia con obesidad progresiva, escasa masa muscular, disfunción hipotalámica, hipogonadismo, criptorquidia, micropene, alteraciones en la función respiratoria, escoliosis, osteoporosis, anomalías de la conducta, alteraciones fenotípicas y cardíacas, y talla baja. (1,13,23,50,60,62)

○ *De origen posnatal o secundario*

- Déficit de GH. Aunque esta entidad será explicada más ampliamente más adelante. Se tratan de niños con peso y talla normales al nacimiento, con velocidad de crecimiento disminuida, retraso de edad ósea mayor de 2+/-1 año hasta los 6-10 años, y pronóstico de talla inferior a talla genética.(33)

- Hipocrecimiento de origen psicosocial. Este grupo ha aumentado su incidencia en los últimos años. Está determinado por factores sociales, familiares, afectivos e individuales.(4,13) Dentro del mismo habría que distinguir varias situaciones.

Por un lado, estarían aquellos niños con “carencia afectiva grave”, que incluirían los maltratos subclínicos o manifiestos, ausencia de la

madre, abandono del menor, medio familiar y social hostil, hospitalismo, etc. En estos pacientes además de la talla baja y posiblemente la desnutrición, se asocian con frecuencia infecciones, trastornos del comportamiento, retraso mental y del desarrollo, depresión, insomnio, enuresis, encopresis, anorexia, vómitos, y alteraciones sobre su personalidad y sociabilidad.(12,13) Pueden clasificarse en tipo 1 los menores de 2 años con déficit nutricional y madre con perfil psicológico complejo, que se recuperan tras recibir los cuidados normales, y tipo 2 en niños de mayor edad con malas relaciones familiares y abusos.(13)

Otra forma de hipocrecimiento psicosocial, menos extremo que los anteriores, sería el síndrome de “fallo de medro”. Aparece en niños menores de 2 años, comenzando a manifestarse como escasez de ganancia ponderal, para en casos intensos, afectar también a la talla e incluso al perímetro cefálico. La causa desencadenante puede ser la ansiedad materna, o cambio en el ambiente habitual, como el inicio de guardería, nacimiento de un hermano, separación de los padres, etc. En estos niños la alteración psicológica sería mínima, y generalmente de fácil corrección.(12)

En las dos situaciones descritas, el trastorno emocional puede dar lugar a alteración de neurotransmisores a nivel hipotalámico con inhibición a este nivel e hipoproducción de sus mediadores (serotonina y triptófano), junto a un proceso malabsortivo intestinal, que origina secundariamente un déficit transitorio de hormona del crecimiento, y en ocasiones, de otras hormonas hipofisarias. En la anamnesis, son niños con peso y talla al nacimiento normales, con un hipocrecimiento armónico a partir de los 1 a 2 años y con una maduración ósea retrasada. El tratamiento consiste en la separación o modificación del ambiente.

Dentro de este grupo se puede incluir también la anorexia nerviosa. Si este proceso aparece antes de finalizar el crecimiento lineal, la afectación de la talla final puede ser acusada, tanto por el estado de desnutrición grave al que conduce al paciente, como por la detención

de la pubertad y las alteraciones de los factores de crecimiento, entre ellos la disminución de la IGF1. El tratamiento de este proceso conduce a una más temprana recuperación del peso respecto a la pubertad y el crecimiento, que se normalizan más lentamente.

También los factores socioeconómicos influyen en el crecimiento, observándose que niños de clases sociales más acomodadas, alcanzan una talla final mejor que aquellos que proceden de grupos sociales marginales. El clima, el medio urbano o rural, la altura sobre el nivel del mar, etc., son también datos a tener en cuenta por su influencia sobre la talla.(1,12)

- Hipocrecimiento de origen nutricional. La malnutrición severa es la causa más frecuente de hipocrecimiento en los países subdesarrollados y en los grupos de muy bajo nivel socioeconómico. También, es causa de talla baja en caso de enfermedades crónicas o trastornos psicológicos como la anorexia nerviosa.(4)

Los nutrientes aportados al organismo se utilizan fundamentalmente para mantener la actividad basal, para la actividad física y para la creación de nuevos tejidos. En situaciones de déficit nutricional el organismo establece prioridades para asegurar su subsistencia, afectándose en primer lugar el crecimiento. Dentro de éste, primero se afecta el peso, y posteriormente si persiste la noxa, la talla. En la fase de recuperación de una desnutrición grave, el porcentaje de gasto energético en el crecimiento es especialmente alto, dado que la velocidad de ganancia de peso puede ser 10 a 15 veces mayor de lo normal. El periodo de la vida en el que el déficit nutricional afecta al sujeto va a determinar las repercusiones a largo plazo en el crecimiento. Si se produce en fases precoces del desarrollo, en las que predomina la hiperplasia celular, la afectación será permanente aunque se corrija la noxa. En cambio, si la desnutrición aparece en fases más tardías, en las que predomina la hipertrofia celular, la corrección del déficit de nutrientes puede llevar a la recuperación.

Respecto a la calidad de los nutrientes deficitarios, también influirán sobre la posibilidad de recuperación del hipocrecimiento, pudiendo dar un hipocrecimiento tardío o un fracaso precoz del crecimiento.

Clínicamente estos pacientes presentan una disminución del panículo adiposo y de la masa muscular, con signos en ocasiones de anemia e hipovitaminosis. Respecto a la edad ósea lo habitual es que presente un retraso llamativo.

En el estudio endocrinológico se pueden objetivar alteraciones hormonales, a modo de adaptación a la escasez de nutrientes, para mantener las funciones esenciales del organismo. La GH, en casos de desnutrición severa, puede estar elevada basalmente, presentando una respuesta débil a los test de estímulo. La insulina, hormona que juega un papel importante en la modulación hepática de la síntesis de IGFs, se encuentra disminuida. Habrá también una disminución de la conversión periférica de T4 a T3, con tasas bajas de esta última en sangre. Se piensa que la T3 modula la acción de las somatomedinas en el cartilago de crecimiento. El cortisol suele aparecer elevado, quizás como respuesta al estrés y la desnutrición, por su papel favorecedor de la neoglucogénesis hepática. El cortisol tiene un efecto inhibitor sobre la secreción de factores de crecimiento y sobre el tejido óseo. Respecto a las IGFs, sus tasas plasmáticas se hallan disminuidas, recuperándose tras corregir el déficit nutricional. También aparece disminuida la IGBP3, proteína transportadora de somatomedinas. Respecto al tratamiento del hipocrecimiento, éste consiste en corregir la desnutrición. Los intentos de mejorar la talla con hormonas anabolizantes o GH, no son útiles y más si no se aportan los nutrientes deficitarios. En las primeras fases del tratamiento la respuesta es, en la mayoría de los casos, espectacular, con un aumento llamativo de la velocidad de crecimiento. Ésta sufre posteriormente una progresiva y lenta deceleración, para situarse en los rangos normales.(1,12)

- Hipocrecimiento en las enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas son causa frecuente de retraso del crecimiento (20,5%) en

asociación muchas veces con la desnutrición por escasa disponibilidad de sustrato, exceso de consumo de sustrato o por un manejo ineficaz de los componentes tisulares implicados en el crecimiento.(13) En la actualidad, muchas de las complicaciones agudas de estas entidades han sido superadas, y el preservar el crecimiento de estos pacientes se está convirtiendo en un objetivo importante del tratamiento como parte de la mejora de la calidad de vida; y más por la repercusión psicosocial que una talla normal tiene en nuestros días.

En la mayoría de los casos, las enfermedades crónicas producen un retraso no sólo del crecimiento, sino también de la maduración. Si la repercusión del proceso, se produce antes de la pubertad, que suele aparecer retrasada en 2 a 3 años respecto a la media, el “catch-up” de crecimiento nos conducirá a una talla final satisfactoria. Si se supera este periodo, el hipocrecimiento puede ser severo y no recuperable.(12)

- Enfermedad gastrointestinal. Se asocia a la desnutrición como causa de hipocrecimiento, no sólo en el sentido cuantitativo, sino en el cualitativo, por suponer en muchos casos déficit de nutrientes esenciales para el adecuado desarrollo del individuo.
 - En la enfermedad inflamatoria intestinal, el dolor abdominal tras la ingesta, que da lugar a anorexia, la frecuente malabsorción de grasas, la pérdida proteica y de componentes sanguíneos en las agudizaciones, y el tratamiento con corticoides, son factores que conducen a un retraso del crecimiento y de la maduración, y a una talla adulta baja. En el estudio hormonal de estos pacientes, la GH presenta niveles normales, aunque la respuesta a los test de estímulo es débil. La IGF1 si hay desnutrición, también aparece disminuida. El resto del estudio hormonal es habitualmente normal. Respecto al tratamiento, consiste en un adecuado aporte proteico-

calórico e intentar evitar las pautas largas y dosis altas de corticoides.

- La enfermedad celiaca incluye al hipocrecimiento como una de sus complicaciones cuando el diagnóstico se realiza tardíamente. Actualmente, debido al retraso en la introducción del gluten en la dieta, es más frecuente que la enfermedad celiaca debute como retraso en el crecimiento y desarrollo. El hallazgo hormonal casi constante es el descenso de la IGF1 y una escasa respuesta de la GH a la insulina. El tratamiento del hipocrecimiento es el de la enfermedad: una dieta exenta de gluten; objetivándose una recuperación, primero del peso y luego de la talla, para posteriormente disminuir el ritmo acelerado de crecimiento en uno o dos años, y situarse en los perfiles normales.
- El diagnóstico último para ambas incluirá endoscopia y biopsia, y en caso de ser tardío empeorará el pronóstico de talla final.
- Otras enfermedades intestinales que impliquen malabsorción como la fibrosis quística, las infecciones intestinales recurrentes, etc., también implicarán, por todo lo referido anteriormente, hipocrecimiento. (1,4,12,13)

- Enfermedad hepática. Las causas de hipocrecimiento en las hepatopatías son varias. Por un lado, implican una desnutrición por malabsorción de grasas a las que se añade anorexia y disminución de la síntesis proteica. Si el origen es un error metabólico (glucogenosis), pueden asociar hipoglucemia. Por otro lado, el hígado es el lugar de síntesis de las IGFs, por lo que sus niveles estarán disminuidos junto a niveles altos de GH. Aunque los resultados no son

concluyentes se ha observado que tras el tratamiento con trasplante en mayores de 2 años (pasados los primeros 6 meses en que se realiza corticoterapia diaria), el crecimiento y pubertad parecen desarrollarse de forma satisfactoria.(4,12,15)

- Enfermedad cardiovascular. La hipoxemia crónica, asociada a la desnutrición, las dificultades en la alimentación, el aumento de necesidades energéticas, las infecciones broncopulmonares, y probablemente los factores intraútero que junto con la cardiopatía determinan otras alteraciones orgánicas, pueden ser los responsables de la alteración del crecimiento en estos pacientes. Se asocian a un mayor hipocrecimiento las cardiopatías cianógenas, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia congestiva. La corrección quirúrgica precoz de la cardiopatía es la mejor medida para lograr una recuperación estatural de estos pacientes. Si ésta no es posible en un momento temprano de la vida, se debe dar un soporte nutricional adecuado, teniendo en cuenta las dificultades para la alimentación de estos niños (anorexia, disnea con las tomas, restricción de líquidos, etc.) y el gasto energético aumentado.(1,4,12)

- Enfermedad pulmonar. La hipoxemia crónica también es la principal causa de hipocrecimiento.
 - En el asma bronquial grave aparece como factor sobreañadido el tratamiento crónico con corticoides. En los niños con asma moderado se encuentran con más frecuencia retrasos en la aparición del estirón puberal, con talla final algo por debajo de las parentales.
 - La fibrosis quística es una entidad que además de la afectación pulmonar, asocia alteración pancreática exocrina y endocrina, infecciones frecuentes y

comúnmente hepatopatía. Todo ello, junto al uso de esteroides conduce a un déficit severo del crecimiento y desarrollo. (1)

- Actualmente la neumopatía obstructiva y las infecciones pulmonares de repetición son un difícil reto terapéutico, por lo que una vez salvada la desnutrición, el hipocrecimiento sigue estando en un segundo plano.
- En niños pequeños la obstrucción crónica de la vía aérea superior por hipertrofia amigdalal y adenoidea puede conducir a hipocrecimiento por hipoxias repetidas, especialmente nocturnas, e infecciones de repetición.(12,13)

▪ Enfermedad hematológica.

- La anemia crónica, por la situación de alteraciones nutricionales, la síntesis irregular de IGF1, la hipoxemia y el aumento energético que conlleva, causa hipocrecimiento.
- En la beta talasemia mayor aparece como factor sobreañadido la necesidad de transfusiones, que puede llevar a una hemosiderosis secundaria con depósito de hierro en los tejidos, y deficiencias endocrinas (páncreas, tiroides, etc.).
- En la histiocitosis idiopática se puede afectar la zona diencéfalo-hipofisaria, con el consiguiente déficit de factores de crecimiento.
- En las leucemias agudas y otros tumores tratados con corticoides, quimioterapia y radioterapia, también se observan alteraciones en el crecimiento y en el desarrollo (pubertad precoz, hipogonadismo, déficit de GH, alteración tiroidea, etc.).(1,4,12)

- Enfermedad renal crónica. En la insuficiencia renal crónica, la acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas, pérdidas proteicas, desnutrición, alteraciones fosfocálcicas (de la vitamina D e hiperparatiroidismo, que conducen a la osteodistrofia renal), anemia, toxinas urémicas, alteraciones endocrinas, hipertensión arterial, infecciones, etc., conducen a hipocrecimiento y retraso del desarrollo. El crecimiento no mejora a pesar del tratamiento con diálisis o trasplante. Empeora el pronóstico de talla el tratamiento crónico con corticoides y si la nefropatía es congénita o si es tubular o intersticial, así como su instauración antes de los 2 años de edad. En el estudio hormonal de estos pacientes, la GH está elevada y tiene una buena respuesta a estímulo, debido a la resistencia periférica a la misma.(1,4) Existe déficit de GHBP, hormona transportadora de la GH. Las IGFs también aparecen disminuidas y su actividad es baja. La IGFBP3 e IGBP1 transportadoras de las IGFs aparecen aumentadas en plasma, con lo cual disminuye el nivel de IGF1 libre, que es su forma activa. También el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal puede aparecer alterado.

La edad ósea está retrasada, el estirón puberal comienza con retraso y el periodo de crecimiento puberal, es menor de lo normal.(1,44) Además de una pubertad retrasada en 2-3 años, es frecuente ver un hipogonadismo hipergonadotropo moderado, conduciendo todo ello a un estirón puberal escaso. Todo esto conduce a un pronóstico de talla menor al previo a la presentación de la enfermedad.(15)

En estos niños está indicado el tratamiento con GH a dosis suprafisiológicas de forma precoz, con buenos resultados hasta el momento, ya que este tratamiento aumenta el ratio IGF1/IGFBPs, superando la acción inhibitoria de los segundos.(1,12,13)

Otras enfermedades renales que podrían condicionar hipocrecimiento serían las glomerulopatías crónicas.(15)

- Enfermedad neurológica. Aunque en muchos casos no exista causa malformativa, endocrinológica o metabólica que lo justifique, los niños con retraso mental pueden presentar hipocrecimiento. Se piensa que factores como la desnutrición crónica (dificultad para la succión y deglución, conducta alimentaria alterada, etc.) y las infecciones de repetición, pueden ser los responsables de la talla baja en estos pacientes.(12)

- Infecciones crónicas e inmunodeficiencias. Las infecciones crónicas o recurrentes, así como las parasitosis, pueden ser causa de un hipocrecimiento, y más si se une una desnutrición deficiente; hechos más evidentes en ambientes de bajo desarrollo económico. Serían responsables entre otros, por tanto, el déficit de ingesta de nutrientes y el aumento de las necesidades energéticas. En estos niños es posible un crecimiento recuperador una vez superada la noxa.(1,4,15)
 - En las inmunodeficiencias y entre ellas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), el retraso ponderoestatural es un dato casi constante. En el SIDA, además de una talla baja al nacimiento, infecciones recurrentes, y quizás una afectación neuroendocrina, se une una enteropatía malabsortiva que agrava el cuadro.
 - Las inmunodeficiencias congénitas asocian muchas veces malformaciones congénitas y deficiencias hormonales, que afectan también al crecimiento.(12)

- Colagenosis y enfermedades autoinmunes. Entre las enfermedades reumáticas en la infancia tiene especial importancia la artritis idiopática juvenil por su evolución larga,

sus complicaciones y la necesidad en muchos casos de tratamiento crónico con corticoides. Además, en muchos casos de colagenosis se asocian otras entidades de origen autoinmune, como la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, tiroiditis, etc., que empeoran el pronóstico de talla adulta.(12)

- Metabolopatías. Muchos errores congénitos del metabolismo se asocian a hipocrecimiento. La causa puede estar en el déficit de la síntesis de metabolitos esenciales, o en el aumento de sustancias tóxicas que se depositan, entre otros órganos, en el hueso y las glándulas endocrinas. Además, muchos desórdenes metabólicos están también asociados a displasias esqueléticas. (1,4,12,15)

- Enfermedades endocrinológicas Representan el 5% de las tallas bajas. Además de los hipocrecimientos debidos a alteraciones de la hormona del crecimiento, existen otras patologías endocrinológicas que pueden conducir a una talla baja, a pesar de que la secreción y acción de la GH estén preservadas.(4,12)
 - Diabetes mellitus. Se puede producir un hipocrecimiento si la enfermedad debuta antes de la pubertad, y más si se asocia a un mal control.(1,4)
Por un lado, el mal aprovechamiento de los nutrientes, la situación de acidosis metabólica, el aumento de necesidades energéticas, el incremento de producción de corticoides, junto a las posibles enfermedades autoinmunes asociadas, son factores importantes; pero además, la insulina, hormona anabólica, es necesaria para el crecimiento. En el estudio hormonal de estos pacientes, cuando existe un mal control glucémico, la

GH aparece elevada basalmente y tras estímulo, y la IGF1 presenta niveles bajos debido a altos niveles de IGFBP, que habitualmente se encuentra suprimida en presencia de insulina. El tratamiento intensivo con insulina normaliza los niveles séricos de IGF1 y se traduce en el restablecimiento del crecimiento lineal.(1,12,13)

- Hipogonadismo. Los hipogonadismos pueden ser hipo o hipergonadotropos, según el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en el que se produce la alteración. En estos niños, la pubertad va a estar ausente o incompleta, con falta de estirón puberal por ausencia de impregnación esteroidea en el momento de la pubertad. Sin embargo, no todos los casos de hipogonadismos asocian talla baja, incluso algunas entidades como el Klinefelter presentan una talla superior a la normal. (4,12)
- Pubertad precoz. En la pubertad precoz, además de un desarrollo sexual acelerado, se produce una maduración ósea y crecimiento lineal muy rápidos, con cierre precoz de los cartílagos epifisarios y talla baja final. El tratamiento de estos pacientes con análogos de LH-RH, consigue en muchos casos frenar ese proceso, mejorando la talla de adulto.(4,12)
- Hipercortisolismo. El exceso de corticoides, ya sea por síndrome de Cushing, administración exógena, u origen tumoral, da lugar a un hipocrecimiento por la acción de los mismos sobre los factores de crecimiento, la epífisis del hueso y el anabolismo proteico. En estos casos la GH e IGF1 no están

afectadas, por lo que la talla baja es secundaria únicamente a la afectación ósea. Los efectos tóxicos de los glucocorticoides sobre las epífisis permanecen incluso una vez finalizado el tratamiento. Las posibilidades de recuperación de talla, dependen del tiempo de exposición al exceso de corticoides, de la edad del paciente, y del momento de su desarrollo.(1,5,12)

- Hiperplasia suprarrenal congénita. La causa de talla baja es un exceso androgénico. Aunque estos pacientes presentan durante la infancia un crecimiento rápido y en percentiles altos de la normalidad, el cierre precoz del cartílago epifisario da lugar, como sucede en la pubertad precoz, a una talla baja del adulto. El tratamiento con hidrocortisona, al frenar la hiperproducción androgénica, puede mejorar la talla adulta, aunque los resultados en muchos casos no son satisfactorios.(5,12,13)
- Patología paratiroidea. La talla baja, aunque puede asociarse al hipoparatiroidismo, es más frecuente en el pseudohipoparatiroidismo, especialmente en el tipo Ia, presentando hipocalcemia, hiperfosfatemia y paratohormona (PTH) elevada, sin elevación de vitamina D o hiperfosfaturia. Además, estos pacientes pueden asociar unos rasgos peculiares que conforman el fenotipo de Albright (obesidad, retraso mental, calcificaciones subcutáneas, metacarpo corto y alteraciones óseas).(1,4,5,12)

- El hipotiroidismo será tratado en el grupo de tallas con desproporción debido a la tendencia a presentar segmento inferior corto.(1)

- Yatrogenia: (12)
 - Corticoterapia. Las dosis altas y de forma crónica frenan la producción de GH e IGF1, disminuyen la acción sobre el cartílago de crecimiento de las IGFs, aumentan el catabolismo proteico y tienen un efecto antivitamina D. Se ha visto que los tratamientos a días alternos y a dosis mínimas no empeoran tanto el ritmo de crecimiento, aunque esto no siempre es posible.

 - Otras hormonoterapias:
 - Los estrógenos a altas dosis inhiben la secreción de GH y aceleran de forma exagerada la edad ósea.
 - Las hormonas tiroideas también aumentan la maduración ósea.
 - Las gonadotropinas aceleran el desarrollo sexual y con ello el del hueso.

 - Cistostáticos. Inhiben la síntesis proteica y pueden producir lesiones a nivel de las glándulas endocrinas, siendo especialmente sensibles las gónadas y el tiroides. A ello se suma el efecto deletéreo de la radioterapia sobre el sistema endocrino y el cartílago de crecimiento.

 - Otros fármacos.
 - El fenobarbital tiene efecto antivitamina D y antiandrogénico.

- La ciproheptadina y otros antiserotoninérgicos inhiben los picos de secreción de GH.
- El cotrimoxazol y el ketotifeno podrían disminuir el crecimiento y la función tiroidea.
- Las anfetaminas y el metilfenidato alteran también el crecimiento.

○ **Hipocrecimientos con desproporción corporal.** Debidos a una alteración del crecimiento de origen primario (displasias esqueléticas) o secundario (raquitismo, hipotiroidismo).

- Enfermedades esqueléticas. Las alteraciones esqueléticas, dado que el hueso es el órgano diana de los factores de crecimiento, se acompañan también de talla baja. Se puede clasificar en tres grupos:(12)

- Distrofias. Se caracterizan por trastornos en la forma y moldeamiento del hueso, secundarios a alteraciones nutritivas, metabólicas o extrínsecas. Incluye las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y errores innatos del metabolismo.

- Disóstosis. Se deben a trastornos en el desarrollo del tejido ectodérmico y mesodérmico, que dan lugar a alteraciones en la forma y moldeamiento óseo, y de otros tejidos con el mismo origen embriogénico. Pueden dar lugar a malformación de huesos aislados, sola o en combinación.

- Con afectación craneofacial: Disóstosis mandibulofacial

- Con afectación axial: Klippel-Feil

- Con afectación predominante de extremidades: Síndrome de Poland, polidactilia

- Displasias esqueléticas. Son trastornos intrínsecos al hueso, posiblemente bioquímicos, de origen genético, que dan lugar a errores generalizados en la forma y moldeamiento del mismo. Los genes implicados pueden ser COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3, NPR2, etc.(5) La incidencia, en su

conjunto, es de 1:4100 en el momento de su nacimiento y 1:25000 en su totalidad. En el 95% de los casos da hipocrecimiento desproporcionado, especialmente las osteocondrodisplasias con defecto de huesos tubulares y de la columna.

Estos pacientes presentan talla baja extrema, historia familiar muy evocadora, proporciones corporales anormales y alteraciones de las extremidades y del tronco.(4,15) En muchos de estos niños la talla ya es baja al nacimiento. La velocidad de crecimiento es adecuada y la edad ósea suele ser concordante con la cronológica, pero la talla permanece en percentiles bajos, oscilando la talla adulta entre 110 y 130cm. Por ello, sería conveniente utilizar gráficas de crecimiento especiales en las que se comparara la evolución estatural con niños afectados de la misma enfermedad. Se deben sospechar estas entidades ante la desproporción entre los segmentos corporales, junto a rasgos fenotípicos especiales. Es imprescindible para el diagnóstico realizar una radiografía del esqueleto. En algunos casos se valora el tratamiento quirúrgico para elongación de miembros.(12,13,60)

Se clasifican, atendiendo a los desórdenes morfológicos y radiológicos, en osteodisplasias (alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso) y condrodisplasias (anomalías primarias del hueso y cartílago):(63)

- Osteocondrodisplasias: Anomalías intrínsecas del crecimiento, consistencia, integridad y desarrollo del cartílago y hueso, que comparten una transmisión genética, las anomalías en la talla, forma y tamaño óseo, y las alteraciones radiológicas de los huesos. (1,4,63) Incluye trastornos de las epífisis, diáfisis o metáfisis.

- Defectos del crecimiento de huesos largos y/o columna. Incluye varios grupos, entre ellos la acondroplasia, hipocondroplasia, displasia metafisaria, anomalías del metabolismo, displasias con disminución de la densidad ósea, etc.
- Desarrollo desorganizado del cartílago y de otros componentes fibrosos del esqueleto, como la encondromatosis, exostosis, displasia fibrosa, querubismo, miofibromatosis, etc.

Destacar que la presentación más frecuente de displasia ósea es la acondroplasia (1:16000-1:26000), para la que está actualmente en marcha un ensayo en fase 2 con péptido natriurético tipo C, a fin de corregir el fenotipo de estos pacientes. Es secundaria a una mutación autosómica dominante del gen del receptor 3 de los factores de crecimiento fibroblástico, localizado en el brazo corto del cromosoma 4, e incluye cabeza grande con foramen magnum pequeño, hidrocefalia, frente prominente, puente nasal estrecho, insuficiencia respiratoria por tórax estrecho, cifosis o lordosis, vértebras cuboideas, estrechamiento interpedicular, estenosis del canal medular, rizomelia, deformidad en varo o valgo, y dedos cortos. Por otro lado la hipocondroplasia es la forma leve de acondroplasia.(1,5)

Dentro de este grupo, también cabe destacar la discondrosteosis de Leri-Weill, donde el cuadro se debe a la pérdida de funcionalidad del gen SHOX en homocigosis o en su región reguladora PAR1, debido a deleciones o mutaciones. La expresividad es muy variable debido a la participación de genes modificadores, interacciones epigenéticas y efectos estocásticos. Se caracteriza por acortamiento mesomélico, y deformidad de Madelung.(4,5,50) La displasia de Langer

también se asocia a defectos en SHOX y acortamiento mesomélico y rizomélico.(5)

Aunque las osteocondrodisplasias como tales no son una indicación con licencia en España, la GH es utilizada como tratamiento en otros países, registrándose un incremento de +1 a +1,5DE en la talla a los 5-6 años de tratamiento. Sin embargo, a pesar de esto, la talla adulta no es significativamente diferente de la talla pretratamiento.(60) Por otro lado, la deficiencia de SHOX si está incluida en las indicaciones europeas de GH con buenos resultados, como se expone más adelante.

- Raquitismo. El déficit de vitamina D por malnutrición, malabsorción, hepatopatía, renopatía, o baja exposición solar, puede conducir a un hipocrecimiento desproporcionado, con malformaciones óseas asociadas, tales como prominencia frontal, craneotabes, arqueamiento de las piernas o rosario raquítrico. En el raquitismo hipofosfatémico por resistencia a la vitamina D y baja reabsorción tubular de fósforo, ya sea en su forma familiar o hereditaria ligada a X, aparece también una talla baja desproporcionada.(12,15) El tratamiento requiere suplementación con vitamina D, y fósforo asociado si existe resistencia a la primera. Estudios preliminares con GH indican un aumento del crecimiento óseo y de talla.(1)

- Hipotiroidismo. La insuficiencia de levotiroxina produce fallo en el desarrollo físico y mental de los pacientes. Puede estar presente desde el nacimiento o puede ser adquirido posteriormente.(47)
El déficit de hormonas tiroideas es relativamente frecuente y va a dar lugar a un hipocrecimiento cuyo rasgo clínico característico es un segmento inferior corto (por mantenimiento de las proporciones corporales infantiles). Las causas pueden ser congénitas o adquiridas. Ha de sospecharse ante un neonato macrosómico, con macroglosia,

hipotonía, hernia umbilical, y extremidades cortas, o en el niño más mayor con anorexia, estreñimiento, retraso psicomotor, astenia, retraso intenso de la edad ósea, disgenesia epifisaria, anemia megaloblástica, hipercolesterolemia, tendencia a la hipercalcemia con fosfatasa alcalina baja, cardiomegalia y alteraciones en el electroencefalograma (EEG). El diagnóstico precoz es fundamental, dada la nefasta repercusión de un hipotiroidismo no tratado en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) durante el periodo neonatal. De ahí que desde hace más de 30 años exista un programa de cribado en el recién nacido con determinación de la TSH en sangre capilar. El tratamiento con tiroxina mejora el crecimiento y desarrollo neurológico de estos pacientes, resuelve los síntomas y permite el catch-up; aunque la talla adulta esperada sólo se alcanza si el tratamiento se inicia de forma temprana, ya que ésta puede verse afectada por el tiempo de evolución de la patología y por el crecimiento rápido en los primeros 18 meses tras el inicio del tratamiento.(1,12)

Valoración clínica y diagnóstico de talla baja

Ante un niño con talla baja, en primer lugar se debe precisar si se trata de una variante normal (80% de los casos) o si es un hipocrecimiento patológico. Sólo un reducido grupo de pacientes necesitarán un estudio más completo que la simple anamnesis y la valoración clínica seriada. (2,4,6,40)

- Anamnesis. Deben registrarse los datos sobre el ambiente socioeconómico, las tallas y desarrollo puberal de los padres y otros familiares, y la existencia o no de consanguinidad y/o enfermedades hereditarias. Respecto a los datos del paciente es importante recoger el grupo étnico, la edad gestacional al nacimiento, talla, perímetro cefálico y peso del recién nacido, patologías del embarazo y del parto, enfermedades posnatales, ingresos y cirugías, antecedentes de hipotonía, traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central o irradiación craneal, aparición de la dentición, alimentación, neurodesarrollo, momento de inicio del hipocrecimiento, e

inicio de datos de pubertad. (4,5,10–12,33,52) Asimismo se deben detallar los hábitos de vida del paciente, incluyendo características de su ingesta alimenticia, actividad deportiva, horas de descanso y consumo de medicamentos.(9)

- Exploración física. Además de una exploración completa por aparatos con peso, talla, perímetro cefálico, índice de masa corporal (IMC), tensión, medición de segmentos corporales, relación de talla con brazada, desarrollo puberal, estado de nutrición, hipertrofia amigdalara, y tamaño tiroideo, se deberán buscar rasgos fenotípicos como defectos de línea media, dismorfias, o displasias esqueléticas, que puedan orientar el diagnóstico. (4,10–12,33,52) Una sola talla puntual no debe de usarse como método diagnóstico, siendo preciso una valoración seriada de la talla para determinar la velocidad de crecimiento.(47)
- Patrón de crecimiento. Si el peso y la talla están en percentiles normales para la población general, y según lo esperable por la talla genética, se realizan controles periódicos para comprobar que el niño sigue creciendo adecuadamente. Si la talla está entre -2DE y -3DE con anamnesis normal, y es lo esperable por los antecedentes paternos, se valora la velocidad de crecimiento. Si dicha velocidad es $>p_{10}$, se controla al paciente una vez al año. En caso de que la velocidad de crecimiento sea baja ($<4\text{cm/año}$) y la talla sea $<-2\text{DE}$, es preciso realizar pruebas complementarias.(4,10,12,33)
- Pruebas complementarias. Su principal objetivo es determinar posibles causas de talla baja como enfermedad sistémica crónica, síndromes, malformaciones, y desórdenes esqueléticos, y por tanto, están supeditadas a las características auxológicas, a la evolución del crecimiento, a los datos de la historia clínica y a la exploración física inicial. (4,28)
 - Hemograma y bioquímica en sangre, que incluya función hepática y renal, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, hierro, ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos antitransglutaminasa A, inmunoglobulina A, gasometría, sistemático de orina y urocultivo;

encaminados a excluir cualquier enfermedad crónica causante del retraso del crecimiento.(2,4,5,11,33,52)

- Estudio hormonal: gonadotropinas y esteroides sexuales si se sospecha una patología de la pubertad, hormonas tiroideas, metabolismo fosfocálcico, u hormonas suprarrenales, todo ello orientado según la clínica. También son necesarios estudios de GH y otros factores de crecimiento como IGF1.(4,9,10,12,33,52)
- Radiología: Radiografía de muñeca (edad ósea), cuya buena técnica incluye poner la mano izquierda apoyada en la placa, con el eje del dedo medio alineado con el antebrazo, estando en el mismo plano horizontal que el brazo. Además, los dedos no deben tocarse, y el pulgar debe situarse de forma natural formando un ángulo de 30°. (4,33,52) Según la clínica, el paciente también puede precisar una serie ósea si se sospecha de una displasia ósea, ecografía abdominal y pélvica para visualización de gónadas, radiografía lateral de cráneo para ver alteraciones a nivel de la silla turca, o tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio. (2,4,10–12)
- Estudios especiales:
 - Cariotipo para descartar síndromes asociados a la talla baja (obligado en niñas para descartar Turner)
 - Estudios de genética molecular en pacientes disarmónicos y en aquellos con déficit idiopático de GH y antecedentes familiares, talla baja armónica superior a -3DE, sospecha de alteración del receptor de GH o con deformación de Madelung (SHOX).
 - Biopsia yeyunal en caso de diarrea y/o esteatorrea en los primeros 2 años de vida, test de D-xylosa alterados o anticuerpos antitransglutaminasa positivos.(1,2,4,5,10,17,33)

Déficit de hormona del crecimiento

La deficiencia de la hormona del crecimiento es un trastorno clínico, auxológico, bioquímico y metabólico causado por una insuficiente producción de la hormona de crecimiento, y por tanto de la afección de sus funciones.(9,38) Puede producirse por anomalías funcionales que impiden la acción de GHRH sobre la GH, inhibición excesiva de la célula somatotropa por exceso de tono somatostatinérgico, producción inadecuada de GH, disminución anatómica o funcional del número de células somatotropas, o por factores permisivos deficitarios, ya que el número de receptores de GHRH y la cantidad de GH sintetizada y almacenada en la célula somatotropa dependen de la exposición a valores normales de hormonas tiroideas, glucocorticoides, IGFs y esteroides gonadales.(13,28)

El déficit de GH puede ser total o parcial, siendo más fácil de sospechar el primero.(28)

La insuficiencia de hormona del crecimiento provoca una deficiencia de IGF1, conduciendo a una velocidad de crecimiento patológicamente disminuida y, en consecuencia, a la adquisición de una talla baja.(13)

Los pacientes con déficit de GH, además, tienen a largo plazo una salud deteriorada por las alteraciones en la composición corporal y en el rendimiento físico, por los trastornos metabólicos que conlleva, y por la reducción del bienestar psicológico y de la calidad de vida.(21)

La importancia del tema viene dada por la necesidad de realizar un diagnóstico lo antes posible de déficit de hormona del crecimiento en niños con talla baja, con el fin de iniciar un tratamiento sustitutivo precoz para que el paciente adquiera una talla definitiva similar a su talla genética, (si el déficit de GH no es tratado resulta en una talla adulta reducida en -4,7 DE bajo la media), y evite alteraciones metabólicas a largo plazo.(9,12,13,47)

- **Epidemiología de la deficiencia de hormona del crecimiento.** Es difícil obtener estimaciones precisas de incidencia y prevalencia del déficit de GH debido al difícil diagnóstico de la patología.(9) La incidencia de talla baja asociada a déficit de GH se estima entre 1:4000 y 1:10000, según el área, y es la indicación principal del tratamiento hormonal sustitutivo.(5,64) La

prevalencia actual de déficit de GH oscila entre 1/3480 a 1/30000 según las series, y constituye el 5% de las causas de talla baja.(1,9,15)

Diversos estudios nacionales ofrecen resultados más concretos y así en Inglaterra y Gales los déficits de origen desconocido suponen 1:3800 nacimientos; en Bélgica 1:5600, correspondiendo el 1% a déficit de origen desconocido, 20% congénito y 35% a adquirido; en EEUU 1:3500 nacidos vivos, de los cuales el 20% se debe a causa orgánica y el 20% a causa idiopática; y en Dinamarca 2,58:100000 habitantes, con una prevalencia significativamente menor en hombres; aunque otras fuentes sugieren que este trastorno es de 2 a 3 veces más común en hombres que en mujeres.(9,14,65)

En España sólo disponemos de los datos publicados por las comunidades autónomas de Cataluña y Valencia. En Cataluña la estimación por 100000 personas de 0 a 20 años ofrece una incidencia de 54,43 y una prevalencia de 172,9 tratamientos, en creciente tendencia desde 1998; al igual que en la Comunidad Valenciana donde la evaluación de Grau Rubio muestra que los pacientes tratados pasaron de 346 en 2003 a 520 en 2007.(9,14)

- **Etiología del déficit de GH.** Las causas del déficit de GH son similares a las del déficit de otras hormonas hipofisarias. La posibilidad de una deficiencia de GH en pacientes con alteraciones orgánicas hipofisarias oscila entre un 45%, cuando no existe otro déficit asociado, y un 100% en pacientes con déficits múltiples.(21) Sin embargo, la evidencia de factores ambientales o anomalías anatómicas hipotálamo-hipofisarias es inferior al 20% en los casos esporádicos de déficit de GH.(13) Cuando se produce una alteración en la síntesis, en la secreción o en la acción periférica y los mediadores (IGF) de la hormona de crecimiento, la consecuencia será un hipocrecimiento.(12,66) Cuando el déficit de GH ocurre en la infancia como consecuencia de un déficit orgánico, el déficit persistirá con toda probabilidad durante la vida adulta. Por el contrario, el déficit idiopático de GH diagnosticado durante la infancia puede no confirmarse al finalizar el crecimiento.(21)

Podemos diferenciar, según el nivel donde se produzca la alteración, cuatro grupos etiológicos de deficiencia de GH.(12)

- Déficit idiopático. En la mayoría de las ocasiones el déficit de hormona de crecimiento es de causa desconocida. La incidencia verdadera no se conoce, pero podría representar hasta un 80% de todos los déficits de GH. En un número no despreciable de casos se ha referido la presencia de antecedentes patológicos en el periodo perinatal; ya que es bien conocida su relación con partos con presentación de nalgas, utilización de fórceps en el expulsivo, hemorragias vaginales durante el embarazo, así como sufrimiento fetal agudo, e hipoxia neonatal. Si bien, en este momento se desconoce si el fallo de la hipófisis es primario o si se produce en el momento del parto como consecuencia de esta situación de hipoxia. Muchos de estos déficits idiopáticos de GH responden a la administración del factor hipotalámico liberador de GH (GHRF), sugiriendo que se trataría de déficit de hormona de crecimiento secundarios a una falta de GHRF hipotalámico. Es más frecuente en varones y en ocasiones se asocia a defectos de otras hormonas hipofisarias.(11,12,14,21,66)

Dentro de los déficit idiopáticos de la hormona del crecimiento se incluye el síndrome de la silla turca vacía primario, descrito por Bush en 1951, caracterizado por una invaginación intraselar de la aracnoides a través del diafragma selar que normalmente cubre la hipófisis. Generalmente, las manifestaciones clínicas aparecen entre los 3 y los 15 años de edad, con igual frecuencia en ambos sexos. Muchas veces se asocia a anomalías congénitas bien definidas como son la picnodisóstosis, la enfermedad de Crouzon y la mucopolisacaridosis tipo IV o Morquio, entre otras. En otros casos, la alteración causante del síndrome de silla turca vacía puede ser por alteración congénita, como ocurre en los casos de aplasia o hipoplasia de la adenohipófisis, o en el síndrome de interrupción del tallo hipofisario con hipoplasia de la hipófisis y neurohipófisis ectópica.

Las alteraciones secundarias (tumores, radioterapia) de localización hipofisaria dan a su vez como secuela, un síndrome de silla turca vacía secundario. Las manifestaciones endocrinológicas consisten en

un panhipopituitarismo o bien déficits hormonales aislados, siendo el déficit de GH el más frecuente, seguido del déficit de gonadotropinas. Entre las manifestaciones neurológicas podemos encontrar cefaleas y rinorrea cerebro-espinal, precediendo o acompañando a meningitis y retraso mental.(11,12,21)

- Déficits secundarios a lesiones hipotálamo-hipofisarias. Cada vez se identifican más casos de déficit de hormona del crecimiento secundarios a lesiones del área hipotálamo-hipofisaria. Actualmente suponen un 25-35% de todos los déficits de GH.(14) Esto es debido al avance de las técnicas de imagen en los últimos años, y fundamentalmente a la RM craneal.

