

Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños: cambios en la composición corporal y somatometría

Hazkundearen hormonaren bidezko 3 urteko tratamenduari erantzuna haurretan: aldaketak gorputzaren osaeran eta somatometrian

S. Rodríguez-Terradillos¹, I. Díez-López², A. Sarasua-Miranda²

¹Universidad del País Vasco. Facultad de Farmacia. Vitoria/Gasteiz. España. ²Hospital Universitario Araba. Unidad de Endocrinología Infantil. Vitoria/Gasteiz. España.

LABURPENA

Sarrera: haurretan hazkundearen hormonaren (GHren) gabeziak gorputzaren osaeran aldaketak sortzen ditu, eta hormona hori emanda gabezia horren ondoriozko aldaketak lehenenera daitezke, besteak beste, heltzerakoan altuera normala lortzeko.

Helburua: hazkundearen hormonaren (GHren) bidezko 3 urteko tratamenduaren eraginkortasuna aztertzea haurretan, 2011 eta 2014 bitartean Txagorritxuko Unibertsitate Ospitaleko Haurren Endokrinologia Zerbitzuan diagnostikaturikoetan eta trataturikoetan.

Materiala eta metodoak: GHrekin trataturiko 30 pazienteren (18 neskatilaren eta 12 mutikoren) datu antropometrikoak ikertu dira atzera begira, eta hazkundean, gorputz-osaeran eta hezurren heltzean duten eragina zehaztu da.

Emaitzak: altuera handitu egiten da eta normaltasunera gerturatzen da. DEren batez bestekoa altueraren ikerketaren hasieran -1,99koa da eta amaieran -0,85koa; eta DEren batez bestekoa pisu-handitzearen ikerketaren hasieran -1,26koa da eta amaieran -0,88koa.

Ondorioa: GH bidezko tratamenduarekin hazkunde motela lortzen da, batez ere lehenengo 6 hilabeteetan. Gainera, hezurrago azkarrago heltzen direla ikus daiteke.

Gako-hitzak: Altuera; GH, Umeak; Pesoa; IMC; Hezur-adina; Askeneko altuera.

RESUMEN

Introducción: el déficit de hormona de crecimiento (GH) en niños conlleva alteraciones en la composición corporal que pueden ser revertidas mediante su administración, entre otras alcanzar una talla final normal en la edad adulta.

Objetivo: analizar la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) durante 3 años en niños, diagnosticados y tratados en el Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario de Txagorritxu entre 2011 y 2014.

Material y métodos: se estudiaron retrospectivamente los datos antropométricos de 30 pacientes (18 niñas y 12 niños) tratados con GH,

determinando su influencia sobre el crecimiento, composición corporal y maduración ósea.

Resultados: hay un aumento en la talla, aproximándose a la normalidad, que se observa en la media de DE para la talla al inicio -1,99 y al final del estudio -0,85 y un aumento en el peso, con una media de DE al inicio de -1,26 y al final del estudio de -0,88.

Conclusión: el tratamiento con GH determinó un crecimiento lento, máximo en los primeros 6 meses de su administración y se puede observar una aceleración de la maduración ósea.

Palabras clave: Talla; GH; Niños; Peso; IMC; Edad ósea; Talla final.

INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH) es una hormona pleiotrópica. Es una mezcla heterogénea de diversos polipéptidos (191 residuos de aminoácidos⁽¹⁾), codificado en el cromosoma 17⁽²⁾. Se produce en la hipófisis, una pequeña glándula situada en el centro de la cabeza y es expresada a nivel hipofisario y periférico. Desde la hipófisis pasa a la sangre, desempeñando multitud de papeles, fundamentalmente metabólicos⁽³⁾. Se conoce que durante el período neonatal las cifras de GH se encuentran en rangos patológicos, no alcanzándose el ritmo circadiano de pulsatilidad, característico de su secreción hasta los 3 meses de edad⁽²⁾.

Clásicamente, se ha venido considerando a la hormona de crecimiento (GH) como una hormona de acciones fundamentalmente metabólicas, responsable del crecimiento longitudinal del organismo antes de que finalice la maduración sexual. Igualmente, de forma clásica se considera que esta hormona es un producto de secreción adenohipofisaria, sujeta a una regulación hipotalámica por GHRH y somatostatina y parcialmente gástrica (en función de la ingesta), por Ghrelina⁽⁴⁾.

Déficit de GH en la infancia

En la infancia y hasta el final de la pubertad (cuando se calcifican los cartílagos de crecimiento y por lo tanto se deja de crecer), la

hormona de crecimiento es uno de los factores importantes que determinan el crecimiento normal; en consecuencia, su ausencia o deficiencia se asocia a un retraso de crecimiento⁽³⁾.

El objetivo principal de la terapia con hormona de crecimiento (GH) en los niños con déficit de GH es, entre otros, preservar el crecimiento longitudinal. En cuanto se diagnostica déficit de esta hormona, debe iniciarse el tratamiento y así evitar posibles deterioros de la talla al inicio de la pubertad, pero además la GH posee otras acciones metabólicas, con un importante papel en el mantenimiento de la composición corporal y el metabolismo durante la edad adulta. El tratamiento se interrumpe cuando se ha alcanzado la talla definitiva, se asocia además con una atenuación de la progresión al pico de masa ósea, una disminución significativa de la masa magra y a su vez un incremento de la masa grasa. También con un incremento de la adiposidad visceral y de alteraciones metabólicas como por ejemplo el perfil lipídico, todo ello presenta un serio riesgo cardiovascular en el adulto⁽⁵⁾.

En los casos en que el déficit de GH tenga su origen en un proceso tumoral, se recomienda iniciar el tratamiento unos años más tarde, después de producirse dicho déficit.

En Europa, el tratamiento con rh-GH está aprobado en aquellos pacientes PEG que a los 4 años no hayan tenido un crecimiento recuperador o *catch up* y con talla inferior a -2,5 DE (más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo) y menor de -1 DE (más de 1 desviación estándar por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo) ajustada a la talla diana⁽⁶⁾.

Lista de criterios para comenzar el tratamiento en la infancia

- Los niños considerados PEG deben tener una longitud/o peso al nacimiento por debajo -2 DE para su edad gestacional con respecto a la población de referencia.
- No haber alcanzado a los 4 años de vida recuperación de crecimiento.
- En el momento del inicio del tratamiento, encontrarse la talla por debajo de -2,5

DE y de -1 DE ajustada a la talla parental media⁽⁷⁾.

En la actualidad las indicaciones para el uso de GH son las siguientes:

Niños:

- Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento.
- Trastorno de crecimiento en niñas con síndrome de Turner.
- Trastorno del crecimiento en niños prepúberales con insuficiencia renal crónica.
- En el síndrome de Prader-Willi, para mejorar el crecimiento y la composición corporal.
- Trastorno de crecimiento en niños con talla baja gestacional (PEG)⁽⁸⁾.

Las dosis recomendadas en nuestro país son; antes de la pubertad es utilizada una dosis de 0,17 mg/kg/semana, repartida entre los 7 días de la semana. Durante la pubertad la dosis puede incrementarse a 0,23 mg/kg/semana, también de forma repartida a lo largo de la semana. El modo de administrarse es subcutáneo y en el momento de acostarse el niño, se recomienda que sea entre 21-22 horas, porque así imita lo mejor posible una secreción fisiológica normal. También recomiendan cambiar el sitio de inyección para evitar la formación de placas de atrofia cutánea, que puede influir en la absorción de la hormona⁽⁹⁾.

Cambios en la composición corporal post-tratamiento

La GH es esencial para la maduración de la masa magra y de la fuerza muscular en adolescentes y adultos jóvenes con déficit de GH. Los estudios demuestran que la terapia con esta hormona es efectiva, produciéndose un incremento de la masa magra (masa muscular) y una disminución de la masa grasa (tejido adiposo)⁽⁵⁾, también presentan mejorías en el perfil lipídico y la presión arterial sistólica y diastólica⁽¹⁰⁾.

En chicas existe mayor predisposición a exceso de grasa de promedio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de adipocinas y marcadores de inflamación, parece estar determinado por la resistencia a la insulina, al igual que una pubarquia precoz, sobre todo cuando se asocia con ganancia de peso y talla rápida. En chicos los marcadores de adrenarquía pueden estar incrementados⁽⁶⁾.

Cambios en el crecimiento post-tratamiento

Se debe controlar el peso, longitud/talla, IMC, perímetro craneal y la velocidad de crecimiento. La recuperación de la talla debe ser lenta y de forma progresiva, ya que si se realiza de forma contraria en los primeros 3-4 años de edad, puede verse favorecida la aparición de acúmulo de grasa visceral, resistencia a la insulina, DM2 y sus consecuencias cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. También existe una asociación a la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios. Y por otro lado, la ganancia de peso insuficiente en el mismo rango de edad, puede producir peor desarrollo cognitivo.