Osorio et al. relacionan los insultos obstétricos con alteraciones estructurales hipofisarias frecuentes.(67)

Las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis pueden deberse a alteraciones congénitas, o bien ser secundarias a lesiones adquiridas, generalmente por problemas ocupantes de espacio.(11,21,66)

- Alteraciones congénitas hipotálamo-hipofisarias.
 - *Infecciones connatales.* Determinadas infecciones durante la vida fetal pueden ocasionar alteraciones en el sistema nervioso central, y déficit de GH como consecuencia de alteraciones en el hipotálamo e hipófisis. Así ocurre en la rubéola congénita y la toxoplasmosis, entre otras.
 - *Síndromes malformativos.* El déficit de la hormona de crecimiento se ha descrito en múltiples cuadros sindrómicos, en el contexto de enfermedades hematológicas, y en algunas cromosopatías de herencia autosómica recesiva. Dentro de los cuadros sindrómicos podemos diferenciar los que cursan con alteración de la línea media como el síndrome de

Aarskog, el síndrome Rieger, la asociación CHARGE o el síndrome de Rothmund-Thomson, y los síndromes que asocian alteraciones hipotálamo-cerebrales como el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, el síndrome de Prader-Willi, y el síndrome de Kearns-Sayre. Algunas alteraciones hematológicas como la anemia de Fanconi, el síndrome de Louis-Barr, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom, pueden asociar déficit de GH. Entre las cromosopatías que con frecuencia cursan con retraso en el crecimiento por defectos en la GH se encuentran el síndrome de Turner, el síndrome de Down y las deleciones 18q.(1,12,13)

- *Malformaciones del sistema nervioso central (SNC).* Aquellas que conllevan alteraciones en la línea media, pueden cursar con déficit de GH. Se asocia a diversos efectos embriológicos:
 - La displasia septo-óptica o síndrome de Morsier puede acompañarse de insuficiencia hipotálamo-hipofisaria. Es la anomalía más frecuente de las alteraciones embriológicas que cursan con déficit aislado de GH, suponiendo el 5% de ellas. Se hereda de forma monogénica autosómica recesiva, implicando el gen HESX1. Se han encontrado alteraciones anatómicas en el hipotálamo como focos heterotópicos de sustancia gris y disminución en el tamaño y número de las células de los núcleos supraópticos y paraventricular. Asimismo, presentan hipoplasia del nervio óptico y alteraciones del septum pellucidum y

cuerpo calloso. Estos pacientes pueden presentar al nacimiento micropene en varones o hipoplasia de labios mayores en niñas. Con frecuencia presentan hipoglucemias, y pueden asociar déficit de otras hormonas hipofisarias. El retraso de la talla aparece tras un intervalo libre de 3-4 años. El diagnóstico de esta malformación se basa en la asociación de hipoplasia del nervio óptico, agenesia parcial o completa del septum pellucidum e hipoplasia de la hipófisis anterior, por lo que debe de ser sospechado en niños con nistagmos o alteraciones de la visión asociados a talla baja.(1,12,13,68)

- La holoprosencefalia es una alteración del desarrollo del mesodermo precordial que se manifiesta con insuficiencia hipotalámica, disfunción en la adenohipófisis y displasia facial de la línea media. Se debe a mutaciones en los genes implicados en la migración neuronal (ZIC2, HPE1 y 2 y Sonic Hedgehog). Estos niños presentan microcefalia, deficiencias motoras y psíquicas, hipertelorismo, nariz plana, ausencia de filtrum, y alteraciones del tracto olfatorio, globos oculares y fisura velopalatina.(1,12,13)
- La disgenesia hipofisaria es poco frecuente. Puede tratarse de una ectopia, de una hipoplasia o de una ausencia congénita, que pueden ser diagnosticadas mediante resonancia magnética.(1,69) Esta entidad se hereda de

modo autosómico recesivo, y la afectación hormonal puede ser aislada o múltiple según el grado disgenético. Los pacientes presentan un peso y una talla normales al nacimiento y muestran con frecuencia un fenotipo peculiar, con macrocefalia, facies aplanada, raíz nasal hundida y frente amplia.(12)

En el caso de ausencia congénita de hipófisis se asocia a panhipopituitarismo completo y severo con hipoplasia de todas las glándulas periféricas (suprarrenales, tiroides y gónadas), letargia, convulsiones, hipoglucemia, cianosis y micropene. Si no se tratan de forma precoz pueden fallecer.(13)

- La interrupción del tallo hipofisario es la anomalía morfológica más frecuente (80%). Puede asociar disgenesia hipofisaria. El déficit que presenta es múltiple en el 50-80% de los casos, pudiendo aparecer los déficits asociados de forma tardía. La edad del diagnóstico varía entre los 4 y 6 años. Pueden presentar hipoglucemia en el periodo neonatal y micropene.(68)
- La disóstosis maxilofacial de Binder cursa con alteraciones hipofisarias, hipoplasia nasal ósea y cartilaginosa, filtrum largo y anomalías dentarias.
- Otras anomalías de la línea media que no se integran dentro de ningún cuadro sindrómico y que asocian déficit de hormona de crecimiento.

- Alteraciones adquiridas del eje hipotálamo-hipófisis. La alteración del hipotálamo y de la hipófisis puede deberse además de a alteraciones congénitas como malformaciones del sistema nervioso central, a lesiones adquiridas, como tumores, histiocitosis, traumatismo craneoencefálico grave o radioterapia craneal.(1,4,66)
 - Tumores. Los tumores de la línea media del SNC, así como la extensión local de tumores nasofaríngeos, son una causa mayor de insuficiencia hipotalámica. El tumor que con mayor frecuencia interfiere la función hipotálamo-hipofisaria es el craneofaringioma. Se trata de un tumor embrionario, de crecimiento lento que aparece en niños por encima de los 7-8 años de edad y que se manifiesta en forma de cefaleas, vómitos, convulsiones, alucinaciones olfatorias y visuales, y alteraciones de la visión. El defecto hormonal más frecuente en estos tumores es el de la hormona de crecimiento, seguido del déficit de gonadotropinas. Asimismo, puede darse antes de la edad mencionada con hipocrecimiento como único síntoma. Los germinomas intracraneales también asocian déficit de hormona de crecimiento y diabetes insípida.(1,68)
 - Histiocitosis y sarcoidosis. Cuando infiltra el área hipotálamo-hipofisaria generalmente se manifiesta por un retraso en el crecimiento por déficit de GH, y diabetes insípida por ausencia de ADH.(1,68)
 - Infecciones del sistema nervioso central. Infecciones bacterianas, virales o fúngicas, como la meningitis y encefalitis, pueden dejar como secuela una alteración

de la función hipotálamo-hipofisaria secundaria a la inflamación de base.(1,12)

- Radioterapia craneal o corporal total. Se utiliza en el tratamiento de las leucemias y de tumores como el glioma óptico, meduloblastoma o retinoblastoma; y constituye una causa importante de déficit de GH. En el caso de los niños con tumores cerebrales que reciben radioterapia como tratamiento, la frecuencia de déficit de GH como secuela es muy elevada, ascendiendo hasta el 100% a los 5 años. El riesgo y cantidad de ejes afectados es inversamente proporcional a la edad del niño, y directamente proporcional al tiempo y cantidad de radiación (una dosis de irradiación >30Gy produce deficiencia de GH, mientras que una dosis entre 18-24Gy da lugar a disfunción neurosecretora de GH).

La pauta de administración también influye. Así, con la misma dosis tienen más riesgo aquellos casos que reciben más cantidad en menor número de ciclos, que cuando se administra esa misma radiación de manera más fraccionada. El déficit de GH es de origen hipotalámico y sus manifestaciones se producen tras un intervalo de 6-24 meses o más tarde, permaneciendo incluso 5 años después. Además, debe de tenerse en cuenta la posible afección del crecimiento espinal y la posibilidad de pubertad precoz con fusión temprana de las epífisis.(1,12)

- Traumatismos craneoencefálicos. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) obstétricos, o aquellos con pérdida de consciencia prolongada, son una causa excepcional de déficit de hormona del crecimiento. Los casos descritos, con frecuencia, sólo producen diabetes

insípida, y más raramente panhipopituitarismo. El origen del déficit de GH parece ser hipotalámico pudiendo aparecer tras varios años después de haber sufrido el TCE.(1,12)

- Déficits genéticos. Mientras que la mayoría de los casos de deficiencia genética de GH son esporádicos y se atribuyen a agresiones o anomalías del desarrollo, entre un 5-30% de los paciente presentan un familiar de primer grado también afecto, lo que sugiere origen genético. También es sugestivo de origen genético el debut precoz, la talla -3DE bajo la media y la respuesta extremadamente baja en el test de estímulo de GH. Pueden tratarse tanto de mutaciones de novo como de defectos hereditarios. Por último, Birla et al. relacionan el déficit aislado de GH con mutaciones en los genes GHRH, GHRHR y GH1.(1,13,66,70–72)

Dentro de los defectos de hormona del crecimiento de origen desconocido, en su forma aislada, se han reconocido sobre las bases hereditarias y el grado de deficiencia, tres formas distintas (Tabla 4):(4)

- El *Tipo I*, de herencia autosómica recesiva. Es el más frecuente e intenso. Los pacientes tienen un enanismo proporcionado, la cara es redondeada, la voz aguda, y tienen aumento de grasa subcutánea. Asimismo, son de longitud normal o algo pequeños en el momento del nacimiento, pudiendo presentar hipoglucemias. Dentro de esta forma se diferencia a su vez:(17)
 - *IA*, en la que el déficit de hormona de crecimiento es total y se acompaña con frecuencia de títulos elevados de anticuerpos anti-GH tras la administración de ésta, lo que impide la acción de la GH exógena por bloqueo de su respuesta, recomendándose por esto tratamiento con IGF1.(12) La base molecular de esta enfermedad, detectada mediante Southern blot e hibridación con

sonda de GH1, consiste en la mayoría de los casos en una delección de ambos alelos en homocigosis del gen GH1, que codifica la GH hipofisaria. Además de la delecciones han sido descritas mutaciones de empalme, mutaciones sin sentido y una mutación con desplazamiento del marco de lectura del gen GH1. (1,4,13)

- *IB*, en el que existe un déficit parcial de GH y por tanto responde a la administración exógena de hormona del crecimiento. No se ha identificado ninguna delección en el gen GH1; sin embargo, en algunos casos se ha detectado anomalías en el gen GHRH.(1,12) Los criterios diagnósticos de esta entidad son dos hermanos con déficit aislado de GH y padres de estatura normal, ausencia de causa anatómica, estatura inferior a -2 DE para los valores medios según edad y sexo, edad ósea retrasada, velocidad de crecimiento enlentecida, pico de GH inferior a 7,4 ng/ml tras dos pruebas de estímulo, resto de funciones endocrinológicas normales, ausencia de historia familiar de inmunodeficiencias con varones afectados, y respuesta a GH exógena.(4,13)

- *Tipo II*. El patrón de herencia es autosómico dominante, presenta un padre y uno o varios hijos afectados, y cursa con niveles disminuidos de GH endógena.(4) Se trata de mutaciones en un alelo del intrón 3 del gen GH1. La proteína mutante que resulta de la traducción del ARNm mutado sería la GH de 17,5kDa que carece de los aminoácidos 32 a 71, incluyendo un residuo de cisteína, que puede suponer la dimerización de la proteína mutante con la GH normal gracias

a la formación de puentes disulfuro intermoleculares entre los residuos libres de cisteína.

Es más raro que el anterior y se diferencia de él en que falta la voz aguda y tienen una mayor tendencia a desarrollar hipoglucemias. El tratamiento con GH es eficaz, no apareciendo anticuerpos anti-GH. (12,13,17)

- *Tipo III.* Presenta herencia recesiva ligada al cromosoma X, que afecta al gen de XLA en el cromosoma Xq21.3-q22 y/o un locus contiguo, probablemente necesario para la expresión de GH.(4) Se ha descrito también una delección de Xp22.3 y una duplicación de X13.3-q21-2, los cuales participan en la regulación de la hormona del crecimiento y en la producción de una molécula de GH alterada que actúa de forma negativa.(1) La carencia de hormona de crecimiento es sólo parcial y responde al tratamiento con GH. El cuadro clínico se caracteriza por retraso de la talla, y tendencia a las infecciones de repetición como consecuencia de un defecto inmunitario. Se asocia a hipogammaglobulinemia severa y, con menos frecuencia, a inmunodeficiencia combinada severa, que mejoran con tratamiento de GH(12,13,17)

Se conocen formas hereditarias que asocian déficits de múltiples hormonas hipofisarias. Unas se heredan de forma autosómica recesiva (tipo I) debido a mutaciones sin sentido, con cambio de sentido, transición arginina-cisteína, o delección del exón 2 en los genes POU1F1 (déficits GH, PRL y/o TSH), Prop1 (GH, TSH, PRL y ACTH), LHX3, HEX1 y otros. En otras, sin embargo, se trata de una herencia ligada al cromosoma X (tipo II). En ambas existe una gran variabilidad entre los miembros de una misma familia. Así, mientras que unos sólo presentan déficit de GH y de gonadotropinas, otros tienen una insuficiencia de todas las hormonas adenohipofisarias.(5,12,13,68) De esta forma el déficit relacionado

con más frecuencia es el tiroideo, seguido por el de gonadotropinas (73).

Osorio et al. declaran que aquellos pacientes con alteraciones genéticas presentan más riesgo de consanguinidad, antecedentes familiares de talla baja, menos alteraciones obstétricas al nacimiento y menos alteraciones estructurales hipofisarias.(74) Además, Rosenfeld et al. y Naderi et al. refieren en estos casos un déficit de GH más severo, con menor pico de GH tras estímulo y menor IGF1, mayor retraso de edad ósea, así como más riesgo de tumor intracraneal y alteraciones genéticas.(73,75) De acuerdo a esto, se han relacionado los casos con insuficiencias múltiples de origen hipofisario con mutaciones en PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3a, ELK1, RIEG o PITX1, mientras que aquellos déficits múltiples sin mutaciones serían de origen hipotalámico.(1,72) De esta forma se establece la resonancia y las pruebas de estímulo normales como útiles para la selección de genes candidatos para hallar el origen del déficit de GH.(5,67,71)

Por último, subrayar que la respuesta de la GH a la administración de GHRH puede variar entre los enfermos de una misma familia.(12,13)

- Alteraciones en el mecanismo de acción de la GH. El trastorno puede ser hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o por resistencia periférica a la GH o IGFs (periférico). En el primer caso es insuficiente tanto la secreción espontánea como la inducida por fármacos. En los suprahipofisarios la liberación espontánea de GH es anormal, pero la respuesta puede ser normal tras estímulo con GHRH o cuando se utilizan otros estímulos farmacológicos. En los trastornos periféricos la producción de GH es normal o incluso elevada, pudiendo existir una resistencia periférica por alteración del receptor de GH (Laron), alteraciones posreceptor (señalización intracelular anómala) o resistencia periférica a IGF1.(4,12,14,50)

- Defectos de la estructura de la GH. En los estudios realizados usando técnicas de cromatografía, para valorar la capacidad de

GH para unirse a su receptor, se ha podido demostrar que, en algunos casos, las alteraciones en la estructura de la GH presentan una inmunopotencia normal pero una biopotencia descendida.(1) En estos niños, la secreción de hormona de crecimiento es normal, así como las pruebas de estimulación, estando disminuida la IGF1. Se trataría de un retraso en el crecimiento por producción de una GH biológicamente inactiva.

La velocidad de crecimiento se restaura tras administración exógena de hormona de crecimiento. Es probable que en muchos de los pacientes incluidos en este grupo lo que realmente presentan sea un déficit neurosecretor de GH, por lo que actualmente se pone en entredicho la existencia de esta entidad.(1,12)

- Defectos en el receptor de GH: Síndrome de Laron. El enanismo de Laron es una enfermedad de herencia autosómica recesiva consistente en un cuadro clínico de resistencia primaria a la GH, debido a un defecto molecular en el receptor de la GH, que conduce a una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF1 y que impide por ello el crecimiento y desarrollo normal del paciente. Los hallazgos de laboratorio consisten en niveles circulantes de GH elevados, niveles muy bajos o indetectables de GHBP y niveles plasmáticos de IGF1 disminuidos.

Clínicamente, los pacientes con síndrome de Laron tienen un aspecto característico, similar al que presentan los pacientes con déficit aislado de hormona del crecimiento.

El avance más importante en relación al mecanismo responsable en el enanismo de Laron ha sido el descubrimiento de diferentes tipos de mutaciones en el gen del receptor de la GH a nivel del dominio transmembrana, intracelular, o extracelular, coincidiendo este último con GHBP. En este

sentido, la práctica totalidad de los estudios moleculares realizados han demostrado que la mayoría de los defectos son mutaciones en los exones que codifican el dominio extracelular del receptor de la GH, destacando las mutaciones de punto en los exones 3, 4, 5 y 6, que evitan la dimerización del receptor. La única terapia eficaz en estos pacientes es la administración de IGF1 recombinante.

También puede existir una resistencia parcial con anomalías en heterocigosis del gen del receptor, que puede responder eventualmente al tratamiento con GH biosintética.(1,12,13)

- Defectos en el área posreceptor. Se trata de insensibilidad total o parcial a GH por alteraciones posreceptor de STAT5b e IGFALS, o de la señal de traducción, que condiciona una deficiencia de ALS con retraso del crecimiento. Los niveles de IGF1 e IGFBP3 son bajos, mientras que los de IGF2 y GHBP son normales.

Puesto que STAT5b participa en la traducción de múltiples citoquinas, estos pacientes pueden asociar autoinmunidad e infecciones frecuentes. Igual que sucede con el síndrome de Laron, la administración de GH exógeno no corrige la deficiencia en el crecimiento, ni consigue normalizar los niveles de IGF.(1,4,5,12,13,50) (Fig. 7)

- Resistencia periférica de IGF. Se han descrito casos de hipocrecimiento en pacientes con GH normal o elevada y cifras altas de somatomedinas, posiblemente en relación a la acción periférica de la IGF1 y alteración a nivel del receptor o del posreceptor, relacionados con mutaciones heterocigóticas del gen del receptor de IGF1.(5) La transcripción reducida del receptor de IGF1 resulta en una disminución de la fosforilación de tirosina y de las señales de traducción posreceptor. Estos

pacientes presentan microcefalia y retraso mental leve asociado a la talla baja. (1)

- Déficit IGF1. Presentan talla baja extrema secundaria a delección de los exones 4 y 5 del gen IGF1. Asocia perímetro cefálico pequeño, retraso de cierre de fontanela, acromicria, hipogonadismo, micropene, criptorquidia, retraso del desarrollo motor y mental, alteraciones sensoriales, e hipoglucemia, asociados a aumento de IMC, distribución infantil de la grasa, y talla baja, que se hace manifiesta entre los 6-12 meses de edad. Analíticamente, muestra niveles séricos elevados de GH y bajos de IGF1, que no responden a administración de GH, pero sí a la administración exógena de IGF1, que acelera el crecimiento.(1)
- Déficit IGF2. Éste déficit afecta tanto al crecimiento prenatal como posnatal, y muestra un fenotipo característico.(5)
- Déficit de proteasa. Relacionado con una mutación en PAPP-A2.(5)
- Déficit de la subunidad ácido lábil (ALS). El 80-85% del IGF1 circula como un complejo ternario de 150 kDa que incluye el ligando en sí mismo, IGFBP3 y ALS.

La deficiencia completa de ALS circulante parece secundaria a una mutación con desplazamiento del marco de lectura 1338delG, E35fsX120 en el gen IGFALS, que codifica una proteína truncada e inactiva, con sólo 7 residuos de aminoácidos amino-terminales correspondientes a la subunidad ácido-lábil, que carecen de los dominios necesarios para la asociación con la proteína 3 de unión a IGF. Por tanto, su mutación aumenta el paso de IGF1 al compartimento extravascular, reduce su vida media, y desestabiliza el

complejo IGF-IGFBP3, presentando concentraciones en plasma marcadamente reducidas de este complejo.(5,32)

Dicho esto, la deficiencia de ALS debe de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de un niño con talla baja, respuesta normal a test de estimulación de GH, falta de respuesta en test de estímulo de IGF1, niveles bajos de IGF1 e IGFBP3, retardo del crecimiento leve e insensibilidad a insulina secundaria al aumento de GH.(76)

- Alteración en la secreción de GH.(12,14)
 - Disfunción neurosecretora de GH (DNGH). La secreción de GH se regula por la hormona hipotalámica estimuladora (GHRH) y la somatostatina, que ejerce una acción inhibitoria, estando reguladas a su vez por neurotransmisores. Una alteración en el control neuroregulador de la GH produce una secreción alterada o disminuida, manifestándose por una menor velocidad de crecimiento y talla baja. A este defecto en el control neuroregulador se le conoce como disfunción neurosecretora de la hormona del crecimiento.

En el varón, se detectan habitualmente entre 4 y 8 picos secretorios de GH a lo largo del día. Los niveles de GH interpulso se sitúan en torno a 0,5-1 ng/ml, y pueden ascender hasta 20 ng/ml durante los picos. Este patrón de secreción se encontraría alterado, estando normales los valores de GH en condiciones basales. Se trata, por tanto, de un concepto fisiopatológico, que se engloba dentro de los llamados déficits “no clásicos” de hormona del crecimiento, en los que falta el fenotipo peculiar del déficit clásico, pero que cursan con talla

baja, y que responden al tratamiento con GH biosintética.

La incidencia del DNGH no está establecida aunque se piensa que podría ser mayor que la de otras formas de déficit de GH.

En ella se cumplen los criterios auxológicos de déficit de GH, la edad ósea se encuentra retrasada, y los niveles de IGF1 muy bajos, aunque se conserva la respuesta de GH a estímulos.(1,28)

- Disminución reversible de la secreción de GH. En determinadas situaciones patológicas se ha demostrado una disminución de carácter reversible en la secreción de hormona del crecimiento, dado que se normaliza cuando desaparece el factor causal. Dentro de este grupo se ha incluido la obesidad extrema, la enfermedad de Cushing, el tratamiento con corticoides, el hipotiroidismo, la diabetes mellitus, la anorexia nerviosa, la enfermedad celiaca, la carencia afectiva y el fallo renal y hepático. Algunos autores incluyen en este apartado el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, ya que en ellos se produce un déficit parcial y transitorio de GH, más notorio en el periodo prepuberal.(12)

- Clínica del déficit de hormona de crecimiento. La manifestación clínica más evidente y que lleva al paciente a consultar a partir de los 2- 4 años de edad es el retraso del crecimiento, ya que generalmente estos niños presentan una talla que suele estar por debajo 2DE. En casos de malformaciones del SNC su manifestación puede ser más precoz. La velocidad de crecimiento también está disminuida, siendo en la mayoría de las ocasiones la talla al nacimiento normal. Esto se debe a que la hormona del crecimiento no es

esencial para el crecimiento intrauterino.(9,12,13) Sin embargo, en pacientes con ausencia de GH tipo 1A la talla baja ya es evidente al nacimiento.(13)

Los pacientes con déficit primario de hormona del crecimiento presentan unas características fenotípicas típicas. Así, es frecuente encontrar a la exploración una obesidad de predominio troncular con extremidades delgadas, la facies muestra un aspecto peculiar con frente abombada, raíz nasal hundida, macizo facial pequeño (cara de muñeca), las manos y los pies son pequeños, las uñas tienen un crecimiento lento, la piel es fina y la voz aguda y chillona. Además, la maduración ósea está muy retrasada y refieren un retraso en la dentición y en el cierre de la fontanela. Generalmente no tienen retraso mental.(4)

Otros síntomas son dependientes de la edad del paciente; así, en neonatos son frecuentes los episodios de hipoglucemia y hasta un 50% presentan ictericia. En varones se observa micropene y criptorquidia, y en niñas hipoplasia del clítoris y de los labios menores. En niños mayores es habitual el retraso en el desarrollo puberal.

En aquellos casos de déficit de hormona de crecimiento secundarios a lesiones orgánicas hipotálamo-hipofisarias, la clínica es similar a la anterior con la diferencia de que son niños con un crecimiento normal durante un tiempo, que comienzan a presentar alteraciones en relación con una lesión estructural y al déficit de otras hormonas hipofisarias asociadas. La debilidad, la astenia, el estreñimiento, la intolerancia al frío y la bradicardia son síntomas por hipofunción tiroidea;(9,12,14) mientras que la astenia, anorexia, pérdida de peso y pigmentación tienen lugar por déficit corticotropo. El déficit de la hormona antidiurética condiciona una diabetes insípida central, y el de gonadotropinas hace que al llegar la edad puberal no aparezcan los caracteres sexuales.(4,12)

Los pacientes adultos presentan alteraciones en el perfil lipídico, resistencia a la insulina, aumento de la íntima de la carótida y grosor de la media, aumento de IL6, homocisteína, PAI-1 y fibrinógeno, reducción de la capacidad de ejercicio por la reducción de la masa muscular y trastornos de la función

cardiaca, alteraciones de la composición corporal con aumento de la masa grasa y disminución de la masa magra, así como distribución anómala de la grasa corporal con aumento del índice cintura-cadera, y disminución de la masa ósea con aumento de riesgo de fracturas.(21)

- **Diagnóstico.** El diagnóstico adecuado es la clave para un resultado terapéutico adecuado.(77)

El diagnóstico de sospecha de la deficiencia de hormona del crecimiento se basa en las manifestaciones clínicas de talla baja (-2 ó -3 DE bajo la media, ó -1,5DE bajo la media parental), fenotipo típico, y presencia de un patrón de crecimiento alterado (en presencia de talla baja velocidad de crecimiento -1DE o bajo p10 durante 1 año, o disminución de 0,5 DE durante 1 año en niños mayores de 2 años; y en ausencia de talla baja, velocidad de crecimiento -2DE en un año y -1,5DE en dos años), o signos indicativos de lesión intracraneal, signos de déficit combinado de hormonas hipofisarias, y signos y síntomas de deficiencia de GH en el neonato.

Las pruebas específicas de determinación de GH, en condiciones basales o tras estímulo, así como las pruebas de imagen, y de ser posible de genética molecular, permiten detectar la alteración apoyando el diagnóstico. (4,9,14,23,28,70,77,78)

El pico de GH tras estímulo en dos test presenta una correlación moderada con el déficit, lo que junto con la talla, predice el diagnóstico de deficiencia de GH (en la talla cada unidad de DE de más, disminuye la probabilidad de deficiencia de GH).(64)

Estas valoraciones pueden sobreestimar el diagnóstico, pero sin embargo, es preferible a no tratar apropiadamente un niño durante el periodo ventana en el que puede crecer.(23)

- Antecedentes familiares. Interesa la talla de los padres, edad de la menarquía materna, afeitado o cambio de voz en el padre, existencia de tallas bajas o altas en la familia, presencia de formas hereditarias de déficit de crecimiento o de otras enfermedades, así como retraso o adelanto de la pubertad. Asimismo, se apuntarán características

somáticas de los padres como proporción de extremidades y segmentos corporales, deformidad de Madelung o robustez corporal.(9,33)

- Anamnesis. Es importante reseñar el peso y talla al nacimiento, los antecedentes de historia obstétrica de parto de nalgas, utilización de fórceps, sufrimiento fetal agudo, enfermedades posnatales, aparición de la dentición, y alimentación. Todo ello, orientará sobre un déficit idiopático de GH.

En las formas secundarias conviene conocer en qué momento se produjo la disminución de la velocidad de crecimiento y reconocer la presencia de síntomas que orienten a otros déficit hormonales asociados.(9,12,33)

- Exploración física. Debe ser lo más exhaustiva posible, buscando alteraciones de la línea media, el fenotipo característico y, lo que es más importante y en ocasiones el único síntoma, la alteración en el patrón del crecimiento, observando: peso, talla, estado nutricional, desarrollo puberal, las proporciones corporales, y la velocidad de crecimiento.(1,9,12,14,33,78)

- Exploraciones complementarias. Cuando nos encontramos con un paciente en el que se sospecha un déficit de hormona del crecimiento, está indicada la realización de las pruebas necesarias para confirmar o descartar este déficit hormonal. Unas son pruebas específicas del estudio de la GH y otras permiten descartar lesiones estructurales. La Growth Hormone Research Society recomienda la realización de IGF1, IGFBP3 y pruebas de estímulo de GH para un correcto diagnóstico.(1,12)

- Pruebas específicas:
 - *GH basal*: Podemos realizar determinaciones basales en ayunas y reposo, y tras estimulación de GH.(13,14)

La determinación basal de GH no es muy útil, excepto cuando sea alta, es decir, superior a 10ng/ml, lo que descarta el origen hipofisario del hipocrecimiento. En niños normales se encuentran con frecuencia valores bajos (<5ng/ml).(12) No obstante, en el recién nacido, se observa que durante los primeros días de vida los niveles basales se encuentran por encima de 20 ng/ml e inclusive pueden ser más altos en el prematuro. Por lo tanto, un valor por debajo de este punto de corte, puede ser sugestivo de déficit de GH.(11,70)

- *Secreción integrada de GH en 24h o nocturna.* Da una idea más exacta de la secreción de GH. Precisa que el paciente esté hospitalizado, canalizado y sin estrés. Se toman muestras cada 20 ó 30 minutos con una bomba automatizada y se valora el número de picos, que en condiciones normales es de 6 a 8; la amplitud de los mismos, y la secreción integrada de GH; que en sujetos normales debe ser superior a 3,5 ng/ml. Esta prueba nos permite diagnosticar los pacientes con déficit neurosecretor de GH, ya que en ellos, como comentábamos previamente, la alteración radica en este patrón de secreción, siendo las determinaciones basales normales. Sin embargo, aunque su sensibilidad es valorable, también es muy inespecífica para el diagnóstico de déficit de GH y muy cara. (57% especificidad y 25% de falsos positivos). (9,11,12,24,79)
- *Determinación de GH en orina de 24h.* La GH se excreta en pequeñas cantidades en la orina, lo cual corresponde al 0,05% de la GH total circulante en un día. Su cuantificación e interpretación es difícil por la

gran variabilidad inter e intraindividual, y por el efecto de la función renal. Precisa anticuerpos de alta afinidad para su cuantificación, y no existen valores estándar acordes a la edad y sexo del paciente, por lo que su uso no está sistematizado actualmente, y parece que sólo es útil para el diagnóstico en aquellos que presentan déficit severo.(S25% E76%).(1,11,12,80,81)

- *GH-20-kDa plasmática.* Es la forma circulante de GH, la cual puede aportar información complementaria sobre la secreción de esta fracción hormonal en la insuficiencia de GH.(13) Asimismo, Ebdrup et al. sugieren la medición de la fracción GH-22-kDa para solventar la variabilidad interlaboratorio de la molécula de GH.(82)
- *Test dinámicos.* Debido a que la secreción normal de GH es pulsátil, con niveles muy bajos durante el día, y 6 u 8 picos espontáneos que ocurren más frecuentemente durante el sueño, como hemos dicho, los clínicos no pueden confiar en los niveles basales de GH, por lo que estimulan la hipófisis bien farmacológicamente o fisiológicamente, para observar cómo responde la secreción de GH.(23) Deben realizarse en las unidades de pruebas funcionales endocrinas expertas en la práctica de esta prueba.(21) El paciente debe tener un catéter venoso que se mantiene permeable con suero salino fisiológico sin aumentar el volumen circulatorio. Debe extraerse la muestra en ayunas y en condiciones de reposo entre las 8:30 y las 10h, con el paciente en decúbito supino, después del estímulo adecuado. Como se ha comentado, puede tratarse de estímulos fisiológicos

como el ejercicio y el sueño, o bien farmacológicos con insulina, arginina, glucagón, clonidina, L-Dopa, etc. Se usan de manera aislada, y lo que es más frecuente, combinando varias de ellas.(2,9,11) Hay que tener en cuenta que cualquier niño normal puede no responder a una prueba de estímulo determinada, por lo que la ausencia de respuesta a una prueba de estimulación debe confirmarse con una segunda prueba con distinto estímulo, por su alto ratio de falsos positivos. A pesar de esto, Cianfarani et al. establecen que puede discriminarse el 50% de los niños afectos con sólo una única prueba. (13,23,80,83)

Según los centros podemos encontrar distintos puntos de corte para las pruebas de estímulo entre 5 y 10ng/ml,(31) pero en general, se considera que existe un déficit total de GH si la respuesta a 2 pruebas farmacológicas es inferior a 5 ng/ml y parcial cuando está entre 5-7,4 ng/ml; aunque Mauras et al. y Guzzetti et al. sugieren que los valores deberían de establecerse más bajos, apoyándolos con factores de crecimiento GH-dependientes como indicadores de deficiencia de GH para darle más sensibilidad.(84,85) Por otro lado, Tillman et al. y Cianfarani et al. consideran como más sensible un punto de corte de GH en 10 ng/ml (S100% E67%) y como más específico un punto de corte en 5 ng/ml. Por lo que sugieren un punto de corte intermedio en 7 ng/ml, con una S66% y E78%;(11,12,80,83–85). Esto es apoyado por Ciresi et al. que defienden la reducción del punto de corte debido a que aquellos niños con un pico menor de 8 muestran mayor perímetro de cintura basal, una mejor respuesta a tratamiento y una mayor mejoría metabólica que los pacientes con pico menor de

10.(86) Por último, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sugiere una GH <2.3 ng/ml como déficit severo, y entre 2,3-5 ng/ml como parcial, estableciendo un pico de GH $<6,7$ ng/ml en dos test de estímulo, como diagnóstico.(60)

En apoyo al descenso del punto de corte de la prueba, Maghnie et al. presentan un estudio en el que aquellos casos con alteraciones estructurales o déficits múltiples eran los que presentaban con mayor frecuencia una respuesta de GH ante estímulo menor a 3 ng/ml en la reevaluación.(87) Además, Tauber et al. publican un estudio para la valoración de la prueba de estímulo de GH en 131 pacientes, que muestra que el 90% de los pacientes con déficit de GH de origen orgánico presentan un pico menor a 5 ng/ml, mientras que aquellos de origen idiopático muestran en un 17% este pico y en un 67% un pico mayor a 10 ng/ml.(88) Además, en la reevaluación, aquellos con déficit parcial presentan pruebas de estímulo normales, frente a las pruebas alteradas de los pacientes con déficit total; lo que apoya parcialmente el descenso del punto de corte de la prueba.(1)

La reproductibilidad de los test de estimulación de GH varía según los estímulos utilizados, siendo el coeficiente de correlación interclase entre 0,53 y 0,7 según el tipo.(68)

Como se ha comentado, en la sospecha de déficit aislado de GH se precisan dos pruebas de estimulación para el diagnóstico; mientras que en aquellos con defectos orgánicos o antecedentes de riesgo sólo se precisa un test.(1) Por otro lado, las pruebas de estimulación son innecesarias antes de iniciar

tratamiento en pacientes con indicación clara para recibir GH, como síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi y niños pequeños para la edad gestacional.(11)

Hay que tener en cuenta que además de ser pruebas diagnósticas del déficit, su finalidad es detectar los mejores candidatos a tratamiento con GH.

La GH se medirá por método ELISA o por valoración inmunoradiométrica, aunque cabe decir que la medición de GH es la medición con menor acuerdo entre los métodos de valoración de laboratorio, pudiendo haber diferencias en la misma muestra entre dos y tres veces su valor según el método analítico, debido a factores de confusión como la heterogeneidad de la GH, la especificidad de los anticuerpos de GH y la alta afinidad de GH a GHPB circulante.(82,85) Este es un hecho interesante, puesto que los límites de corte suelen ser propuestos sin tener en cuenta la considerable variación en los resultados según los diferentes métodos de análisis de GH en el laboratorio, por lo que es recomendable la estandarización de la medición de GH en laboratorio con IS 98/574, que está calibrada en masa y unidades.(89)

Estas pruebas poseen grandes problemas como que no imitan un patrón secretor normal de la GH, existe una definición arbitraria de los niveles normales, y una escasa especificidad, como ya se ha nombrado, (hasta el 60% de niños normales presentan respuesta de GH similar a la de niños deficitarios), además de escasa estandarización de los métodos de medición hormonal, escasa reproductibilidad, y gran variabilidad en los resultados en función del tipo de estímulo, tipo de

ensayo, factores psicosociales, edad, índice de masa corporal, estadio puberal y uso de esteroides sexuales. Por otra parte, también son caros, incómodos y en ocasiones envuelven un elemento de riesgo para el paciente.(1,23,28,58,78)

- *Test de ejercicio.* Se hacen dos determinaciones de GH, en condiciones basales y tras 20-40 minutos de ejercicio de moderada intensidad con una frecuencia cardiaca final mayor de 120 latidos por minuto.

A pesar de lo simple, lo seguro y el menor costo, cerca de un tercio de los niños normales tienen una respuesta ausente.

Presenta una sensibilidad del 90% pero sólo un 11% de especificidad.(11,81)

Existe una variante que es el *test de propranolol-ejercicio*, que consiste en la administración de 10mg de propranolol en niños con peso inferior a 20 kg y 20mg en aquellos de más peso. Tras 2 horas de la administración realizan ejercicio durante 20 minutos, y se hacen dos determinaciones de GH, en condiciones basales y tras estímulo.(9)

- *Test de estímulo con clonidina.* La clonidina es un alfa adrenérgico que estimula la secreción de GHRH y de GH.

La prueba consiste en la administración de 0,1-0,15mg/m² de clonidina oral. Se hacen 3 determinaciones de GH, en condiciones basales, a los 30, 60 y a los 90 minutos.(1)

Está contraindicado en adultos.

Debe vigilarse la tensión durante la prueba por el riesgo de hipotensión e hipersomnía(11,24)

- *Test de estímulo con insulina.* Es la prueba de estímulo más utilizada, con mayor sensibilidad (85%) y especificidad. La prueba se fundamenta en que al inducirse hipoglucemia, a nivel hipotalámico disminuye la secreción de somatostatina y se estimulan los receptores alfa-adrenérgicos, lo que produce liberación de GH. Esta prueba tiene la ventaja de que permite la evaluación concomitante de cortisol. (11,79,81) Se administra 0,05-0,1 UI/kg de insulina de acción rápida por vía iv, y se determina la GH a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos.(1,9,12) Para que la prueba tenga validez, los niveles de glucosa deben descender al menos el 50% del valor inicial o menos de 40 mg/dl.

La hipoglucemia sintomática debe tratarse con 2ml/kg de suero glucosado al 10%. En ocasiones puede precisar hidrocortisona.(11,13) No es de uso rutinario en niños.

Está contraindicada en hipoglucemias sintomáticas severas, convulsiones, cardiopatía isquémica, epilepsia, accidente cerebrovascular y edad avanzada.(13,21)

- *Test con levodopa.* La dosis administrada se encuentra entre 125 y 500mg según peso, y se toman muestras a los 0, 60 y 90 minutos. Debido a su acción alfa-adrenérgica estimula la liberación de GHRH, y la adición de un

antagonista de los receptores beta-adrenérgicos como el propanolol incrementa su acción. Es relativamente segura en niños, aunque produce vómitos y vértigo que persisten varias horas después de la prueba, y presenta una incidencia de fallos positivos elevada (44%).(1,11)

- *Pruebas de estímulo con glucagón o arginina* son válidas, con una sensibilidad del 75%, aunque los valores de normalidad se hallan menos estandarizados que en la hipoglucemia insulínica.(21) La arginina se administra diluida a los 30 minutos en dosis de 0,5 g/kg, y se mide a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos.(1) Dicho fármaco reduce el tono somatostatinérgico del hipotálamo y produce estimulación sobre los receptores alfa-adrenérgicos con liberación de GHRH. Esta prueba ha sido combinada con otros secretagogos como insulina y GHRH, que aumentan la respuesta de GH. Además, Maghnie et al. publican que esta prueba puede ser potenciada con una dieta hipocalórica los tres días previos a la misma.(11,81)

Debe de usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática por su producción de amonio. (11)

En cuanto a la prueba con glucagón, el mecanismo de acción se basa en que el glucagón induce hiperglucemia, con su concomitante liberación de insulina y disminución moderada de la glucemia, que estimula la secreción de GH. Se debe administrar 0,03mg/kg, con un máximo de 1mg

subcutáneo, y recoger muestras a los 0, 60, 90 y 120 minutos. En general es seguro en niños pequeños y por eso es el aconsejado en el diagnóstico neonatal. Los efectos secundarios más frecuentes de esta prueba son dolor abdominal y vómitos.(1,11,24)

- *Prueba de GHRH.* La capacidad secretora de la célula somatotropa adenohipofisaria puede ser evaluada con la administración de GHRH exógeno recombinante a una dosis de 1-2 mcg/kg iv.(13) Existe gran variabilidad en la respuesta de GH por las fluctuaciones del tono somatostatinérgico endógeno.(11) Además, la respuesta es una prueba de reserva hipofisaria de GH, y por tanto, no debe de ser empleada como prueba diagnóstica de déficit de GH. Su utilidad es el diagnóstico de localización del déficit de GH.(13) En general es bien tolerada. Los pacientes suelen presentar brote facial y ganas de miccionar. Los niveles estimulados normales de GH no pueden excluir la deficiencia de GH hipotalámico.(11)
- *Péptidos liberadores de GH.* La mayoría son estimuladores selectivos de GH, aunque GHRP6 y GHRP2, actúan estimulando débilmente también a cortisol y ACTH. Todos ellos son activos por vía intravenosa, intranasal, subcutánea y oral, e inactivos en pacientes con sección del tallo hipofisario, por lo que se puede usar como prueba diferencial de esta patología.(13)

- *Priming o cebamiento con estrógenos o andrógenos.* La respuesta negativa de GH a estímulos puede positivizarse con pretratamiento con hormonas gonadales unos días antes de realizar la prueba. Esta administración de esteroides gonadales intenta distinguir entre insuficiencia de GH y no respuesta de GH en la etapa de enlentecimiento fisiológico del crecimiento en fase prepuberal antes del “estirón puberal”. En el primer supuesto el aumento de estrógenos/andrógenos no normalizaría la secreción de GH, mientras que en el segundo caso originaría una normalización de respuesta de GH al estímulo utilizado, siendo identificados estos pacientes como retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estaría indicado cebamiento ante respuesta negativa de GH a estímulo en niños-niñas clínicamente prepuberales y con edad ósea igual o superior a 11 años en varones y 10 en niñas. También puede usarse para el diagnóstico de déficit de GH en edad neonatal. (1,13,24,31,78,81)

La experiencia acumulada y confirmada en relación a la variabilidad de la respuesta de la GH a sus estímulos secretores, la aleatoriedad en la definición de los valores de corte entre una respuesta adecuada y una no adecuada, y la variabilidad en la cuantificación de la GH plasmática en función del método de laboratorio utilizado, nos han llevado a cuestionar la utilidad clínica de los estímulos secretores de GH para realizar la clasificación de etiologías, y a considerarlos en

muchos casos un factor de confusión, máxime cuando se ha demostrado que la ganancia acumulada de talla durante el tratamiento con GH desde la prepubertad a la talla adulta es similar en las tallas bajas proporcionadas independientemente de su etiología.(39)

- *IGF1 plasmático*. Su ventaja radica en los niveles basales circulantes constantes durante las 24h.(11) La determinación de IGF1 es muy útil como primera orientación, y aunque por sí sola no tiene un valor diagnóstico, y una IGF1 normal no descarta déficit de GH; cuando un paciente presenta unos valores normales o elevados es improbable que presente un déficit de hormona del crecimiento.(12,90,91) Sin embargo, una IGF1 baja tras exclusión de alteraciones nutricionales o enfermedad hepática, está fuertemente a favor de déficit de GH, aunque incluso asociada a un único pico bajo de GH no sería concluyente.(92) Por otro lado, Smyczyńska y colaboradores relacionan la IGF1 baja en el déficit de GH con una mejor respuesta al tratamiento.(93)

Los valores de IGF1 sérica deben de interpretarse de acuerdo a los valores de referencia ajustados por edad, estadio puberal y sexo, así como el método empleado para su cuantificación.(21,23,94) De hecho, la IGF1 tiene poco valor en menores de 3 años, donde la IGFBP3 presenta algunas ventajas sobre dicha IGF-1 como marcador de deficiencia de GH, tales como: concentraciones séricas más elevadas (menor solapamiento entre sujetos normales y deficitarios), menor variación con la edad y el desarrollo puberal, y menor influencia del estado nutricional sobre sus niveles séricos (IGF-1 e IGFBP-3 disminuyen en

situaciones de malnutrición). En general, IGFBP3 es más específico pero menos sensible que IGF-1 para el diagnóstico de deficiencia de GH.(2)

Cianfarani y colaboradores, cuentan con un estudio retrospectivo en el que concluyen que la IGF1 y la velocidad de crecimiento, juntas, poseen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de déficit de GH, mientras que la velocidad de crecimiento sola posee una sensibilidad del 82% y una especificidad del 43%, y la IGF1 sin asociación presenta S73% y E95%. Aunque, Tillman et al. estiman una sensibilidad y especificidad de IGF1 en solitario mucho menor (S34% y E72%), por lo que se puede deducir que existe una variabilidad de respuesta que justifica su asociación a otros factores como resonancia magnética, velocidad de crecimiento o GH tras estímulo.(11,80,83)

Sin embargo, la medición valorable de los péptidos IGF es difícil e influenciada por la variedad de factores capaces de simular o inhibir las acciones de IGF, así como por la presencia de IGFBPs. La malnutrición, hipotiroidismo, enfermedad hepática, y la diabetes pueden causar disminución de IGF1, al igual que el déficit de GH.(81) Además las hormonas sexuales también pueden influenciar sus valores.(23)

Están disponibles los métodos de bioensayo y de radiomarcadores, que no distinguen entre IGF1 y 2, los métodos de radioinmunoensayo que presentan una seguridad y reproductibilidad razonable aunque con interferencias con IGFBP, y la cromatografía, que soluciona los anteriores dilemas pero es de difícil realización. Por otro lado, debido a su relación con la

edad cronológica los valores normales se han establecido de acuerdo a la edad de los pacientes.

Estas mediciones permitieron demostrar que la IGF1 es más dependiente de GH que de IGF2, y más útil por tanto para identificar cambios en los patrones de GH; sin embargo, sólo en niños con edad ósea mayor a 12 años se ha demostrado que la IGF2 permite la total discriminación entre déficit de GH y talla baja idiopática, ya que el 32% de niños con talla baja idiopática tienen IGF1 baja, mientras que el 52% de niños con déficit de GH y el 35% de niños con talla baja idiopática tienen IGF2 baja. Por otro lado, la combinación de ambos supone una mejor discriminación.(1,81)

Finalmente, dada la arbitrariedad y variabilidad de la respuesta no fisiológica de la GH en las pruebas de estímulo, no es rara que la correlación entre IGF1 y los test de estímulo de GH sea imperfecta.(1,21,23,78)

IGF1 e IGFBP3 pueden determinarse mediante papel de filtro para el diagnóstico de déficit de IGF1 y control de la eficacia terapéutica de la GH en déficit de GH, correlacionándose ambos significativamente con la talla. Por otro lado, sus niveles en orina se corresponden con los niveles en sangre, pero no es discriminativo ni se usa para el diagnóstico de déficit de GH.(1,13)

- *IGFBP3*. Mantiene concentraciones en suero relativamente constantes. Sus valores son claramente dependientes de GH.(1) Tanto IGFBP3 como el ratio IGF1:IGFBP3 tienen una relación negativa con la edad y sus niveles aumentan en la pubertad, hechos a tener en cuenta para definir sus valores de referencia. (95)

Como marcador de la hormona del crecimiento tiene una especificidad del 85-92% y una sensibilidad que varía del 23-64% en mayores de 10 años al 84-98% en menores.

Los valores normales no descartan una deficiencia parcial de GH, pero los valores bajos (menores a -2DE) son muy sugestivos de deficiencia moderada a severa. (11,70,80,83,91) Sin embargo, en recién nacidos y lactantes su valor diagnóstico es mayor que el de IGF1.(1)

La medición de la IGF2 junto a IGFBP3, disminuye la sensibilidad de la segunda.(91), y ambas comparten la ausencia de una concordancia del 100% con los estímulos de GH.(23)

La hormona del crecimiento, la prolactina, la insulina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los andrógenos, y los estrógenos en dosis bajas aumentan los niveles de IGFBP3. A su vez, sus valores se ven disminuidos por los estrógenos en dosis elevadas, por la desnutrición, la insuficiencia hepática y las enfermedades sistémicas.(11)

La determinación de IGF e IGFBP3 son útiles en el seguimiento del tratamiento con GH y en el diagnóstico de déficit severo de GH, pero no en los leves.(68) Además, son importantes para distinguir a los pacientes con insensibilidad a GH por alteraciones genéticas totales o parciales del receptor de GH, en los que presentan niveles elevados de GH y disminuidos de IGF1 e IGFBP3.(13,81,95)

Tillman et al. han desarrollado un sistema de puntuación basándose en el valor predictivo positivo de IGF1, IGFBP3 y del pico de GH tras estimulación, consiguiendo para el diagnóstico de déficit de GH una

sensibilidad máxima del 81% con una puntuación de 5 puntos y una especificidad del 100% con una puntuación de 13; por lo que no están bien establecidos los puntos de corte en este método para conseguir un equilibrio adecuado.(80)

Se ha propuesto la medición de IGFBP2 como valor añadido a IGFBP3 e IGF1, ya que IGFBP2 está habitualmente elevado en pacientes con déficit de GH.(81)

- *GHBP*. El receptor de GH en sus distintos dominios estaría afectado en los síndromes de insensibilidad a la GH.

Los niveles de GHBP pueden elevarse en pacientes obesos y tras tratamiento con estrógenos, y disminuir en pacientes con malnutrición, diabetes y leucemia. Sus valores se correlacionan inversamente con los niveles de GH en 24h, expresando posiblemente los niveles utilizables de GH.(13)

- *ALS*. La deficiencia de la subunidad ácido-lábil asocia marcada disminución de IGF-I e IGFBP3 con niveles elevados o normales de GH, típico de la insensibilidad a la hormona o de GH inactiva. Sin embargo, en esta situación se trata de una disminución de IGF1 secundaria a la desestabilización del complejo ternario de la IGF1 circulante (IGF1-IGFBP3-ALS), lo que se traduce en disminución del crecimiento, pubertad retrasada e insensibilidad a la insulina.(32)

- *Estudios genéticos*. Los avances de la biología molecular han posibilitado el diagnóstico preciso de algunos de los defectos que llevan a trastornos en el

sistema de la GH. Mutaciones en los genes GH, GHRHR, GHR, GHSR, RNPC3, IFT172, IGF, IGFR, PROP1, POU1F1, HESX1, HESX2, LHX3, LHX4, STAT5B, STAT3, IGFALS, NFKB, y en los factores de señalización paracrina FGF, BMP, WNT, PTHr/IHH, y CNP/NPR2, vienen siendo identificadas. (3–5,11,38,58,96–98)

- Exploraciones radiológicas.
 - *La radiografía de muñeca izquierda* permite valorar la edad ósea. En las situaciones de déficit de GH existe un retraso madurativo superior a 2 años respecto a la edad cronológica.(9,12) Es muy útil para diferenciar entre retraso de talla de origen familiar, el cual presenta edad ósea similar a la cronológica, y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, donde la edad ósea es inferior a la cronológica; pero no para diferenciarlo del déficit de GH, ya que la edad ósea es también inferior a cronológica.(13)
 - *Radiografía lateral de cráneo.* Es útil para apreciar calcificaciones o signos de hipertensión intracraneal, que indicarían una posible causa orgánica de la deficiencia de GH.(9,12,13)
- *Resonancia magnética nuclear del área selar.* Comprende las secuencias sagitales y coronales en T1 y T2, después de inyección de gadolinio, de la región hipotálamo-hipofisaria.(68) Es imprescindible realizar este estudio ante la presencia de déficit severo de GH, y en todos los casos de hipopituitarismo múltiple, para descartar o confirmar lesiones orgánicas. Constituye actualmente la técnica más sensible para evaluar

tamaño y estructura hipofisaria, y detectar lesiones hipotálamo-hipofisarias (tumores, silla turca vacía, anomalías estructurales, etc.), por lo que también es recomendable realizar resonancia en insuficiencia de GH o déficit aislado por la posible presencia de lesiones típicas: hipófisis anterior pequeña o ausente, tallo pituitario ausente o truncado, e hipófisis posterior ectópica, que precisan seguimiento periódico incluso en la edad adulta.(1,11-13,38,58,69,70)

Deeb y colaboradores afirman que el volumen hipofisario es menor en aquellos pacientes que padecen déficit de GH que en aquellos no deficitarios,(69) mientras que Naderi et al. afirman que hay más probabilidad de alteración hipofisaria en déficit severo o múltiple.(75)

Además, Pampanini et al. sugieren esta prueba como la investigación de primera línea en la deficiencia de GH en la infancia frente a los test de estímulo.(99)

- **Diagnóstico diferencial.** Es preciso establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de talla baja.

El que mayor dificultad diagnóstica plantea es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. En estos casos es frecuente encontrar resultados patológicos en las pruebas de estímulo de GH en niños con talla baja próximos a la pubertad. Además, al igual que en el déficit de GH, la edad ósea está retrasada, aunque en estos niños suele existir una historia familiar de retraso constitucional.

En niños con talla baja familiar la única alteración que presentan es el retraso en el crecimiento, la edad ósea se corresponde con la cronológica y sus progenitores son de talla media baja. La velocidad de crecimiento en estos niños es normal.

En causas no endocrinas el crecimiento puede situarse entre 4-6 cm/año, con edad ósea y despistaje hormonal normal, al igual que en el síndrome de Turner en el que a esto asociaría fenotipo característico, sexo femenino e hipogonadismo.

Por otro lado, la deficiencia hipofisaria múltiple presenta velocidad de crecimiento, edad ósea y valores hormonales, incluida la GH, todos disminuidos, mientras que en el hipotiroidismo sólo estaría la TSH elevada y la T4 disminuida, con el resto de hormonas normales.

En cuanto al PEG, la edad ósea estaría retrasada, y la velocidad de crecimiento normal o disminuida, junto al antecedente de peso o talla pequeña para su edad gestacional mayor o igual a -2DE.

En el ámbito psicosocial y de enfermedades crónicas presentan velocidad de crecimiento, peso y GH disminuidos, y edad ósea retrasada, junto a una patología de base.

Finalmente, la proporcionalidad también es un dato a tener en cuenta que distingue entre las displasias y alteraciones óseas (talla desproporcionada), del resto de causas.

Asimismo, el peso puede ser un dato de interés en cuanto a que suele estar aumentado en hipotiroidismo, síndrome de Cushing e insensibilidad a GH.

Frente a esto, el déficit de GH presenta talla baja proporcionada, aumento de peso, velocidad de crecimiento y GH disminuida, y edad ósea retrasada.(2,5,12,78)

Tratamiento

El tratamiento óptimo de las alteraciones del crecimiento por deficiencia de GH depende del diagnóstico adecuado y precoz, de unos claros objetivos de tratamiento, del inicio de tratamiento temprano, de la identificación de los factores que interfieren, del fomento de la adherencia, y del ajuste adecuado de la dosis.(100).

El tratamiento de la talla baja secundaria a una patología específica será el de esa patología cuando sea posible.(33)

En el déficit aislado, idiopático, o hereditario de GH, el tratamiento se basa en la administración de hormona de crecimiento cuando la talla sea inferior a -2 DE y la velocidad de crecimiento inferior a -1DE.(1)

- Tratamiento con hormona de crecimiento (GH). La indicación del tratamiento en pacientes deficitarios debe de ser individualizado valorando el riesgo/beneficio en cada paciente.(21,33,70,101)

La GH es un fármaco biosintético obtenido por ingeniería genética, y que tiene una secuencia idéntica a la hormona de crecimiento humana (191 aminoácidos).(9)

La terapia actual con GH, bajo circunstancias ideales, permite a los niños alcanzar una talla adulta en el rango normal, y cercana a la talla diana. Sin embargo, esta evolución tan exitosa no es siempre alcanzada, y la necesidad de individualizar el tratamiento de acuerdo a las necesidades específicas de cada niño GH-deficiente no está bien establecida, ni hay consenso de acuerdo a como formular planes de tratamiento individualizados.(102,103)

En España los tratamientos están restringidos a hospitales, y son supervisados por el Comité Asesor para la Hormona del crecimiento de cada Comunidad Autónoma.(51)

La European Society of Pediatric Endocrinology y la Growth Hormone Research Society recomiendan que la terapia sustitutiva con GH se realice a largo plazo, iniciándola en el momento del diagnóstico.(14)

- Historia. El primer uso de la hormona del crecimiento, como extracto hipofisario de ternera, fue en 1921 por Evans y Long, produciendo gigantismo en ratas. Sin embargo, la GH animal era ineficaz en humanos debido a la especificidad intraespecie. La GH hipofisaria humana fue aislada en 1945 de cadáveres humanos, pero su descripción como posibilidad terapéutica en humanos fue descrita 13 años antes. Sin embargo, el primer uso de GH en humanos fue con hormona de origen bovino en 1952 durante 3 semanas, para balance metabólico, sin alcanzar cambios.

En 1958 tres laboratorios utilizaron diferentes métodos de extracción de GH purificada de hipófisis humanas de cadáveres para investigación.(9)

En 1959 se administró GH nativa, extraída y recogida por varios métodos, a pacientes deficitarios de GH; pero al necesitarse 1mg de GH por día para tratar un paciente, se requerían más de 360 hipófisis humanas por paciente al año. Así que, mientras los estudios demostraban el beneficio del tratamiento con GH en un rango de tallas bajas, los escasos suministros existentes limitaban su uso a los casos más severos.

El suministro a partir de 1961 fue organizado por la National Pituitary Agency, con alrededor de 20 unidades pediátricas que aplicaban unos criterios muy rígidos. Los valores de corte de deficiencia de GH se decidieron acorde a la disponibilidad de tratar un máximo de 1000 pacientes, con dosis de 0,5-2 U/mg (1,5-6U/mg a la semana repartido en tres días).

En 1977 se centraliza la extracción de todas las hipófisis de USA a un laboratorio, mejorando la obtención de GH, aunque esto sólo permitiría la terapia de aproximadamente 4000 personas, por lo que continuó la evolución de la tecnología recombinante iniciada en 1976 para la identificación de la estructura genética de la hormona, y su creación.

En abril de 1985 se trataron 900 pacientes, pero el descubrimiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes tratados con GH produjo su retirada repentina. Afortunadamente, a los pocos meses se dispone de GH biosintética, inicialmente con la adición de un grupo metilado, y seguidamente con la secuencia auténtica de la GH, idéntica a la humana, compuesta por 191 aminoácidos, y obtenida por ingeniería genética a través de vectores bacterianos y mamíferos. Como resultado se obtuvieron suministros potencialmente ilimitados, aunque costosos, para investigación

y tratamiento, precisando una especial atención y vigilancia el abuso y uso ilegítimo de GH. (1,12,14,24,60,104–106)

En los últimos 25 años el uso de la hormona biosintética ha sufrido diversos cambios:

- Descubrimiento de la presentación depot GHRH-péptido, que permite un patrón de secreción de GH más fisiológico, aunque no se usa para el tratamiento.(100)
- Dosificación acorde al diagnóstico y peso del paciente, en lugar de una dosis estándar.
- Administración subcutánea en lugar de intramuscular, y seis veces semanales o diariamente, en lugar de 3 veces a la semana.
- Desarrollo de los dispositivos de administración.
- GH líquida que no requiere refrigeración una vez reconstituida.
- GH biosimilar (iniciada en 2006). (60,107)

Las perspectivas de futuro incluyen preparaciones depot de GH con una estabilidad mejorada que permita su uso como tratamiento, las fórmulas de larga acción, y sistemas de administración alternativos como la vía inhalada.(1,100)

- Dosis y vías de administración. La GH se prescribe en miligramos (mg), microgramos (mcg) o en unidades internacionales (UI) de acuerdo con el peso o el área de superficie corporal (3UI=1mg), y se administra 6-7 veces a la semana mediante inyección subcutánea, preferentemente por la noche (21-22h) para una mejor aproximación a las fluctuaciones naturales de la GH; cambiando la localización de la inyección para evitar placas de atrofia cutánea que dificulten la absorción de la hormona. Según las indicaciones aprobadas,

la dosis utilizada habitualmente hoy día varía de 0,025 a 0,05 mg/kg/día, (0,5-0,9 UI/kg/semana), según el país y la indicación de uso. En el déficit de hormona de GH, Europa emplea una dosis de 0,025 a 0,035mg/kg/día, EEUU de 0,025 a 0,05 mg/kg/día y Japón 0,025mg/kg/día o inferior. (9,14,31,104,108,109) Sin embargo, Murray et al. remarcan que la mayoría de los profesionales tienden a usar dosis bajas al inicio del tratamiento.(78)

Algunos autores como Mauras et al. aumentan la dosis de GH durante la pubertad, y en la adultez la disminuyen, ya que esta segunda indicación es distinta y así lo requiere, refiriendo un incremento en la talla adulta de hasta 4,6cm.(1,21,31,100) Sin embargo, actualmente la mayoría de los autores consideran que dosis de GH más elevadas que las habituales durante la pubertad acortarian la duración de ésta sin incrementar la talla adulta, por lo que a fecha de hoy se continúa con la dosis estándar por seguridad y consideraciones económicas. (105,110) Además, Stanhope et al apoyan esta postura refiriendo que hay poca diferencia de ganancia de talla al doblar la dosis en la adolescencia.(1) Por otra parte el estudio KIGS (Kabi International Growth Study) sugiere una dosificación mayor individualizada en pacientes que ellos consideran en desventaja, como aquellos con talla diana mayor, debut tardío o déficit menos severo de GH.(103,111)

Adicionalmente, en los sujetos que tengan una edad ósea puberal y en los que la ganancia estatural sea insuficiente, como ocurre en pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento tarde, se ha propuesto el uso de análogos de la LHRH para retrasar la maduración ósea inducida por las hormonas sexuales; sin embargo, no está demostrado que esta actitud mejore la talla definitiva.(12,13) Resultados similares hay respecto a combinar GH con inhibidores de la aromatasa

para prevenir los efectos de los estrógenos en la fusión epifisaria.(1)

Otra alternativa podría ser la vía nasal, administrando la GH asociada a una sustancia que facilite su penetración en la mucosa nasal, lo que permite obtener picos plasmáticos de GH similares a los picos espontáneos normales. Esta vía de administración se encuentra actualmente en fase de experimentación.(21).

- Duración del tratamiento. Con carácter general se admite que el tratamiento puede instaurarse cuando se diagnostique, y hasta hace muy poco tiempo el tratamiento se mantenía hasta el final del crecimiento, tras la pubertad, justo hasta que la velocidad de crecimiento fuera inferior a 2-3cm/año y la edad ósea sea superior a 15 años en el varón y a 14 en las chicas. Sin embargo, con la aprobación de la utilización de la hormona de crecimiento en adultos, la terapia con GH biosintética en el caso de deficiencia de GH puede prolongarse aunque haya finalizado el crecimiento. La indicación en este caso no sería por los efectos de la GH sobre el crecimiento, sino por las acciones metabólicas de la misma.(4,9,12-14,21,24,68,77)

Aunque el tratamiento en todos los protocolos actuales se realiza de forma continua, Carrascosa et al. proponen, dada la variabilidad de la respuesta al tratamiento, una interrupción del mismo tras un periodo de 2-3 años de tratamiento (una vez realizado el catch-up), con una posterior reintroducción cuando la pérdida de talla sea superior a 0,5DE, ya que algunos pacientes no cumplen los criterios de déficit de GH en edad adulta, y no necesitan esta reintroducción para continuar con un crecimiento adecuado para su edad, sexo y grado de desarrollo puberal, hasta alcanzar la talla adulta.(39)

Por otro lado, puede indicarse cese del tratamiento por mala adherencia al tratamiento, por incremento de velocidad del crecimiento menor a 1DE por encima de la media en el primer año de tratamiento, edad ósea avanzada, o por deseo del paciente.(31,60,77)

- Controles y seguimiento. La monitorización del tratamiento se realiza mediante el examen físico y los cambios en la composición corporal, siendo la velocidad de crecimiento el principal parámetro de monitorización.(28,31,54,68,102,109) Durante la evolución clínica, además, se debe de estar alerta ante la posible aparición de otros déficits hormonales.(105)

Por tanto, durante el tratamiento con hormona del crecimiento es necesario hacer una serie de controles semestrales, de velocidad de crecimiento, maduración ósea y análisis de laboratorio, tales como hemograma, bioquímica completa, función tiroidea por el riesgo de hipotiroidismo subclínico, HbA1c por la interacción de la GH en el metabolismo de los hidratos de carbono, IGF1, que lógicamente estará más aumentada de lo normal y es el mejor marcador bioquímico de la acción de la GH, e IGFBP3, que junto con la IGF1 permite valorar el cumplimiento terapéutico y necesidades de dosis, debiéndose mantener sus niveles en el rango de la normalidad (+/- 2DE según edad y sexo) por criterios de seguridad para evitar sobredosificación, debiendo reducir la dosis un 20% si las cifras son mayores a +2DE.(12,14,21,77,102,104,112)

No obstante, Murray y colaboradores sugieren que durante el primer año estos controles deberían de realizarse cada 4 meses, y Poyrazoğlu et al. hablan de controles cada 3-6 meses.(31,78)

Destacar que los niveles de IGF1 se han correlacionado de forma significativa con la ganancia de talla en los primeros

dos años de tratamiento de déficit aislado de GH y de talla baja idiopática.(1) Sin embargo, cabe decir que ambas (IGF1 e IGFBP3) no siempre se correlacionan bien con la respuesta al tratamiento, siendo necesarios más parámetros como: edad, sexo, talla parental y edad ósea, para definir su valor.(28,104) El máximo incremento de ambos factores se ha observado a los 8 días de tratamiento, pero el hecho de que no siempre se eleven ambos por igual es lo que disminuye su sensibilidad y especificidad como marcadores.(113) Según Lanes et al. la IGF1 puede ser útil para monitorizar la seguridad y confianza del tratamiento, pero parece ser menos útil para ajustar la dosis en niños prepuberales deficientes de GH.(109,114)

Varewijck et al. sugieren el empleo del receptor estimulante de actividad IGF1 (IGF1RSA) para la monitorización y evaluación de la terapia con GH, ya que sus valores se normalizan de forma más tardía que IGF1 durante el tratamiento. Sin embargo, sería necesario relacionar este factor con los valores de GH para llevarlo a la clínica.(115)

Se ha intentado usar en el seguimiento, la medición seriada de GH durante la noche, pero se ha considerado menos práctica que los otros métodos disponibles.(116)

También es necesaria la determinación de la edad ósea al inicio del tratamiento y durante el mismo, a fin de determinar el potencial de crecimiento y su culminación.(1,31)

En pacientes con antecedentes de tumores hipotálamo-hipofisarios se debe realizar periódicamente una resonancia magnética, para comprobar la posible recurrencia o crecimiento de restos tumorales preexistentes. (21)

- Eficacia del tratamiento. Los beneficios del tratamiento deben de ser juzgados acorde a la ganancia de talla y a los cambios de composición corporal, que mejoran la calidad de vida.(39,58,117) Sin embargo, en todo tratamiento se deben establecer unos objetivos individuales para cada paciente, aunque el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society, también recalca la necesidad de homogeneizar los objetivos a fin de facilitar la comparación de eficacia entre individuos.(58,107,110)

Tras la introducción de la hormona recombinante en la historia del tratamiento con GH, aunque la talla adulta continuó siendo distinta a la genética, las tallas adultas de los pacientes tratados con hormona recombinante en lugar de hormona hipofisaria humana mejoraron en torno 2-3 DE debido a la nueva dosificación y frecuencia, alcanzándose en el 80-90% de los casos una talla adulta normal (Tabla 5). Por tanto, la estandarización de la dosis de acuerdo al peso, la dosis crecientes, la duración del tratamiento más larga, el diagnóstico a una edad más precoz, la corrección del déficit anterior a la edad prepúber, y las inyecciones diarias de GH producen una repercusión beneficiosa sobre la talla adulta. Además, las dosis actuales no estimulan un inicio precoz de la pubertad, hecho que empeoraría el pronóstico de talla.(107,110,118)

A estos factores de mejoría de talla adulta se pueden añadir otros factores predictores de buena respuesta como son la adherencia, el género del paciente, la velocidad del crecimiento en el primer año, el retraso de la edad ósea, la talla al inicio del tratamiento, la talla diana, la intensidad del déficit, la deficiencia de IGF1 secundaria, la edad de inicio de la pubertad, y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción exógena de la GH, la cual varía según las etapas etarias,

destacando entre éstos para el vaticinio del pronóstico de talla el retardo de la edad ósea al inicio del tratamiento y la velocidad de crecimiento durante el primer año del mismo, no siendo la clínica del déficit un dato determinante para establecer la posible respuesta. (12,15,23,28,93,119)

Dicho esto, podrían usarse las curvas de crecimiento y de velocidad de crecimiento como herramientas de predicción de respuesta frente al tratamiento, ya que si la indicación de tratamiento sustitutivo es correcta, la velocidad de crecimiento aumenta respecto a la previa al tratamiento, y se cuantifica en cm/año.(119)

Asimismo, la valoración de la respuesta a corto plazo del tratamiento (6-12 meses) podría constituir una herramienta útil para discriminar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con GH, y retirar el tratamiento a aquellos que no presentan respuesta.(51)

El primer año la respuesta suele ser llamativa y los pacientes crecen 10-12cm; después, disminuye pero se mantiene similar a la velocidad de crecimiento normal para la edad del niño. Esta respuesta al tratamiento durante el primer año condiciona la respuesta en años posteriores hasta la edad adulta, con altos coeficientes de correlación entre la ganancia de talla al finalizar el primer año de tratamiento y la observada al finalizar el segundo año, al inicio del brote de crecimiento puberal y en la edad adulta.

Como se ha comentado en el apartado anterior, cada 6 meses se valora la respuesta mediante el cálculo de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y cuando la respuesta es insuficiente o bien disminuye de manera inesperada, conviene

replantearse el diagnóstico y pensar en la posibilidad de otras causas de retraso de crecimiento sin déficit de GH. (12,14,77,104,119) Dicho esto, en caso de buena sensibilidad y respuesta potencial a GH, si el crecimiento no es el esperado, puede aumentarse la dosis de GH.(77,107) Sin embargo, en caso de baja respuesta, y antes de aumentar la dosis, siempre hay que descartar aquellas situaciones que pueden dar lugar a una respuesta más baja en niños que siguen tratamiento con GH biosintética, como son:

- Un mal cumplimiento del tratamiento. (39,120)
- Preparación o administración incorrecta. (1)
- Diagnóstico incorrecto.
- Tratamiento con glucocorticoides.
- Irradiación espinal.
- Fusión epifisaria.
- La presencia de una enfermedad intercurrente o crónica que estimula el catabolismo de la hormona.
- Hipotiroidismo por aumento del catabolismo de la tiroxina y, por tanto, una menor respuesta al tratamiento con GH.
- Anticuerpos anti-hGH. El desarrollo de anticuerpos anti-hGH, el cual se observa en el 4,13% de los pacientes tratados después de un largo tiempo, raramente es responsable de una reducción de la respuesta al tratamiento. Esta situación es frecuente en los déficits genéticos tipo Ia, y sería interesante la medición de la capacidad de unión de estos anticuerpos para poder estimar las consecuencias.

Ranke et al. proponen considerar resistencia a GH si existe respuesta pobre al tratamiento a pesar de buena adherencia e IGF1 <0,5DE; o resistencia a IGF1 si presentan >1DE en la misma situación.(77)

Aunque no suelen ser usados por la mayoría de los autores, los modelos de predicción matemática basados en la dosis de GH como variable, junto a datos del pacientes extraídos de la historia, también pueden ser usados tanto para predecir la respuesta del crecimiento ante una dosis específica, como para guiar al endocrino pediátrico en la modificación de la terapia ante los cambios de crecimiento; permitiendo optimizar e individualizar el crecimiento y coste del tratamiento de nuestros pacientes. De hecho, basándose en los datos de varios estudios multicéntricos (KIGS, OZGROW y Tubingen) Ranke et al. afirman que un modelo matemático predice entre el 45 y 70% de la variabilidad de la respuesta a GH según las variables incluidas en la ecuación.(1,78,121–124)

Por otra parte no se han detectado hasta el momento marcadores génicos que puedan predecir la respuesta al tratamiento, salvo el ya nombrado polimorfismo del exón 3, que no está claro aún. (39)

En cualquier caso, la práctica clínica diaria y los estudios clínicos han mostrado claramente que la respuesta auxológica al tratamiento con GH es bastante variable. Estas diferencias se observan no sólo cuando se comparan pacientes con diferentes indicaciones terapéuticas, dada la heterogeneidad de las causas subyacentes, sino también cuando se comparan pacientes con la misma indicación.(39,77) Además, Fernández-Cancio et al. publican que la ganancia de talla es similar con el tratamiento (1,6-1,8DE), independientemente de que se trate de talla baja idiopática, pequeños para la edad gestacional, o déficit de GH por alteraciones en su secreción, no pudiendo usarse la etiología por tanto como criterio único para decidir el manejo clínico.(125)

Por otro lado, aunque el objetivo de los niños tratados es una talla adulta cercana a la media, la respuesta al crecimiento es mayor en los niños pequeños que en los adolescentes, en los déficits completos que en las formas parciales, en niños con hipófisis anómala que en niños sin alteración estructural, y en sujetos obesos que en delgados.(9,66,105,126,127) Por tanto, se establece una correlación negativa entre la edad de inicio de tratamiento, la edad ósea, la talla diana y la talla adulta. Asimismo, existe una correlación positiva entre la edad de inicio de tratamiento y la edad de inicio de pubertad.(128,129)

En cuanto a la calidad de vida es peor en aquellos niños con déficits múltiples o con tumor previo, mientras que la talla adulta no está relacionada de forma significativa con la mejoría de este parámetro.(130) Sin embargo, el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society sugieren que para emitir estas afirmaciones sería necesario validar un cuestionario de calidad adecuado para estos pacientes, como puede ser el QoLISSY, ahora en experimentación.(58)

Por otra parte, Granados et al. afirman que la administración precoz de la hormona del crecimiento en los déficits hipofisarios no sólo mejora las características físicas del individuo, sino que también mejora la actividad sináptica en redes y circuitos neurales, especialmente en la corteza cerebral, facilitando así la mejoría en las funciones cognitivas y adaptativas del sujeto, principalmente durante la edad escolar.(9)

Además, el tratamiento sustitutivo con GH puede corregir la anemia normocítica producida por el déficit de esta hormona, mediante el estímulo de la línea eritropoyética y potenciación

de los genes reguladores del ciclo celular, proliferación y diferenciación (MAPK2, ciclina D1, ciclina E1, PCNA, IGF1).(29,30)

Finalmente, en la edad adulta, produce cambios en la composición corporal como disminución de la masa grasa y aumento de la masa muscular, mejoría de la función cardíaca y de los factores de riesgo cardiovascular como el perfil lipídico y la grasa abdominal, aumento de la densidad mineral ósea y mejoría de la calidad de vida.(21,77,131,132)

- Factores predictores. Ante los ya nombrados, cabe destacar que los de mayor beneficio en la talla adulta son el momento de inicio del tratamiento, la duración del mismo, la velocidad de crecimiento en el primer año, el retraso de la edad ósea, la talla al inicio del tratamiento, la talla diana, la intensidad del déficit, la deficiencia de IGF1 secundaria, y la edad de inicio de la pubertad.(12,15,28,93) En el estudio NCGS también se considera el sexo y la velocidad de crecimiento previa al tratamiento como factores predictores, aunque no suficientes como para determinar la respuesta.(133,134)

- Problemas de adherencia al tratamiento. Diversos estudios sitúan los rangos de cumplimiento en general, en términos de tratamientos de larga duración, entre el 50% y el 54%, mientras que el cumplimiento en edad pediátrica se encuentra en una media del 67%, probablemente debido a que la talla baja no conlleva sufrimiento ni dolor, y el hecho de precisar inyecciones diarias para el tratamiento puede ser tedioso para el paciente.(9)

El grado de cumplimiento del tratamiento es un factor difícil de controlar, ya que hasta muy recientemente no hemos contado con los dispositivos adecuados. En general, durante

los primeros años de tratamiento éste suele ser bueno o muy bueno. Sin embargo, posteriormente, y de forma particular, empeora durante el desarrollo puberal.(39,120)

La falta de adherencia tiene un efecto negativo probado en el pronóstico del tratamiento, por lo que se debe comprobar la adherencia al mismo mediante anamnesis, cambios corporales e IGF1; así como con el registro de viales sacados de farmacia, viales devueltos y el registro de dosis en los dispositivos de dispensación de GH.(120)

Para facilitar la adherencia al tratamiento se deben establecer unos objetivos realistas, se deben de hacer las mínimas visitas necesarias durante el seguimiento, y se requieren métodos de administración cómodos, fáciles de usar y bien aceptados por los pacientes o cuidadores. En esta línea, los dispositivos de administración han experimentado una profunda evolución tecnológica desde las primitivas jeringuillas, pasando por las plumas precargadas, plumas manuales de inyección, autoinyectores, y luego los dispositivos sin aguja o con aguja oculta, hasta los actuales dispositivos electrónicos que dosifican y registran la fecha y dosis de cada administración, a fin de que el personal sanitario pueda evaluar de forma objetiva si los pacientes son adherentes al tratamiento o si son no respondedores.(9,14,77) Asimismo, los dispositivos electrónicos permiten una sensible mejoría en el aprovechamiento de GH, reduciendo los residuos que se puedan desperdiciar bajo otras formas de administración, permitiendo de esta forma el total aprovechamiento del contenido del medicamento. (9)

Kapoor et al. defienden que el hecho de dar al paciente la posibilidad de escoger el dispositivo de administración, junto a prescripciones de hormona a largo plazo, evitando visitas a farmacia, ayudan a mejorar la satisfacción de los pacientes y

sus familiares, su adherencia y la respuesta del crecimiento.(135)

Por último, Oyarzabal et al. publican que tienen una mayor adherencia aquellos que se ponen ellos mismos la medicación con bolígrafos automáticos y aquellos que son entrenados por profesionales del hospital, por lo que estos resultados indican que los especialistas y la enfermería deberían de pasar el tiempo suficiente con los pacientes para asegurarse de su mayor comprensión y adherencia. (136)

- Valoración de costes. El tamaño de la población a tratar, la distribución del peso por edad y sexo, la presentación y mecanismo del dispositivo de administración del medicamento (dispositivos electrónicos o plumas desechables), el volumen de los viales de GH del mercado, el desperdicio de hormona según el método empleado en la administración, la adherencia del paciente, el tiempo de tratamiento, la dosis, el costo de GH (18,72-31,2€/mg), la eficacia final, y los descuentos de los beneficios anuales, determinan el costo-beneficio del tratamiento.(9,14,47)

Debido a que la dosis se ajusta por peso del paciente, el contenido de los viales no se administra en su totalidad, sino que al final queda un residuo que si no basta para la siguiente administración, se desperdicia. Por tal motivo, el diseño de los dispositivos deben de permitir minimizar el desperdicio de hormona y facilitar el cumplimiento de la terapia a fin de convertir el tratamiento en costo-efectivo.(14)

Los datos de coste del tratamiento con GH publicados indican que el tratamiento es caro (costos directos de 6000€ - 7000€ al año).(60,137) Además, la esperanza de vida aumenta el coste.

Finalmente, la costo-efectividad en déficit de GH es 4492,64€ en niños y 5321,28€ en niñas.(47,65), y la ganancia acorde a la

calidad ajustada a años de vida es entre 1123,52€ y 6865,54€ en déficit aislado de GH.(47)

- Referencias éticas. Las cuestiones éticas deben ser valoradas en un contexto que abarca las redes financieras, sociales e institucionales que rodean al paciente.

En la práctica clínica las cuestiones éticas abarcan la indicación médica, los efectos secundarios, los objetivos terapéuticos, la preferencia del paciente, la calidad de vida, la familia, y el contexto social. Por otro lado, los 4 principios bioéticos fundamentales que proveen equilibrio a estas cuestiones, así como a los costes son: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. (137)

Las discrepancias en los enfoques diagnósticos y terapéuticos entre profesionales son lícitas. Ante ello, nuestros conocimientos actuales, la reflexión y el *primum non nocere* deben de ser las guías prioritarias.(138)

La pregunta central para todos estos niños es qué grado de estatura baja es suficientemente incapacitante para garantizar el tratamiento, y hasta qué talla. Allen et al. proponen que el acceso a la GH puede ser guiado por la incapacidad atribuida a la talla baja en lugar de al diagnóstico asociado con la talla baja, definiendo esta talla como menor al primer percentil. El fin del tratamiento es alcanzar una talla adulta adecuada, concibiéndose como una buena respuesta una talla superior al quinto percentil en la edad adulta.(56)

Por otro lado, Kelnar et al. proponen determinar los factores predictores positivos para identificar aquellos pacientes que serán mejores respondedores.(117)

Los pacientes bajo tratamiento con GH presentan una buena respuesta a corto plazo, mientras que la respuesta a largo plazo es un problema de debate en el momento actual.(98)

También, la terapia a largo plazo parece segura, aunque aún surge preocupación por la misma, ya que algunos estudios a largo plazo han implementado la pregunta de si el tratamiento tiene similar seguridad en todos los grupos de tratamiento. Por lo que la discusión acerca del riesgo-beneficio continúa.(98)

El diagnóstico de déficit de GH puede ser arbitrario debido a la pobre eficacia, sensibilidad y especificidad de los test de estímulo de GH, y muchos niños catalogados como déficit de GH idiopático pueden corresponder al grupo de talla baja idiopática.(117)

Los costes continúan siendo altos, y con cada nueva indicación aprobada en EEUU pero no en Europa, las preguntas sobre quién debe acceder a la GH permanece sin contestar.(56,98)

En cuanto al tratamiento con GH en talla baja idiopática debemos acogernos al rigor científico, atendiendo a los conocimientos existentes, e individualizando cada paciente, ya que la talla baja idiopática se trata de un cajón de sastre diagnóstico. Este hecho, probablemente, cambiará en los próximos años debido a los avances en el conocimiento de la biología molecular de la talla baja idiopática.

Se podría argumentar que si no tratamos a un niño diagnosticado de talla baja idiopática, nunca sabremos si hubiera podido responder a dicho tratamiento. Sin embargo, esta formulación carece de rigor científico que permita tratar a cualquier niño con secreción suficiente de GH; y la ausencia de datos concluyentes sobre afectación psicológica y/o alteración de la calidad de vida de niños con talla baja idiopática, así como la ausencia de evidencia científica suficiente sobre la eficacia del tratamiento en estos sujetos, junto a los potenciales efectos secundarios a corto y largo plazo, y el elevado coste de la misma, constituyen motivos suficientes para justificar su

actual exclusión como indicación terapéutica financiada por nuestro sistema sanitario.

En este punto no queda sino el cumplimiento de la legalidad y la sensatez, con la individualización de cada paciente, por lo que dada la ausencia de indicación en Europa, en este ámbito no debe de ser tratada.(138)

Por todo esto, existe aún la necesidad de estudios controlados a largo plazo, en las distintas indicaciones de GH, que usen las técnicas antropométricas, genéticas, y de laboratorio actuales, para proveer la información necesaria para los clínicos, a fin de seleccionar los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento sin riesgos a largo plazo.(98)

- Efectos secundarios. El profesional sanitario debe compartir con el paciente y sus padres las posibilidades de efectos secundarios del tratamiento si éste es considerado como posibilidad terapéutica, y asegurarse de que éstos tienen un entendimiento claro de los mismos. Asimismo, la familia debe de ser entrenada para identificar los posibles efectos secundarios y saber cómo actuar al respecto. Si los riesgos individuales no pueden ser estimados con cierta certeza, la iniciación del tratamiento debe de ser reconsiderada.(77)

Los riesgos del tratamiento con GH son escasos; se han informado algunos casos de parestesias, síndrome del túnel carpiano, dolores musculares, aumento de tensión arterial, ginecomastia prepúber, retención hídrica, artralgias, edemas periféricos o generalizados, o hipertensión intracraneal benigna (dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos y edema de papila), que desaparecen cuando se suspende el tratamiento o se reduce la dosis.(12,21,24,68,77,117,139,140) Sin embargo, en ocasiones la hipertensión intracraneal puede prolongarse tras el cese del tratamiento y deben vigilarse y tratarse las posibles complicaciones visuales.(141) Aunque no hay

evidencia de su aparición por tratamiento prolongado, también se han descrito casos de desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur, detectado por la aparición de cojera, agravamiento de escoliosis previa, aumento del tamaño adenoideo y amigdalas, cambios de comportamiento, empeoramiento de neurofibromatosis, pigmentación cutánea, aumento de nevos, lipoatrofia, lipohipertrofia, y eritema de la zona de inyección, si no hay rotación de la misma.(1,15,28,33,68,109,139,140)

Además, se desconoce actualmente si el tratamiento prolongado favorece o no la aparición de diabetes mellitus o resistencia a la insulina, pero si se ha referido intolerancia a la glucosa, sobre todo en pacientes PEG, o con síndrome Prader Willi o Turner, los cuales ya poseen per sé un riesgo inherente de alteración del metabolismo de la glucosa.(109,139)

A esto cabe añadir que se ha descrito que los pacientes con déficit orgánico de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi e insuficiencia renal crónica son más propensos a presentar efectos secundarios que la deficiencia aislada de GH de origen idiopático.(140). Sin embargo, el estudio GeNeSIS (Genetic and Neuroendocrinology Short stature International Study) refleja un mayor porcentaje de efectos adversos en aquellos con déficit de GH idiopático frente a los pacientes con déficit orgánico de GH o síndrome de Turner.(142) Por otro lado el estudio IOS (The Nordinet International Outcome Study) refleja un porcentaje de efectos adversos en los pacientes con déficit de GH idiopático del 1,9%.(143)

Asimismo, Carel et al. añaden que el riesgo de mortalidad en edad adulta se encuentra incrementado en aquellos pacientes tratados con dosis mayores a 50mcg/kg, a través de enfermedades circulatorias, hemorragias cerebrales o avance de tumor óseo previo, aunque defienden que no existe un

mayor incremento de mortalidad en caso de tumor no definido.(144)

En cuanto al uso de GH en pacientes críticos fue desestimado por el aumento de mortalidad registrado en este tipo de pacientes en el estudio SAGHE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatment in Europe), el estudio europeo con la cohorte más grande de pacientes y el tiempo de seguimiento mayor a fin de establecer la seguridad del uso de la GH.(139,145)

El riesgo de leucemia aguda linfoblástica no puede descartarse, sin embargo, sí que existe un riesgo de recurrencia tras 6,4 años de tratamiento en pacientes con neoplasia subyacente.