Las niñas que realizan un "catch-up" rápido y exagerado presentan con mayor frecuencia una pubertad precoz. La pubertad en estas niñas suele iniciarse entre los 8-9 años y le sigue una menarquía temprana, esto condiciona que su talla final sea inferior a la talla diana. Asimismo, los niños presentan un brote de crecimiento puberal menor⁽⁶⁾.

Déficit de GH en la edad adulta

Se trata de personas que a consecuencia de una enfermedad de la hipófisis o de su tratamiento presentan una carencia de GH⁽³⁾. No es frecuente la deficiencia de la hormona del crecimiento, pero en el caso de ser diagnosticado podría deberse a:

- Tumores que comprometen la hipófisis o el hipotálamo.
- Tratamientos de radiación en el cerebro para el cáncer.
- Traumatismo craneal grave.

Medicación concomitante

La deficiencia en la hormona del crecimiento puede ocurrir con deficiencias de otras hormonas, entre ellas las siguientes:

- **Tirotropinas** (TSH) (controlan la producción de hormonas tiroideas).
- **Vasopresina** (ADH) (controla el equilibrio hídrico del cuerpo).
- **Gonadotropinas** (LH y FSH) (controlan la producción de hormonas sexuales masculinas y femeninas).
- **Corticotropina** o ACTH (controla la glándula suprarrenal y su producción de cortisol, DHEA y otras hormonas)⁽¹¹⁾.

En estos casos se administra conjunto a la GH el resto de las hormonas hipofisarias carentes.

- El déficit de **TSH** se sustituye con T4.
- Las **gonadotropinas** LH y FSH no son sustituidas hasta llegar a la edad puberal, y en este caso con la administración de testosterona o estrógenos y posteriormente estrógenos más progesterona según el sexo.
- La **ACTH**, si se trata de déficit por tumor, tras la extirpación de la región hipotálamo-hipofisaria, es obligatoria su sustitución. Si no hablamos de un déficit por tumor, también se debe administrar pero en cantidades más pequeñas⁽⁹⁾.

OBJETIVO

Analizar los cambios en la composición corporal producidos en el tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años, en niños de talla baja para su edad, tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Txagorritxu, de Vitoria Gasteiz, entre 2011 y 2014. Realizar un estudio longitudinal para la observación de los siguientes parámetros: IMC, talla, peso, maduración ósea, grasa corporal y grasa magra.

Los estudios longitudinales permiten evaluar el crecimiento en relación con el patrón de desarrollo puberal, proporcionando datos de velocidad de crecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva de los pacientes en la base de datos del hospital de Txagorritxu, que estaban tratados con hormona de crecimiento, siguiendo los siguientes criterios de inclusión; se contabilizarán los niños de 0 a 18 años de edad, cuya historia clínica tenga algún registro sobre la visita realizada por el servicio de pediatría en la Unidad de Endocrinología Infantil, todos aquellos que iniciaron el tratamiento en el año 2011 o en adelante. No se realizó ninguna exclusión de aquellos niños que no pertenecían a la pro-

TABLA I. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	9,05	3,18	4,06	15,55
Edad ósea	8,67	3,86	3,50	14,00
Peso (kg)	23,72	10,44	11,90	46,70
Talla (m)	1,18	0,18	0,89	1,57
IMC (kg/m ²)	16,02	2,21	13,06	21,58
Estadio de Tanner	1,22	0,73	1,00	4,00

IMC: índice de masa corporal

vincia de Vitoria Gasteiz, se introdujeron en el estudio todos los casos. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que se encontraban bajo ensayo clínico con el hospital. Se encontraron un total de 86 pacientes en la base de datos y, siguiendo los criterios de inclusión establecidos, únicamente se introdujeron en el estudio 30 pacientes (12 niños y 18 niñas).

Se recogieron los datos antropométricos de las consultas periódicas, desde la primera cita hasta la última recogida, sobre: la talla, peso y EO anotados por los médicos del servicio. También se recogieron los datos recogidos en su historial sobre la longitud y el peso en el nacimiento y tallas de los progenitores.

Para describir las características basales de la muestra, así como las medidas de eficacia del tratamiento en cada momento del seguimiento, se calculó la media y la DE (variables continuas) y la distribución de frecuencias (variables categóricas). Se realizó un análisis de la evolución de las medidas de eficacia a lo largo de los 8 puntos del seguimiento (0, 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses), se realizó mediante análisis de medidas repetidas con las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y Friedman.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS® 14.0.