Por tanto, la posibilidad de que el tratamiento con GH pueda iniciar nuevos cánceres o reactivar tumores benignos preexistentes es una hipótesis a considerar. Sin embargo, Sklar et al. tras un estudio de 361 pacientes supervivientes de cáncer, tratados con GH, afirman que el uso de esta terapia no aumenta el riesgo de recurrencia con un RR de 0.83; pero sí que destacan un incremento del número de tumores secundarios, particularmente en los supervivientes de leucemia, con un RR de 3.21, llamando a la precaución al respecto.(146) Por otra parte el estudio KIGS establece que no existe una incidencia tumoral mayor en aquellos pacientes tratados que en los no tratados, y en el caso de los tumores cerebrales aporta un porcentaje libre de recurrencias durante el tratamiento de entre el 63 y el 92%, según el tipo de tumor basal, lo que no supone una recurrencia mayor a la publicada en pacientes sin tratamiento.(147,148) De hecho, Swerdlow et al., confirman en su estudio SAGHE el dato de que en el diagnóstico, el tipo de tumor basal puede influir en el posible riesgo tumoral.(145)

Es interesante la asociación descrita entre las concentraciones séricas elevadas de IGF1 y el incremento a desarrollar tumores de mama, próstata, colon o pulmón.(21,108,139,145,149) Kelnar et al. afirman que aquellos pacientes con IGF1 alto y IGFBP3 bajo tienen más riesgo de desarrollar cáncer respecto a aquellos que presentan IGF1 e IGFBP3 altos en tratamiento con GH, por lo que lo sugieren como monitorización para determinar el posible riesgo.(1,59,139)

Finalmente, a raíz del interés que despierta la seguridad de este tratamiento, la European Society of Pediatric Endocrinology, la GH Research Society y la Pediatric Endocrine Society han establecido un consenso en el que apoyan que este tratamiento presenta una seguridad buena, avalada por la evidencia del seguimiento de miles de niños y adultos durante años.(150)

- Contraindicación del tratamiento con GH. Actualmente se contraindica la GH en casos de tumores en activo y en los dos primeros años tras su remisión, en síndromes con fragilidad cromosómica que predisponen a la aparición de neoplasias (Down, Bloom, Fanconi, neurofibromatosis 1), en enfermedades graves durante las cuales podría aumentar la mortalidad (sepsis, traumatismos, insuficiencia cardíaca o respiratoria, cirugía mayor), en retinopatía proliferativa, en hipertensión intracraneal y en síndrome del túnel carpiano activo.(12,15,21,24,28)

- Indicaciones de la GH. (Tabla 6) El gran avance en el conocimiento de la regulación y la genética del crecimiento humano, junto a la amplia disponibilidad de GH han facilitado la aprobación de nuevas indicaciones; y de hecho en un futuro es posible que se vayan sumando nuevas indicaciones a las ya existentes.(4) Por tanto, hoy en día las indicaciones del tratamiento con GH biosintética no se limitan a las situaciones

que cursan con defectos en dicha hormona, sino que se ha generalizado su uso a otras patologías. Entre las indicaciones aceptadas en este momento por la EMA, y donde la terapia con GH ha dado buenos resultados, se encuentran los déficits de GH, desde el déficit clásico hasta las situaciones que cursan con GH biológicamente inactiva, síndrome de Turner, Prader-Willi, SHOX, PEG, insuficiencia renal crónica y adultos.(5,24,60,62,65,66,96,98,117,151,152)

En España, al igual que en el resto de Europa, la utilización de la GH en las diferentes indicaciones autorizadas por la EMA precisa la aprobación por un comité asesor.(4)

La utilización racional de la hormona del crecimiento requiere que el paciente reúna todos los criterios auxológicos y analíticos, cumplimentando las gráficas de crecimiento y el protocolo de utilización de GH, que, excepto en caso de manifestación clínica de déficit de GH en época neonatal con hipoglucemias, incluye: edad prepúber, talla inferior a -2DE o por debajo de 1 DE de la talla media parental, velocidad de crecimiento disminuida mantenida durante un mínimo de 6 meses por debajo del percentil 10, y retraso de maduración ósea en más de un año en relación a la edad cronológica, salvo en caso de asociación de pubertad precoz central secundaria a radioterapia.(14,77)

- Déficit de GH Causa más común. Queda definido con un valor de GH < 7,4 ng/ml tras dos pruebas de estímulo, y la ausencia de otras causas de talla baja. Puede ser congénito, adquirido o idiopático, encontrándose en la mayoría de los casos aislado, y no asociado a otros déficits hormonales. Una vez confirmado el diagnóstico se realizará una resonancia

magnética de la zona hipotálamo-hipofisaria para descartar causa orgánica.(62)

Es importante definir la severidad, asociación a otras hormonas deficitarias y su origen adquirido o congénito.

Existen muchos casos idiopáticos en periodo púber asociados a hipotiroidismo, que requieren asociar al tratamiento levotiroxina.

La dosis recomendada por la EMA es de 0'02 – 0,035 mg/Kg/día, con los criterios de inclusión nombrados. (70)

El tratamiento con GH en niños con DGH consigue mejorar la velocidad de crecimiento, que puede aumentar a 10-12 cm/año durante los primeros 2 años para mantenerse posteriormente en 7-8 cm/año. (24,62,65,118) Se han reportado tallas adultas tras el tratamiento de 171,6+/-8.2cm en varones y 158,5+/-7,1cm en mujeres.(118)

En el seguimiento se debe realizar determinaciones de T4 libre, IGF1 y IGFBP3.(33)

Tras finalizar el crecimiento, estos pacientes deben ser reevaluados en una unidad de adultos para continuar el tratamiento con GH si lo precisan.

- Síndrome de Turner: Consiste en una disgenesia gonadal en mujeres definida genéticamente por un cromosoma X ausente o incompleto (45XO, 45XO/46XX).

La baja talla de este síndrome es multifactorial por la combinación de crecimiento intrauterino retardado, leve displasia esquelética (cuello corto, alteraciones de las manos y las uñas), escaso crecimiento en la infancia por una alteración de la secreción de GH e insensibilidad a

la misma, y ausencia del estirón puberal (fallo gonadal primario).(23,60)

La talla adulta sin tratamiento queda definida como 21 cm inferior a la talla media parental (143cm).(153–155)

En este síndrome se utiliza la GH a dosis suprafisiológica (0,035-0,050 mg/kg/día) en pacientes con edad superior a 2 años, sin otras causas de talla baja, y que cumplan las indicaciones generales de tratamiento (talla -2DE o velocidad de crecimiento <p25), ya que se considera un estado de resistencia parcial a esta hormona.(23,59,62,153,154,156–161)

En los estudios holandeses han llegado a usar hasta 0,09 mg/kg/día obteniendo hasta el momento tallas finales similares al rango normal.(1)

Sobre la talla adulta el crecimiento oscila entre 2,1 y 9,6 cm más en las tratadas frente a las no tratadas.(28,131,153,154,158–161)

Después del primer año de tratamiento, el aumento del ratio de crecimiento comienza a disminuir, lo que se traduce en una ganancia de talla menor; sin embargo, si está demostrado que cuanta mayor sea la duración del tratamiento, mayor será la ganancia.(23)

El inicio precoz del tratamiento con GH mejora la talla adulta, al igual que el peso y la edad influyen sobre la velocidad de crecimiento durante el tratamiento, la cual es una de las variables determinantes de la talla final.(60,122)

Rosenfeld y Ranke et al. a través de un ensayo clínico defienden que la ganancia de talla es mayor en aquellos tratados con GH en asociación con oxandrolona, en lugar de GH sola.(1,23,58,122)

Además, en estas niñas, a una edad apropiada, se asocia tratamiento estrogénico cuando es necesario, para

mejorar la talla adulta y la feminización.(24,60,62) En estudios de un año de seguimiento en niñas tratadas con dosis bajas de estrógenos respecto a las no tratadas, muestran un incremento de 2,4 a 2,6cm/año, con un aumento de talla de +0,3.(60) Sin embargo, no es beneficioso introducir los estrógenos demasiado temprano porque puede hacer avanzar la edad ósea más rápido e impactar negativamente sobre la talla adulta, obteniéndose mejores resultados con un inicio de GH temprano y la introducción estrogénica en edad puberal.(23,65)

En su seguimiento se deben realizar determinaciones de T4 libre, anticuerpos antitiroideos, IGF1, IGFBP3, hemoglobina glicosilada y marcadores de enfermedad celiaca.(33) Asimismo, es interesante un seguimiento hormonal de pubertad.(23)

- Las mutaciones y deleciones del gen SHOX, tales como las que presentan las niñas con síndrome de Turner, cursan con grados variables de hipocrecimiento y displasia esquelética mesomélica caracterizada, entre otros rasgos, por arqueamiento y acortamiento del antebrazo y de la pierna, hipertrofia muscular y cubitus valgus.

A raíz de la publicación de un estudio retrospectivo no controlado, en el que pacientes con estas alteraciones genéticas tratados con GH obtenían una talla adulta similar a la de las niñas Turner con el mismo tratamiento, fue aprobada para estos pacientes la indicación de GH a la misma dosis (0,045-0,05 mg/kg/día) y con criterios similares: administración a partir de los 2 años de edad en pacientes con talla inferior a 2DE y velocidad de crecimiento disminuida

por debajo del p25, para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses. (28,33,161,162)

En el seguimiento se realiza T4 libre, IGF1, IGFBP3, y hemoglobina glicosilada.

En un ensayo controlado, los niños tratados con GH tuvieron un incremento de 3,5 cm/año en el primer año y 5,9cm (0,9DE) en dos años. Los datos preliminares de talla adulta en un número pequeño de este estudio, mostraban una ganancia de talla similar a la de síndrome de Turner (de 1,1+/- (-0,7) a 1,2+/-(-0,8) DE).(60,65)

- Insuficiencia renal crónica, Se caracteriza por una pérdida de función de la nefrona y una disminución de la filtración glomerular, que progresa hasta el fallo renal crónico, integrando un fallo de crecimiento multifactorial por retraso del pico puberal, pubertad retrasada, anorexia, anemia, acidosis, alteraciones electrolíticas, deterioro de metabolismo de factores de crecimiento y desnutrición; de forma que crea resistencia a GH por disminución de sus receptores y disminución del aclaramiento de la GH, aumentando, por tanto, los niveles de la hormona en la sangre. Asimismo, existe un detrimento de la IGF1 en plasma y de la IGF1 libre activa por aumento de IGFBP3.

Por último, también asocia un déficit de calorías para sostener el catabolismo y crecer normalmente. (23,24,60)

Dicho esto, se ha demostrado que una disminución del filtrado glomerular del 50% afecta al crecimiento, y que cuanto más temprana sea la enfermedad, más afectado estará dicho crecimiento.(23,24)

Se puede emplear GH a dosis de 0,045- 0,05 mg/Kg/día en niños mayores de dos años de edad con hipoprecimiento (talla inferior a 2DE, 1DE por debajo de la talla parental o velocidad de crecimiento inferior al percentil 25) secundario a la insuficiencia renal crónica (definida como filtrado glomerular inferior al 50%) o en tratamiento crónico de diálisis, en situación prepuberal, una vez optimizados el estado nutricional, hidroelectrolítico y metabólico, y minimizada la dosis de corticoides.(28,60,62)

Son criterios de exclusión del tratamiento la patología cardiovascular severa, la osteopatía severa, la diabetes mellitus, y la enfermedad maligna activa.

Tras el trasplante, se suspende el tratamiento durante un año para evaluar el crecimiento recuperador, pero si la velocidad de crecimiento sigue bajo el percentil 25, puede volver a instaurarse la GH aunque la función renal sea normal.

En el seguimiento se debe realizar T4 libre, IGF1 e IGFBP3.

Hay bastantes evidencias sobre el beneficio de esta terapia a corto plazo (aumento de 2,85 cm en 6 meses, 3,8 cm en un año y entre 4-6 cm en dos años, con una elevación de la velocidad de crecimiento de 2,3 cm/año sobre la velocidad basal). Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con GH mejora significativamente la talla adulta (entre 3-9cm y 1DE), y la velocidad de crecimiento, a pesar de que también acelera la maduración ósea y el cierre epifisario.

El principal predictor de la talla adulta es la velocidad durante el primer año de tratamiento y el menor tiempo en diálisis. Los resultados son similares en niños trasplantados. (23,28,33,62,65,163–166)

- Síndrome de Prader- Willi, Este síndrome se considera un trastorno hipotalámico que produce IGF1 disminuida y signos de déficit de GH tales como talla baja, aumento de masa grasa, disminución de masa muscular y perfil lipídico alterado.

Por tanto, la indicación de GH en estos casos no es formulada únicamente para optimizar el crecimiento, sino también para mejorar la composición corporal de estos niños, aunque la talla esté conservada y no se cumplan los criterios auxológicos ni bioquímicos de DGH. En esta indicación y a partir de los 3 años de edad, en pacientes con edad ósea retrasada, se emplea la hormona a dosis sustitutivas calculadas por el peso ideal a 0,035-1 mg/kg/día, con un máximo de 2,7 mg/día.(23,28,62)

La talla adulta estimada sin tratamiento es de 154cm para los varones y 149cm para las féminas.

En el seguimiento se debe realizar determinaciones de T4 libre, IGF1, IGFBP3, hemoglobina glicosilada, composición corporal, y radiografía de columna dorso-lumbar posteroanterior, ya que una complicación grave es la presentación de escoliosis.

Como criterios de exclusión encontramos obesidad mórbida (peso >150% peso ideal), intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, escoliosis $\geq 20^\circ$, apnea del sueño e hipertrofia obstructiva amigdaloadenoidea.(33)

Según la bibliografía, en el primer año de tratamiento aumenta la velocidad de crecimiento a 5cm/año, y mejora el perfil lipídico (aumento de HDL y descenso de LDL) y la composición corporal a través de disminuir la masa grasa, (un 8% más que en niños no

tratados), optimizar la lipólisis, y aumentar la fuerza y masa muscular. (24,167,168)

No hay estudios controlados que demuestren los resultados del tratamiento con GH en estos niños hasta la talla adulta. En estudios a corto plazo se ha demostrado un incremento de 5,1cm y +0,7 a +1,4DE en un año. En un estudio con 21 pacientes con síndrome de Prader-Willi y déficit de GH confirmado, la ganancia en talla adulta tras 7,9 años de tratamiento es importante frente a la del grupo control (+2,8 DE). La talla adulta en grupos tratados no controlados oscila de -0,3 a -1 DE.(24,28,60,65)

Cabe destacar que se han comunicado casos de muerte súbita tras el inicio del tratamiento, siendo los factores de riesgo la obesidad mórbida, la obstrucción de la vía aérea superior y la presencia de infección respiratoria, por lo que se ha contraindicado el tratamiento en estos casos y en situación de psicosis.(24,28,169,170)

- Niños pequeños al nacer para su edad gestacional: El diagnóstico debe basarse en la antropometría al nacimiento incluyendo peso, talla y perímetro craneal.(171) Se define como PEG cuando el peso o la longitud al nacer se encuentran por debajo de -2 DE, es decir, están más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo. Esta definición tiene como gran limitación que no incluye variables influyentes como el tamaño de la madre, la raza (en las poblaciones multiétnicas) y la paridad (si se trata de partos gemelares o múltiples).

Se recomienda su evaluación precoz tanto a nivel auxológico como de desarrollo neurológico.

Habitualmente se tratan de niños normales, pudiendo ser ocasionado por alteraciones placentarias, fetales o maternas durante el embarazo.

La gran mayoría, el 80-90%, de los niños PEG muestran un crecimiento recuperador espontáneo a partir de los 6 meses. Mientras que el peso se recupera en los primeros seis meses, la talla generalmente lo hace en el primer año; aunque otras veces se completa en el segundo, y en los muy prematuros puede ocurrir en el tercer-cuarto año, o más tarde. El crecimiento recuperador puede no darse o ser muy pobre en los muy prematuros, en aquellos con mucho retardo en la longitud al nacer, en los sindrómicos y en otros sin que se conozca la causa, permaneciendo bajos para siempre, lo que supone el 10% de los casos PEG.

La talla adulta media de los individuos con antecedente de PEG es -1 DE, suponiendo el 20-30% de los individuos bajos.

Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta. La IGF1 y la IGFBP3 se encuentran en un rango muy amplio de valores, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH. Las únicas variables predictoras de talla adulta en los niños no tratados son la talla parental (sobre todo la materna, la cual ejerce mayor influencia) y la longitud al nacer.

El tratamiento con GH se aprobó por la EMA en 2003 a dosis de 0,035-0,067 mg/kg/día subcutáneo para niños PEG no sindrómicos que llegan a cuatro años de edad con una talla menor de -2,5 DE o menos de 1 DE bajo la talla media parental (es decir, sin crecimiento recuperador).(28,62,171) Por tanto, el tratamiento se inicia habitualmente a partir de los 3-4 años.(1)

Cabe decir, que los PEG tienen mayor riesgo de alteraciones metabólicas como hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, y que la GH aumenta la resistencia a la insulina, por lo que es importante tenerlo en cuenta en el seguimiento y controles.(1,24,171)

Por tanto, en el seguimiento se deben realizar determinaciones de T4 libre, IGF1, IGFBP3, glucemia, insulinemia basal, hemoglobina glicosilada, lipidograma y presión arterial.

Además, como criterios de exclusión se encuentra el inicio de la pubertad, los síndromes dismórficos, la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, o los pacientes tratados con GnRH.(33,62)

En los primeros años de tratamiento, la GH duplica la velocidad de crecimiento de estos niños, sobre todo en el primer año, y mejora la talla hasta 2-2,7 DE.(1,172)

La respuesta al tratamiento es muy variable y no se conocen aún los factores predictores de la misma, siendo similar en los subgrupos de niños con o sin déficit documentado de GH, pero sí que es claro que la respuesta de crecimiento es dosis-dependiente.(173) Sin embargo, el estudio KIGS enuncia que la talla al inicio y al año de tratamiento, la duración del tratamiento, la talla materna, y la longitud al nacimiento, influyen sobre la talla adulta, aunque hacen falta más estudios al respecto.(172)

Las publicaciones hasta el momento refieren que en los pacientes tratados hay unos 4-8 cm más de talla adulta que en los no tratados. Sin embargo, entre la muestra hay una alta proporción de prematuros, lo que puede influir en la consecución de una menor talla adulta. En

otros ensayos controlados, el tratamiento durante un año produce un aumento de 1,2 a 2,9 cm/año y +1-+1,2DE; y +2DE en un estudio a 2 años. Sin embargo, sólo un estudio controlado ha realizado un seguimiento a talla adulta con un incremento de talla de 4cm (0,6DE); aunque otros estudios controlados con pacientes más jóvenes (menores de 12,9 años) muestran un incremento de la talla de 2,1DE.(24,60,65,131,174-179)

Indicaciones no aprobadas por la EMA:

- Talla baja idiopática: Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes tales como las tallas bajas familiares y los retrasos constitucionales del crecimiento y desarrollo, en los que no se descubre ninguna causa del hipocrecimiento. Sin embargo, se cree que engloba niños con desórdenes endocrinos, síndromes y enfermedades crónicas no diagnosticados. Supone la mayoría de los niños que consultan para valoración de talla.

Mientras que los pacientes con déficit de GH han demostrado una capacidad reducida para la secreción de GH, los pacientes con talla baja idiopática exhiben un patrón de secreción más desordenado y menos funcional. Por tanto, la medición integrada de la secreción de GH se considera poco útil como predictor de respuesta a GH exógena en estos pacientes(116)

Sin embargo, Hindmash et al. afirman que aquellos niños con talla baja creciendo paralelos al tercer percentil podrían hacer un crecimiento rápido con la administración exógena de GH.(20)

En Estados Unidos, la FDA ha aprobado la utilización de GH en estos niños si la talla está por debajo de -2,25

DE, y presentan un crecimiento menor al 25% en un año o menor al 40% en dos años, un pronóstico de talla inferior a 160cm en hombres y 150cm en mujeres, y una edad mayor de 5 años, a dosis suprafisiológica (0,050 mg/kg/día). La bibliografía muestra que una dosis de 0,24 mg/kg/semana no produce efecto sobre los pacientes púberes, mientras que 0,37mg/kg/semana es útil y seguro.(57,180) Sin embargo, el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society refiere que hay controversia para su tratamiento, y que algunos autores han sugerido relajar los criterios de tratamiento de este grupo para aumentar la cohorte terapéutica.(58) Por otro lado, el pronóstico de talla no es considerado un criterio absoluto para la indicación del tratamiento.

Como ya se ha comentado, en España no es una indicación aprobada por la EMA, aunque sí es posible realizarlo a cargo del paciente a través del uso compasivo.(5,23,51,53,57)

Se debe controlar a estos pacientes semestralmente, y la IGF1 puede ser de ayuda para valorar la sensibilidad a GH, ya que si los niveles son consistentemente elevados ($>2,5$ DE) se puede considerar bajar la dosis de GH.(20,53,99)

Si la predicción de talla es menor a -2DE en el inicio de la pubertad, se puede asociar de forma experimental análogos de GnRH, no recomendados en monoterapia, o inhibidores de la aromatasa en el sexo masculino, los cuales están en fase de evaluación.(1,10,58)

Para los niños tratados, la duración del tratamiento y los objetivos de talla adulta conllevan una gran controversia.(57)

El objetivo principal del tratamiento de la talla baja idiopática es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos secundarios.(10,51)

La edad y peso al inicio, junto a la diferencia respecto a la talla diana, influirán sobre la respuesta al tratamiento.(1)

Los datos de los que se disponen actualmente parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la talla baja idiopática es segura y eficaz.(10)

Dado que se trata de un grupo muy heterogéneo, las diferencias entre los niños tratados y los no tratados oscilan entre una mejoría de talla adulta de 3,7 cm a 7,5 cm, con un incremento de 0,3-0,7DE en un año. Los estudios realizados muestran un aumento de velocidad de crecimiento a corto plazo, y una talla adulta baja a pesar de la ganancia media experimentada respecto a los no tratados.(23,53,65,131,181) Por otro lado, Witt et al. aportan el dato de que dicho crecimiento es dosis dependiente,(182) siendo necesarios más estudios para establecer las dosis más seguras y eficaces, ya que otros autores refieren que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática (por encima de 60mcg/kg/día) puede acelerar la edad ósea por la estimulación de la secreción gonadal y de los receptores de GH e IGF1 a nivel de los cartílagos de crecimiento, e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, con cierre epifisario temprano, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento.(51,105,182). Además, la agencia ha publicado que pacientes tratados fuera de indicación y con dosis altas experimentan un

aumento de mortalidad por aumento de riesgo cardiovascular.(51)

Por último, todos los autores están de acuerdo en que hay una gran variabilidad de respuesta interindividual y que se precisan estudios que definan al subgrupo de buenos respondedores.(24,28,33,53,60,110,183–189)

El consejo psicológico se recomienda junto con el tratamiento hormonal para apoyar el proceso de adaptación a la talla baja, así como la acción en aspectos de socialización, y mejorar los recursos personales para enfrentar el problema, aunque no se ha encontrado hasta ahora mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en la adaptación psicológica, ni en la autopercepción de estos niños, independientemente del crecimiento alcanzado.(4,53,58)

- Síndrome de Noonan. Se caracteriza por un fenotipo complejo, característico, con dismorfia facial, estenosis valvular, hipogonadismo, alteraciones de la coagulación y talla baja. Esta condición autosómica dominante es bastante común (1:1100-2500 nacidos vivos). Debido a su similitud al síndrome de Turner, y a la frecuencia de alteraciones del eje GH/IGF1, la administración de GH podría proveer beneficios a estos pacientes, por lo que la FDA aprobó su uso como tratamiento, aunque no la EMA. Sin embargo, los estudios actuales no han sido capaces de obtener resultados fiables acerca de la seguridad de la administración de GH. Por otra parte, la mayoría de los estudios revelan un incremento en la velocidad de crecimiento y una mejora en la talla adulta en la mayoría de los sujetos, aunque algunos de ellos

experimentan poco o ningún aumento de talla, que quedaría explicado por la mutación PTPN11, responsable de la traducción de la señal GH/IGF1.(1,24)

Experimentación:

- Indicaciones en fase experimental. Otras indicaciones están en fase de experimentación, como ocurre en algunos síndromes, en la osteogénesis imperfecta, fibrosis quística, artritis idiopática juvenil, intestino corto, osteocondrodisplasias, raquitismo, infertilidad, Silver-Russell, síndrome alcohólico-fetal, neurofibromatosis, defectos del tubo neural, talasemia, anemia de la célula enferma, anemia de Blackfan Diamond, enfermedad de Crohn, o en situaciones catabólicas secundarias a cirugía, quemaduras, sepsis, tumores, patología crónica, SIDA, etc.; habiéndose registrado hasta el momento en diversos estudios mejoría en su estado clínico y crecimiento. (1,24,58,59,62,128,190,191) Sin embargo, hacen falta más estudios al respecto para poder establecer su indicación.

Además, en el futuro, es probable que se utilice el tratamiento con GH para otras patologías distintas a los hipocrecimientos, aprovechando el efecto anabólico y lipolítico de la hormona de crecimiento.

Por su efecto anabólico se ha planteado su posible utilización para prevenir el efecto del envejecimiento, y como anabolizante muscular en atletas. También, por su acción lipolítica, podría ser beneficiosa en el tratamiento de la obesidad, entre otros.

- Reevaluación. El DGH puede o no persistir en la edad adulta (se ha descrito un 73% de persistencia), por lo que tras alcanzar la talla adulta se debe reevaluar el diagnóstico tras un intervalo de 1 a 3 meses de suspensión del tratamiento (periodo de lavado) mediante IGF1 que debe ser -2DE de los valores de referencia, y sobre todo mediante test de estímulo como: hipoglucemia insulínica, GHRH+arginina, GHRH+GHRP o glucagón, que son los test por excelencia validados en adultos. Por otro lado, los niveles normales de IGF1 e IGFBP3 excluyen el diagnóstico de déficit de GH persistente. (192,68,90,118,174,193–195)

Wacharasindhu y colaboradores aportan el dato de que tanto aquellos pacientes con reevaluación normal como aquellos con insuficiencia persistente se benefician del aumento de talla con el tratamiento previo de GH.(196)

La reevaluación postterapéutica permite determinar la necesidad de la continuación o no del tratamiento, atendiendo a si se normalizan o no los niveles de GH, en:

- Déficit de GH aislados
- Anomalías leves del área hipotálamo-hipófisis halladas en la resonancia: hipófisis pequeñas, hipoplásicas o ectópicas con secreción de GH alterada.
- Lesiones de radiación con menos de 3 deficiencias hormonales.

Independientemente, si las condiciones del paciente lo permiten, sería recomendable realizar a los pacientes tratados con GH la reevaluación en la edad adulta o edad de fin del tratamiento.(109,118,196–199)

Aún así, no se reevaluará aquellos pacientes con más de tres déficit hormonales asociados, alteraciones anatómicas

importantes, tumor, cirugía o radiación hipotálamo-hipofisaria con repercusiones hormonales, enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida, e IGF disminuido asociado a las anteriores o alteraciones genéticas, puesto que ya es conocida la persistencia del déficit en estos casos, y la necesidad de tratamiento.(21,199–202) Sin embargo, Gleeson et al. sugieren reevaluación en pacientes con irradiación craneal previa según la dosis efectiva de radiación aplicada, edad de irradiación, y uso de quimioterapia, ya que en una cohorte de 73 pacientes con estas condiciones, el 40% no cumplieron criterios para tratamiento en la edad adulta.(201) Por último, en cuanto a los factores de crecimiento, Maghnie et al. registran tras el tratamiento, IGF1 y picos de GH menores en pacientes con alteraciones en resonancia que aquellos con pruebas de imagen normal, probando la permanencia del déficit en estos casos.(200)

Es importante comentar que previa a la reevaluación es necesario optimizar las hormonas de los otros ejes hipotalámicos-hipofisarios para evitar factores de confusión.(201)

El proceso para dicha evaluación es en primer lugar medición de IGF, en ausencia de enfermedad hepática, enfermedad intercurrente o malnutrición, la cual si es mayor al 50% de su función volverá a ser medido a los 2-5 años; sin embargo, en caso de ser inferior al 50% se procederá a la reevaluación con test de provocación, continuando tratamiento en caso de ser éste positivo.(198,199,202–205)

En caso de $IGF_1 < 2DE$ se cataloga de déficit severo, pudiendo continuar tratamiento sin precisar más estudios. (S81% E96%)(204)

En cualquier caso, el método diagnóstico de elección de déficit de GH en adultos es una o dos pruebas de estímulo.(198,204,205)

Los resultados del test de provocación con insulina se consideran positivos en adultos en caso de GH $< \text{ó} = 3-3.6$ ng/ml ($< 5,7$ ng/ml en periodo transicional con S78% y E94%). Considerado Gold estándar, y uno de los más usados junto al test de glucagón.(206) En cuanto a la secreción nocturna de GH se considera positivo si los valores son $< \text{ó} = 3.8$ ng/ml. Los valores normales sugieren corrección del déficit, no siendo necesario seguimiento. Sin embargo, un valor discordante obliga a un seguimiento posterior del paciente.

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; lo que hace pensar en un sobrediagnóstico de un elevado número de casos. Esto puede deberse a un inadecuado establecimiento de los límites de normalidad en la infancia o a una “maduración” hormonal.(13,28,197,204,205,207,208) Añádase la falta de consistencia de las pruebas y la primación en la edad prepuberal.(204,205,207)

Sin embargo, los pacientes con déficit de GH grave y diagnóstico antes de los 5 años tienen más probabilidad de permanecer deficientes.(205)

- Transición al tratamiento en la edad adulta. La transición queda definida como el conjunto de cambios físicos y psicosociales, arbitrariamente definidos desde el inicio de la pubertad tardía hasta la talla adulta, con una maduración completa. (Tiene un tiempo de evolución aproximado de 6-7

años y engloba desde la mitad de la adolescencia hasta la talla adulta).

Durante estos años tiene lugar el fin del crecimiento, la maduración sexual completa, el fin del periodo de acreción cálcica e importantes cambios de la composición corporal. Sin embargo, no todas las estructuras y funciones corporales dependientes de la hormona se normalizan paralelamente al crecimiento lineal, ya que la adquisición de la talla adulta ocurre más temprano que la del pico de masa ósea y el de fuerza muscular en ambos géneros.(105,209)

El cese del tratamiento en déficits severos durante un periodo superior a dos años provoca incremento de la masa grasa corporal total y troncal, menor incremento de la densidad mineral ósea, sobre todo femoral (debe conseguirse el pico de masa ósea entre los 18 y 35 años), aumento del colesterol total, LDL y apolipoproteína B, y descenso de HDL, empeoramiento de la contractilidad cardíaca y aparición de trastornos emocionales. Sin embargo, se ha demostrado que aquellos que continúan tratamiento no presentan estas alteraciones. (35,70,132,139,197,198,202,208–214)

Sin embargo, los cambios favorables en la composición corporal secundarios a la continuación del tratamiento en la edad adulta se perpetuarían incrementándose de forma directamente proporcional a la duración de la terapia.(23)

Por otro lado, el tratamiento con GH no sustituye la alimentación saludable, el control del peso y el ejercicio diario, como factores fundamentales para la reducción de riesgo cardiovascular.(209)

Cabe decir que en el cese del tratamiento en la edad adulta no se ha descrito empeoramiento de la calidad de vida, aunque sí del bienestar psicológico de algunos pacientes.(1,208)

En caso de realizar tratamiento discontinuo en la transición, la calidad de vida, la densidad mineral ósea y la IGF deben permanecer normales, así como encontrarse asintomático; siendo el tiempo recomendado para el cese inferior a dos años, periodo en el que la clínica permanece estática sin mejorías pero también sin perjuicios para el paciente.

El consenso de la Growth Hormone Research Society para el déficit de GH en adultos establece que tras alcanzar la talla adulta se debe de discontinuar durante 1-3 meses el tratamiento con GH, para así reevaluar las condiciones metabólicas, la densidad mineral ósea y los niveles de GH, estableciendo de esta forma la necesidad o no de tratamiento. En caso negativo, se reevaluará de nuevo en 2-3 años.(1)

Schneider et al. proponen para tomar la decisión de inicio y continuación de la terapia con GH, un modelo de predicción basal y a los 6 meses de inicio del tratamiento, que correlaciona la calidad de vida, el nivel de IGF1, el colesterol total y la circunferencia de la cintura, con una respuesta favorable a la GH.(215)

Para el tratamiento, el cual debe de ser individualizado según cada paciente, las dosis recomendadas son 0,2mg/día en hombres y 0,3 mg/día en mujeres jóvenes. Sin embargo, en ancianos se recomienda 0,1mg/día, y en adolescentes con déficit severo Colao et al. y Mauras et al. sugieren incrementar la dosis durante la transición (12,5mcg/kg/día).(209,212) Asimismo, Gordon et. al también aconsejan dosis mayores en déficit múltiples; y Aimaretti y colaboradores recomiendan ajustar la dosis según la IGF1.(199,206) Además, en ocasiones, según la clínica, se puede requerir asociar esteroides, corticoides o levotiroxina.

Ohlsson et al. sugieren el uso oral de los factores de liberación de GH como estimuladores del eje GH/IGF1 a fin de mejorar la mineralización ósea en estos pacientes a un coste menor. Sin embargo no hay estudios suficientes al respecto.(27)

Durante el seguimiento del tratamiento se deben realizar controles de la composición corporal, del perfil lipídico y glucémico, de la insulina, DEXA e IGF1.(90,197,209,212)

Finalmente, Aimaretti y colaboradores proponen establecer un esquema de seguimiento y evaluación del tratamiento, para así obtener la maduración somática, la normalización de la composición corporal, la densidad ósea, la función cardiovascular, y la calidad de vida deseada.(199)

Cabe destacar que la transición debe realizarse de forma conjunta entre el especialista pediátrico y el de adultos, para facilitar una mejor atención clínica, estableciendo entre ambos unas pautas de actuación para evitar o minimizar la interrupción del tratamiento durante el periodo de transición.(105,109,202,208,213)

- Otros posibles tratamiento en talla baja:
 - Tratamiento con análogos de GnRH. Es un intento de mejorar la talla adulta retrasando la pubertad y el cierre de las epífisis, y manteniendo los niveles de IGF1, sin variar la densidad ósea, IMC ni la función ovárica. Es necesario al menos dos años de terapia continua para ver resultados significativos en la talla.
En la actualidad existen estudios en marcha utilizando tratamientos que combinan hormona de crecimiento con análogos de GnRH, que parecen que pueden conseguir buenos resultados, mejorando significativamente el aumento de DE y el pronóstico de talla adulta con respecto a la talla diana.

La ganancia sobre la talla prevista varía entre 0 y 4cm, aunque en el estudio KIGS y Magiakou et al. no registran cambios importantes en la talla adulta.(4,5,24,33,58,105,216–218)

- IGF1 recombinante. Está indicado en el tratamiento de la deficiencia grave de IGF1, en los casos de deficiencias de GH por delección del gen GH en los que se ha desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento, en el síndrome de resistencia a la hormona de crecimiento por alteración del receptor o síndrome de Laron (el más frecuente), y en el déficit de GH tipo 1B.(1,58)

La dosis recomendada es 0,04-0,08 mg/kg/día (máximo 0,12 mg/kg/día), por vía subcutánea cada 12 horas, diariamente. Los efectos secundarios descritos son hipoglucemia, convulsiones, urolitiasis, náuseas, vómitos, cefalea, papiledema, hipertensión craneal benigna, y alteraciones de las transaminasas. Además, produce supresión de GH, incremento del aclaramiento de creatinina y disminución de urea.(1)

La experiencia es reducida dado el escaso número de pacientes que cumplen los criterios para su utilización.(4,112)

En los estudios publicados hasta el momento presentan una mejoría de talla de 0,6 a 1,7 DE, y 2-5,7 cm/año sobre la velocidad de crecimiento basal, dependiendo de la indicación.

Es importante enfatizar el inicio temprano de la terapia.(1)

Backeljauw et al. presentaron el primer estudio para verificar la eficacia y seguridad de administrar GH e IGF1 combinadas, de forma que el crecimiento se aceleraba más que con GH sola, sugiriéndolo como una posibilidad de tratamiento para casos selectivos(150); al igual que en la actualidad el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society propone esta combinación para disminuir el número de inyecciones de GH.(5,58)

- Inhibidores de la aromatasa. La indicación es fundamentalmente en varones. Los inhibidores de la aromatasa fueron usados durante mucho tiempo en España, y continúan siendo utilizados a nivel internacional como un posible tratamiento. Sin la acción estrogénica la fusión de los cartílagos de crecimiento se posponen y el crecimiento longitudinal continúa por un tiempo excepcional. Tres ensayos prospectivos randomizados y controlados con tratamiento con inhibidores de la aromatasa muestran retraso en la maduración ósea y aumenta el pronóstico de talla y la talla adulta en pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, talla baja idiopática y déficit de GH. En este último caso podrían usarse como adyuvantes del tratamiento con GH. A pesar de todo esto, no hay datos definitivos sobre su eficacia, y su uso es considerado experimental/off-label, por lo que se requieren más estudios acerca de la seguridad sobre la salud ósea y su eficacia.(5,10,53,58,218,219)

JUSTIFICACIÓN

La talla baja es un problema multidimensional que ha aumentado su prevalencia en las consultas de endocrinología pediátrica y exige una atención interdisciplinar de tipo médico, psicológico, educativo y social para su correcto tratamiento. Según algunos autores en el déficit de GH se producen frecuentes problemas emocionales, neuropsicológicos, escolares y familiares que aconsejan y justifican la orientación e intervención médica y psicológica como elemento imprescindible para optimizar la atención y el tratamiento de la talla baja y los trastornos del crecimiento. Algunos estudios apoyan que la posibilidad de administrar la hormona biosintética del crecimiento a determinados colectivos con talla baja no sólo ha mejorado las condiciones físicas de estas personas, sino su calidad de vida y el sentimiento de bienestar psicológico.

Muchos estudios han descrito los efectos iniciales del tratamiento con hormona del crecimiento en niños con déficit de hormona del crecimiento; sin embargo, hay muy pocos datos de estudios grandes de talla adulta en niños con déficit de GH tratados

con hormona biosintética.(128) Por tanto, son necesarios más estudios a largo plazo de pacientes tratados, que demuestren con mayor grado de evidencia los efectos de la GH sobre la talla adulta.(28,58,88)

Además, se trata de un medicamento de coste elevado para el sistema sanitario, por lo que sería beneficioso poder definir los factores predictores de respuesta, para así optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento,(189) hecho que justifica la necesidad de estudios a largo plazo en las distintas indicaciones de GH, que usen las técnicas antropométricas, genéticas, y de laboratorio actuales, para proveer la información necesaria para los clínicos, a fin de seleccionar los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento sin riesgos a largo plazo.(58,98)

A esto se añade que han saltado muchas alarmas entorno a los posibles y potenciales efectos adversos del tratamiento con GH, por lo que es interesante definir su etiología, incidencia y prevalencia.

Del mismo modo, también existen numerosos estudios que critican los test farmacológicos empleados para el diagnóstico, reevaluación y decisión de tratamiento de déficit de GH, por lo que se hace necesaria la valoración crítica de las pruebas funcionales de GH.

Asimismo, se hace necesaria la realización de un estudio de nuestra población, ya que si bien ya se ha realizado en países como Italia, Francia o EEUU, no hay nada publicado en la literatura de nuestro ámbito geográfico al respecto, pudiendo presentar resultados diferentes dada la idiosincrasia de cada población.(86,88,220)

Por otro lado, las tallas bajas idiopáticas, el grueso de pacientes que consultan, plantean cuestiones tales como qué pacientes realmente se podrían beneficiar de la hormona en su talla adulta, a qué efectos secundarios estarían expuestos, y si la relación beneficio-coste sería positiva al tratarse de uno de los medicamentos más caros que tiene que sostener el sistema sanitario.(28)

Dada la controversia sobre las pruebas funcionales de GH, la efectividad del tratamiento a largo plazo con GH en talla baja, y los posibles efectos adversos asociados, nosotros proponemos en nuestro estudio la caracterización de una cohorte de niños con déficit de GH aislado tratados desde su diagnóstico hasta la talla adulta para así intentar definir aquellos factores que marcan su evolución; además de la comparación de grupos de niños con talla baja con respuesta positiva y negativa a los

test de estímulo de GH, tratados y no tratados, para ver la eficacia y efectos adversos del tratamiento en estos pacientes.

HIPÓTESIS

- La hormona del crecimiento aumenta la talla adulta en pacientes con déficit de hormona del crecimiento aislado
- No hay diferencias significativas al comparar la talla adulta de pacientes con talla baja idiopática y con déficit aislado de GH tratados con hormona del crecimiento.
- El tratamiento con hormona del crecimiento no está relacionado con un número significativo de efectos adversos

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con GH biosintética en pacientes diagnosticados de déficit idiopático aislado de hormona del crecimiento (DGH).

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la influencia sobre la talla del desarrollo puberal y demás características auxológicas de los pacientes durante el tratamiento con GH
- 2.- Comparar los resultados y tallas adultas de niños con déficit aislado de GH con un grupo de niños con talla baja idiopática en crecimiento espontáneo y tratados con GH
- 3.- Describir los posibles efectos adversos que pudieran ocasionarse con el tratamiento de hormona del crecimiento durante un seguimiento de 14 años.
- 4.- Describir que pacientes continúan manteniendo este déficit en edad adulta mediante reevaluación del déficit

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio longitudinal descriptivo ambispectivo, de una cohorte de niños de ambos sexos, entre 0-14 años, diagnosticados de déficit de GH mediante dos pruebas de

estímulo, y tratados con GH hasta el momento actual o la edad adulta, en una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital terciario, durante los últimos 14 años (2002-2016), excluyéndose aquellos con otra patología endocrinológica asociada o cuya causa sea conocida. Además, al suspender el tratamiento al alcanzar la talla adulta, se realizó reevaluación en todos los casos de déficit de GH aislado mediante IGF1 y prueba de estímulo de GH con insulina, previa firma de consentimiento informado.

Finalmente, se comparó esta cohorte con dos estudios realizados previamente en este mismo centro en varones de 0 a 14 años diagnosticados de talla baja idiopática, tratados y no tratados con GH, para establecer sus diferencias.(55,187)

Población

Se seleccionó en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de Málaga los pacientes prepúberes de ambos sexos, entre 0 y 14 años, que hubieran recibido o estaban recibiendo tratamiento con hormona del crecimiento biosintética por un déficit aislado de GH.

Criterios de inclusión:

-Pacientes diagnosticados de déficit idiopático aislado de GH en la infancia, según los criterios aceptados por el comité andaluz de crecimiento:

- Talla menor de -2 DE y V.C. inferior a -1 DE para la edad cronológica durante el último año o descenso de talla de más de $0,5$ DE en el último año, en niños mayores de 2 años.
- En ausencia de talla baja, V.C. inferior a -2 DE durante el último año o inferior a $-1,5$ DE durante los 2 últimos años.
- Maduración ósea retrasada en 1 año o más.
- Dos test de estímulo de secreción de GH negativos con distintos estímulos, siendo al menos uno de tipo farmacológico.
- RM hipotálamo-hipofisaria y cariotipo en niñas, para despistaje de patología asociada.

-Prepuberales en al menos un año

- Tratados con hormona biosintética.
- Aceptación voluntaria a la realización del estudio.

Criterios de exclusión:

- Niños de baja talla por otras causas (hipotiroidismo, hipocortisolismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndromes dismórficos, desórdenes esqueléticos, etc.)
- Pacientes con déficit hormonales asociados, alteraciones anatómicas importantes, tumor, cirugía o radiación hipotálamo-hipofisaria con repercusiones de más déficits hormonales, enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida, e IGF1 disminuido asociado a las anteriores o alteraciones genéticas
- Pacientes con respuesta en prueba de estímulo de GH superior a 7,4 ng/ml (corte aplicado en nuestra unidad para el diagnóstico de déficit de GH).

Diseño: Recogida de variables

Atendiendo a lo publicado hasta el momento y a las posibles variables de interés de acuerdo a la talla, se hizo una recogida de las determinaciones de cada individuo reflejadas en la tabla 7.

Queda definida como variable dependiente la talla adulta, y como independientes el resto de variables.

La mayoría de las variables son variables continuas, a excepción del sexo, hallazgos de la resonancia, y test de reevaluación de GH deficiente o no, que se trata de categorías nominales.

Por último destacar que se tuvieron en cuenta los posibles sesgos, aplicando las medidas necesarias para evitarlos, tales como empleo de desviaciones estándar, valores de corte diagnóstico ajustados por método de laboratorio, edad y sexo, optimización nutricional previa a tratamiento, y toma de variables de confusión: edad, género e IMC.

Procedimiento de estudio, pruebas y equipamiento

Se ha realizado un estudio longitudinal ambispectivo descriptivo tomando como muestra aquellos niños menores de 14 años con déficit de GH aislado, de ambos sexos, diagnosticados de déficit de GH aislado y tratados con GH hasta el momento

actual o la edad adulta, durante los últimos 14 años, en nuestra unidad de endocrinología pediátrica. Para ello contamos con los datos de la base de datos de nuestra unidad, así como de sus historias, junto al seguimiento diario de nuestros pacientes en consulta.

Dicho esto, se controló a los pacientes cada 6 meses desde el diagnóstico hasta la talla adulta en las consultas externas de endocrinología pediátrica del Hospital Materno infantil de Málaga, realizándose entrevista clínica, exploración física y mediciones en todas las consultas, con petición de pruebas complementarias según lo establecido en los criterios del comité asesor para la hormona del crecimiento del ministerio de sanidad y consumo de España, y según clínica, para así establecer la adherencia, efectos adversos, respuesta al tratamiento y evolución de talla de cada paciente.