RESULTADOS

Métodos

Se estudiaron retrospectivamente los siguientes parámetros:

Clínicos y auxológicos

- Al nacimiento: peso y longitud.
- Antes de iniciar el tratamiento con GH y en cada revisión: edad cronológica (EC), edad ósea (EO), peso, talla, IMC, desviación estándar y estadio puberal.

Características basales

La muestra está compuesta por 30 sujetos: 18 niñas (60%) y 12 niños (40%).

- Al nacimiento: los datos auxológicos de los pesos medios son de $2,77 \pm 0,69$ y de longitud al nacimiento de $4,76 \pm 4,02$.
- Al inicio del tratamiento: la EC media fue $9,05 \pm 3,18$ años con unos datos auxológicos de; la talla media $1,18 \pm 0,18$, el IMC medio $16,02 \pm 2,21$, el peso medio $23,72 \pm 10,44$, el estadio puberal medio $1,22 \pm 0,73$ y la EO media $8,67 \pm 3,86$. (Tabla I)

El seguimiento se realizó durante 3 años.

Evolución de los datos auxológicos

- A los tres meses de tratamiento: la EC media fue $9,38 \pm 3,22$ años, la talla media $1,20 \pm 0,17$, el IMC medio $15,92 \pm 2,07$, el peso medio $24,10 \pm 10,04$, el estadio puberal medio $1,08 \pm 0,41$ y la EO media $7,78 \pm 3,67$. (Tabla II)
- A los 6 meses de tratamiento: la EC media fue $9,74 \pm 3,19$ años, la talla media $1,24 \pm 0,18$, el IMC medio $16,07 \pm 2,20$, el peso medio $26,16 \pm 11,29$, el estadio puberal medio $1,30 \pm 0,78$ y la EO media $8,08 \pm 3,73$. (Tabla III)
- A los 12 meses de tratamiento: la EC media fue $10,26 \pm 3,24$ años, la talla media $1,28 \pm 0,18$, el IMC medio $16,38 \pm 2,15$, el peso

TABLA II. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS TRES MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	9,38	3,22	4,31	15,80
Edad ósea	7,78	3,67	2,70	15,00
Peso (kg)	24,10	10,04	12,50	47,10
Talla (m)	1,20	0,17	0,92	1,60
IMC (kg/m ²)	15,92	2,07	13,43	21,35
Estadio de Tanner	1,08	0,41	1,00	3,00

IMC: índice de masa corporal.

TABLA III. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	9,74	3,19	4,64	16,05
Edad ósea	8,08	3,73	3,00	15,00
Peso (kg)	26,16	11,29	13,10	52,10
Talla (m)	1,24	0,18	0,95	1,61
IMC (kg/m ²)	16,07	2,20	13,51	21,06
Estadio de Tanner	1,30	0,78	1,00	4,00

IMC: índice de masa corporal.

TABLA IV. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS DOCE MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	10,26	3,24	5,06	16,63
Edad ósea	8,97	3,37	4,12	15,00
Peso (kg)	28,62	12,06	14,40	56,30
Talla (m)	1,28	0,18	1,00	1,70
IMC (kg/m ²)	16,38	2,15	13,56	21,28
Estadio de Tanner	1,39	0,89	1,00	4,00

IMC: índice de masa corporal.

TABLA V. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS DIECIOCHO MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	10,54	3,34	5,31	17,05
Edad ósea	5,00	5,55	1,00	18,00
Peso (kg)	28,75	11,54	15,10	59,00
Talla (m)	1,30	0,19	1,01	1,71
IMC (kg/m ²)	16,49	2,03	14,05	20,87
Estadio de Tanner	1,47	0,99	1,00	4,00

IMC: índice de masa corporal.

medio $28,62 \pm 12,06$, el estadio puberal medio $1,39 \pm 0,89$ y la EO media $8,97 \pm 3,37$. (Tabla IV)