Todas las medidas fueron realizadas por personal sanitario entrenado, expertos en endocrinología pediátrica. Para evitar errores de medida se determinaron las mediciones de forma repetida tres veces. Además, se usaron las condiciones de medida habituales, en ropa interior y descalzos.

Para el peso se usó una báscula manual de marca Seca, con una precisión de 0,1kg, y para la talla un tallímetro fijo de pared marca Holtain Stadiometer, con precisión de 0,1cm, que era calibrado diariamente con una barra indeformable de 65 cm.

Cabe decir que en aquellos pacientes que alcanzaron la talla puberal en 1-2 años no se recogieron tallas al tercer-cuarto año de tratamiento, respectivamente.

El índice de masa corporal se calculó por la siguiente fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$.

La talla diana y el pronóstico de talla fueron hallados mediante el software AUXOTEC, explicado más adelante.

La aplicación de pruebas de estímulo se realizó tras aprobación de los padres mediante consentimiento informado, tanto oral como escrito, en horario de mañana en el Hospital de día del Hospital Infantil de Málaga, por personal entrenado,

consistente en una médico especialista de laboratorio, una médico endocrinólogo pediatra y dos enfermeras de laboratorio.

Todos los pacientes fueron acompañados por los padres en todo momento y completaron las pruebas sin incidencias.

En cuanto al tipo de test para la medición de GH, se han utilizado en dos días diferentes, el test de ejercicio y el test de estímulo con clonidina para el diagnóstico, y test de estímulo con insulina para la reevaluación.

Para el test de estímulo con ejercicio, se hicieron determinaciones de GH, en condiciones basales y tras 20-40 minutos de ejercicio de moderada intensidad con una frecuencia cardiaca final mayor de 120 latidos por minuto.(11,81)

La prueba de estímulo con clonidina consistió en la administración de 0,15mg/m² de clonidina oral, para después realizar determinaciones de GH, en condiciones basales, a los 30, 60 y a los 90 minutos.(1)

Por último, en el test de estímulo con insulina se administraron 0,1 U/kg de insulina de acción rápida por vía iv, y se determinó la GH a los 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos.(1,9,12) Para que la prueba tuviera validez, los niveles de glucosa debieron descender al menos el 50% del valor inicial o menos de 40 mg/dl. La hipoglucemia sintomática se trató con 2ml/kg de suero glucosado al 10%. En ocasiones se puede precisar hidrocortisona, pero no fue necesario en nuestra muestra.(11,13)

Asimismo, los puntos de corte escogidos para GH fueron 7,4 ng/ml para el diagnóstico y 5,6 ng/ml en la reevaluación, basándonos en la bibliografía actual.(62,80,85,207)

Los resultados analíticos, tanto de la GH como de la IGF1, fueron procesados en el laboratorio del Hospital Infantil de Málaga por personal cualificado de laboratorio, empleando ensayos inmunométricos quimioluminiscentes, calibrados en masa y unidades frente al nuevo estándar IS 98/574, que utilizan una combinación de anticuerpo monoclonal y policlonal (IMMULITE 2000) de la plataforma Siemens, resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como

marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico.

La técnica se basa en la gran especificidad y afinidad de los anticuerpos por sus antígenos específicos y se usan los anticuerpos monoclonales (obtenidos en el laboratorio) o de sueros policlonales (obtenidos de animales), siendo más específicos los monoclonales.

Su gran sensibilidad y especificidad permite la cuantificación de compuestos presentes en líquidos orgánicos en concentración reducida, del orden de nanogramos/ml o de picogramos/ml, como es el caso de la hormona de crecimiento e IGF-1.

Uno de los principales problemas que presenta la determinación de la IGF-I, es que ésta circula unida a proteínas transportadoras de alta afinidad que interfieren en la unión con el anticuerpo. El método utilizado en nuestro laboratorio para separar la IGF-1 de sus proteínas transportadoras es la separación funcional descrita inicialmente por Blum, adaptada a la plataforma de inmunoensayo automatizada. Éste consiste en acidificar el medio para separar los IGFs de las IGFBPs y de la ALS, y a continuación, bloquear los lugares de unión de las IGFBPs con un exceso de IGF-2 con lo que todo la IGF-1 queda libre en la muestra y puede ser medida.(89,221)

Para el tratamiento se utilizó hormona del crecimiento biosintética a una dosis media de 0,028 mg/kg/día por vía subcutánea.

Durante todo el tiempo de seguimiento fueron recogidas las variables previamente estipuladas, expuestas anteriormente.

Todos los datos auxológicos fueron recogidos, simultáneamente a las mediciones, en soporte informático en el programa AUXOTEC[®], que realiza mediante los antecedentes gestacionales y familiares, peso, talla, edad ósea, y estadio puberal, los cálculos de desviación estándar, velocidad de crecimiento, pronóstico de talla según el método de Bayley Pinneau, y talla diana según la fórmula de Tanner ajustada por sexo; reflejando la evolución de la talla en las gráficas de crecimiento (tablas del estudio transversal español de 2008).

Por tanto, aquellos datos que lo permitían fueron ajustados de forma automática por el programa informático AUXOTEC[®] mediante desviación estándar según las tablas del estudio español transversal de crecimiento y la fórmula:

$$DE = \sqrt{\sum |x - \bar{x}|^2 / n}$$

El programa AUXOTEC[®] fue diseñado como complemento de los estudios españoles de crecimiento de 2008. Como ya se ha nombrado, registra y representa gráficamente los valores de perímetro craneal, peso, talla, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento, comparados con diversas tablas de referencia.

A continuación, los datos fueron transcritos por personal entrenado a una hoja de cálculo (Microsoft Office Excel 2010), para su posterior transformación en base de datos del programa SPSS de cálculo estadístico.

Finalmente, se hizo estudio comparativo de los resultados en varones con aquellos obtenidos y publicados previamente en el servicio, en varones con talla baja idiopática tratados y no tratados con GH.

Es de destacar que la participación en este estudio no supuso ningún riesgo adicional para los participantes, puesto que se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual en el servicio de endocrinología pediátrica del hospital materno-infantil de Málaga, basadas a su vez en las recomendaciones del comité andaluz de crecimiento.

En lo referente a los datos recogidos, se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 (BOE 298 de 14 de diciembre de 1999) de protección de datos de carácter personal.

En cuanto a la búsqueda bibliográfica para apoyo científico de nuestro estudio se realizó en PubMed y MEDLINE con los siguientes límites: artículos en todos los idiomas hasta 2016, en humanos, y se utilizaron las palabras clave en español e inglés: Growth hormone, deficiency, treatment, diagnosis, short stature, idiopathic, efficacy, safety, adverse effects, combinadas en una búsqueda avanzada. Asimismo, se realizó búsqueda manual de literatura gris así como artículos de revisión general sobre el tema.

Una vez seleccionados los artículos y publicaciones relacionados con el objeto de estudio, se determinaron y clasificaron las variables importantes a considerar para la aproximación al análisis de eficacia y seguridad de este tipo de tratamiento y los resultados obtenidos hasta el momento actual según la literatura, a fin de comparar con nuestros resultados.

Asimismo, realizamos una revisión cualitativa de los artículos seleccionados y posteriormente hicimos una síntesis descriptiva de los resultados obtenidos, identificando las variables de interés para dar solución a nuestros objetivos planteados.

Además, todas las publicaciones seleccionadas para nuestro estudio fueron recogidas y ordenadas por el gestor bibliográfico Mendeley.

Por último, todo fue reflejado en un escrito elaborado con Microsoft Word 2010.

Análisis estadístico

El análisis estadístico comprendió una primera parte descriptiva y una segunda inferencial bivariante y multivariante.

Se procedió a la elaboración de los resultados y al análisis estadístico mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 (Licencia educativa anual concurrente de la Universidad de Málaga), aplicando medidas de tendencia central y de dispersión, como las medias, cuartiles y desviaciones típicas; y medidas descriptivas como la proporción fraccional y porcentajes.

Asimismo, se realizó estudio comparativo para medir las diferencias intergrupales existentes.

Se aplicó el test de Shapiro-Wilk para comprobar si existía una distribución normal de la serie de datos, y el test de Levene para la determinación de homocedasticidad, considerándose normales y homogéneos para la varianza cuando no se establecieron diferencias significativas. (Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$).

Para la representación de datos también se empleó IBM SPSS Statistics versión 22 (Licencia educativa anual concurrente de la Universidad de Málaga).

Se utilizaron diagramas de cajas y bigotes y gráficas de dispersión para las comparativas entre las distintas variables; e histogramas para la representación de la evolución de talla.

Como ya se ha comentado, todas las variables con las que contamos son variables cuantitativas, a excepción del sexo (varón, hembra), y prueba de reevaluación con test de estímulo de GH (alterada o normal), que se tratan de variables cualitativas dicotómicas, y resonancia (alterada: hipoplasia, ectopia, hipoplasia+ectopia, malformaciones no pituitarias, silla turca vacía o normal) que es cualitativa polinómica.

Algunas variables se tratan de variables apareadas, dado que se trata de una misma medición en un mismo individuo a lo largo del tiempo, lo que nos posibilita relacionar las diferencias entre las edades de inicio de tratamiento e inicio de pubertad, entre las distintas mediciones de talla, peso e IMC, entre las distintas determinaciones de laboratorio e imagen, y entre los cálculos de pronóstico de talla a lo largo de la evolución. Asimismo el resto de variables son independientes.

La muestra mayor a 30 nos posibilitó usar por convenio pruebas paramétricas en la comparativa independientemente de las pruebas de normalidad y homocedasticidad, sin embargo, en algunas categorías donde la n no superaba esta cifra se usó pruebas paramétricas en las variables normales y no paramétricas en aquellas con ausencia de normalidad y homocedasticidad.

Para las muestras mayores de 30 en la comparación de dos variables cuantitativas relacionadas o no entre sí, se usó correlación de Pearson.

Para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas se empleó regresión logística.

Además, para la comparación de cualitativas con más de dos categorías, n menor de 30 y ausencia de normalidad, se empleó Kruskal-Wallis, y en caso de normalidad se empleó ANOVA. Por otra parte para muestras menores de 30 con distribución normal y categorías dicotómicas se usó T-student, y para las no normales U de Mann-Whitney. (tabla 8)

Finalmente se empleó regresión múltiple en todas las variables recogidas con diferencias estadísticamente significativas respecto a la talla adulta en las pruebas anteriores, y para aquellas que se esperara una relación dada la experiencia en la clínica.

Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$.

Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio ambispectivo, somos conscientes de que en determinados casos no aparecen todos los datos a estudiar anotados en la historia clínica, lo cual supone una importante pérdida de información. Asimismo, no todos los pacientes del ámbito retrospectivo pudieron ser localizados para reevaluación, y un único caso a pesar de ser localizado se negó a reevaluarse, pudiendo sesgar la muestra.

Asimismo, se trata de un estudio unicéntrico lo que puede reducir la validez externa del estudio.

También, el manejo de cada paciente ha podido realizarse por distinto personal sanitario, pudiendo ocasionar una diferencia interpersonal en el abordaje de cada caso.

Además, dada la evolución de las técnicas analíticas a lo largo de los 14 años de estudio, pueden existir diferencias en la metodología de detección de la hormona en el laboratorio, modificando su precisión.

Por último, en la comparativa con el grupo de niños con talla baja idiopática existe un sesgo de selección puesto que en el grupo comparativo no existen pacientes de sexo femenino, por lo que para subsanar este problema sólo han sido contrastados con aquellos niños de sexo masculino con déficit aislado de GH de nuestra muestra.

PLAN DE TRABAJO

1. Revisión de la literatura y planificación detallada de cada paso del itinerario investigador, usando base de datos.
2. Diseño del estudio
3. Selección de las muestras previstas siguiendo criterios de inclusión y exclusión

4. Recogida de datos mediante la revisión de historias clínicas y base de datos de pacientes tratados con GH con DGH del servicio de endocrinología
5. Seguimiento prospectivo y recogida de datos de niños que aún no han llegado a talla adulta, hasta alcanzar este aspecto
6. Análisis de los datos con software estadístico, y formulación de resultados y conclusiones experimentales.
7. Comparación con grupo control de niños con talla idiopática tratados y no tratados con GH
8. Redacción del informe de investigación doctoral.
9. Publicación de conclusiones

RESULTADOS

Se estudiaron 96 pacientes de ambos sexos con déficit aislado de GH. De la totalidad de los niños estudiados, 81 alcanzaron la talla adulta (84,38%). Los resultados de la estadística descriptiva de la muestra se encuentran expuestos en la tabla 9 y 10.

En la resonancia magnética no se observó patología tumoral en ningún caso, y ningún paciente presentó efectos secundarios con el tratamiento durante los 14 años de seguimiento.

La dosis media de GH empleada fue 0,028 mg/kg/día (0,2mg/kg/semana), alcanzándose al año un incremento medio de talla de 0,49DE y una mejoría en pronóstico de talla de 0,6DE. La mejoría de talla progresiva fue de 0,32 DE en el segundo año, 0,27DE en el tercer año y 0,12 DE en el cuarto año.(Fig. 8). Hubo una ganancia de talla total de 1,15DE (0,79 DE desde inicio del tratamiento hasta la pubertad y de 0,43 DE desde el inicio de la pubertad hasta la talla adulta en los niños y 0,24 DE en las niñas).(Fig. 9)

Asimismo, si dividimos la ganancia total de talla desde el inicio del tratamiento hasta la edad adulta por sexo, hallamos una ganancia total de talla de +1,16DE en varones y +0,95DE en mujeres.

Esto supone una ganancia de talla final de +0,1DE sobre el pronóstico de talla inicial, y +0,28DE sobre la talla diana.

Durante el tratamiento el cociente edad ósea/edad cronológica disminuyó 0,09.

Reevaluación

Se reevaluaron con prueba de estímulo con insulina 66 pacientes en edad adulta (68,75%), manteniendo el déficit 26 pacientes (38,8%).

Se realizó la IGF1 en la reevaluación de talla adulta en 81 pacientes (84,38%), con una media de 0,023 DE, y una IGF1 deficitaria en el 11,11% de los pacientes, todos ellos con GH en reevaluación también deficitaria.

Cabe decir que hubo 14/96 casos que no han alcanzado talla adulta, lo que supone el 14,5%, y se rechazó la reevaluación en un caso (1%).

Estadística inferencial

En cuanto a la estadística inferencial, se verificó mediante test de Shapiro-Wilk la distribución de las distintas variables respecto a la distribución normal (Tabla 11). Además, la homocedasticidad de la muestra queda reflejada mediante los resultados del test de Levene en la tabla 12

Por otra parte, a través de las distintas pruebas estadísticas para la comparación de variables, encontramos las diferencias estadísticamente significativas reflejadas en las tablas 13-18.

Por tanto, se establece una relación entre el sexo y la talla diana, el cociente edad ósea/edad cronológica inicial, el pronóstico de talla adulta inicial, el valor de IGF1 y su DE al inicio y al año, la edad de inicio puberal, la ganancia puberal total y la talla adulta. (Tabla 13). Así como entre la dosis empleada y el IMC inicial y al año. (Tabla 17)

Además, los valores de prueba de estímulo con GH en la reevaluación se relacionan con los valores de IGF1 en la reevaluación (tabla 14). Y aunque no se haya encontrado significación; en las tabla 10 se observa que aquellos deficientes en la

reevaluación presentan una edad de inicio de tratamiento y un IGF1, peso y talla inicial menor, y una mejor respuesta al final del tratamiento.

También, se estudiaron las diferencias entre la muestra con resonancia normal y resonancia alterada, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de inicio de tratamiento, la talla diana, la EO/EC al inicio y al año del tratamiento, las tallas al segundo y cuarto año de tratamiento, la talla puberal y la talla adulta. Hecho que se ve reflejado en la tabla 15, donde se observa una edad de inicio menor y una mejor respuesta del tratamiento (+1,06DE) en aquellos pacientes con alteraciones en la resonancia. Finalmente, aquellos pacientes con alteraciones hipofisarias como silla turca vacía o hipoplasia+ectopia, fueron aquellos con valores más bajos en la reevaluación.(tabla 10b)

Por otra parte, de acuerdo al análisis bivariante y multivariante de las variables, la talla adulta se ve influenciada por el sexo, la talla al cuarto año de tratamiento, la edad de inicio de la pubertad, la ganancia puberal total, y el valor de GH en la reevaluación. (Tabla 16 y fig. 10)

Dicho esto, existe una correlación entre las variables mostradas en la tabla 18. Asimismo, destacar que la talla adulta se correlaciona positivamente con la talla diana, el pronóstico de talla adulta inicial y al año de tratamiento, la talla desde el primer al cuarto año de tratamiento, la talla puberal y la ganancia puberal total. Mientras que se correlaciona negativamente con la IGF1 inicial y la EO/EC inicial y al año de tratamiento.

DISCUSIÓN

Aunque la hormona del crecimiento ha sido usada para tratar la estatura baja del déficit de GH y otras condiciones durante más de 40 años, los criterios para definir unos objetivos de respuesta satisfactorios nunca han sido descubiertos.(134)

Por ello, hemos realizado un estudio a largo plazo de una población española de niños menores de 14 diagnosticados de déficit de GH aislado hasta talla adulta, teniendo en cuenta todas las variables de posible influencia en la eficacia del

tratamiento sustitutivo, así como de permanencia del déficit tras finalizar el crecimiento y los posibles efectos adversos del mismo. De esta forma la consecuencia principal del estudio ha sido apoyar la seguridad del tratamiento a través de nuestra experiencia, definir la eficacia del tratamiento hasta talla adulta en las distintas etapas etarias según sexo de una población grande de España, e identificar nuevas variables no relacionadas hasta el momento con la consecución de la talla adulta adecuada con el tratamiento de GH, tales como, el pronóstico de talla inicial, la talla diana, las distintas tallas entre sí hasta la talla puberal y adulta, la ganancia puberal total, el pico de GH y la IGF1 inicial. Asimismo, dada la variabilidad de las pruebas diagnósticas, estas variables podrían suponer nuevos factores a tener en cuenta a la hora de definir el diagnóstico de esta entidad.

Por otro lado, además del tamaño de la muestra, uno de los puntos de interés de nuestro trabajo es que la mayoría de los menores de 14 años prepúberes diagnosticados de déficit aislado de GH reclutados han alcanzado ya la talla adulta (84,38%), tratándose de un porcentaje significativo descrito por primera vez en una publicación nacional de este ámbito.

Asimismo se trata de un estudio de larga evolución, lo que le da mayor relevancia científica a nuestra tesis a la hora de definir la posible evolución de talla en este tipo de muestra. Además, al tratarse de un estudio unicéntrico existe una menor diferencia interpersonal en el abordaje de cada caso.

Por tanto, la solidez de nuestro estudio queda avalada por una n elevada con un alto porcentaje de pacientes en talla adulta, un seguimiento a largo plazo, una metodología cuidada y la significación estadística confirmada con diversas pruebas estadísticas.

Por otro lado, las principales limitaciones del estudio son la pérdida de información en los datos obtenidos retrospectivamente, y el hecho de que aunque la mayoría ha alcanzado la talla adulta, no es el 100% de la muestra. Además, siempre hay que contar con los posibles errores interobservador y posibles errores de medición.

Finalmente, también hay que tener en cuenta en la comparativa con talla baja idiopática, el pequeño número de pacientes con talla baja idiopática y la ausencia de sexo femenino en la muestra.

En cuanto a los resultados, en nuestro estudio se establece una relación entre la dosis de GH y el incremento de IMC, así como entre la IGF en la reevaluación y la GH en el test de reevaluación, lo que podría asignarle un papel concomitante a esta prueba en la reevaluación del déficit de GH, ya que siempre que la IGF1 fue deficitaria en la reevaluación, lo era también el test de estímulo de GH; sin embargo, no todos los casos con valores de déficit en la prueba de estímulo de GH presentaban IGF1 deficiente en la reevaluación, hecho no claramente descrito hasta el momento actual en la literatura. (11,12,80,83,90,91) Sin embargo, Cohen et al. si que refieren la posibilidad de decidir la dosificación de GH de acuerdo a los niveles de IGF1 tanto en talla baja idiopática como en el déficit de GH, hecho que apoyaría la validez de la IGF1 observada en nuestro estudio, aunque harían falta más estudios al respecto.(222) A esto se puede añadir que Ebdrup et al. también sugieren la medición de la fracción GH-22-kDa para solventar la variabilidad interlaboratorio de la molécula de GH.(82)

Además, los avances de la biología molecular han posibilitado el diagnóstico preciso de algunos de los defectos que llevan a trastornos en el sistema de la GH, lo que podría darle un papel importante a la genética en el diagnóstico de esta entidad.(3–5,11,38,96–98)

Llegados a este punto cabe decir que en nuestro estudio hay más pacientes con IGF1 en talla adulta que reevaluaciones, puesto que todos los pacientes de carácter retrospectivo contaban con IGF1 previa alta, pero no fue posible su localización en todos los casos para poder ampliar la reevaluación con test de estímulo de GH.

En cuanto al peso, en el estudio KIGS declaran que el tratamiento con GH aumenta el peso de los pacientes tratados, sobre todo en aquellos de diagnóstico más precoz, hecho que apoya nuestra relación con el aumento de IMC registrado.(223)

Por otro lado es interesante el dato de que aquellos pacientes con resonancia magnética alterada presentaron un déficit mayor y una mejor respuesta al

tratamiento, con resultados estadísticamente significativos en la comparación entre aquellos con resonancia normal y alterada, en cuanto a la edad de inicio de tratamiento, talla diana, edad ósea/edad cronológica, talla puberal y adulta, factores no estudiados en los estudios publicados hasta el momento, aunque si comentan la permanencia del déficit y un déficit más severo en aquellos con imagen alterada. (11,80,83,87,200)

A esto hay que añadir que nuestra incidencia de hallazgos anatómicos en resonancia es menor a la reflejada en el estudio KIGS (11,5% frente a 26,8%), aunque si compartimos que uno de los hallazgos más frecuentes es la hipoplasia hipofisaria.(87)

Attanasio et al. y Castro Feijóo et al. presentan estudios de niños tratados con GH de distinta etiología, reflejando el grupo de deficitarios de GH datos tan interesantes como que aquellos con déficit más severo tenían más riesgo de tener alteración morfológica, lo que apoya nuestra apreciación de que aquellos con resonancia alterada presentaron una mayor severidad.(3,169,192) Además añaden que los pacientes con déficit de GH presentan, al igual que en nuestra muestra, un predominio masculino, y que aquellos con resonancia alterada son diagnosticados a una edad más joven y presentan una mejor respuesta al tratamiento (los segundos más respondedores), apreciaciones también contempladas en nuestro estudio. Al mismo tiempo, también aprecian al igual que nosotros un aumento de IGF1 con el tratamiento, y en la reevaluación comentan cierta concordancia entre los test de estímulo, IGF1 y el diagnóstico, refiriendo un origen genético en aquellos con IGF1 más baja en la reevaluación. Ante esto destacar nuestro hallazgo en nuestro estudio de la relación en los resultados de IGF1 y GH en la reevaluación, que apoyaría la concordancia sugerida por este grupo. En su caso, ellos también añaden a esta cuestión que aquellos casos sin correlación analítica les supone un dilema para decidir si precisan tratamiento. Por último, destacar que ellos encuentran en la reevaluación una permanencia del déficit del 71,9% y 44,4%, respectivamente, frente a nuestro 38,8%.(105,192)

El estudio más dispar los resultados en la reevaluación es el de Martins et al. que defiende una permanencia del déficit en sólo el 7,7% de su muestra, pudiendo esto ser secundario a la escasa n de su muestra (n=13), y al hecho de que establece el

déficit en la reevaluación con dos pruebas de estímulo (insulina y clonidina), frente a nosotros y el resto de estudios que en la reevaluación sólo empleamos un test.(203)

En cuanto a la evolución de talla, en el mismo centro donde se realiza nuestro estudio, López-Siguero et al. estudian mediante estadística descriptiva (medias, desviación estándar e intervalo de confianza de las diferencias), comparación de medias (t de student apareado), y análisis multivariante de la variable dependiente (talla adulta), la evolución espontánea de 42 niños varones con talla baja idiopática hasta la talla adulta, estableciendo una edad inicial de 10,8 años, y una mejoría de 0,37DE de la talla inicial, sin llegar a alcanzar la talla diana (diferencia 0,59DE). Finalmente establecen, que la edad y talla inicial, y el pronóstico de talla fueron los principales predictores de talla adulta en estos niños, mientras que en nuestro estudio los principales predictores fueron la talla al cuarto año de tratamiento, la edad de inicio de pubertad, la ganancia puberal total y el sexo, por lo que ambos grupos no presentan ninguna variable común en cuanto a predicción de talla adulta.(55) Asimismo, la mejoría de talla es bastante inferior a la presentada en nuestra muestra con déficit de GH tratado.

Por otro lado, en este centro también se ha estudiado mediante estadística descriptiva y el modelo de regresión escalonada, la evolución de la talla hasta la talla adulta en 30 niños varones con talla baja idiopática tratados con GH recombinante a una dosis de 0,5-0,7 UI/kg/semana, siendo la ganancia total con el tratamiento 4,5cm (+0,8DE), concluyendo que la GH incrementa de forma significativa la talla de los niños con talla baja idiopática. Asimismo, afirman que la talla diana y el pronóstico de talla son variables independientes y la talla adulta una variable dependiente, con un coeficiente de regresión de 0,38, estableciendo una diferencia entre talla adulta y talla diana de 0,59DE y entre talla adulta y pronóstico de talla de 0,78DE.(187)

De esta forma, comparando los resultados de ambos estudios de los varones de nuestra tesis, nuestro estudio presenta unos valores de ganancia de talla total superiores a aquellos con evolución espontánea con una diferencia de +0,79DE (p 0,65). Sin embargo, los niños con talla baja idiopática tratados con GH muestran una ganancia de talla total similar a nuestra muestra, con una diferencia de +0,31DE

(p0,46). Cabe destacar que estos resultados no son estadísticamente significativos, probablemente porque no hay diferencias entre las muestras.

La ganancia de talla tanto final como prepuberal y puberal, y la ganancia de pronóstico de talla, junto al dato orientativo de que los niños con talla baja idiopática no tratados presentan una ganancia menor, apoyan nuestra hipótesis de que la GH biosintética incrementa la talla adulta.

Además, los niños con talla baja idiopática tratados presentan una respuesta similar a los niños con déficit de GH tratados, aunque los resultados no sean estadísticamente significativos, probablemente por no existir diferencias, hecho que puede ser apoyado por la afirmación de Fernández-Cancio et al. en la que defienden que la respuesta es similar independiente de la etiología de la talla baja(125); y por los resultados del estudio NCGS, en el que comparan 1186 niños con talla baja idiopática y 1899 niños con déficit de GH, ambos tratados, apreciándose un comportamiento similar ante la terapia en ambos grupos, al igual que ocurre al comparar nuestras muestras.(133) Si bien, esto puede ser debido a la efectividad de la hormona biosintética, también debe de tenerse en cuenta la posibilidad de que las pruebas diagnósticas de déficit de GH, como ya se ha comentado, son relativamente fiables,(1,23,28,78) pudiéndose estar tratando un número no despreciable de pacientes con talla baja idiopática con un diagnóstico erróneo de déficit de GH, lo que equipararía los resultados.

Acerca de otros estudios publicados hasta el momento sobre niños con déficit aislado de GH tratados con hormona biosintética, salvo Ranke et al. que presenta un ensayo clínico controlado,(172) todos se tratan de estudios descriptivos u observacionales no controlados de entre 20 y 2852 niños de ambos sexos, seguidos durante 1 a 9 años, lo que supone un tiempo de seguimiento menor presentado al nuestro, a lo que se suma que sólo el 40% de los estudios presentaron un número de pacientes mayor al nuestro, y en algunas ocasiones por muy pocos pacientes. (60,61,88,105,128,203,224–226) En cualquier caso, cabe decir que la mayoría de estudios que superaban en número nuestra muestra estaban patrocinados por empresas farmacéuticas,(111,227) hecho que no ocurre en nuestro caso, ya que no contamos con ninguna colaboración ni conflicto de interés.

Asimismo, al igual que nosotros en todos los estudios presentan niños prepuberales con predominio masculino, (60,61,88,105,128,172,203,224–226,228–230) aunque la edad de diagnóstico fue 2 años menor en el estudio de Smuel et al. con respecto al nuestro.(129) En cuanto a la dosis media la mayor diferencia fue con Carel et al. que presenta una dosis media de tratamiento de 0,42 UI/kg/semana (88) frente a nuestros 0,6 UI/kg/semana, mientras que el resto de estudios presentan dosis similares. (60,61,105,128,172,174,203,224–226,228–230)

Además, en los distintos estudios existe una heterogeneidad de ideas en cuanto al inicio de la pubertad,(43,61,129,180,218,231) afirmando en algunos estudios que existe un retraso frente a otros que no encuentran diferencia, como es en nuestro caso. Sin embargo, en este aspecto Smuel et al. aportan un dato interesante sobre el volumen testicular y tamaño del pene final, que lo consideran menor a la media poblacional, de acuerdo a una correlación negativa entre la edad de inicio del tratamiento y el volumen testicular final, y positiva entre el tiempo de tratamiento y el volumen testicular final.(129) (Tabla 5).

Acerca de la ganancia en la pubertad Gilbert et al. establecen una ganancia de +0,8DE, frente a nuestros resultados de +0,43DE, pudiendo deberse a la edad ósea y el inicio de la pubertad no muy retrasados de nuestra muestra, posibles resistencias al tratamiento, o falta de cumplimiento, sin poder confirmarlo.(128) Sin embargo, Ranke et al. si que reflejan una ganancia puberal total igual a la nuestra (16cm en niñas y 25,3cm en niños), aunque con unas tallas finales superiores en +0,8DE en niños y +0,4DE en niñas.(124)

En total las publicaciones establecen una ganancia de talla entre +0,4DE y +1,5DE (+13% según Gilbert et al.(128)), que es acorde a nuestra ganancia de +1,15DE, justificándose esta disparidad de resultados entre estudios por la fuerte correlación con la talla al inicio de la pubertad, que es distinta entre poblaciones. (68,88,126,128,129,174,185,220,232,226) Además Carel et al. refiere una ganancia de +1,2cm y +0,2DE al año de tratamiento(88), frente a nuestros datos de ganancia algo superiores (+0,49DE).

También Kirk et al. comentan que existe una mejora de talla respecto a la talla diana de entre +0,2 y +0,8 DE,(60) y Blethen et al. refieren una mejora respecto al pronóstico de talla de +0,7DE, consecuente con nuestra mejoría de +0,28DE respecto a la talla diana,(220) pero con una diferencia marcada respecto a nuestra mejoría conforme el pronóstico de talla de tan solo +0,1DE, probablemente en relación con la edad ósea escasamente retrasada de nuestra muestra (EO/EC 0,7).

Sin embargo, las publicaciones actuales refieren una talla adulta en torno a -0,9 DE y -1,5DE frente a nuestra talla adulta de -1,65DE, hecho que puede estar justificado por la idiosincrasia de cada país y raza. (68,88,126,128,129,174,185,220,232,226) De hecho, el estudio KIGS japonés establece unas tallas adultas de -1,75DE en niños y -2,2 DE en niñas a pesar de una ganancia de +2,13DE y +1,66DE respectivamente, lo que supone una ganancia mayor que en estudios europeos o americanos, apoyando de esta forma las diferencias de talla interracial.(230)

Aún así, cabe destacar, que ésta mejoría de talla adulta respecto a la talla diana supone en nuestra cohorte una talla adulta similar a la genética y dentro de los rangos normales de nuestra población nacional, al igual que lo reflejado por el estudio KIGS.(111,185,229)

Por otro lado, las publicaciones actuales establecen una correlación positiva entre la edad de inicio de tratamiento y la pubertad; y entre la talla inicial, el crecimiento al año, la edad, sexo, tiempo de tratamiento, edad ósea y talla adulta, de las cuales sólo son confirmadas en nuestro estudio la relación entre la edad de inicio de tratamiento y de inicio de la pubertad; y entre el sexo, la talla inicial y al año y la talla adulta. (60,68,88,128,129,174,185,220,232,230) A esto, nuestro trabajo añade una relación entre la talla adulta, el pronóstico de talla inicial y las distintas tallas entre sí, incluidas desde el inicio hasta la talla puberal y adulta; lo que establece la relación de estas variables con la misma, la cual hasta el momento no se había establecido de forma clara.

Maghnie et al., además, relacionan la talla adulta con la ganancia puberal total (200,233), hecho no nombrado por otros autores hasta el momento, pero si corroborado en nuestro estudio. También comentan que la coadministración de análogos de liberación de gonadotropina, y la dosis de tratamiento no afecta a la talla

adulta, al contrario que en los estudios con talla baja idiopática que afirman que la respuesta es dosis dependiente.(181,182,187,188) Sin embargo, el estudio KIGS si refiere influencia del número de pinchazos del tratamiento, de la dosis de GH, de la velocidad de crecimiento durante el año previo, del peso actual y al nacimiento, y de la severidad del déficit sobre la talla adulta(111,165,185); la cual no ha sido observada en nuestro estudio ni en estudios previos, por lo que serían necesarios más estudios al respecto.

Por último, mientras que la mayoría afirman que la talla diana no influencia la talla final, el estudio IOS y el estudio KIGS la presentan correlacionada positivamente con la misma, al igual que sucede en nuestro estudio. (60,68,88,111,119,123,128,129,174,185,220,232,233)

En cuanto a las diferencias significativas en la talla adulta según sexo cabe decir que aunque en las publicaciones y en nuestra muestra se ha establecido una relación; (61,165) en el estudio KIGS se enuncia que a pesar de la variabilidad interindividual del crecimiento con tratamiento entre ambos sexos en edad prepúber, las diferencias entre sexos en cuanto a ganancia de talla y velocidad de crecimiento no son observables en los tres primeros años de tratamiento.(234)

A esto el estudio KIGS añade una relación entre la ganancia puberal total y: el sexo, la dosis de GH, la edad al inicio y al final de la pubertad, el cociente edad ósea/edad cronológica al inicio de la pubertad, y la diferencia entre la talla puberal y la talla diana, siendo acorde con nuestros resultados la relación entre sexo y ganancia puberal total.(61,124,231)

Asimismo, en los estudios publicados hasta el momento establecen de forma acorde con nuestros resultados, una correlación negativa entre la edad de inicio de la pubertad, duración de la pubertad y ganancia de talla puberal, aunque no hay acuerdo acerca de su relación con la talla adulta; y entre el inicio de tratamiento y la talla adulta, no observada en nuestro caso. (60,68,88,111,119,123,126,128,129,174,185,220,232,233)

Además, el estudio KIGS establece una relación negativa respecto a la diferencia de talla inicial, talla diana, y el pico de GH respecto a la edad de inicio y la talla final,

defendiendo que aquellos niños con inicio más precoz presentan una mejor respuesta al tratamiento, hecho compatible con nuestros resultados en niños con alteraciones en resonancia, que son coincidentes con aquellos de inicio precoz. Además su correlación con el pico de GH también coincide con nuestros resultados acerca de los niveles de GH iniciales y en la reevaluación, a pesar de no haberse establecido relación estadística en nuestro caso.(235,224) Adicionalmente, en nuestro estudio también se establece una correlación negativa entre la edad de inicio de tratamiento y la talla puberal; entre la dosis y la talla puberal; y entre IGF1 inicial y el pronóstico de talla adulta al año, la talla puberal y la adulta, no nombradas hasta el momento. A esto se añade que en nuestro caso la EO/EC respecto a la talla adulta presenta significación como correlación negativa, no positiva, lo que parece lógico puesto que cuanto más retrasada sea la EO/EC, mayor será el tiempo de crecimiento, lo que en los estudios publicados se relaciona positivamente con la talla adulta, o no lo relaciona como ocurre en el estudio KIGS. (58,67,101,112,113,118,156,166,209)

Carrascosa et al. presentan varios trabajos con niños tratados con GH de diversa etiología, con una respuesta heterogénea. Lo interesante de este trabajo es que clasificaron los niños según su crecimiento en buenos respondedores (ganancia de talla superior a 2DE), respondedores intermedios (ganancia entre 1 y 2DE) y malos respondedores (ganancia inferior a 1DE).(125) Las diferencias en la ganancia de talla entre los tres grupos fueron ya objetivables al finalizar el primer año de tratamiento, y se incrementaron progresivamente al finalizar el segundo año, al inicio del brote de crecimiento puberal y a la finalización del tratamiento con GH, manteniéndose posteriormente hasta la edad adulta. En el grupo de malos respondedores identificaron dos subgrupos: uno en el que la mala respuesta se objetivó ya desde la finalización del primer año de tratamiento, y otro en el que tras haber respondido de forma similar al grupo de respondedores intermedios durante el desarrollo prepuberal, perdieron talla durante el desarrollo puberal, pérdida posiblemente ligada a un cumplimiento deficiente del tratamiento durante el desarrollo puberal. De estos no respondedores el 14% formaba parte de aquellos clasificados como deficitarios de GH, y el 61% y 25% eran respondedores intermedios y buenos respondedores, respectivamente. Estos datos indican que los estímulos secretores de GH no fueron capaces de identificar diferencias auxológicas antes del inicio del tratamiento con

GH, y contribuyen a cuestionar su utilidad clínica para clasificar estos pacientes y tomar decisiones terapéuticas. Además incluyen el concepto de que los pacientes deficitarios de GH también presentan mala respuesta al tratamiento con GH a corto y largo término, pudiendo por tanto combinarse grados de resistencia a GH.(39) Estas conclusiones son interesantes puesto que en nuestra muestra se observa una mayor respuesta durante el primer año de tratamiento, al igual que en su estudio, con un descenso progresivo de la eficacia que podría ser consecuente a la resistencia referida por ellos, así como por disminución del cumplimiento, como ellos proponen.

Por otra parte, Sotos et al. aportan que sus pacientes no presentaron efectos adversos con el tratamiento, lo que apoya nuestros resultados con GH y nuestra hipótesis.(237) Asimismo, estos resultados son compatibles con aquellos obtenidos en el estudio SAGhE y en el estudio IOS, con muestras y seguimientos mayores, en los que refieren una baja incidencia de efectos adversos en estos pacientes.(143,145)

En cuanto a los estudios publicados actualmente sobre la evolución espontánea de talla baja idiopática y con tratamiento, destaca el del grupo europeo de 229 pacientes, 145 niños y 84 niñas, en el que refieren que de forma espontánea este tipo de pacientes presentan a los 2 años 1,7 DE por debajo de la media de edad, pierden 1 DE durante la infancia, tienen un inicio de la pubertad retrasado, y tiene lugar una aceleración de la velocidad de crecimiento en la pubertad, alcanzando una talla -1,5 DE por debajo de la población de referencia.(13,238,239) Asimismo, es interesante que proponen una clasificación de acuerdo a pacientes con talla baja idiopática y talla baja familiar con pubertad normal o retrasada, y talla baja idiopática no familiar con pubertad normal o retrasada. Acorde a esto, establecen un tratamiento en todos los subgrupos, alcanzando una talla adulta peor tras tratamiento en aquellos con talla baja familiar pero si un clarísimo beneficio en aquellos sin tallas bajas familiares con pubertad retrasada, lo que sugiere un déficit transitorio de GH, pudiendo ser subsidiarios de tratamiento durante un tiempo limitado.(13,238,239)

De esta forma, Sotos et al. comparan el tratamiento de GH en 123 niños con talla baja idiopática, clasificados en talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, y aquellos con desarrollo y talla familiar normal, con 305 controles no tratados, apoyando los resultados del grupo europeo, con normalización

del crecimiento y talla adulta en todos los niños con talla baja idiopática tratados frente a los no tratados, además de un crecimiento mayor en aquellos sin talla baja familiar, al igual que ocurre en el grupo europeo.(237–239) Aunque los resultados son similares a nuestro grupo comparativo, aportan un número mayor de pacientes, de ambos sexos, lo que les da más consistencia a sus resultados. Al mismo tiempo aportan el dato de crecimiento según la clasificación, lo que es un dato nuevo a nuestro estudio comparativo, e interesante.

Además de ésta, otras publicaciones en la línea de tratamiento de la talla baja idiopática defienden una ganancia de talla dosis-dependiente de entre 4 y 8 cm, con una media de ganancia de 5cm en varones y 6cm en mujeres, lo que supone un incremento de velocidad de crecimiento de 4 cm/año respecto a la velocidad previa al tratamiento, y de talla de +2,7 DE al inicio del tratamiento y +1,4DE en la talla adulta; lo que es igual a que el 50,9% de los varones y el 60,8% de las mujeres alcancen el pronóstico de talla o que lo superen con el tratamiento.(1,23,182,228)

Asimismo, existen múltiples revisiones sistemáticas de los estudios controlados y no controlados de los últimos 30 años sobre niños con talla baja idiopática tratados y no tratados que apoyan un crecimiento de entre 4-6cm con el tratamiento, con una diferencia de 1,2cm en la talla adulta según la dosis; determinando una diferencia de ganancia media de talla de +0,78DE en los estudios aleatorizados y +0,45DE (3cm) en los no aleatorizados de los tratados respecto a los no tratados.(228,240,241) Finalmente, sugieren que son necesarios más estudios para determinar duración y dosis del tratamiento con GH en estos niños.(181,240)

Este dato de dosis dependencia es interesante, puesto que no se establece esta relación de forma estadísticamente significativa en los casos de déficit de GH aislado, tanto en nuestra muestra como en los estudios publicados hasta el momento. (60,68,88,128,129,174,185,220,232) Hecho que puede ser explicado por la insensibilidad parcial a GH e IGF1 registrada en los niños con talla baja idiopática.(222)

Finalmente cabe destacar que en el ámbito de la talla baja idiopática tratada, a excepción de la publicación de Wit et al.(182) y el estudio NCGS que se tratan de estudios de casos controles,(228) y la revisión de Finkelstein de 10 ensayos

controlados,(181) la mayoría son estudios no aleatorizados durante 2-10 años de seguimiento, con muestras de pacientes entre 80 y 655 niños, y una dosis de GH media de 0,3 mg/kg/semana, lo que suponen muestras mayores, más heterogéneas (ambos sexos), y con resultados más consistentes que la muestras usadas por nosotros para comparar nuestro estudio, aunque con resultados similares.(117,181,182,228,237,241)

Dicho esto, es interesante la implicación práctica y teórica de nuestro estudio en cuanto a la utilidad de la hormona del crecimiento tanto en el déficit aislado de GH como en talla baja idiopática, ya que ambos sugieren presentar resultados similares con alcance de la talla diana, o incluso su superación.

Asimismo, al relacionar las distintas variables con la respuesta, nuestra aportación permite vislumbrar posibles datos pronósticos para la eficacia del tratamiento, como puede ser alteración en la resonancia, edad ósea/edad cronológica e IGF1 inicial menor, talla diana, pronóstico de talla adulta y ganancia de talla puberal mayor, edad de inicio puberal tardía, y sexo. Por lo tanto sería interesante considerar estas variables de rutina para determinar la idoneidad del paciente para la prescripción del tratamiento y el diagnóstico adecuado del déficit de GH.

Del mismo modo, es destacable la ausencia de efectos secundarios en las muestras expuestas, lo que apoya la seguridad del tratamiento, aunque es necesario un seguimiento a largo plazo de los niños tratados para vigilar los posibles efectos secundarios tardíos que aún no conocemos.

Por ende, dicho esto, en cuanto a nuestra hipótesis podemos afirmar que de acuerdo a nuestra cohorte y al planteamiento de nuestro estudio, el tratamiento con GH biosintética recombinante es seguro puesto que no presenta efectos adversos en nuestro estudio, y eficaz porque existe ganancia de talla y equipara la talla adulta a la talla diana en ambos sexos, tanto en el caso de déficit aislado de GH tratado como en talla baja idiopática tratada.

Finalmente, en cuanto a líneas futuras, cabe decir que los métodos diagnósticos y de reevaluación del déficit de GH actuales no parecen los más idóneos, por lo que se

debería de ampliar la investigación al respecto para identificar métodos con una mayor sensibilidad y especificidad, que puedan definir mejor los diagnósticos y así establecer de forma más apropiada las indicaciones terapéuticas.

Además, a pesar de la gran controversia en cuanto al tratamiento de las formas idiopáticas y de aquellas variantes familiares consideradas normales, dada la buena, aunque heterogénea, respuesta registrada hasta el momento sería interesante ampliar la experiencia con talla baja idiopática y otras indicaciones de la GH para así considerarlas como posibles indicaciones de tratamiento.

CONCLUSIONES:

- La talla adulta en nuestra población tras el tratamiento con GH se equipara a la talla diana y al pronóstico de talla adulta.
- El incremento de talla total fue de +1,15 DE, dividiéndose la ganancia entre +0,79 DE antes de la pubertad en ambos sexos, y +0,43DE en varones y +0,24DE en mujeres durante la pubertad, suponiendo una ganancia puberal total de 24,84 cm en varones y 16,57 cm en mujeres.
- La resonancia magnética no mostró alteraciones en la mayoría de los casos, estableciéndose diferencias significativas en la severidad y evolución del déficit de GH entre aquellos pacientes con resonancia alterada y aquellos con resonancia normal.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo para el valor de IGF1 al año de tratamiento, la edad puberal, la ganancia puberal de talla, el pronóstico de talla adulta, y sobre la talla adulta.
- La talla adulta está influida positivamente por la edad puberal, la talla diana, el pronóstico de talla adulta inicial, la ganancia puberal total, y las tallas al año, dos años, tres años, cuatro años y talla puberal; sin embargo, la EO/EC y la IGF1 inicial mantienen una correlación negativa sobre la talla adulta.
- La dosis de GH se relaciona con el IMC pero no con la talla adulta, no observándose por tanto una dosis dependencia
- La talla adulta del grupo con déficit aislado de GH tratado no se diferencia de la talla adulta del grupo de talla baja idiopática tratada
- No se han observado efectos adversos con el tratamiento a las dosis utilizadas
- El 39,4% de la muestra presentó permanencia del déficit, relacionándose en el 11,1% con IGF1 también deficiente en la reevaluación.
- Aquellos deficientes en la reevaluación presentaron en nuestra muestra una edad de inicio de tratamiento, una IGF1, peso y talla inicial menores, con una mejor respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONS:

- In our population, final height after treatment is similar to target height and predicted final height.
- Total increase in height was +1.15 SD. (+0.79 SD before puberty in both sexes and during puberty +0,43SD in males and + 0,24SD in females, with a total growth during puberty of 24.84 cm in boys and 16.57 cm in girls).
- Magnetic resonance imaging does not show abnormalities in most cases. However, there are significant differences in the severity and evolution of GH deficiency among patients with impaired magnetic resonance imaging and those with normal magnetic resonance imaging.
- Predicted final height, IGF1 after one year of treatment, pubertal age, total growth during puberty, and final height are statistically related to sex.
- Target height, initial predicted final height, age of pubertal onset, pubertal height, total growth during puberty, and height from first to fourth year of treatment, are positively correlated with final height; whereas, bone age and IGF1 are negatively correlated to final height.
- The dose of GH is related to BMI but not to adult height, thus it is not observed a dose dependence
- Final height of the group with treated isolated GH deficiency is similar to final height in the group with treated idiopathic short stature
- No adverse effects have been observed with treatment at the doses used.
- 39.4% of the sample showed permanence of the deficit in reassessment, of 11.1% showed IGF1 also deficient in the reassessment.
- Those patients deficient in reassessment showed in our sample an early age of onset, a lower IGF1, weight and stature at diagnosis, and a better response to treatment.

Bibliografía

1. Rosenfeld R, Cohen P. Pediatric Endocrinology. Chapter 8: Disorders of growth hormone/Insulin-like growth factor secretion and action. third. Elsevier, editor. Philadelphia; 2008. 254-334 p.
2. Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integr*. 2015;XIX(6):411.e1-411.e23.
3. Castro-Feijoo L, Quinteiro C, Loidi L, Barreiro J, Cabanas P, Arevalo T, et al. Genetic basis of short stature. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(5 Suppl):30–7.
4. López-Siguero JP, García Cuartero B, et al. *Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico*. Primera. Panamericana, editor. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2013. 3-41 p.
5. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(1):2–10.
6. Muzzo SB. Crecimiento normal y patológico del niño y del adolescente. *Rev Chil Nutr*. 2003;30(2):1–9.
7. Figueroa de Quintero O. Conceptos básicos de crecimiento y maduración física. *Acad Biomédica Digit*. 2012;50:1–6.
8. Rosenbloom A. Fisiología del crecimiento. *Ann Nestlé*. 2007;65:99–110.
9. Granados MS; Saz-Parkinson Z; Amate JM; Agencia AETS. Hormona del crecimiento recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico. Primera. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Instituto de Salud Carlos III., editor. Madrid: BOE; 2013. 10-76 p.
10. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An pediatría*. 2011;75(3):204.e1-11.
11. Lopera M, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro J. Estudio del paciente con talla baja. *Med Lab*. 2009;15:511–31.
12. Gracia Bouthelie R, Portellano Pérez J. Avances en el déficit de hormona del crecimiento. Aspectos clínicos, evolutivos y psicológicos. *Endocrinología*. 1998. 1-50 p.
13. Rivas M, Gracia R, Yturriaga R, Sobradillo B, Rodríguez-Arno M, Argente J, et al. Hipocrecimiento. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. 1999. 1-173 p.
14. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de economía y competitividad. Adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños deficitarios: control terapéutico e impacto económico. Agencia de evaluación de tecnologías Sanitarias, editor. 2013. 8-37 p.
15. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P. El niño de talla baja. *Protoc diagnósticos y Ter en pediatría*. 2011;1:236–54.

16. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr.* 2007;96:715–9.
17. Campos A, Argente J. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona del crecimiento. *An Pediatr Contin.* 2004;2(1):31–5.
18. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):431–42.
19. Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: Complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Hum Mutat.* 2003 Apr;21(4):408–23.
20. Hindmarsh P, Smith PJ, Brook CG, Matthews DR. The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(5):581–91.
21. Gilsanz A, Picó A, Torres E, Varela C. Guía clínica del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol y Nutr.* 2005;52(1):22–8.
22. Mericq G V, Cassorla G F. Sistema hormona del crecimiento-efector y su rol en el crecimiento infantil. *Rev chil ped.* 1997;68(1):27–37.
23. Allen DB, Macgillivray MH, Alter C, Saenger P, Anhalt H, Hintz R, et al. Growth Hormone Use in Pediatric Growth Hormone Deficiency and Other Pediatric Growth Disorders. *Am J Manag Care.* 2000;6(15):S805–16.
24. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59(5):500–16.
25. Ballerini M, Ropelato M. El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2008;45(1):28–46.
26. Jorge A, Marchisotti F, Montenegro L, Carvalho L, Mendonca B, Arnhold I. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1076–80.
27. Ohlsson C, Bengtsson BÅ, Isaksson OGP, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998;19(1):55–79.
28. García EG. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento . *AEPap. Exlibris*, editor. Madrid: Curso actualización Pediatría; 2010. 55-64 p.
29. Esposito A, Capalbo D, De Martino L, Rezzuto M, Di Mase R, Pignata C, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement therapy on hematopoiesis in a large cohort of children with GH deficiency. *Endocrine.* 2015;85(1):2–10.
30. Kawa M, Stecewicz I, Piecyk K, Pius-Sadowska E, Paczkowska E, Rogińska

- D, et al. Effects of growth hormone therapeutic supplementation on hematopoietic stem/progenitor cells in children with growth hormone deficiency: focus on proliferation and differentiation capabilities. *Endocrine*. 2015;50(1):162–75.
31. Poyrazoğlu Ş, Akçay T, Arslanoğlu İ, Atabek M, Atay Z, Berberoğlu M, et al. Current practice in diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood: a survey from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):37–44.
 32. Domené HM, Bengolea S V, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):570–7.
 33. Ceñal González-Fierro M. Dilemas diagnósticos y terapéuticos en talla baja. *Rev Pediatría Atención Primaria*. 2009;11(S16):s155–72.
 34. Touwslager R, Gerver W, Mulder A, Gerver Jansen A, De Bruin R. Longitudinal growth during the first years of life: What is normal? *Horm Res*. 2008;70(5):273–7.
 35. Kołtowska-Häggström M, Geffner ME, Jönsson P, Monson JP, Abs R, Hána V, et al. Discontinuation of Growth Hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with nonidiopathic childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2646–54.
 36. Voss LD, Wilkin TJ, Bailey BJ, Betts PR. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (the Wessex Growth Study). *Arch Dis Child*. 1991;66:833–7.
 37. Thibault H, Boulard S, Colle M, Rolland-Cachera M. Crecimiento ponderoestatural normal. *EMC - Pediatría*. 2009;44(2):1–10.
 38. Argente J, Abusrewil S, Bona G, Chiarelli F, Kelnar C, Skordis N, et al. Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(2):1003–8.
 39. Carrascosa A. Dilemas Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica XX. Variabilidad en la respuesta auxológica al tratamiento con hormona de crecimiento y talla proporcionada. Primera. Pulso ediciones SL, editor. Zaragoza: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2014. 31-46 p.
 40. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la evaluación del crecimiento. Sociedad Argentina de Pediatría, editor. 2004. 19-131 p.
 41. López-Siguero JP, García JMF, Castillo JDDL, Molina JAM, Cosano CR, Ortiz AJ. Cross-sectional study of height and weight in the population of Andalusia from age 3 to adulthood. *BMC Endocr Disord*. 2008;8(S1):S1.
 42. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP,

- Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol y Nutr.* 2008;55(10):484–506.
43. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Bagger L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(8):715–26.
 44. Medina M, Martín B, López-Siguero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin.* 2014;12(6):275–83.
 45. 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.
 46. Ríos R, Bosch V, Santonja F, Manuel J, Garaulet M. La predicción de la talla diana por el método de Tanner infravalora la talla final en jóvenes de zona rural del sudeste de España. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):436–42.
 47. Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, Butler G, Rudolf M, et al. Routine monitoring of growth in children of primary school age. *Health Technol Assess (Rockv).* 2007;11(22):1–184.
 48. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):407–12.
 49. Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short stature in a population-based cohort: social, emotional, and behavioral functioning. *Pediatrics.* 2009;124(3):903–10.
 50. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P, Barreiro J. La tentación de jugar con la talla de los niños. *Rev española Endocrinol pediátrica.* 2014;5:9–15.
 51. López-Siguero J. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento : bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evidencias en pediatría.* 2011;7(51):1–4.
 52. Oostdijk W, Grote FK, De Muinck Keizer-Schrama S, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206–17.
 53. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210–7.
 54. Hernández M. Avances en el conocimiento de la talla idiopática. *Bol S Vasco-Nav Pediatr.* 2000;34:73–6.
 55. Lopez-Siguero J P, Martínez-aedo MJ, Cerezo MP, Valverde AM. Evolución espontánea de la talla baja idiopática . Análisis de un grupo de 42 niños hasta

- talla final. An españoles pediatría. 1998;48(3):261–6.
56. Allen D, Fost N. hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J Pediatr*. 2004;144:648–52.
 57. Allen D, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1220–8.
 58. Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Clinical Practice Committee Publication Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361–97.
 59. Kelnar CJH. Growth hormone therapy for syndromic disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:12–21.
 60. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child*. 2012;97(1):63–8.
 61. Ranke M, Price D, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res*. 1997;48(2):62–71.
 62. López Sigüero J, Jiménez del Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría. *Terapéutica*. 2008;3:1–2.
 63. Warman M, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155A:943–968.
 64. Gonçalves J, Correia F, Cardoso H, Borges T, Oliveira M. O Papel dos Testes de Estimulação Farmacológica no Diagnóstico da Deficiência de Hormona do Crescimento em Crianças e Adolescentes. *Acta Med Port*. 2014;27(5):587–92.
 65. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2002;6:1–168.
 66. Antoniazzi F, Cavarzere P GR. Growth hormone and early treatment. *Minerva Endocrinol* . 2015;40(2):129–43.
 67. Osorio MGF, Marui S, Jorge A a L, Latronico AC, Lo LSS, Leite CC, et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5076–84.
 68. Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Coutant R. L'enfant petit avec déficit en hormone de croissance. *Med Ther Pediatr*. 2006;9(4):220–30.
 69. Deeb A, Attia S, Elhag G, El Fatih A, Reddy J NN. Pituitary gland size is a

- useful marker in diagnosing isolated growth hormone deficiency in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab* . 2015;28(9–10):981–4.
70. Gh research society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence : Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990–3.
 71. Birla S, Khadgawat R, Jyotsna V, Jain V, Garg M, Bhalla A, et al. Identification of novel GHRHR and GH1 mutations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2016;29:50–6.
 72. Sobrier M, Tsai Y, Pérez C, Leheup B, Bouceba T, Duquesnoy P, et al. Functional characterization of a human POU1F1 mutation associated with isolated growth hormone deficiency: a novel etiology for IGHD. *Hum Mol Genet*. 2016;25(3):472–83.
 73. Child C, Blum W, Deal C, Zimmermann A, Quigley C, Drop S, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):669–79.
 74. Osorio M, Marui S, Jorge A, Latronico A, Lo L, Leite C, et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5076–84.
 75. Naderi F, Eslami S, Mirak S, Khak M, Amiri J, Beyrami B, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain MRI findings among children with growth restrictions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1–2):117–23.
 76. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):101–13.
 77. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, Geffner ME, Tanaka T, Cutfield WS, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):51–67.
 78. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2016;101(1):96–100.
 79. Radetti G, Di Iorgi N, Paganini C, Gastaldi R, Napoli F, Lorini R, et al. The advantage of measuring spontaneous growth hormone (GH) secretion compared with the insulin tolerance test in the diagnosis of GH deficiency in young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):78–84.
 80. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):531–5.
 81. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocr Rev*. 1998;19(2):203–23.

82. Ebdrup L, Fisker S, Sorensen HH, Ranke MB, Orskov H. Variety in growth hormone determinations due to use of different immunoassays and to the interference of growth hormone-binding protein. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 1(suppl 1):20–6.
83. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: Do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(2):161–7.
84. Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A et al. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(1):41–7.
85. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. *Pediatr Res.* 2000;48(5):614–8.
86. Ciresi A, Ciccio F, Amato M, Giordano C. Reevaluation of the clinical and metabolic behavior of children with isolated growth hormone deficiency during GH treatment according to newly proposed note 39 of the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1301–7.
87. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke M, Lindberg A. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):211–7.
88. Carel J, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of French population based registry. *BMJ.* 2002;325:1–7.
89. Barth JH, Sibley PEC. Standardization of the IMMULITE systems growth hormone assay with the recombinant IS 98/574. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):598–600.
90. Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, J. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):695–700.
91. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: Association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kil. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6028–34.
92. Bussieres L, Souberbielle J-C, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth

- hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(6):735–9.
93. Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczer M, Lewiński A. Secondary IGF-I deficiency as a prognostic factor of growth hormone (GH) therapy effectiveness in children with isolated, non-acquired GH deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(4):209–14.
 94. Löfqvist C, Andersson E, Gelerander L, Rosberg S, Blum WF, Wikland KA. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: A model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5870–6.
 95. Löfqvist C, Andersson E, Gelerander L, Rosberg S, Hulthen L, Blum WF, et al. Reference values for insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and the ratio of insulin-like growth factor-I to IGFBP-3 throughout childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1420–7.
 96. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: Insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363(4):1977–87.
 97. Wit J, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde, HA Ruivenkamp C, Kant S. Mechanism in endocrinology: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):R145-73.
 98. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab* . 2015;29(3):339–52.
 99. Pampanini V, Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B CS, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(5):323–30.
 100. Rose SR. Optimal therapy of growth hormone deficiency in the child and adolescent. *Eur Endocrinol*. 2011;7(1):40–6.
 101. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev*. 2001;22(4):425–50.
 102. Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):1371–6.
 103. Ranke M, Schweizer R, Wollmann H, Schwarze P. Dosing of growth hormone in growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1999;51(Suppl 3.):70–4.
 104. Bercu BB. Titration of growth hormone dose using insulin-like growth factor-1 measurements: is it feasible in children? *J Pediatr*. 2002;141(5):601–5.
 105. Castro-Feijóo L, Peinó R, Lage M, Quinteiro C, Barreiro J, Cabanas P, et al. Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y

- adolescentes. *An Pediatr*. 2003;58(Supl 2):3–11.
106. Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr*. 2012;79:87–91.
 107. Ranke M. Clinical considerations in using growth hormone therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Dev*. 2010;18:83–91.
 108. Frasier SD. The Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent Growth Hormone Deficiency — Consensus or Confusion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3988–9.
 109. Wetterau L, Cohen P. New paradigms for GH therapy in children. *Horm Res*. 2000;53(3):S31-6.
 110. Sandberg D, MacGillivray M. Growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency: adult anthropometric and psychological outcomes. *Endocrine*. 2000;12(2):173–82.
 111. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke M, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(428):72–5.
 112. Bajpai A, Menon PSN. Symposium on Growth and Its Disorders-Insulin like Growth Factors Axis and Growth Disorders. *Indian J Pediatr*. 2006;73(1):67–71.
 113. Buckway CK, Selva KA, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4754–65.
 114. Lanes R, Jakubowicz S. Is insulin-like growth factor-1 monitoring useful in assessing the response to growth hormone of growth hormone-deficient children? *J Pediatr*. 2002;141(5):606–10.
 115. Varewijck A, Lamberts S, Van der Lely A, Neggers S, Hofland L, JA. J. Changes in circulating IGF1 receptor stimulating activity do not parallel changes in total IGF1 during GH treatment of GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):119–27.
 116. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis D. Do growth hormone (GH) serial sampling , insulin-like growth factor-I (IGF-I) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy ? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:229–37.
 117. Kelnar CJ. Which children should receive growth hormone treatment. Cost-benefit analysis is the key. *Arch Dis Child*. 2000;83:176–8.
 118. Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):1337–42.
 119. Straetemans S, Roelants M, Thomas M, Rooman R, De Schepper J. Reference curve for the first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency: validation of

- the KIGS first-year growth response curve using the Belgian Register for the Study of Growth an. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(5):343–9.
120. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. *PLoS One*. 2011;6(1):e16223.
 121. Ranke M. New paradigms for growth hormone treatment in the 21st century: prediction models. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):1365–9.
 122. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K PD. Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):122–5.
 123. Ranke M, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1174–83.
 124. Ranke M, Martin D, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: Analysis of data from KIGS. *Horm Res*. 2003;60(S1):58–9.
 125. 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.
 126. Ross J, Lee P, Gut R, Germak J. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):1.
 127. Khadilkar V, Prasad H, Ekbote V, Rustagi V, Singh J, Chiplonkar S, et al. Response of Indian growth hormone deficient children to growth hormone therapy: association with pituitary size. *Indian J Pediatr*. 2015;82(5):404–9.
 128. Gilbert P, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):512–6.
 129. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(4):182–8.
 130. Sommer G, Gianinazzi M, Kuonen R, Bohlius J, L'Allemand D, Hauschild M, et al. Health-Related Quality of Life of Young Adults Treated with Recombinant Human Growth Hormone during Childhood. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140944.

131. Lanes R. Growth velocity, final height and bone mineral metabolism of short children treated long term with growth hormone. *Curr Pharm Biotechnol.* 2000;1:33–46.
132. Bouillon R, Prodonova A. Growth and hormone deficiency and peak bone mass. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(6):1327–36.
133. Kaplowitz P, Shulman D, Frane J, Jacobs J, Lippe B. Characteristics of children with the best and poorest first- and second-year growth during rhGH therapy: data from 25 years of the Genentech national cooperative growth study (NCGS). *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):9.
134. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld R. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352–7.
135. Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2008;93:147–8.
136. Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, Echarte G, Ulied A. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatr.* 1998;87:387–91.
137. Cook D, Owens G, Jacobs M. Human growth hormone treatment in adults: balancing economics and ethics. *Am J Manag Care.* 2004;10:S417–9.
138. Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario. *An Pediatr.* 2012;76(2):53–7.
139. Growth hormone research society. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration : Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1868–70.
140. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:41–7.
141. Obinata K, Kamata A, Kinoshita K, Nakazawa T, Haruna H, Hosaka A, et al. Prolonged Intracranial Hypertension after Recombinant Growth Hormone Therapy due to Impaired CSF Absorption. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2010;19(2):39–44.
142. Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):667–77.
143. Sävendahl L, Pournara E, Pedersen B, Blankenstein O. Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):681–91.

144. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):416–25.
145. Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Butler G, Cianfarani S, Clayton P et al. Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):172–83.
146. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136–41.
147. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke M, Albertsson-Wikland, K Anthony Price D, On Behalf Of The Kigs International Board. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS. *Acta Paediatr.* 2006;95(10):1284–90.
148. Wilton P, Mattsson A, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS. *J Pediatr.* 2010;157(2):265–70.
149. Bogarin R, Steinbok P. Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(3):273–9.
150. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P et al. GH safety workshop position paper: A critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):P1–9.
151. Mauras N. Current Indications for Growth Hormone Therapy. *Endocr Dev Basel.* 2010;18:109–125.
152. Henwood MJ, Grimberg A, Moshang T. Expanded spectrum of recombinant human growth hormone therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(4):437–42.
153. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5197–204.
154. Stephure D, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360–6.
155. Ferrández A, Labarta J, Mayayo E, Grupo Colaborativo Español. Talla Final en el Síndrome de Turner. *Endocrinología.* 1994 May 11;41:26–30.

156. Baxter L, Bryant J, Cave C, Milne R, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome (Review) Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Collab.* 2009;(1):2007–9.
157. Pasquino A, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):350–6.
158. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1119–25.
159. Morin A, Guimarey LM, Apezteguia M SZ. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. *Medicina (B Aires).* 2009;69(4):431–6.
160. Hsu P-Y, Tung Y-C, Tsai W-Y, Lee J-S, Hsiao P-H. Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(9):704–9.
161. Blum W, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross J, Jones C, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* 2009;71(3):167–72.
162. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):219–28.
163. Mehls D, Wühl E, Tönshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1159–1164.
164. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000;343(13):923–30.
165. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1359–65.
166. André J, Bourquard R, Guillemin F, Krier M, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(7):685–91.
167. Cadoudal T, Buléon M, Sengenès C, Diene G, Desneulin F, Molinas C, et al. Impairment of adipose tissue in Prader–Willi syndrome rescued by growth hormone treatment. *Int J Obes.* 2014;38(9):1234–40.
168. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et

- al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E328–35.
169. Angulo M, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet.* 2007;143A(13):1456–61.
 170. Deal C, Tony M, Höybye C, Allen D, Tauber M, Christiansen J, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87.
 171. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Consensus statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804–10.
 172. Ranke M, Lindberg A, KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIG. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259–66.
 173. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998;87(3):257–63.
 174. Simon D, Léger J CJ. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):525–37.
 175. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(4):376–82.
 176. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;123(3):519–31.
 177. 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.
 178. Carel J, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1587–93.

179. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005;115(4):e458–62.
180. Crowe BJ, Rekers-Mombarg LTM, Robling K, Wolka AM, Cutler GB, Wit JM. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(January):169–75.
181. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):230–40.
182. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:604–11.
183. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. p. CD004440.
184. 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*. 2007;68(5):236–43.
185. Reiter E, Price D, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke M. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2047–54.
186. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3140–8.
187. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult Height in Children with Idiopathic Short Stature Treated with Growth Hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(9):1595–602.
188. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4342–50.
189. Ranke M, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Price D, Albertsson-Wikland K, et al. The potential of prediction models based on data from KIGS as tools to measure responsiveness to growth hormone. *Horm Res*. 2001;55(S2):44–8.
190. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2001;139(5):636–42.
191. Howell J, Joshi S, Hornung L, Khoury J, Harris R, Rose S. Growth hormone

- improves short stature in children with Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):402–8.
192. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, et al. Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(4):503–7.
 193. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: Accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):589–96.
 194. Murray RD, Shalet SM. Adult growth hormone replacement: lessons learned and future direction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4427–8.
 195. Berberoğlu M, Siklar Z, Darendeliler F, Poyrazoğlu S, Darcan S, Işgüven P, et al. Evaluation of permanent growth hormone deficiency (GHD) in young adults with childhood onset GHD: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):30–7.
 196. Wacharasindhu, S Aroonparkmongkol, S Sahakitrungrueng, T Supornsilchai V. Growth Hormone (GH) Retesting and Final Adult Height in Childhood-Onset GH Deficiency (CO-GHD): Experiences from King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(6):542–8.
 197. Radovick S, DiVall S. Approach to the patient: Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1195–200.
 198. Builes-Montaña C, Campuzano-Maya G. Deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto. *Endocrinología*. 2013;19(10):337–52.
 199. Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, Nicoletti MC, Castello R, Di Somma C et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA. *J Endocrinol Invest* . 2015;38(3):377–82.
 200. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: Reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1324–8.
 201. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of Growth Hormone Status Is Required at Final Height in Children Treated with Growth Hormone Replacement after Radiation Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):662–6.
 202. Geffner ME. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):205–8.
 203. Martins T, Bastos M, Leitão P, Barros L, Ruas L, Batista C, et al. Deficiência de Gh nas crianças. Reavaliação após conclusão terapêutica. *Acta Med Port*.

- 2000;13:283–5.
204. Gasco V, Corneli G, Beccuti G, Prodam F, Rovere S, Bellone J, et al. Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(S1):S45-52.
 205. Monson JP, Hindmarsh P. The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional period. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:545–7.
 206. Gordon M, Levy R, Gut R, Germak J. Trends in growth hormone stimulating testing and growth hormone dosing in adult growth hormone deficiency patients: Results from the ANSWER program. *Endocr Pr.* 2016;22(4):396–405.
 207. Secco A, Di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: Reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4195–204.
 208. Savage MO, Drake WM, Carroll P V., Monson JP. Transitional care of GH deficiency: When to stop GH therapy. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(S1):61–5.
 209. Mauras N. GH use in the transition of adolescence to adulthood. *Endocr Dev.* 2010;18:109–25.
 210. Fors H, Bjarnason R, Wiren L, Albertsson-Wikland K, Bosaeus I, Bengtsson BA, et al. Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):617–24.
 211. Rapaport R, Cook DM. Transition of childhood-onset growth hormone-deficient patients to adult healthcare. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4(S1):82–90.
 212. Colao A, Somma C Di, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3650–5.
 213. Shea HC, Levy RA. Transition Care of Patients with Growth Hormone Deficiency from Pediatric Endocrinologists to Adult Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;18(2):256–68.
 214. Johannsson G. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(6):1321–6.
 215. Schneider H, Buchfelder M, Wallaschofski H, Luger A, Johannsson G, Kann P, et al. Proposal of a clinical response score and predictors of clinical response to 2 years of GH replacement therapy in adult GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):843–51.
 216. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog

treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:109–17.

217. Reiter E, Lindberg A, Ranke M, Price D, Albertsson-Wikland, K Cowell C, Bakker B. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res.* 2003;60(S1):68–73.
218. Mauras N. Strategies for Maximizing Growth in Puberty in Children with Short Stature. *Endocrinol Metab Clin NA.* 2009;38:613–24.
219. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res.* 2009;71:57–63.
220. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Franchi SLA, Johanson ANN. Adult Height in Growth Hormone (GH) -Deficient Children Treated with Biosynthetic GH. The Genentech study group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):418–20.
221. Granada M, Gómez C, Moreno F, Audí L. Problems with hormonal evaluation of the GH-IGF axis (growth hormone-insuline-like growth factor-1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4(1):15–28.
222. Cohen P, Germak J, Rogol A, Weng W, Kappelgaard A, Rosenfeld R, et al. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2089–98.
223. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol.* 2014;81(5):721–6.
224. Ranke M, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price D, Reiter E. 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.
225. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. Vol. 82, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1997.
226. Guyda HJ. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children : What Have We Achieved ? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4307–16.
227. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen B, Rohrer T. Age at Treatment Start Is Associated with Normalisation of Near Adult Height (NAH) in Growth Hormone (GH)-Treated Children with Isolated Growth Hormone Deficiency (iGHD): An Analysis from Nordinet® International Outcome Study (IOS). In: *Endocrine Society: GH-Pediatrics.* 2016. p. 41.
228. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy

- and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5247–53.
229. Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr.* 2008;97(12):1698–706.
 230. Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M, et al. Adult height after growth hormone treatment in Japanese children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the KIGS Japan database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7–8):457–62.
 231. Ranke M, 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 & revision. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):423–32.
 232. López-Siguero J, Borrás Pérez V, Balsler S et al. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Adv Ther.* 2011;28:879.
 233. Maghnie M, Ambrosini, L Cappa M, Pozzobon, G Ghizzoni L, Ubertini M, di Iorgi N, Tinelli C, et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2900–5.
 234. Rose S, Shulman D, Larsson P, Wakley L, Wills S, Bakker B. Gender does not influence prepubertal growth velocity during standard growth hormone therapy--analysis of United States KIGS data. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(11):1045–51.
 235. Ranke M, Lindberg A, KIGS International Board. Early-onset idiopathic growth hormone deficiency within KIGS. *Horm Res.* 2003;60(S1):18–21.
 236. Darendeliler F, Ranke M, Bakker B, Lindberg A, Cowell C, Albertsson-Wikland K, et al. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data fr. *Horm Res.* 2005;63(1):40–7.
 237. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):15.
 238. Rekers-Mombarg L, Cole T, Massa C, Wit J. Longitudinal analysis of growth in children with idiopathic short stature. *Ann Hum Biol.* 1997;24(6):569–83.
 239. Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JM, Butenandt O, et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study

- Group. Arch Dis Child. 1996;75(3):175–80.
240. Kelnar CJ. Growth hormone for short children--whom should we be treating and why? J R Coll Physicians Edinb. 2012;42(1):32–3.
241. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. Bmj. 2011;342:c7157–c7157.

TABLAS

1. Factores de crecimiento autocrinos y paracrinos

Factores de crecimiento autocrinos y paracrinos
Somatomedinas o Insulin-Growth-Factors (IGF1, IGF3)
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
Factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa)
Factor de crecimiento de los derivados plaquetarios (PDGF)
Factor de crecimiento transformante Beta (TGF-beta)
Factor de crecimiento nervioso (NGF)

2. Tallas bajas variantes de la normalidad

	Retraso constitucional crecimiento y desarrollo	Talla baja familiar
Peso recién nacido	Normal	Bajo
Antecedentes familiares	Pubertad retardada	Talla baja
Pubertad	Retrasada	Normal
Edad ósea	Retrasada	Normal
Eje endocrino	Normal	Normal
Talla adulta	Normal	Baja

3. Causas de crecimiento intrauterino retardado

Factores ambientales	Étnicos y raciales Geográficos Socioeconómicos
Factores maternos	Primípara o gran múltipara Edad (menor 16 años o mayor 35 años) Baja talla Bajo peso pregestacional Malnutrición durante embarazo Enfermedad crónica Alcohol, tabaco, drogas Toxemia, infección
Factores útero-placentarios	Anomalías de implantación Inserción anómala del cordón Insuficiencia placentaria Infartos placentarios Alteraciones uterinas
Factores fetales	Síndromes polimalformativos y displasias óseas Cromosomopatías Infecciones Trastornos metabólicos Embarazos múltiples

4. Formas hereditarias de déficit de GH

	Herencia	Respuesta a GH
IA	Autosómica recesiva	No
IB	Autosómica recesiva	Si
II	Autosómica dominante	Si
III	Ligada a X	Si

5. Tabla de revisión bibliográfica

Estudios	Resultados
Blethen et al. 1997 (Ensayo clínico)	N=121 (72 varones y 49 mujeres) Ganancia talla adulta +1.2 DE (+0.7DE sobre pronóstico talla)
Gilbert et al. 1998 (descriptivo)	N= 480 varones 194 mujeres Ganancia talla puberal +0,8DE <ul style="list-style-type: none"> • Varones 13.3-14.6% • Mujeres 11.3-12.3% Correlación negativa entre edad, inicio pubertad y ganancia de talla puberal
Guyda et al. 1999 (descriptivo)	Ganancia talla 1.5 DE en 6.2 años Media talla adulta -1.4 DE
Estudio KIGS. 1999 (observacional)	N=369 (50% Déficit múltiple)/ Déficit aislado 195 (117 niños y 78 niñas) Edad media 9,8 años Dosis GH 0,16 mg/kg/semana Talla diana -0,8 DE Talla inicio -3,1 DE Talla adulta -1,5 DE Edad puberal 13.8 niños y 12.9 niñas
	Subgrupo sueco: N=69 Dosis 0,22 mg/kg/semana Talla adulta -0,3 DE
	Subgrupo japonés: N=374 Tallas adulta: -1,75DE niños y -2,2 DE niñas Ganancia de talla +2,13DE niños y +1,66 DE niñas
Martins et al. 2000 (descriptivo)	N=13 (5 mujeres y 8 varones) 7.7% persistencia déficit GH en edad adulta
Carel et al. 2002 (Observacional)	N= 2852 Seguimiento 4-9 años 76% alcanzan edad adulta (154 mujeres y 167 varones) Dosis 0.42 UI/kg/semana Ganancia de talla: <ul style="list-style-type: none"> • +0.2 DE en 1 año • +1DE en 3.6 años • +0,6DE en 2.7 años • Ganancia total con tratamiento 0.9 DE • Ganancia tras finalizar tratamiento +0.4 DE Media talla adulta alcanzada: -1.6 DE Mayor respuesta en déficit GH más severos
Ranke et al. 2003 (descriptivo) Pacientes de estudios KIGS +Tubingen+ OZGROW	N = 593 Ganancia puberal total niños 25.3cm y niñas 16cm. Ganancia talla adulta +0.4 DE Talla adulta niños +0,7DE y niñas -1.7DE
Castro-Feijóo et al. 2003 (descriptivo)	N= 9 44.4% persistencia déficit GH en edad adulta
Kirk et al. 2012 (descriptivo)	Ganancia +2.7 cm/año Ganancia total +0.4 – 0.9 DE Media talla adulta -2.3 DE (-0.2-0.8 DE bajo talla diana) No encuentran beneficios al asociar análogos de GnRH o al aumentar dosis en pubertad
Estudio NCGS. 2013 (observacional)	N= 1899 DGH idiopático y 1186 TBI Edad media 7,5 años En los dos primeros años de tratamiento mejoran la talla, y el pronóstico de talla, y aumenta el IMC
Carrascosa et al. 2014 (descriptivo)	Buenos respondedores +2DE Respondedores intermedios +1+2DE Malos respondedores <+1DE (relacionado o no con pubertad)
Estudio ANSWER 2015 (observacional)	N=201 Ganancia talla total +1,7DE Talla adulta >-2DE: 87,6% (media -1DE)
Estudio GeNeSIS. 2016 (observacional)	N=711 (talla adulta 78) 85.5% GHD + 6.6% Turner Edad media 9,6 años Tratamiento por 3 años Más efectos adversos GHD que Turner Ganancia final talla +2DE en GHD orgánico, +1.19DE GHD idiopático y +0.37DE en Turner Talla adulta > -2DE en 94% GHD orgánico, 88% idiopático y 62% Turner
Estudio IOS. 2016 (observacional)	N=301 1.9% efectos adversos

6. Indicaciones de tratamiento con GH

Indicaciones aceptadas
Déficit de GH Pequeño para la edad gestacional Deficiencia del crecimiento debida a alteración del gen SHOX Síndrome de Turner Síndrome de Prader Willi Insuficiencia renal crónica

7. Variables recogidas en nuestro estudio

Al diagnóstico e inicio de tratamiento:	En la reevaluación:
Fecha de nacimiento Edad (años) Sexo Talla inicio (DE) Peso inicio (DE) IMC inicio (DE) Talla diana (DE) Cociente edad ósea/edad cronológica Pronóstico de talla inicio (DE) Niveles de IGF ₁ inicial (ng/ml) DE niveles IGF1 Dosis de GH (mg/kg/día)	Talla al año (DE) Peso al año (DE) IMC al año (DE) Edad ósea/Edad cronológica al año Pronóstico de talla al año (DE) IGF1 al año (ng/ml) Talla en segundo, tercer y cuarto año de tratamiento (DE) Edad de inicio de pubertad (años) Talla inicio pubertad (DE) Ganancia puberal total (cm) Talla adulta (DE) GH tras reevaluación (ng/ml) IGF1 en reevaluación (ng/ml) DE de IGF1 en reevaluación

DE: Desviación estándar

8. Pruebas estadísticas utilizadas según las características de las variables y la muestra en el estudio de talla

Variables a comparar		Variable continua	
		n>30 o normal	n<30 o no normal
Variable categórica	2 categorías	t-Student	U-Mann Whitney
	>2 categorías	ANOVA	Kruskal-Wallis
Variable continua	n>30 o normal	Correlación Pearson	

9. Tablas de frecuencias de las variables cualitativas recogidas en el seguimiento a talla adulta de niños con déficit de GH aislado

9a) Según sexo:

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	66/96	68,8
Mujer	30/96	31,3
Total	96	100,0

9b) Según hallazgos resonancia magnética:

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	85/96	88,5
Hipoplasia	4/11	4,2
Ectopia	2/11	2,1
Malformaciones no hipofisarias	3/11	3,1
Hipoplasia+Ectopia	1/11	1,0
Silla turca vacía	1/11	1,0
Total malformaciones	11	11,5
Total	96	100,00

9c) Según resultados en la reevaluación de GH:

	Frecuencia	Porcentaje
<5.6	26/67	38,8
>5.6	40/67	59,7
Rechazada	1/67	1,5
Total	67	100,0

10. Tabla de estadística descriptiva de las variables cuantitativas recogidas durante el estudio de seguimiento a talla adulta de niños con déficit aislado de GH en el grupo total y en el grupo dividido según sexo y hallazgos de resonancia.