- A los 18 meses de tratamiento: la EC media fue $10,54 \pm 3,34$ años, la talla media $1,30 \pm 0,19$, el IMC medio $16,49 \pm 2,03$, el peso medio $28,75 \pm 11,54$, el estadio puberal medio $1,47 \pm 0,99$ y la EO media $5 \pm 5,55$. (Tabla V)
- A los 24 meses de tratamiento: la EC media fue $10,69 \pm 3,35$ años, la talla media $1,31 \pm 0,16$, el IMC medio $16,34 \pm 2,16$, el peso medio $29,32 \pm 11,98$, el estadio puberal medio $1,38 \pm 0,91$ y la EO media $3,76 \pm 4,46$. (Tabla VI)
- A los 30 meses de tratamiento: la EC media fue $10,61 \pm 3,28$ años, la talla media $1,33 \pm 0,17$, el IMC medio $16,48 \pm 2,18$, el peso medio $30,87 \pm 13,81$, el estadio puberal medio $1,20 \pm 0,63$ y la EO media $1,86 \pm 2,05$. (Tabla VII)
- A los 36 meses de tratamiento: la EC media fue $11,12 \pm 2,58$ años, la talla media $1,37 \pm 0,12$, el IMC medio $17,03 \pm 1,77$, el peso medio $32,77 \pm 9,58$, el estadio puberal medio $1 \pm 0,00$ y la EO media $10,12 \pm 2,80$. (Tabla VIII)

Para el estudio estadístico con t de Student para dos muestras relacionadas, obtenemos valores significativos para los siguientes parámetros; el estadio puberal para P_0 ($P < 0,04$), estadio puberal para P_1 ($p < 0,09$), edad ósea para P_2 ($p < 0,43$), DE para la talla en P_3 ($p < 0,027$), peso para P_3 ($p < 0,019$), IMC para P_3 ($p < 0,045$), talla para P_6 ($p < 0,023$), DE para la talla en P_6 ($p < 0,047$), peso para P_6 ($p < 0,019$), IMC para P_6 ($p < 0,019$).

Para realizar una comparación entre sexos se realizó una ANOVA en la cual sólo se obtuvieron diferencias significativas para los valores de DE para el peso al inicio del tratamiento ($p < 0,045$) y DE para el peso a los tres meses de tratamiento ($p < 0,023$).

DISCUSIÓN

La hormona del crecimiento (GH) tiene una amplia gama de acciones, no sólo el aumento de la altura, sino también influir en la com-

posición corporal. Es bien sabido que la GH induce la lipólisis y que la deficiencia de GH se asocia con aumento de peso en niños y adultos. Por lo tanto, el tratamiento con GH se sugiere no sólo para tratar la baja estatura en varias indicaciones como la deficiencia de GH (GHD), el síndrome de Turner (ST), pequeño para la edad gestacional (PEG), y el síndrome de Prader-Willi (SPW), sino también para mejorar la composición corporal⁽¹²⁾.

Además de la presencia de una deficiencia de la gonadotropina adicional, también otros factores parecen afectar a la altura final. En varios estudios se demostró que la altura DE en el inicio de la terapia y la altura DE en el inicio de la pubertad se correlacionaron significativamente con la talla final⁽¹³⁾. En comparación con otros estudios sobre el tratamiento con GH en los niños, la media de edad al inicio del tratamiento es un poco mayor en nuestro modelo, porque una edad mínima de tratamiento de 4 años fue un requisito previo. Sin embargo, las recomendaciones actuales sugieren que el tratamiento debe comenzar antes de los 8 años de edad (que está más en alineación con nuestro modelo, en el cual la media de edad es de 9 años al inicio del tratamiento), con el fin de lograr una mayor ganancia de altura. La media de altura DE en el inicio de la terapia varía según la indicación y en nuestro modelo fue -1,99, lo que está fuera del rango que se observa por otros autores, que es -2,5 para la desviación estándar para la altura⁽¹⁴⁾.

Una relación positiva dosis-respuesta ha sido observada durante los primeros años de tratamiento, pero una dosis más alta también acelera, aunque en menor medida, la maduración esquelética⁽¹³⁾. En nuestro estudio no se establece una dosis general, sino que se individualiza para cada paciente según sus necesidades y su asimilación.

Nuestra cohorte longitudinal representa el primer estudio realizado en la UPV con la colaboración del departamento de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario de Txagorritxu en Vitoria Gasteiz, en el que se ha examinado la antropometría corporal hasta el momento. En una pequeña cohorte de niños prepúberes, en la cual se presentaron los resultados de un estudio retrospectivo,

TABLA VI. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS VEINTICUATRO MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	10,69	3,35	5,89	17,63
Edad ósea	3,76	4,46	1,00	15,00
Peso (kg)	29,32	11,98	16,40	62,90
Talla (m)	1,31	0,16	1,06	1,73
IMC (kg/m ²)	16,34	2,16	13,68	21,11
Estadio de Tanner	1,38	0,91	1,00	4,00

IMC: índice de masa corporal

TABLA VII. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS TREINTA MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	10,61	3,28	7,23	18,30
Edad ósea	1,86	2,05	1,00	9,00
Peso (kg)	30,87	13,81	19,10	66,00
Talla (m)	1,33	0,17	1,16	1,77
IMC (kg/m ²)	16,48	2,18	13,86	21,14
Estadio de Tanner	1,20	0,63	1,00	3,00

IMC: índice de masa corporal

TABLA VIII. PARÁMETROS AUXOLÓGICOS A LOS TREINTA Y SEIS MESES DE TRATAMIENTO.

	Media	Desv. tip	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	11,12	2,58	7,66	13,44
Edad ósea	10,12	2,80	6,50	13,00
Peso (kg)	32,77	9,58	23,00	45,90
Talla (m)	1,37	0,12	1,25	1,55
IMC (kg/m ²)	17,03	1,77	14,72	19,03
Estadio de Tanner	1,00	0,00	1,00	1,00

IMC: índice de masa corporal

longitudinal y descriptivo, sobre los efectos a 36 meses (3 años) de tratamiento con GH en niños. Anteriores estudios han demostrado la efectividad en ganancia de crecimiento con este tratamiento⁽⁷⁾.

El tratamiento con GH es ampliamente utilizado para tratar una gran variedad de trastornos del crecimiento. Aquellos niños que son sensibles a la r-hGH en el primer año de tratamiento y crecen correctamente, es más probable que continúen ganando altura a largo plazo. La identificación de los que son sensi-

bles o, más importante aún, insensibles a la r-hGH, tiene importantes implicaciones para el asesoramiento y la gestión clínica⁽¹⁵⁾.

Este estudio confirma la ganancia de talla en los niños, que concuerda con evidencias anteriores^(12,13,16-19) sobre el mismo tipo de pacientes. Las diferencias en ganancia de talla podría deberse a factores como la edad al inicio del tratamiento, la duración individual del tratamiento o la dosis empleada en cada uno.

Según el método estándar de evaluación EO, altura DE para EO (edad ósea) debería

TABLA IX. DE PARA LA TALLA Y EL PESO EN UNA MUESTRA CON TRATAMIENTO GH A LO LARGO DEL TIEMPO.

DE-talla	P0 DE-talla	P1 DE-talla	P2 DE-talla	P3 DE-talla	P4 DE-talla	P5 DE-talla	P6 DE-talla	P7 DE-talla
Media	-1,99	-1,63	-1,64	-1,31	-1,43	-1,18	-0,90	-0,85
DE-peso	P0 DE-peso	P1 DE-peso	P2 DE-peso	P3 DE-peso	P4 DE-peso	P5 DE-peso	P6 DE-peso	P7 DE-peso
Media	-1,26	-1,14	-1,08	-1,11	-1,12	-1,09	-0,99	-0,88

DE: desviación estándar.

estar cerca del cero, en los niños normalmente crecientes de altura media⁽¹⁵⁾. El tratamiento con GH originó una ganancia en la altura DE, es decir, de la talla entre los 3 y 6 primeros meses de tratamiento al igual que en otros estudios^(13,18).

A partir del año de tratamiento no se experimenta un crecimiento de talla tan pronunciado como el que se puede producir los primeros meses. Sin embargo, a medida que avanza el tratamiento sí se observa un cambio en la composición corporal relacionada con el peso y el IMC, ambos aumentan progresivamente, también mostraron incrementos muy significativos en la altura DE desde el inicio hasta la altura final. (Tabla IX)

Los modelos actuales para predecir la respuesta de crecimiento a r-hGH en los primeros años de tratamiento, se han basado principalmente en las características de línea de base y la respuesta visible en los cambios datos auxológicos según la dosis r-hGH, siendo este último el único predictor en el que se ha basado nuestro estudio.

Algunos modelos conocidos, como es por ejemplo el estudio PREDICT, el primer estudio a largo plazo para evaluar el grado en que una serie de marcadores genéticos están asociados con la respuesta de crecimiento, también incluyen niveles de referencia como IGF1 y IGFBP3 (son biomarcadores GH-dependientes) y en cambio a corto plazo los marcadores óseos.

En el tratamiento por déficit de GH, modelos basados en auxología pueden predecir hasta 65% de la variabilidad en el primer año, y con la adición de marcadores bioquímicos, esta se incrementa al 85%⁽¹⁵⁾. Es por ello que se propone que en futuros estudios se introduzcan también estos biomarcadores que establecen una respuesta fiable sobre la dosis-dependencia.

Darendeliler y cols., Albanese y Stanhope informaron que el tratamiento con GH durante la pubertad acelera el proceso puberal, pero no mejora la ganancia total de la altura durante la pubertad o la altura final en pacientes con deficiencia aislada de GH. Bundak y cols. declararon que el inicio temprano del tratamiento con GH impide una mayor pérdida de estatura, y que el diagnóstico precoz es importante para mejorar la talla final⁽¹⁷⁾. El inicio temprano de la terapia con GH no sólo es necesario para mejorar el resultado de la altura, independientemente de la dosis, como se demuestra en este estudio, así como en los estudios anteriores^(12,19), sino también para lograr un estado normal de peso.

La frecuencia de inyecciones también es importante; en el estudio KIGS, la frecuencia media de inyecciones se correlacionó positivamente con la altura final. Los resultados del estudio más reciente sugieren que un régimen de inyecciones diarias puede traer la altura final cerca de la altura del objetivo⁽¹³⁾.

La sustitución de GH en los niños con deficiencia de GH tiende acumular grasa en el tronco, debido al efecto lipolítico de GH⁽¹²⁾, sin embargo la distribución de la grasa no se determinó en nuestro estudio. A partir de la experiencia presente, parece probable que el efecto predominante es el incremento de la masa magra corporal durante el tratamiento con GH en individuos con peso normal y con bajo peso⁽¹²⁾.

En este estudio también se aprecia, al igual que en estudios anteriores⁽⁷⁾, un aumento paulatino del peso, partiendo de unos valores iniciales por debajo de la normalidad. (Tabla IX)

Los resultados obtenidos a través de las medidas de EO, podemos observar que inician el tratamiento con una relación EO/EC media menor de 1 y a lo largo del estudio se

indica una aceleración de la EO, concordando con las evidencias de otros autores⁽⁷⁾. En los últimos años, varios estudios que han sido publicados hablan sobre el efecto de la terapia con GH sobre el crecimiento, que indican que el aumento en el crecimiento es paralelo con una aceleración de la maduración esquelética⁽¹³⁾. Hasta el momento, se dispone de los datos de altura finales sólo de cuatro estudios prospectivos.

La mayoría de los niños inician el tratamiento con un estadio puberal bajo y según avanza el tratamiento este estadio de Tanner se va incrementando hasta llegar a la pubertad.

Consideramos que los niños necesitan ser objeto de seguimiento hasta que alcanzan la talla adulta, para ver si se mantiene la altura o hay un incremento en la altura final alcanzada. Nuestro estudio, al ser retrospectivo, sólo obtiene datos a través de las citas médicas, hasta que acaban el tratamiento cuando alcanzan o se acercan lo máximo posible a la talla diana establecida.

Se propone que, en próximos estudios, podrían introducirse el perfil de seguridad durante el estudio. Generalmente consiste en lo que se esperaría de una población pediátrica y los eventos adversos raros conocidos asociados con el tratamiento con GH⁽¹⁶⁾.

El mecanismo subyacente del déficit de GH es probablemente multifactorial, pero varias observaciones apuntan a un desequilibrio intrínseco entre la ingesta y el gasto energético como un posible factor contribuyente⁽²⁰⁾. Los jóvenes con déficit de GH son típicamente delgados, a menudo con retraso en el inicio de la pubertad. Hay que señalar que sólo GH está aprobado por la FDA para el tratamiento de baja estatura, un seguimiento dietético exhaustivo no ayudaría. Existe un estudio en donde a los niños tratados con hormona de crecimiento

también se les hace un seguimiento dietético, mediante un registro en donde se evaluó la ingesta nutricional al inicio del estudio, 6, y 12 meses mediante registros dietéticos de 3 días.

Por ello, en estudios posteriores, puede introducirse un seguimiento dietético de los niños. No se ha encontrado información sobre el tipo de dieta que deben seguir estos niños durante el periodo de tratamiento, se entiende que sus recomendaciones nutricionales son igual que los niños sin dicho tratamiento, cumpliendo las necesidades básicas de 50%-60% de hidratos de carbono, en un 25%-35% de grasa y entre un 10% y un 15% de proteínas⁽²¹⁾. Un desequilibrio entre la ingesta de energía y la utilización probablemente contribuye al espectro de la insuficiencia para crecer y la obesidad⁽²⁰⁾.

En conclusión, la causa de talla baja en estos niños es heterogénea, el objetivo principal del tratamiento con hormona de crecimiento es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida de los niños y la ausencia de efectos secundarios.