Variables	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad inicio tratamiento (años)	96	3,18	14,70	9,99	2,53
Talla inicial (DE)	96	-5,91	-1,78	-2,80	0,62
Peso Inicial (DE)	96	-3,20	0,83	-1,25	0,65
IMC inicial (DE)	96	-2,04	2,56	-0,44	0,92
dosis tratamiento (mg/kg/día)	96	0,020	0,036	0,03	0,003
IGF-I Inicial (ng/ml)	96	10	646	181,68	116,59
DE IGF1 inicial (DE)	96	-5,68	3,59	-0,82	1,72
Talla diana (DE)	93	-3,09	1,33	-1,37	0,77
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	96	0,29	0,96	0,71	0,17
Pronostico talla adulta inicial (DE)	96	-4,28	2,99	-1,55	1,44
Talla al año de tratamiento (DE)	96	-3,31	-1,19	-2,30	0,49
Peso al año de tratamiento (DE)	96	-2,07	0,63	-1,13	0,59
IMC al año de tratamiento (DE)	96	-1,63	2,16	-0,49	0,83
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	96	-0,12	1,05	0,77	0,19
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	96	40	1347	378,54	228,17
DE IGF1 al año de tratamiento (ng/ml)	96	-4,46	4,58	0,55	1,60
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	96	-3,75	3,87	-0,95	1,52
Talla 2º año de tratamiento (DE)	96	-3,66	0,32	-1,98	0,60
Talla 3º año de tratamiento (DE)	96	-3,39	0,77	-1,71	0,67
Talla 4º año de tratamiento (DE)	95	-3,09	1,28	-1,59	0,78
Talla adulta (DE)	81	-3,76	0,93	-1,65	0,86
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	66	0,04	33,50	9,23	8,63
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	81	23,0	1045,0	362,51	173,37
DE IGF1 en la reevaluación con immulite (DE)	81	-7,99	3,74	0,02	2,01

DE: Desviación estándar IMC: Índice de masa corporal

10b) Según los hallazgos observados en la RM

	Normal		Hipoplasia		Ectopia		Ectopia + Hipoplasia		Silla Turca Vacía		Malformaciones no hipofisarias	
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media
Edad inicio tratamiento (años)	85	10,24	4	8,100	2	10,10	1	10,20	1	3,680	3	7,480
Talla inicial (DE)	85	-2,760	4	-3,240	2	-2,310	1	-4,100	1	-3,740	3	-2,900
Peso Inicial (DE)	85	-1,270	4	-1,250	2	-1,120	1	-1,610	1	-0,710	3	-0,910
IMC inicial (DE)	85	-0,490	4	-0,040	2	-0,650	1	-0,750	1	2,350	3	0,010
dosis tratamiento (mg/kg/día)	85	0,027	4	0,030	2	0,030	1	0,030	1	0,020	3	0,030
IGF-I Inicial (ng/ml)	85	187,5	4	122,3	2	94,50	1	19,00	1	10,00	3	264,7
DE IGF1 inicial (DE)	85	-0,700	4	-1,380	2	-1,590	1	-5,620	1	-5,470	3	0,200
Talla diana (DE)	82	-1,440	4	-1,070	2	-0,160	1	-2,230	1	0,400	3	-1,090
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	85	0,730	4	0,570	2	0,620	1	0,500	1	0,790	3	0,490
Pronostico talla adulta inicial (DE)	85	-1,600	4	-1,640	2	1,150	1	-1,000	1	-2,440	3	-1,260
Talla al año de tratamiento (DE)	85	-2,300	4	-2,620	2	-1,550	1	-2,900	1	-2,910	3	-2,100
Peso al año de tratamiento (DE)	85	-1,160	4	-1,090	2	-0,830	1	-1,540	1	-0,420	3	-0,620
IMC al año de tratamiento (DE)	85	-0,530	4	-0,280	2	-0,470	1	-0,950	1	1,790	3	-0,140
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	85	0,790	4	0,680	2	0,720	1	0,600	1	1,020	3	0,240
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	85	388,6	4	367,5	2	321,5	1	40,00	1	51,00	3	367,7
DE IGF1 al año de tratamiento (ng/ml)	85	0,650	4	-0,210	2	0,610	1	-4,460	1	-1,870	3	1,350
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	85	-1,010	4	-1,440	2	0,630	1	0,710	1	-1,430	3	-0,050
Talla 2º año de tratamiento (DE)	85	-2,030	4	-2,040	2	-0,610	1	-2,780	1	0,110	3	-1,980
Talla 3º año de tratamiento (DE)	85	-1,740	4	-1,950	2	-0,480	1	-2,740	1	0,770	3	-1,840
Talla 4º año de tratamiento (DE)	84	-1,640	4	-1,780	2	-0,030	1	-2,620	1	1,280	3	-1,600
Edad inicio pubertad (años)	84	12,28	3	11,77	2	12,45	1	13,40	1	12,00	3	12,85
Talla Pubertad (DE)	84	-2,090	3	-1,720	2	-1,110	1	-2,740	1	1,110	3	-1,620
Talla adulta (DE)	73	-1,750	2	-1,570	1	0,930	1	-1,800	1	0,620	3	-0,770
Ganancia puberal total (cm)	73	22,20	2	12,30	1	38,30	1	24,30	1	18,90	3	26,23
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	59	9,880	2	7,270	1	7,400	1	3,500	1	0,170	2	0,320
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	73	371,9	2	355,0	1	144,0	1	23,00	1	99,00	3	412,3
DE IGF1 en la reevaluación (DE)	73	0,170	2	0,400	1	-2,340	1	-7,990	1	-3,500	3	0,730

DE: Desviación estándar IMC: Índice de masa corporal

10c) Según sexo:

		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hombre	Edad inicio tratamiento	66	3,18	14,70	9,99	2,70
	Talla inicial	66	-5,91	-1,78	-2,77	0,66
	Talla diana	63	-2,96	1,33	-1,25	0,77
	Edad osea/Edad cronológica Inicial	66	0,29	0,95	0,68	0,17
	Pronostico talla adulta inicial	66	-4,28	2,99	-1,24	1,37
	Edad inicio pubertad	64	10,10	15,83	12,54	1,20
	Talla Pubertad	64	-3,66	1,11	-1,96	0,69
	Talla adulta	56	-3,76	0,93	-1,53	0,94
	Ganancia puberal total (cm)	56	2,40	40,30	24,84	7,43
Mujer	Edad inicio tratamiento	30	4,16	13,70	10,00	2,15
	Talla inicial	30	-3,89	-1,95	-2,86	0,51
	Talla diana	30	-3,09	-0,33	-1,62	0,70
	Edad osea/Edad cronológica Inicial	30	,45	0,96	0,78	0,15
	Pronostico talla adulta inicial	30	-4,18	1,17	-2,24	1,37
	Edad inicio pubertad	30	9,20	14,50	11,79	1,08
	Talla Pubertad	30	-3,19	-0,14	-2,14	0,63
	Talla adulta	25	-3,02	-0,77	-1,91	0,60
	Ganancia puberal total (cm)	25	2,90	24,30	16,57	5,62

11. Clasificación de las variables recogidas durante el estudio de talla según su normalidad determinada mediante test de Shapiro-Wilk

Variables con distribución normal	P	Variables con distribución no normal	P
Talla diana	0,099 (NS)	Dosis	0,002
Talla al año	0,390 (NS)	Edad inicio	0,003
DE IGF1 al inicio	0,960 (NS)	Talla inicio	<0,010
DE IGF1 al año	0,170 (NS)	Peso inicio	0,001
Edad inicio puberal	0,630 (NS)	IMC inicio	<0,010
Ganancia puberal total	0,500 (NS)	EO/EC inicio	<0,010
Talla adulta	0,310 (NS)	Pronóstico talla adulta inicial	0,012
		IGF inicial	<0,010
		Peso al año	0,008
		IMC al año	<0,010
		EO/EC al año	<0,010
		Pronóstico de talla adulta al año	0,022
		IGF1 al año	<0,010
		Talla a los dos años	0,001
		Talla a los tres años	0,010
		Talla a los cuatro años	0,001
		Talla puberal	<0,010
		GH reevaluación	<0,010
		IGF reevaluación	0,020
		DE IGF reevaluación	<0,010

NS: No significativo DE: Desviación estándar IMC: Índice de masa corporal

EO/EC: Edad ósea/Edad cronológica

12. Clasificación de las variables recogidas durante el estudio de talla según su homocedasticidad de acuerdo al test de Levene

Variables con homogeneidad de varianzas (p)		Variables con heterogeneidad de varianzas (p)	
Edad inicio tratamiento	0,132 (NS)	IMC inicial	0,012
Talla inicial	0,847 (NS)	IGF1 inicial	<0,010
Peso Inicial	0,051 (NS)	Talla diana	0,012
Dosis tratamiento	0,148 (NS)	DE IGF1 al año de tratamiento	0,014
DE IGF1 inicial	0,167 (NS)		
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	0,463 (NS)		
Pronostico talla adulta inicial	0,323 (NS)		
Talla al año de tratamiento	0,748 (NS)		
Peso al año de tratamiento	0,304 (NS)		
IMC al año de tratamiento	0,561 (NS)		
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	0,187 (NS)		
IGF-I al año de tratamiento	0,230 (NS)		
Pronóstico talla adulta al año de tratamiento	0,997 (NS)		
Talla 2º año de tratamiento	0,078 (NS)		
Talla 3er año de tratamiento	0,270 (NS)		
Talla 4º año de tratamiento	0,099 (NS)		
Edad inicio pubertad	0,670 (NS)		
Talla pubertad	0,731 (NS)		
Talla adulta	0,309 (NS)		
Ganancia puberal total	0,223 (NS)		
Niveles de GH en reevaluación	0,151 (NS)		
Niveles IGF1 en la reevaluación	0,686 (NS)		
DE IGF1 en la reevaluación	0,690 (NS)		

NS: No significativo

DE: Desviación Estándar

IMC: Índice de masa corporal

13. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según sexo

	Hombres			Mujeres			p
	N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	
Edad inicio tratamiento (años)	66	9,989	2,696	30	10,01	2,154	NS
Talla inicial (DE)	66	-2,771	0,659	30	-2,863	0,511	NS
Peso Inicial (DE)	66	-1,259	0,681	30	-1,246	0,598	NS
IMC inicial (DE)	66	-0,418	0,941	30	-0,478	0,873	NS
Dosis tratamiento (mg/kg/día)	66	,0278	0,004	30	0,028	0,003	NS
IGF-I Inicial (ng/ml)	66	164,5	123,4	30	219,4	90,99	0,002*
DE IGF1 inicial	66	-1,209	1,849	30	0,026	0,951	<0,010*
Talla diana (DE)	63	-1,253	0,773	30	-1,618	0,700	0,027*
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	66	0,683	0,171	30	0,777	0,147	0,006*
Pronostico talla adulta inicial (DE)	66	-1,236	1,368	30	-2,237	1,366	<0,001*
Talla al año de tratamiento (DE)	66	-2,327	0,523	30	-2,256	0,421	NS
Peso al año de tratamiento (DE)	66	-1,135	0,554	30	-1,133	0,669	NS
IMC al año de tratamiento (DE)	66	-0,464	0,830	30	-0,553	0,844	NS
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	66	0,750	0,201	30	0,813	0,160	NS
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	66	335,3	199,2	30	473,6	260,8	0,016*
DE IGF1 al año de tratamiento	66	0,183	1,697	30	1,367	0,975	0,001*
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	66	-0,707	1,265	30	-1,499	1,879	0,002*
Talla 2º año de tratamiento (DE)	66	-1,959	0,643	30	-2,037	0,503	NS
Talla 3º año de tratamiento (DE)	66	-1,689	0,744	30	-1,759	0,458	NS
Talla 4º año de tratamiento (DE)	66	-1,548	0,835	29	-1,690	0,655	NS
Edad inicio pubertad (años)	64	12,54	1,197	30	11,79	1,084	0,006*
Talla Pubertad (DE)	64	-1,964	0,689	30	-2,135	0,630	NS
Talla adulta (DE)	56	-1,533	0,937	25	-1,906	0,596	0,034*
Ganancia puberal total (cm)	56	24,84	7,432	25	16,57	5,617	<0,010*
Hallazgos resonancia magnética (ectopia)	66	0,360	1,032	30	0,070	0,254	0,031*
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	46	9,142	8,433	20	9,419	9,284	NS
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	56	352,8	167,4	25	384,2	187,8	NS
DE IGF1 en la reevaluación	56	-0,146	2,251	25	0,403	1,293	NS

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

NS: No significativo

* Estadísticamente significativo

14. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según deficiencia de GH o ausencia de deficiencia de GH en la reevaluación

	<5,6 mg/dl			>5,6 mg/dl			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Edad inicio tratamiento (años)	26	10,420	2,560	40	10,60	2,020	NS
Talla inicial (DE)	26	-2,820	0,860	40	-2,620	0,480	NS
Peso Inicial (DE)	26	-1,010	0,860	40	-1,250	0,510	NS
IMC inicial (DE)	26	-0,060	1,260	40	-0,570	0,770	NS
dosis tratamiento (mg/kg/día)	26	0,030	0,004	40	0,030	0,003	NS
IGF-I Inicial (ng/ml)	26	182,7	133,2	40	183,7	77,40	NS
DE IGF1 inicial (DE)	26	-1,280	2,170	40	-0,610	1,190	NS
Talla diana (DE)	25	-1,340	0,890	38	-1,420	0,750	NS
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	26	0,760	0,160	40	0,730	0,150	NS
Pronostico talla adulta inicial (DE)	26	-1,890	1,230	40	-1,160	1,630	NS
Talla al año de tratamiento (DE)	26	-2,280	0,540	40	-2,230	0,490	NS
Peso al año de tratamiento (DE)	26	-0,910	0,760	40	-1,180	0,530	NS
IMC al año de tratamiento (DE)	26	-0,230	1,120	40	-0,550	0,800	NS
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	26	0,730	0,270	40	0,810	0,110	NS
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	26	377,7	258,8	40	399,1	157,0	NS
DE IGF1 al año de tratamiento (ng/ml)	26	0,150	1,930	40	0,820	1,130	NS
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	26	-1,100	1,090	40	-0,730	1,840	NS
Talla 2º año de tratamiento (DE)	26	-1,880	0,660	40	-1,960	0,630	NS
Talla 3º año de tratamiento (DE)	26	-1,620	0,720	40	-1,690	0,680	NS
Talla 4º año de tratamiento (DE)	26	-1,530	0,900	39	-1,530	0,790	NS
Edad inicio pubertad (años)	26	12,850	1,220	40	12,31	1,220	NS
Talla Pubertad (DE)	26	-1,930	0,800	40	-2,120	0,560	NS
Talla adulta (DE)	26	-1,530	0,850	40	-1,680	0,840	NS
Ganancia puberal total (cm)	26	20,70	8,620	40	22,89	8,000	NS
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	26	1,620	1,750	40	14,17	7,650	<0,010*
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	26	271,4	155,7	40	345,7	120,1	0,028*
DE IGF1 en la reevaluación (DE)	26	-1,210	2,710	40	0,170	1,090	0,005*

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

NS: No significativo

* Estadísticamente significativo

15. Comparación de los valores de las variables recogidas en el estudio de talla según los hallazgos registrados en RM

	Normal			Alterada			P
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Edad inicio tratamiento (años)	85	10,24	2,440	11	8,090	2,520	0,025*
Talla inicial (DE)	85	-2,760	0,600	11	-3,100	0,670	NS
Peso Inicial (DE)	85	-1,270	0,620	11	-1,120	0,880	NS
IMC inicial (DE)	85	-0,500	0,820	11	0,020	1,430	NS
dosis tratamiento (mg/kg/día)	85	0,030	0,003	11	0,030	0,004	NS
IGF-I Inicial (ng/ml)	85	187,5	105,8	11	136,5	180,5	NS
DE IGF1 inicial (DE)	85	-0,700	1,540	11	-1,750	2,660	NS
Talla diana (DE)	82	-1,440	0,710	11	-0,880	1,020	0,017*
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	85	0,730	0,160	11	0,570	0,150	0,040*
Pronostico talla adulta inicial (DE)	85	-1,610	1,430	11	-1,040	1,430	NS
Talla al año de tratamiento (DE)	85	-2,300	0,470	11	-2,330	0,660	NS
Peso al año de tratamiento (DE)	85	-1,160	0,560	11	-0,890	0,780	NS
IMC al año de tratamiento (DE)	85	-0,540	0,790	11	-0,140	1,110	NS
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	85	0,790	0,160	11	0,590	0,300	0,005*
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	85	388,6	217,4	11	300,6	300,3	NS
DE IGF1 al año de tratamiento (ng/ml)	85	0,650	1,410	11	-0,170	2,630	0,012*
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	85	-1,020	1,510	11	-0,490	1,610	NS
Talla 2º año de tratamiento (DE)	85	-2,030	0,500	11	-1,630	1,080	0,032*
Talla 3º año de tratamiento (DE)	85	-1,740	0,570	11	-1,480	1,200	NS
Talla 4º año de tratamiento (DE)	84	-1,640	0,680	11	-1,210	1,340	0,029*
Edad inicio pubertad (años)	84	12,28	1,240	10	12,420	0,950	NS
Talla Pubertad (DE)	84	-2,090	0,580	10	-1,390	1,030	0,029*
Talla adulta (DE)	73	-1,750	0,780	8	-0,710	1,040	0,003*
Ganancia puberal total (cm)	73	22,20	7,830	8	23,10	8,950	NS
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	59	9,880	8,810	7	3,750	4,150	NS
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	73	371,9	171,2	8	276,6	181,0	NS
DE IGF1 en la reevaluación con immulite (DE)	73	0,170	1,810	8	-1,350	3,220	NS

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

NS: No significativo

* Estadísticamente significativo

16. Comparación entre talla adulta y las distintas variables medidas durante el estudio de talla mediante test de regresión múltiple

Variable dependiente: Talla adulta	Coeficientes estandarizados		
Variables independientes:	Beta	t	Sig.
Edad inicio tratamiento (edad)	-0,100	-0,328	NS
Talla inicial (DE)	0,052	0,257	NS
Peso Inicial (DE)	-0,063	-0,195	NS
IMC inicial (DE)	0,064	0,170	NS
Dosis tratamiento (mg/kg/día)	-0,058	-0,751	NS
IGF-I Inicial (ng/ml)	0,054	0,245	NS
DE IGF1 inicial	-0,077	-0,301	NS
Talla diana (DE)	0,116	1,073	NS
Edad ósea/Edad cronológica Inicial	-0,015	-0,096	NS
Pronostico talla adulta inicial (DE)	0,196	1,648	NS
Talla al año de tratamiento (DE)	-0,073	-0,524	NS
Peso al año de tratamiento (DE)	-0,252	-0,745	NS
IMC al año de tratamiento (DE)	0,090	0,236	NS
Edad ósea/Edad cronológica al año de tratamiento	-0,002	-0,021	NS
IGF-I al año de tratamiento (ng/ml)	-0,012	-0,051	NS
DE IGF1 al año de tratamiento	0,168	0,598	NS
Pronostico talla adulta al año de tratamiento (DE)	-0,015	-0,126	NS
Talla 2º año de tratamiento (DE)	0,260	1,298	NS
Talla 3º año de tratamiento (DE)	-0,322	-1,454	NS
Talla 4º año de tratamiento (DE)	0,552	2,899	0,007*
Edad inicio pubertad (años)	0,740	6,047	<0,010*
Talla Pubertad (DE)	0,223	1,165	NS
Ganancia puberal total (cm)	0,608	5,202	<0,010*
Niveles GH en reevaluación (ng/ml)	-0,242	-2,457	0,020*
Niveles IGF1 en la reevaluación (ng/ml)	0,291	1,314	NS
DE IGF1 en la reevaluación	-0,334	-1,209	NS
Sexo	0,501	4,517	<0,010*
Hallazgos resonancia magnética	0,022	0,196	NS

Sig: Significación NS: No significativo DE: Desviación Estándar

*Estadísticamente significativo IMC: Índice de masa corporal

17. Comparación de medias de las variables recogidas durante el estudio de talla según dosis de tratamiento mediante regresión múltiple

Variable dependiente: Dosis tratamiento	Coeficientes estandarizados		
Variables independientes:	Beta	t	Sig.
Peso al año de tratamiento (DE)	-0,034	-0,102	0,919
IMC inicial (DE)	-0,971	-3,135	0,003*
Peso Inicial (DE)	0,653	1,910	0,061
Sexo	0,032	0,274	0,785
Interpretación reevaluación GH categorizada	-0,076	-0,639	0,525
Hallazgos resonancia magnética	-0,026	-0,200	0,842
IMC al año de tratamiento (DE)	-0,241	-2,405	0,018*

DE: Desviación estándar Sig: Significación * Estadísticamente significativo
 IMC: Índice de masa corporal

18. Correlaciones entre las variables recogidas en el estudio de talla

P correlaciones	Edad inicio tratamiento	Talla inicial	Peso Inicial	IMC inicial	Dosis tratamiento	IGF-I Inicial	DE IGF1 inicial	Talla diana	Edad osea/Edad cronológica Inicial	Pronostico talla adulta inicial	Talla al año de tratamiento	Peso al año de tratamiento	IMC al año de tratamiento	Edad osea/Edad cronológica al año de tratamiento	IGF-I al año de tratamiento	DE IGF1 al año de tratamiento	Pronostico talla adulta al año de tratamiento	Talla 2º año de tratamiento	Talla 3º año de tratamiento	Talla 4º año de tratamiento	Edad inicio pubertad	Talla Pubertad	Talla adulta	Ganancia puberal total (cm)	Niveles GH en reevaluación	Niveles IGF1 en la reevaluación
Edad inicio tratamiento																										
Talla inicial	<0,010																									
Peso Inicial	0,001	<0,010																								
IMC Inicial	NS	NS	<0,010																							
Dosis tratamiento	NS	NS	NS	0,002																						
IGF-II Inicial	0,018	NS	0,002	0,081	NS																					
DE IGF1	NS	NS	NS	NS	NS	<0,010																				
Talla diana	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS																			
Edad osea/Edad cronológica	<0,010	<0,010	0,001	0,069	NS	0,006	NS	NS																		
Pronostico talla adulta inicial	0,036	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,007																	
Talla al año de tratamiento	NS	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,003																
Peso al año de tratamiento	0,029	0,001	<0,010	<0,010	NS	0,022	NS	NS	0,008	0,463	<0,010															
IMC al año de tratamiento	NS	NS	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	NS	0,020	NS	0,033	<0,010														
Edad osea/Edad cronológica al año	<0,010	0,002	0,034	NS	NS	NS	NS	NS	<0,010	NS	NS	NS	NS													
IGF-I al año de tratamiento	0,001	NS	0,002	0,037	NS	0,010	0,010	0,047	0,002	NS	0,025	0,005	0,007	NS												
DE IGF1 al año de tratamiento	NS	NS	NS	NS	NS	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	0,002	NS	NS	NS	<0,010											
Pronostico talla adulta al año	NS	0,001	NS	NS	NS	0,018	0,030	0,035	<0,010	<0,010	0,024	NS	NS	0,011	NS	NS										
Talla 2º año de tratamiento	NS	<0,010	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	0,008	NS	0,004	<0,010	<0,010	0,001	NS	NS	0,044	0,009									
Talla 3º año de tratamiento	NS	<0,010	0,002	0,004	NS	NS	NS	0,016	NS	0,006	<0,010	<0,010	0,008	NS	0,028	0,008	0,001	<0,010								
Talla 4º año de tratamiento	NS	0,001	0,048	0,069	NS	NS	NS	0,002	NS	0,002	<0,010	0,019	NS	NS	NS	NS	<0,010	<0,010	<0,010							
Edad inicio pubertad	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	<0,010	NS	NS	0,032	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	NS	NS	NS						
Talla Pubertad	<0,010	NS	NS	0,030	0,041	0,028	NS	0,010	0,003	NS	<0,010	0,044	0,071	0,017	NS	NS	NS	<0,010	<0,010	<0,010	0,004					
Talla adulta	NS	NS	NS	NS	NS	0,006	0,004	<0,010	0,047	<0,010	0,003	NS	NS	0,036	NS	NS	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	NS	<0,010				
Ganancia puberal total	NS	NS	NS	NS	0,020	NS	NS	0,007	NS	0,005	0,022	NS	NS	NS	NS	NS	0,007	0,015	0,010	0,005	0,009	NS	<0,010			
GH reevaluación	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
IGF1 reevaluación	NS	NS	NS	NS	NS	0,008	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
DE IGF1 reevaluación	NS	0,022	NS	NS	NS	0,005	<0,010	NS	NS	NS	0,043	NS	NS	NS	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,050	<0,010

DE: Desviación estándar cifra: Estadísticamente significativo IMC: Índice de masa corporal



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FIGURAS

Fig 1. Eje GH-IGF1

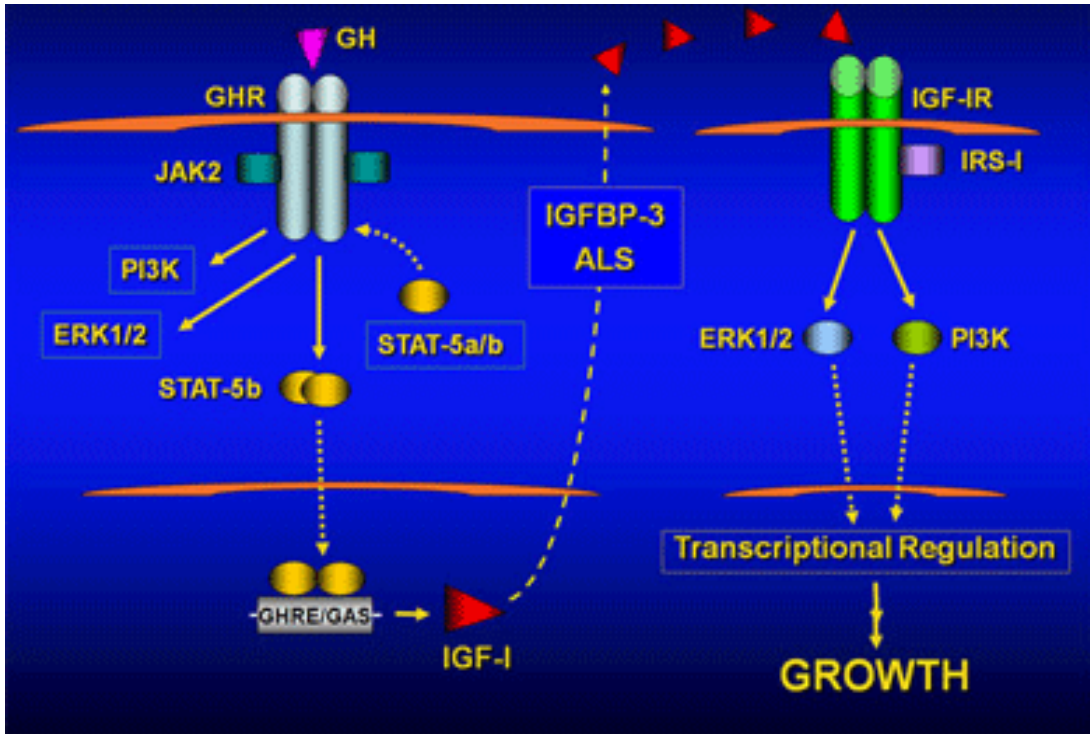


Fig 2. Factores transcripción

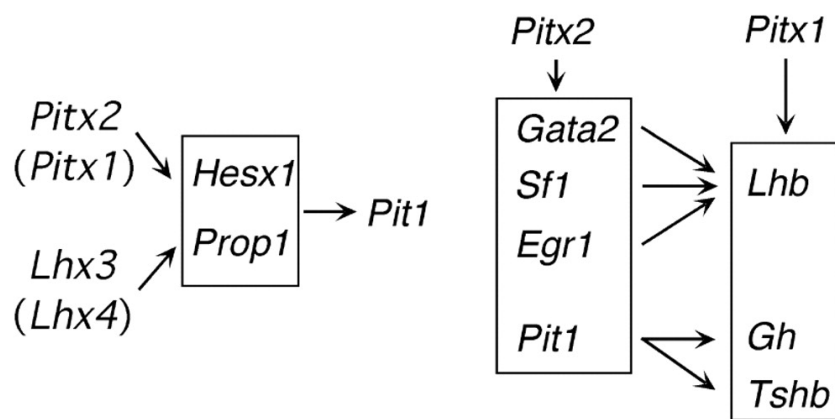


Fig 3. Estructura hormona del crecimiento

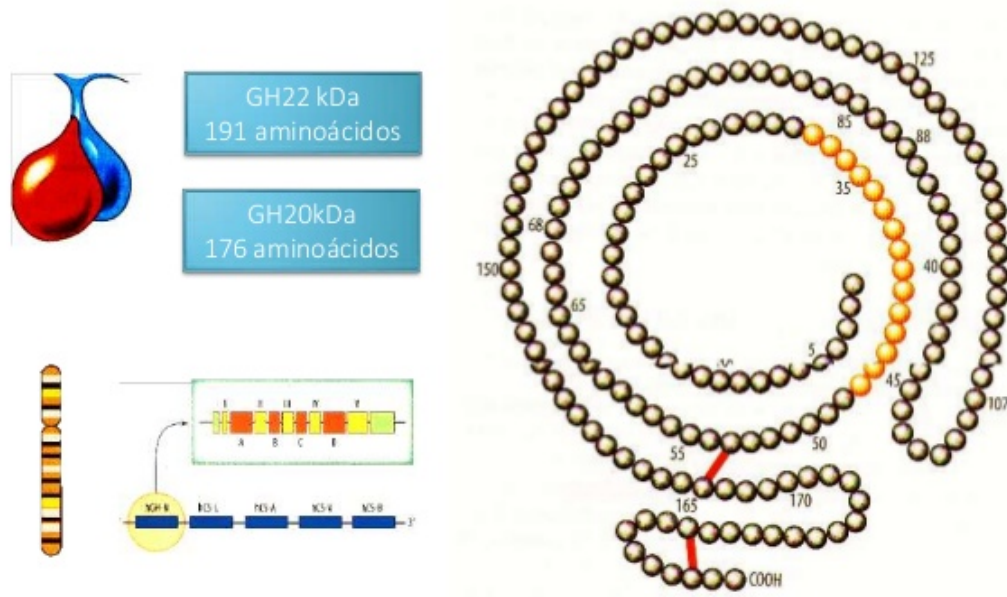


Fig 4. Mecanismo de unión receptor GH/hormona del crecimiento

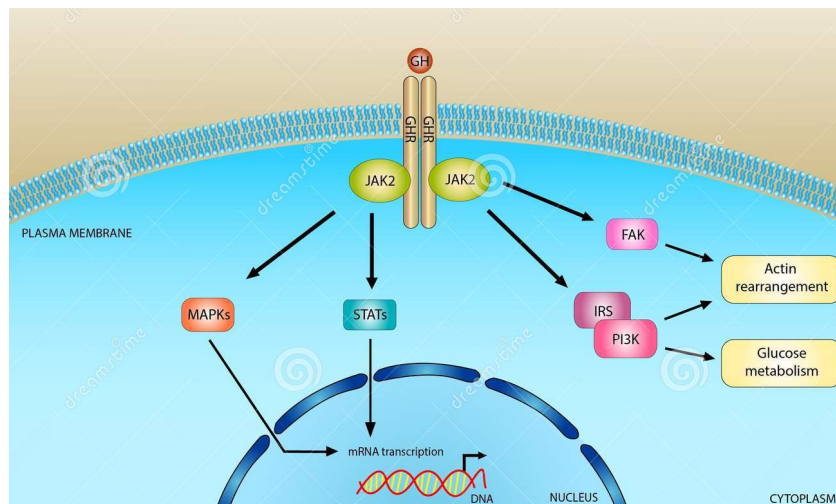
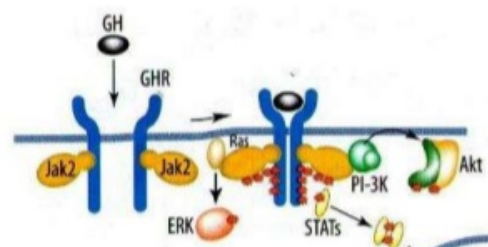
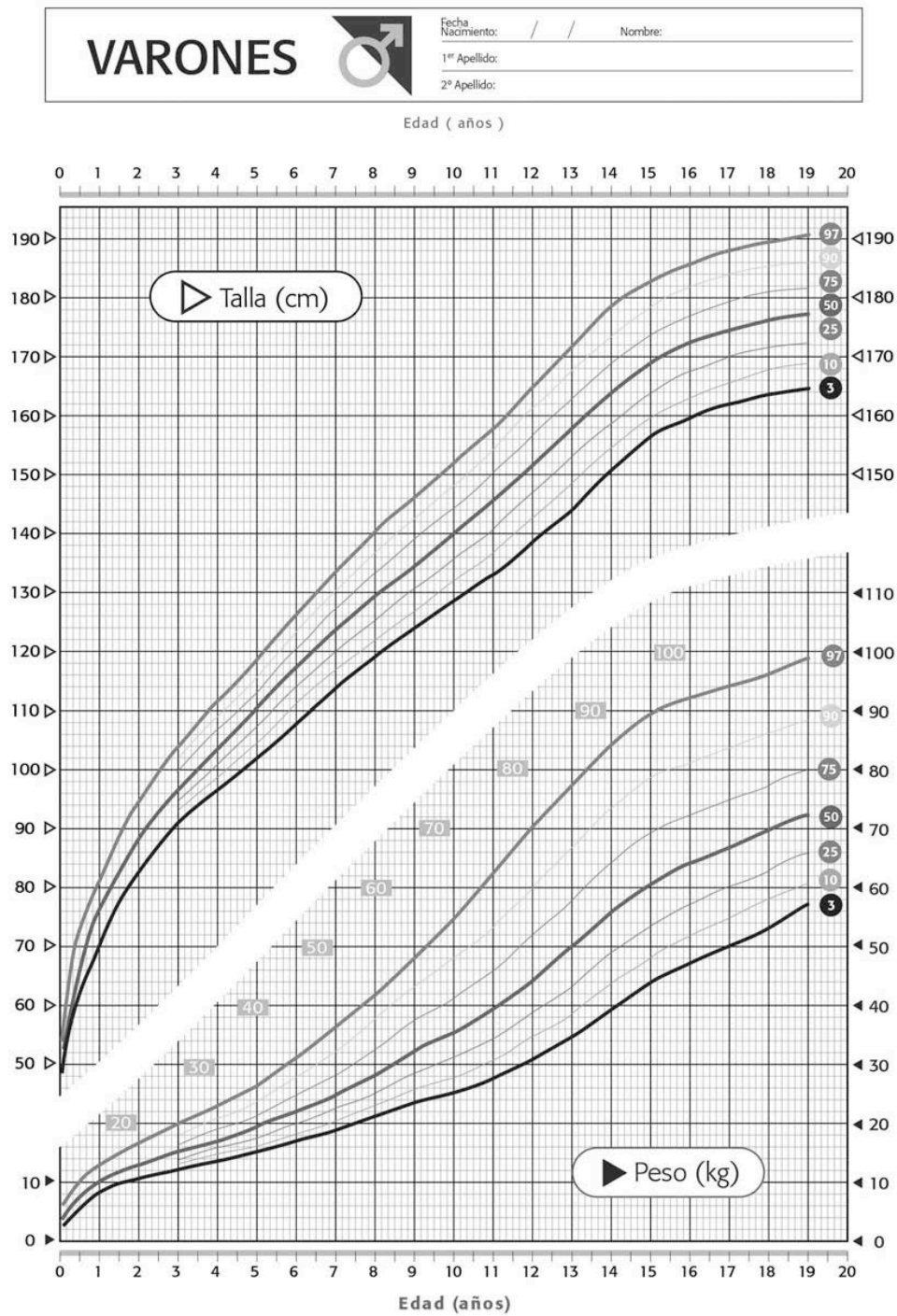


Fig 5. Tablas de crecimiento españolas de 2010



MUJERES



Fecha Nacimiento: / / Nombre: _____
 1º Apellido: _____
 2º Apellido: _____

Edad (años)

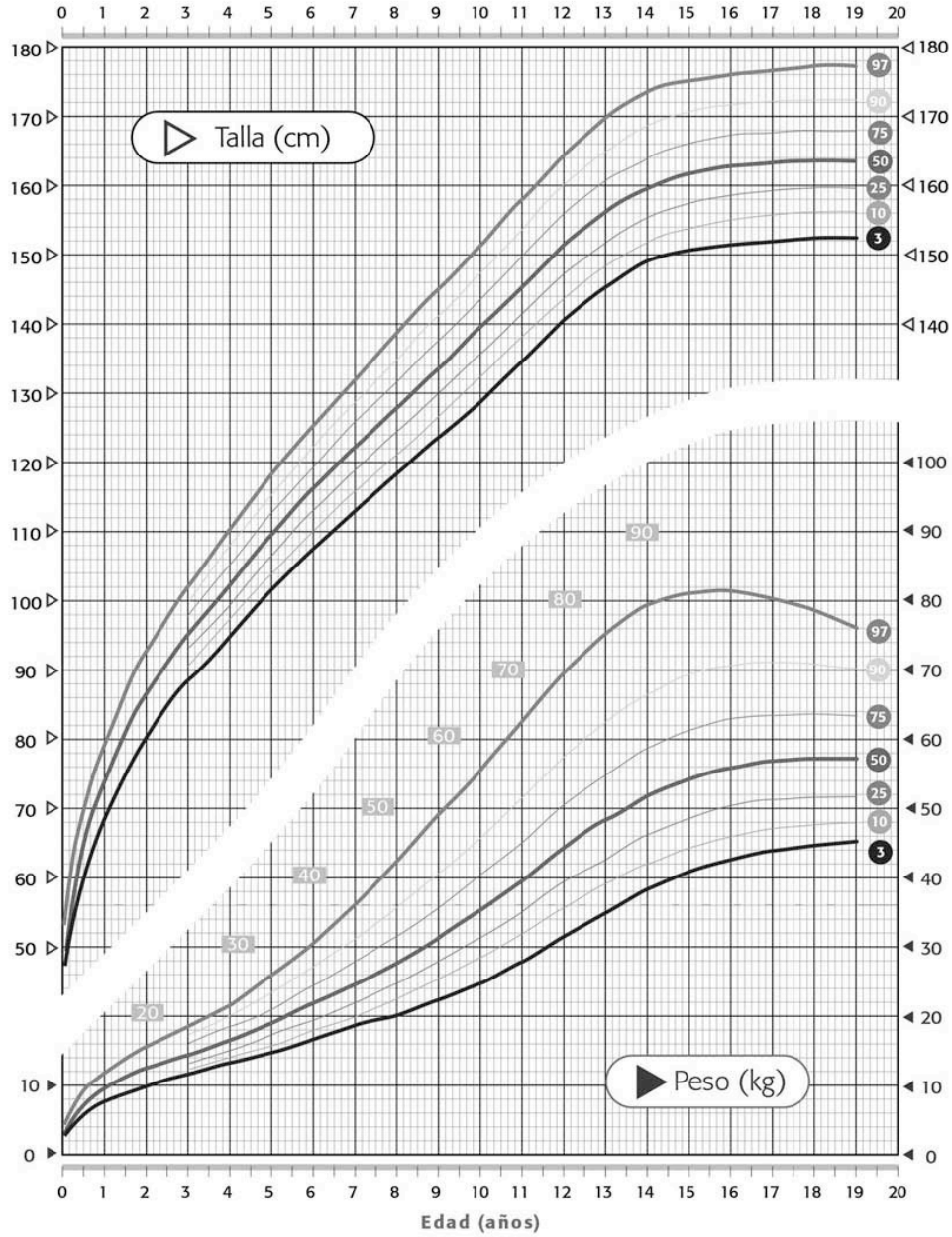


Fig 6. Estadios de Tanner

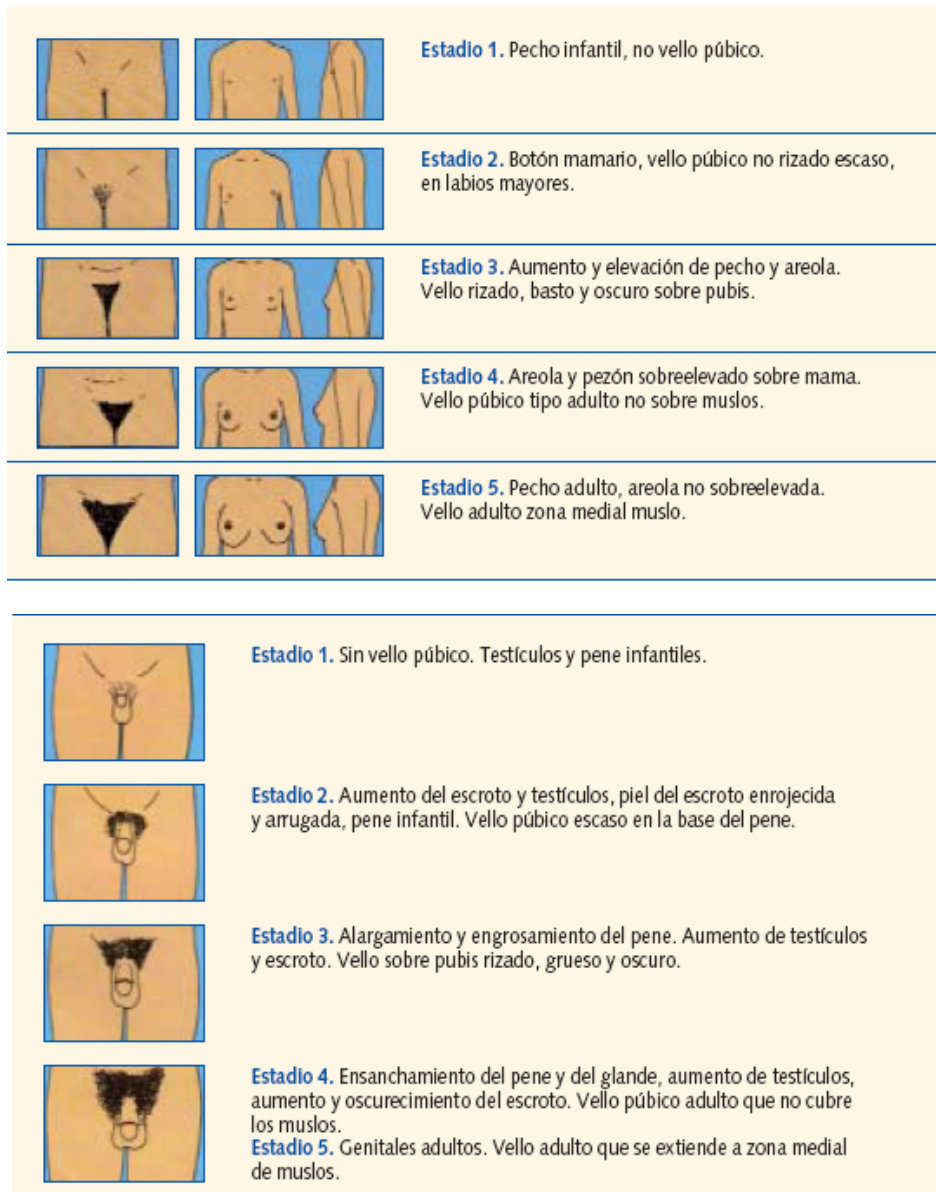


Fig 7. Alteración mecanismo de acción posreceptor

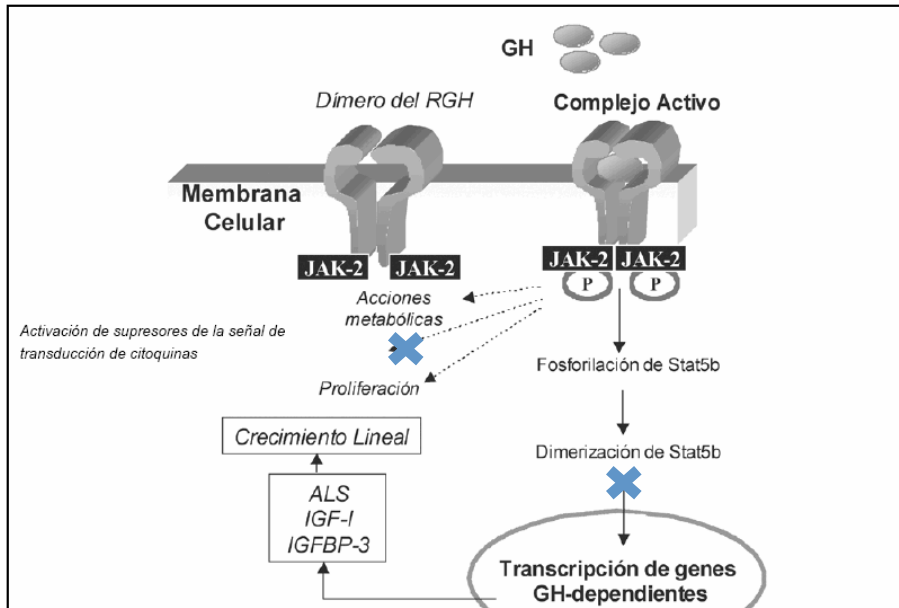
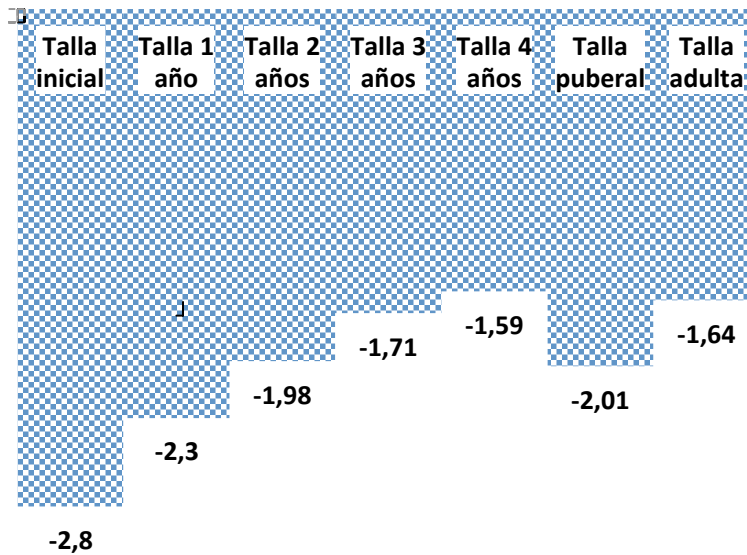


Fig. 8. Gráfico de evolución de talla desde el inicio del tratamiento hasta la talla adulta