En nuestro estudio, se observa que los niños crecen lentamente durante los tres años, algo más rápido en los primeros meses de tratamiento. Esto quiere decir que pueden llegar a alcanzar una talla adulta normal. También se demuestra que incrementan el peso a lo largo del seguimiento y que su edad ósea se va equiparando a la edad cronológica a medida que avanzan.

El beneficio del tratamiento con GH en los pacientes, no sólo debe ser visto y restringido al tema de la altura final. Para todos los pacientes la repercusión del tratamiento es mucho mayor, si se tiene en cuenta todo el período de la infancia y la adolescencia, así como los aspectos psicológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acoli M, Segaloff DL. Hormonas hipofisarias y su factores liberadores hipotalámicos. Capítulo 55 (13). [Acceso 3 Abril 2014] Disponible en: <http://biblioms.dyndns.org/Libros/Farmacolog%C3%A1Da/Goodman%20&%20Gilman/Capitulo%2055.pdf>
2. Brandan NC, Llano IC, Miño CA. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Universidad Nacional de Nordeste. Facultad de Medicina. 2007. [Acceso 3 abril 2014] Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/hipotalamo.pdf>
3. Dra Susan. Hormonas de crecimiento GH. Sociedad Española de endocrinología y nutrición. [Acceso 3 abril 2014] Disponible en: <http://clinicaendocrinolorente.com/wp-content/themes/mono/images/pdfs/Hipofisis/Hormonacrecimiento.PDF>
4. Arce V, Devesa J, Tresguerres JAF. Hormona de crecimiento. En: JAF Tresguerres, ed. Fisiología Humana. Madrid: McGraw-Hill; 2009.
5. Donoso Sanz MA, Díaz Cerezo S, Oyaguez Martín I, Casado Gómez MA. Impacto presupuestario de la utilización de hormona de crecimiento de la edad pediátrica a la adulta. *Rev Esp Farm Hosp*. 2012; 36; 3-10.
6. López ID, Muñoz Ade A, Muñoz JB, Rodríguez PC, Gómez EG, Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2011; 76: 104.e1-104.e7. [Acceso 15 abril 2014] Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1695403311004346/1-s2.0-S1695403311004346-main.pdf?_tid=2a7e827a-c4ba-11e3-a04d-00000aacb35f&acdnat=1397579140_cb820650baf09562217a103f8eadab17
7. Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 78; 288-96.
8. Grau Rubio MA, Albeda Puig C, Díaz Mondéjar R, García Herrera J. Utilización de hormona de crecimiento en la comunidad Valenciana durante el periodo 2003-2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82: 711-7.
9. Lechuga JL, Nieto JA, Pombo Arias M. Tratamiento con hormona del crecimiento. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Capítulo 3.
10. García-García E, Vázquez-López MA, Bonillo-Perales A. Tratamiento con hormona del crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional al nacer. Efecto en la talla adulta. *An Pediatr Contin*. 2009; 7: 224-7.
11. Deficiencia de la hormona del crecimiento en niños. MedlinePlus. 2012. [Acceso 3 abril 2014] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001176.htm>
12. 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 (Oxf)*. 2014; 0: 1-6.
13. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous Growth and Response to Growth Hormone Treatment in Children with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature. *Pediatric Research*. 1996; 39: 295-302.
14. Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013; 11: 237-49.
15. Clayton P, Chatelain P, Tatò L, Yoo HW, Ambler GR, Belgorosky A, et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 277089.
16. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. *J Pediatr*. 2005; 146: 45-53.
17. Kawai M, Momoi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H, Furusho. Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height K of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1997; 130: 205-9.
18. Prasad HK, Khadilkar AV, Chipilkar SA, Khadilkar AV. Growth of short children born small for gestational age and their response to growth hormone therapy. *Indian Pediatrics*. 2013; 50: 497-9. [Acceso 25 Junio 2014] Disponible en: <http://www.indianpediatrics.net/may2013/497.pdf>
19. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelier R, López Sigüero JP, Pombo Aria M, Yturriaga R. Grupo Español de Consenso. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr* 2011; 75: 204.e1204.e11. [Acceso 25 junio 2014] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403311002888#>
20. Han JC, Damaso L, Welch S, Balagopal P, Hossain J, Mauras N. Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2011; 158: 427-32.
21. Alimentación durante la infancia. UNED. [Acceso 2 julio 2014] Disponible en: <http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/PDF/Guia%20de%20Alimentacion%20y%20Salud%20-%20Infancia.pdf>