□

Progresión de talla



DE

Fig 9. Ganancia de talla según sexo desde pubertad a talla adulta

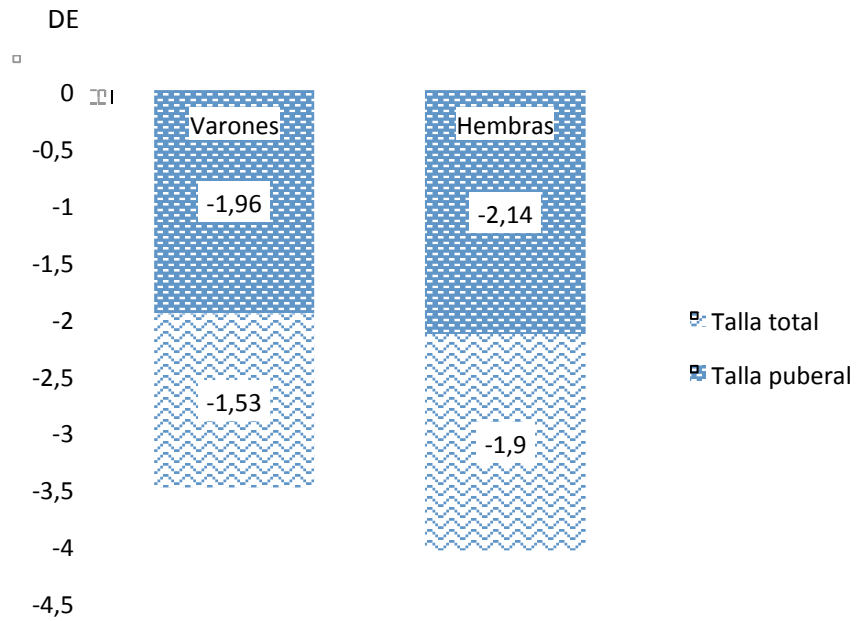
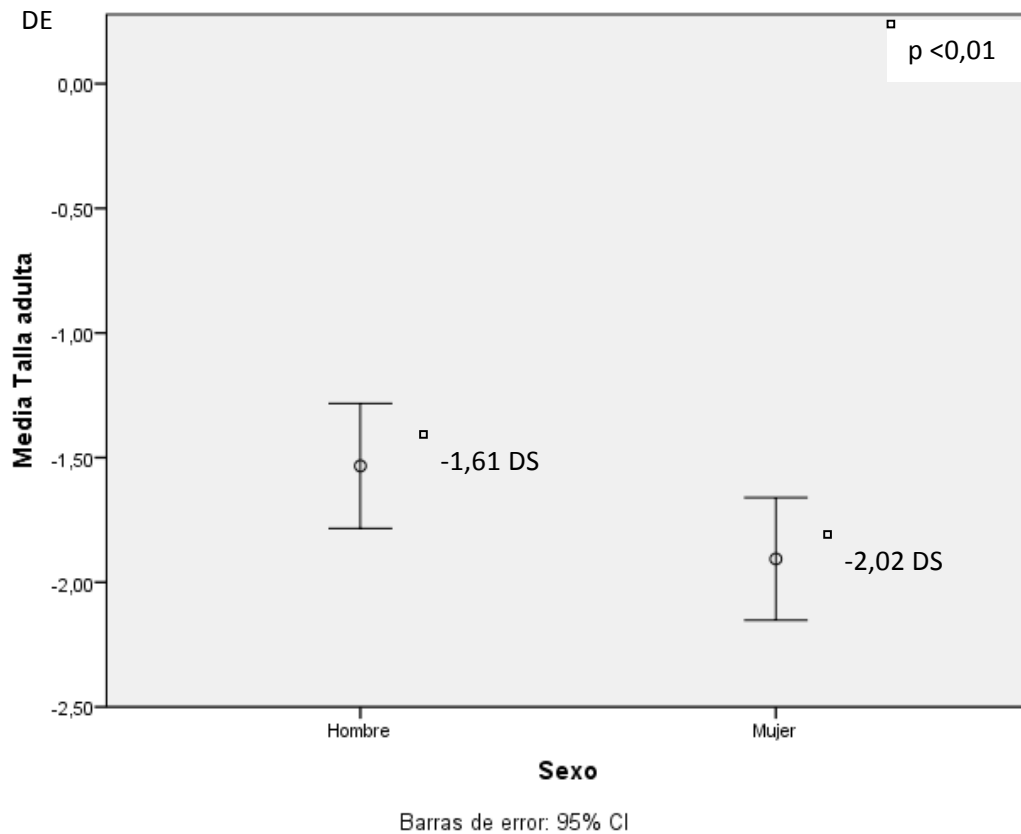
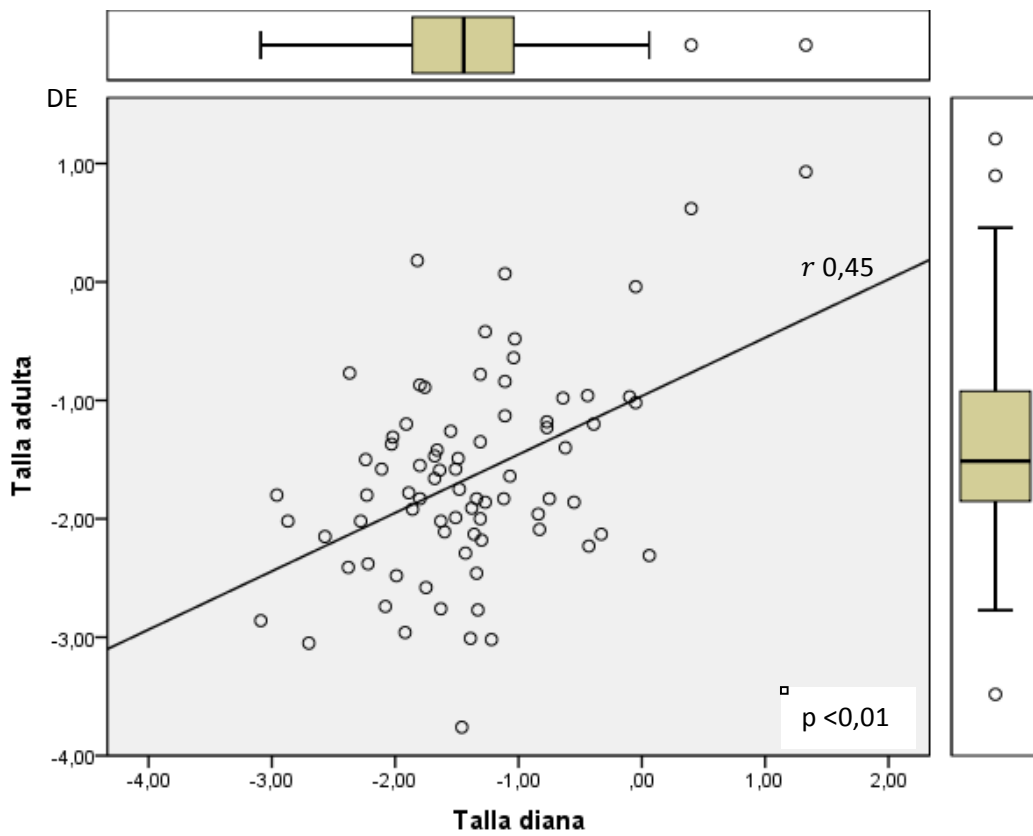
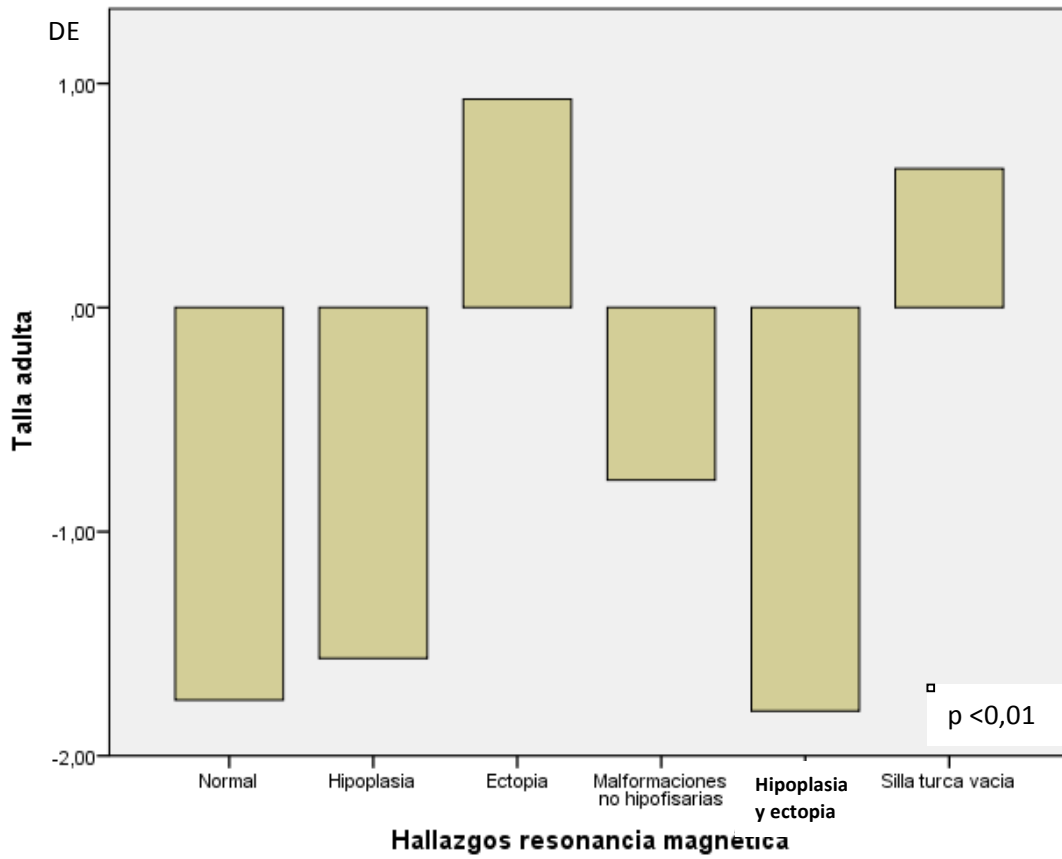
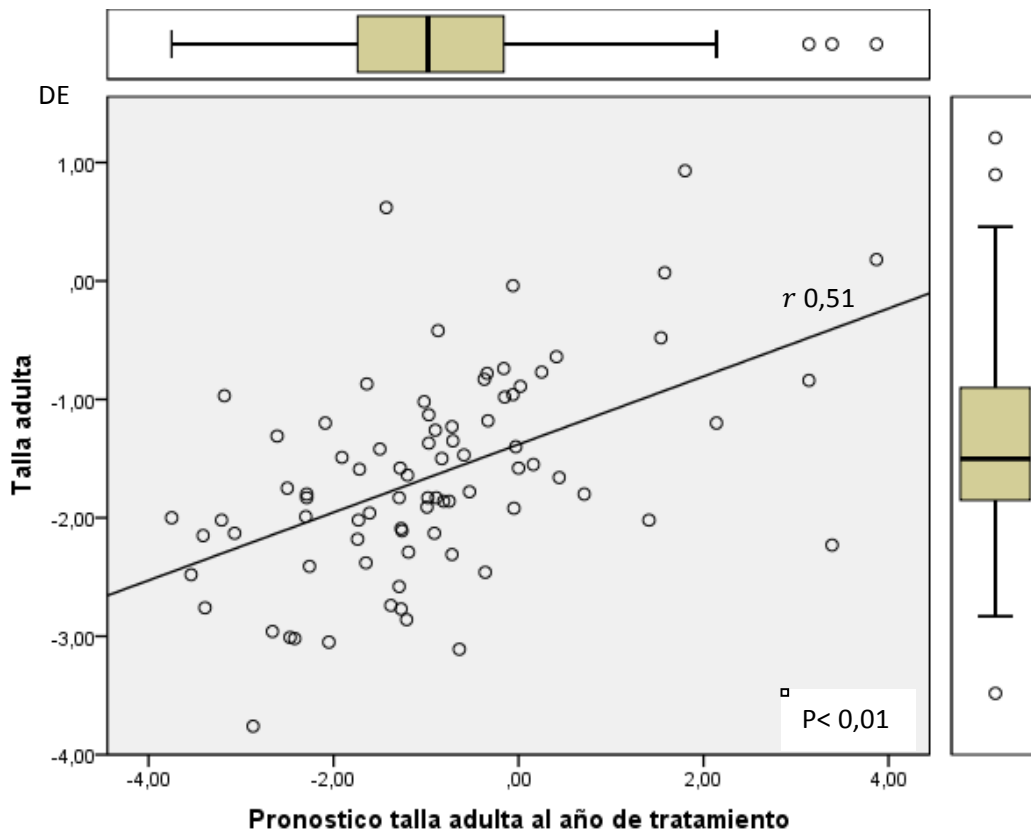
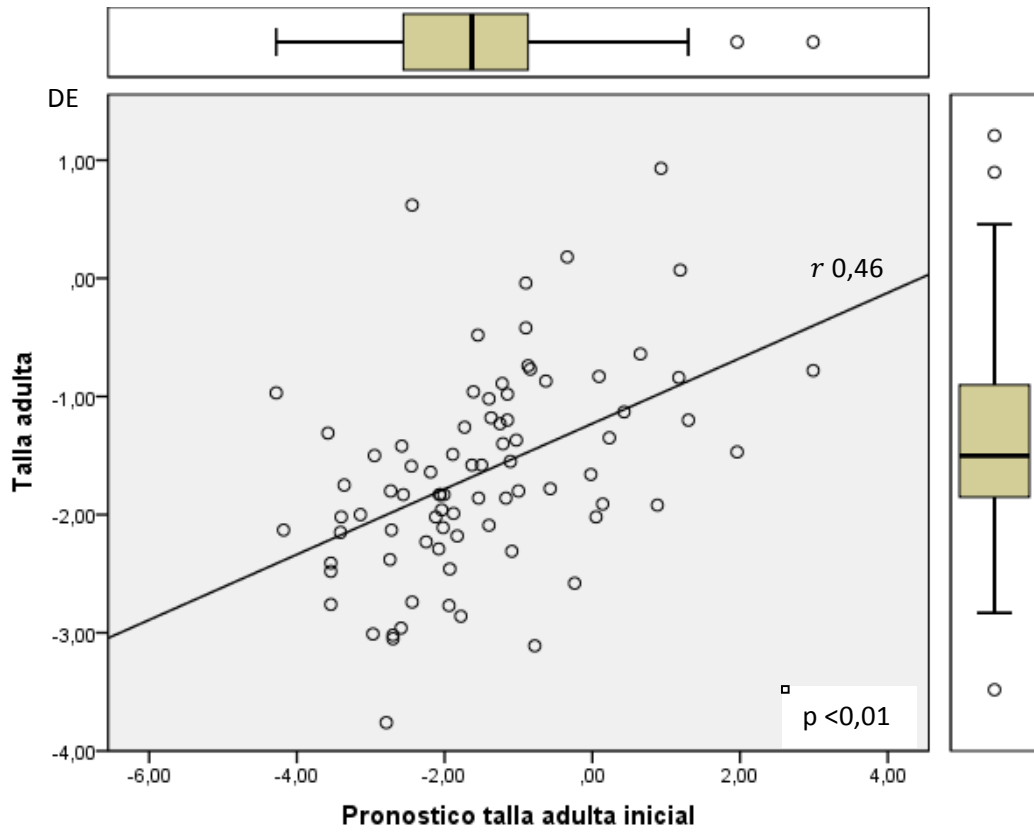
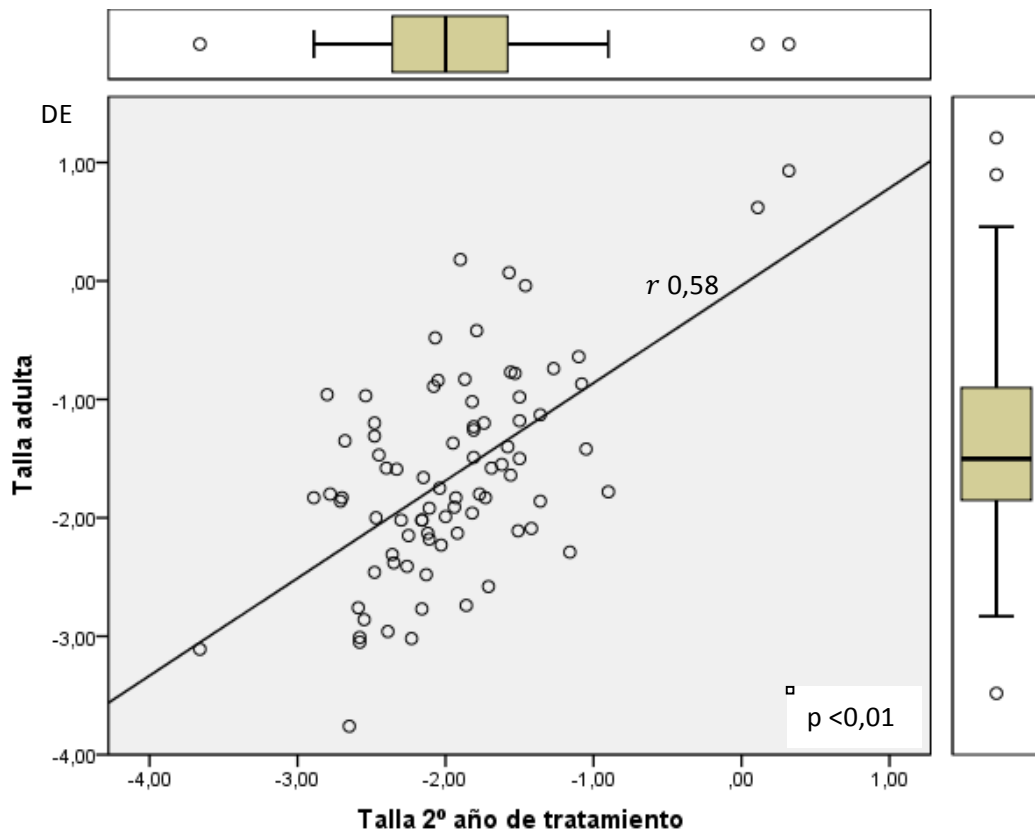
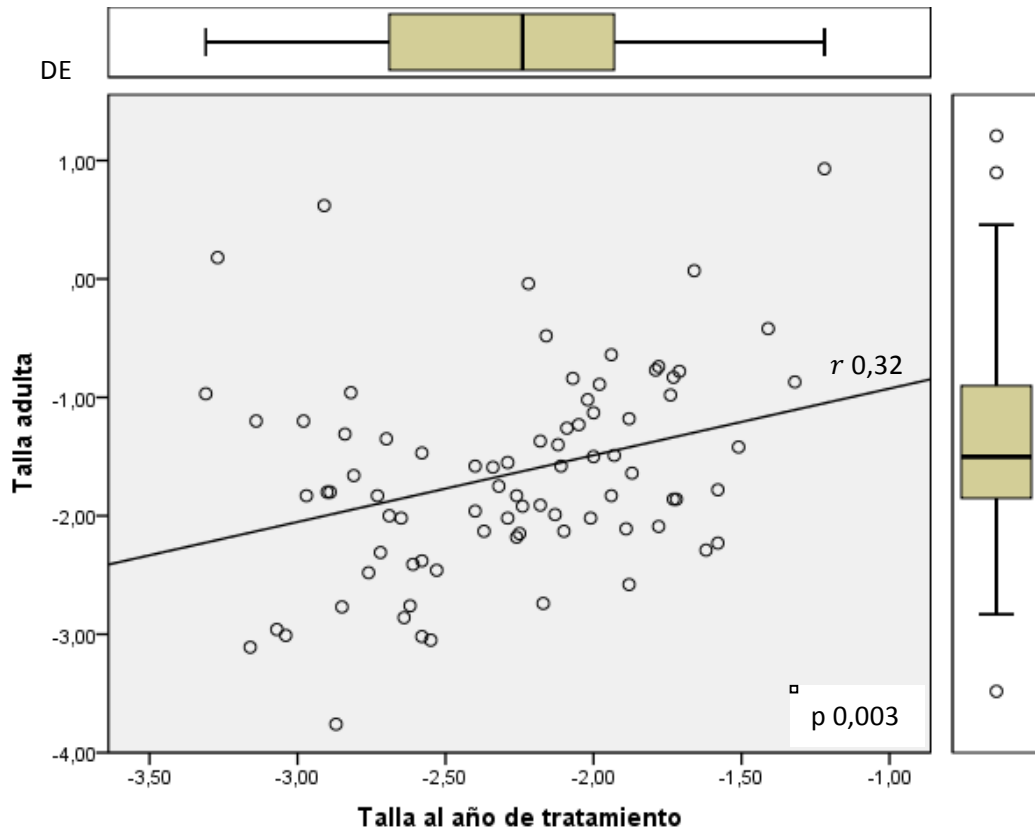


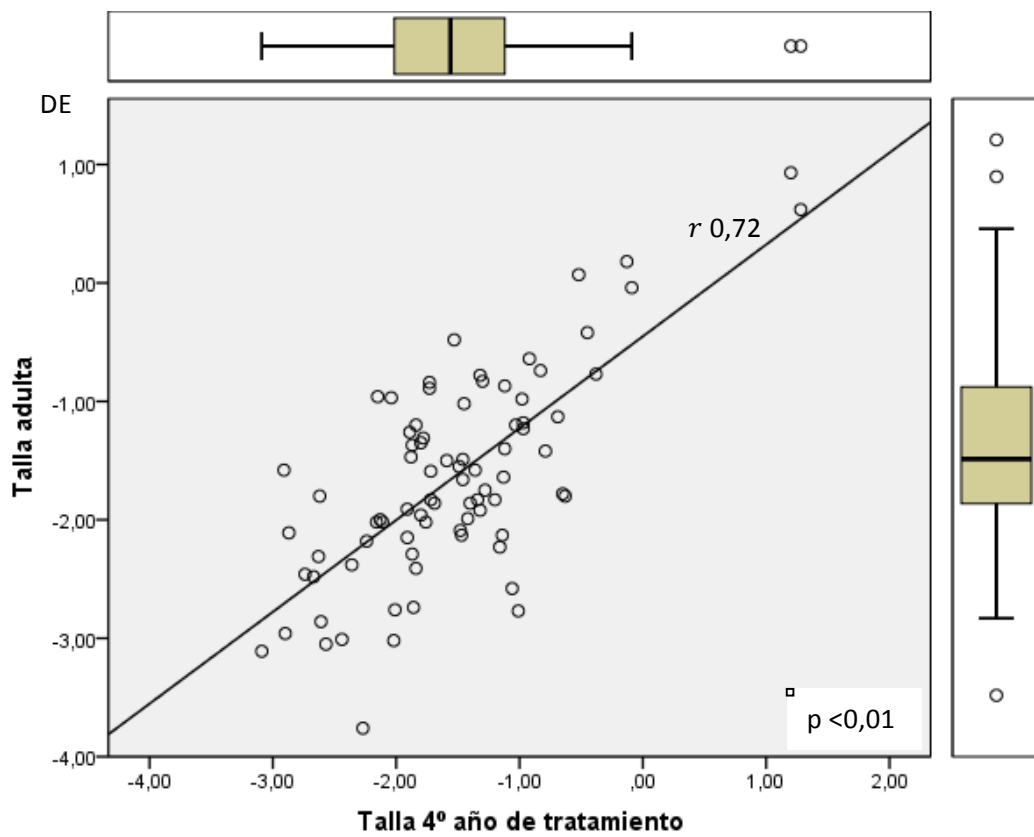
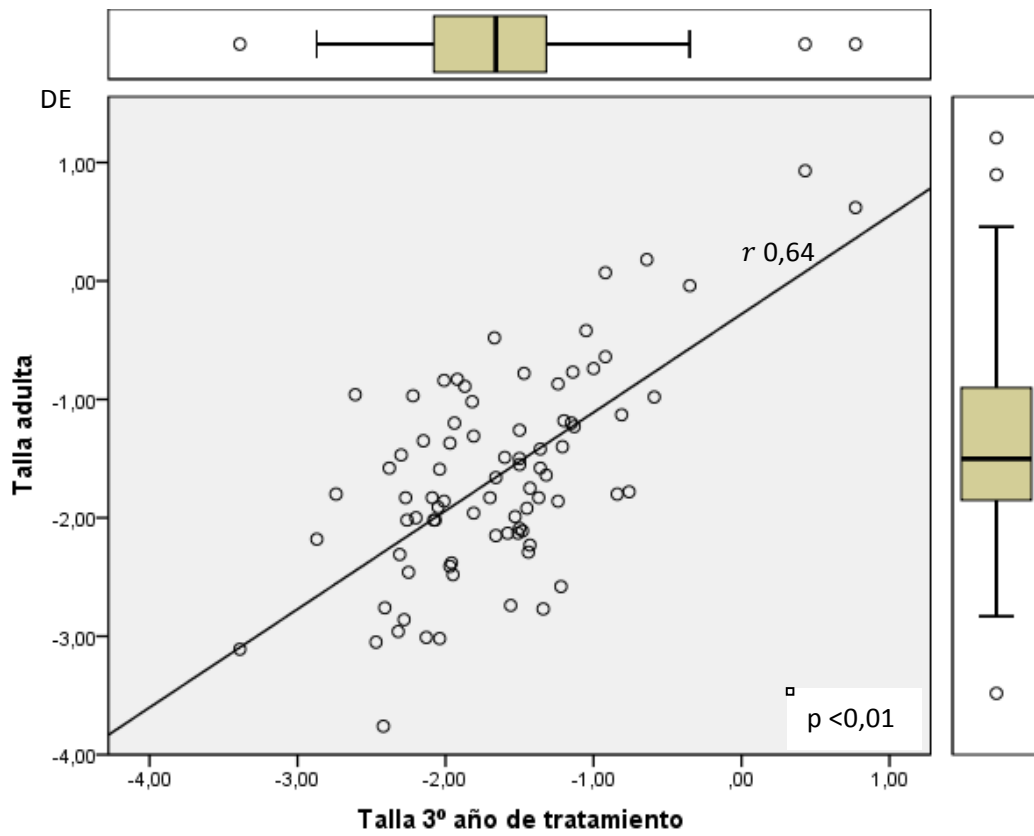
Fig 10. Representación asociaciones estadísticamente significativas con talla adulta

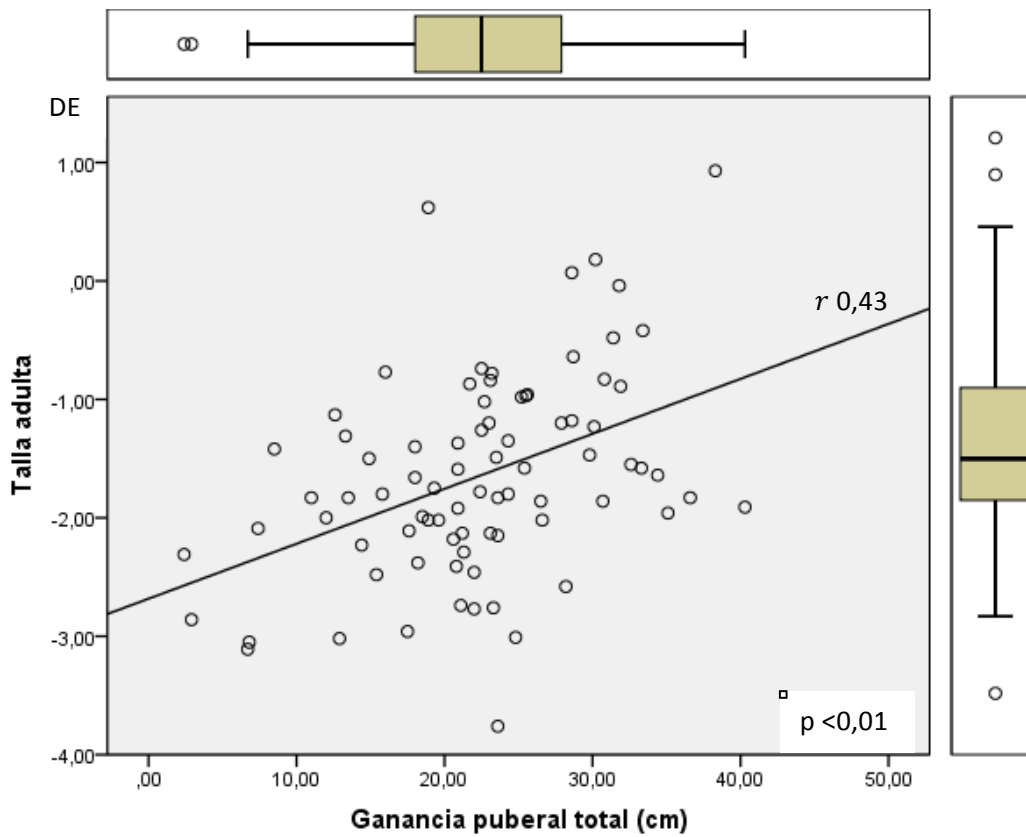
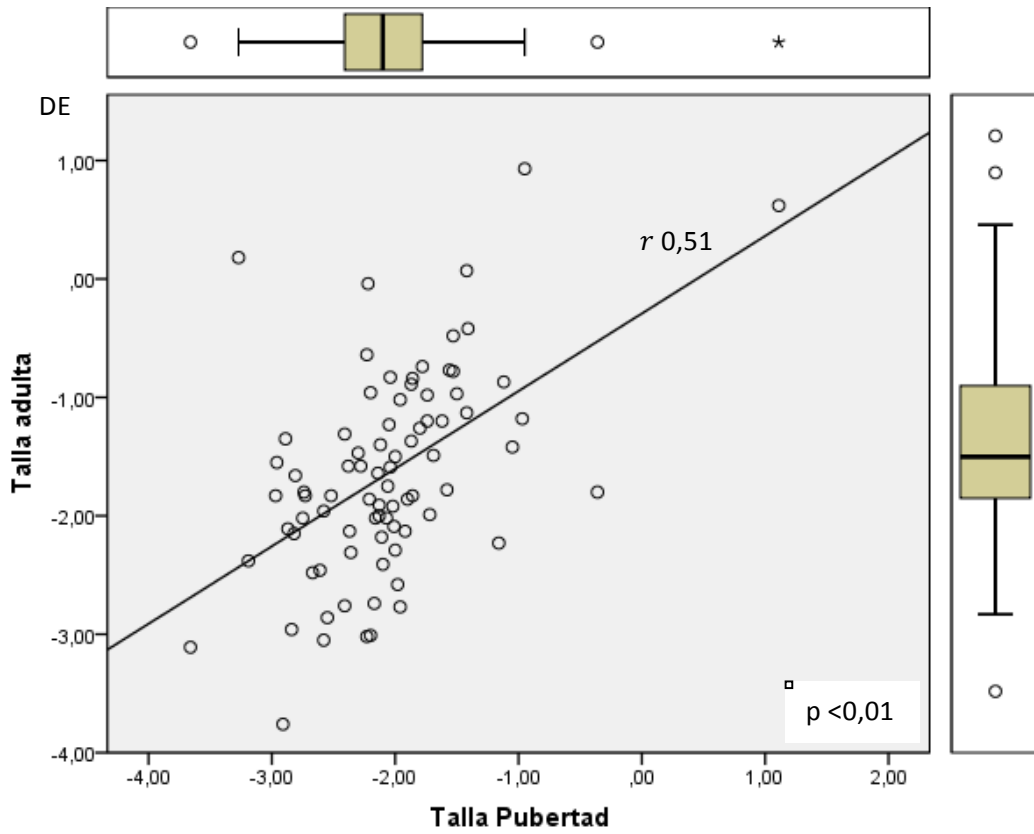


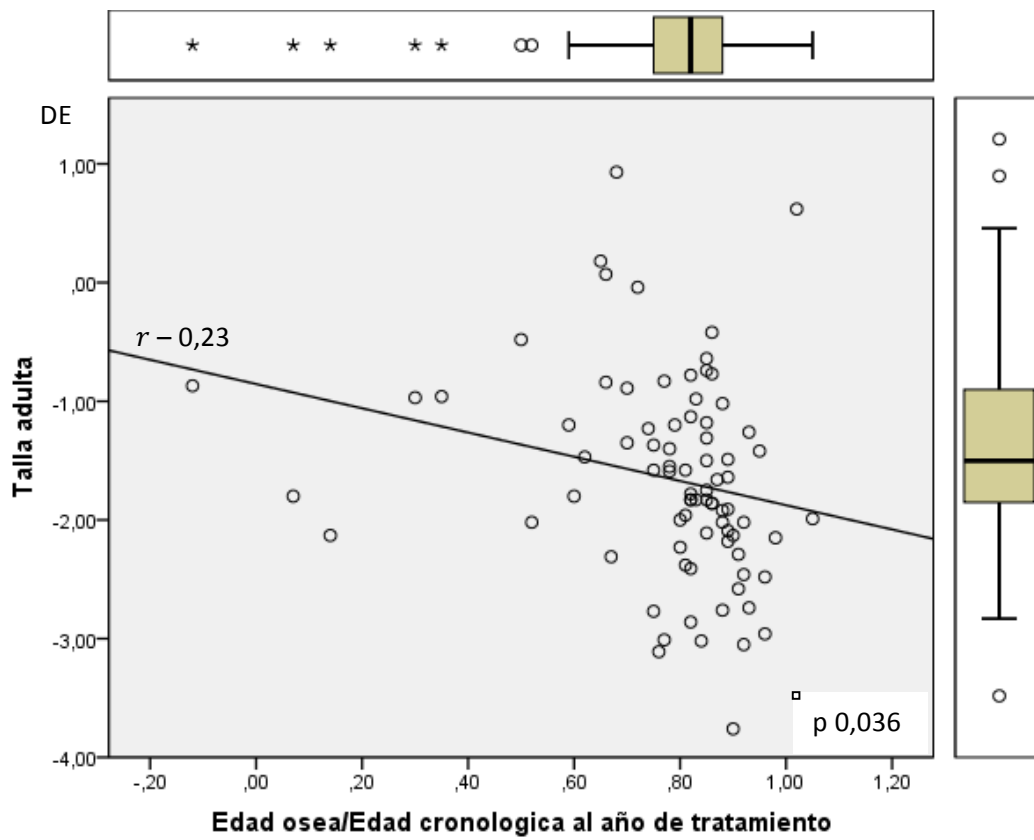
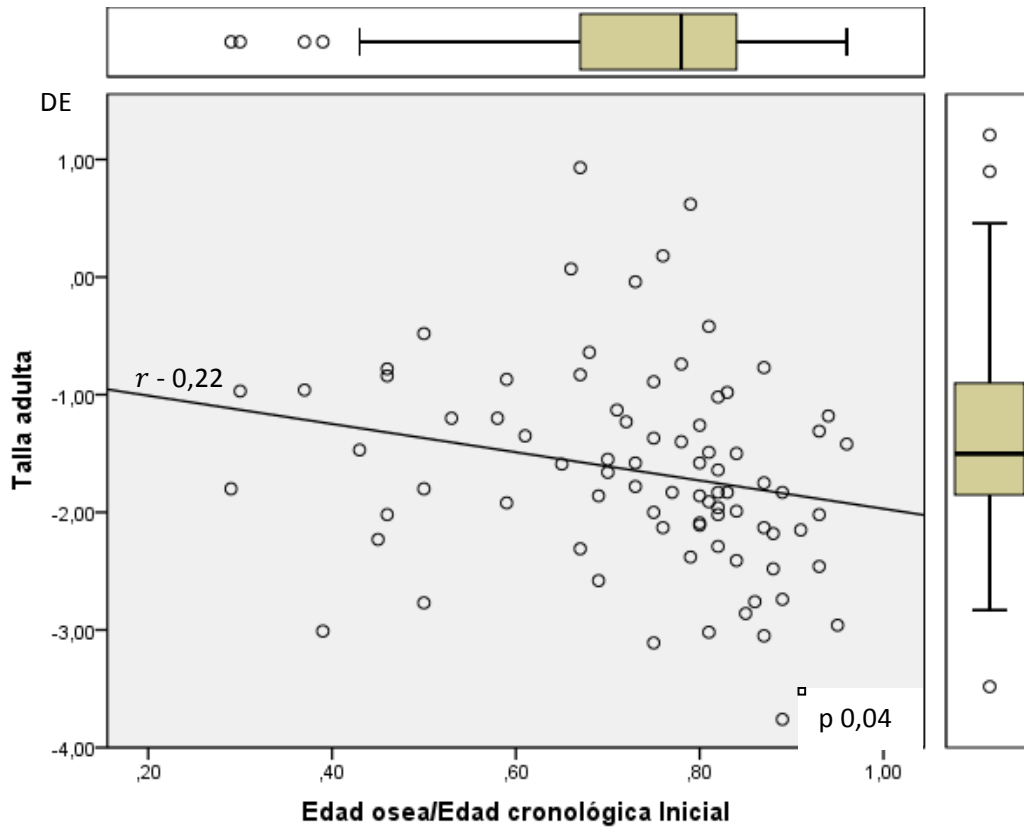


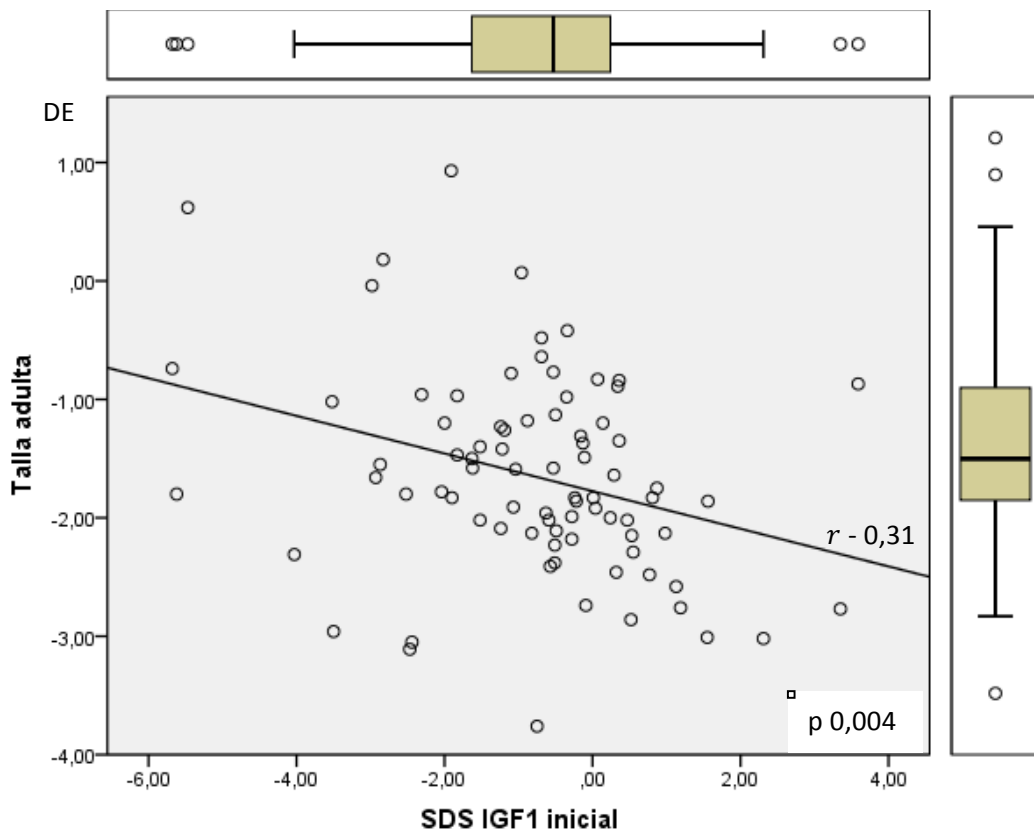
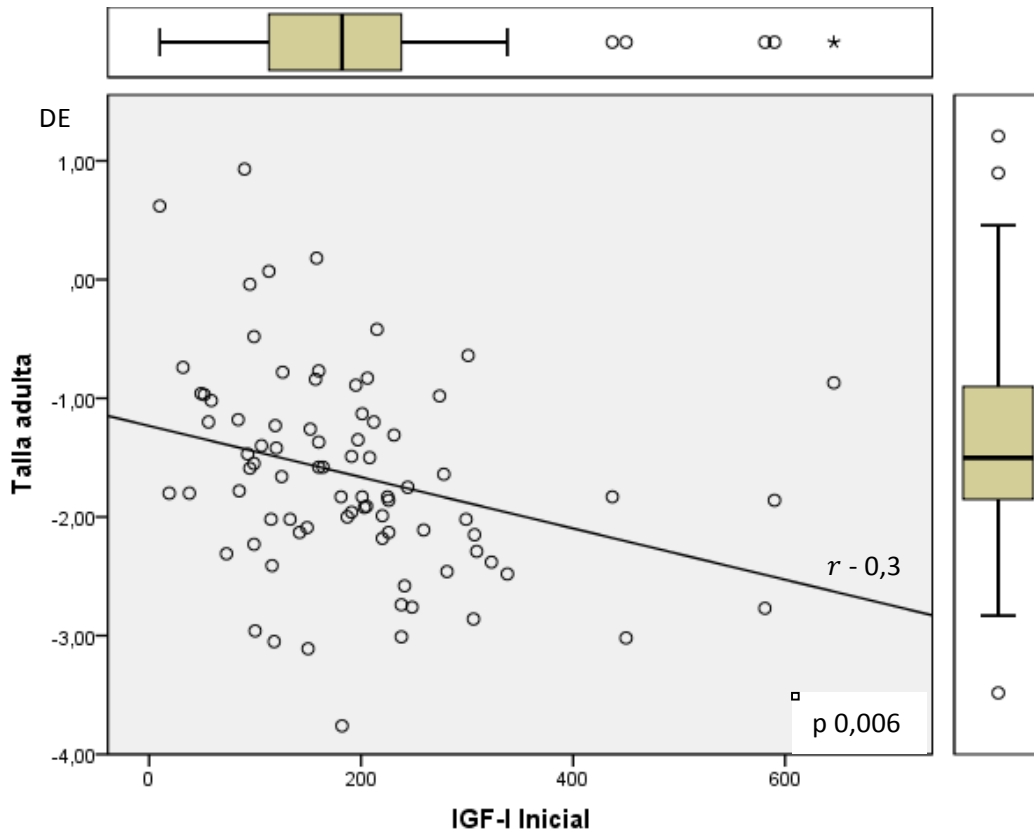


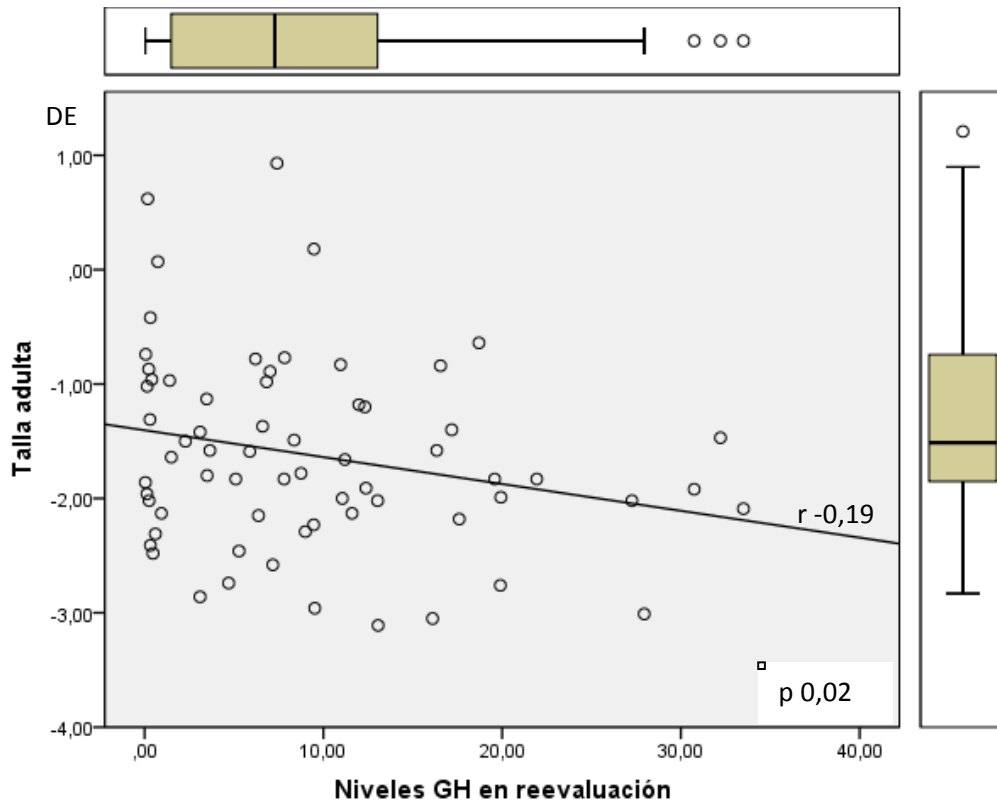














UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA