



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO
DESDE ETAPA PREPUBERAL HASTA
TALLA ADULTA DE PACIENTES CON
RETARDO CRÓNICO E IDIOPÁTICO
DEL CRECIMIENTO TRATADOS CON
HORMONA DE CRECIMIENTO:
EFECTOS DE LA DISCONTINUACIÓN
DEL TRATAMIENTO**

Eduard Mogas Viñals

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO
DESDE ETAPA PREPUBERAL HASTA
TALLA ADULTA DE PACIENTES CON
RETARDO CRÓNICO E IDIOPÁTICO
DEL CRECIMIENTO TRATADOS CON
HORMONA DE CRECIMIENTO:
EFECTOS DE LA DISCONTINUACIÓN
DEL TRATAMIENTO**

EDUARD MOGAS VIÑALS

**ESTUDI DE DOCTORAT EN PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I
GINECOLOGIA**

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Universitat Autònoma de Barcelona

DIRECTORES:

Dr. Diego Yeste Fernández

Dra. Mónica Fernández Cancio

TUTOR:

Prof. Antonio Carrascosa Lezcano

Dr Antonio Moreno Galdó

Barcelona, 2021

AGRADECIMIENTOS

A Aníbal Pinto y Antonio Alonso, por ser los primeros en enseñarme el valor de la constancia y el sacrificio.

A Adrià Van Waart, el primer en ensenyar-me formes, mètode i a parlar.

Al profesor y tutor Antonio Carrascosa Lezcano, por introducirme en la endocrinología pediátrica. Por confiar en mí para seguir trabajando en sus investigaciones sobre crecimiento y tratamiento con hormona de crecimiento. Por transmitirme durante ello una enorme cantidad de conocimiento de la que espero humildemente haber asimilado, al menos, una pequeña parte.

Al director Diego Yeste Fernández, por una infinidad de motivos, pero de los que resaltaría su visión, su confianza en mí y también su cercanía. Por tener paciencia conmigo y por saber cómo inculcarme en todo momento motivación. Por su inestimable ayuda en conocimiento y método. Por aportar lucidez en los momentos de confusión. Y por supuesto, por su imprescindible ayuda en la organización y realización de este manuscrito.

A la directora Mónica Fernández Cancio, por su ayuda con las bases de datos, con la redacción y con la minuciosa revisión de este manuscrito, además de sus siempre amables palabras de ánimos y de motivación.

Al todo el equipo de endocrinología pediátrica, en especial a Ariadna Campos Martorell y a María Clemente León, por múltiples razones, pero en este caso por ser siempre una fuente de conocimiento, de contraste y un esencial pilar de apoyo. Por acogerme en el hospital con amistad, cariño y como a uno más desde el primer día.

A mis amigos, por esos indispensables momentos de desconexión. Con ellos, la distancia nunca existe y el tiempo nunca pasa.

A mi familia. A mi madre, por su incansable e incalculable amor. Por guiarme y por enseñarme a amar el propio sacrificio hacia las metas. A mi padre, por su eterno esfuerzo y sostén, y por una admiración mutua que hace innecesarias las palabras. A mis hermanos, por estar siempre. A mis tíos y primos, por ser mis confidentes. Y a mi abuela, por ser todo amor, y por esa primera “cita” en el *Robert de Nola*.

Gràcies a tots, sóc molt afortunat. Eduard.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Listado de abreviaturas frecuentes.....	15
1. Introducción.....	17
1.1. Introducción.....	18
1.2. Fisiología del crecimiento.....	20
1.2.1. Patrón del crecimiento humano.....	21
1.2.2. Crecimiento prenatal.....	22
1.2.3. Crecimiento en la lactancia.....	23
1.2.4. Crecimiento en la infancia.....	24
1.2.5. Crecimiento en la pubertad.....	25
1.2.6. Factores ambientales en el crecimiento.....	26
1.2.7. Regulación genética del eje GH-IGF-1.....	27
1.2.8. Factores nutricionales.....	30
1.2.9. Factores hormonales.....	32
1.3. Retardo crónico del crecimiento.....	35
1.4. Deficiencia aislada e idiopática de hormona del crecimiento.....	37
1.5. Talla baja idiopática.....	40
1.5.1. Alteraciones en el eje GH-IGF-1.....	42
1.5.2. Alteraciones en el gen <i>SHOX</i>	42
1.5.3. Alteraciones en el gen <i>FGFR3</i>	43
1.5.4. Alteraciones en el gen <i>ACAN</i>	43
1.5.5. Alteraciones en el gen <i>NPR2</i>	43
1.5.6. Variaciones en el número de copias de ADN.....	44
1.5.7. Nuevas técnicas de secuenciación masiva.....	44
1.6. Valoración del crecimiento. Antropometría y patrones de referencia.....	45
1.6.1. Patrones y curvas de crecimiento.....	46
1.6.2. Estimación de las proporciones corporales.....	51
1.6.3. Estimación de la maduración ósea.....	51
1.6.4. Talla media parental.....	52

1.7. Estímulos de secreción de hormona de crecimiento.....	53
1.8. Tratamiento con hormona de crecimiento.....	57
1.8.1. Historia y generalidades.....	57
1.8.2. Seguridad.....	59
2. Hipótesis y Objetivos.....	62
2.1. Hipótesis.....	63
2.2. Objetivos.....	64
3. Pacientes y Métodos.....	66
3.1. Diseño del estudio.....	67
3.1.1. Tipo de estudio.....	67
3.1.2. Pacientes.....	67
3.1.3. Criterios de inclusión.....	67
3.1.4. Criterios de exclusión.....	68
3.1.5. Protocolo de discontinuación y reinicio del tratamiento con GH.....	69
3.1.6. Metodología de recogida y seguimiento de los pacientes.....	70
3.2. Variables de la población incluida en el estudio.....	71
3.3. Ética.....	76
3.4. Análisis estadístico.....	77
4. Resultados.....	79
4.1. Características de la población.....	80
4.1.1. Parámetros antropométricos y clínicos.....	80
4.2. Análisis de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.....	82
4.2.1. Parámetros antropométricos y clínicos.....	82
4.2.2. Evolución de la talla. Seguimiento longitudinal.....	85
4.2.3. Evolución del incremento de talla. Seguimiento longitudinal.....	87

4.2.4. Evolución de la talla con relación a la talla media parental. Seguimiento longitudinal.....	89
4.2.5. Valores de IGF-1.....	90
4.3. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con el sexo.....	91
4.3.1. Parámetros antropométricos y clínicos en relación con el sexo.....	91
4.3.2. Evolución de la talla en relación con el sexo. Seguimiento longitudinal.....	95
4.3.3. Evolución del incremento de talla en relación con sexo. Seguimiento longitudinal.....	97
4.3.4. Valores de IGF-1 en relación con el sexo.....	99
4.4. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con la antropometría al nacimiento.....	100
4.4.1. Parámetros antropométricos y clínicos en relación con la antropometría al nacimiento.....	100
4.4.2. Evolución de la talla en relación con la antropometría al nacimiento. Seguimiento longitudinal.....	104
4.4.3. Evolución del incremento de talla en relación con la antropometría al nacimiento. Seguimiento longitudinal.....	106
4.4.4. Valores de IGF-1 en relación con la antropometría al nacimiento.....	108
4.5. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con los resultados de los estudios de secreción de GH.....	109
4.5.1. Respuesta deficitaria a los estudios de secreción de GH.....	109
4.5.1.1 Parámetros antropométricos y clínicos en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta deficitaria.....	109
4.5.1.2. Evolución de la talla en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta deficitaria. Seguimiento longitudinal.....	113
4.5.1.3. Evolución del incremento de talla en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta deficitaria. Seguimiento longitudinal.....	115

4.5.1.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental y en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta deficitaria. Seguimiento longitudinal.....	116
4.5.1.5. Valores de IGF-1 en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta deficitaria.....	119
4.5.2. Respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH.....	120
4.5.2.1 Parámetros antropométricos y clínicos en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta adecuada.....	120
4.5.2.2. Evolución de la talla en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta adecuada. Seguimiento longitudinal.....	124
4.5.2.3. Evolución del incremento de talla en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta adecuada. Seguimiento longitudinal.....	126
4.5.2.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental y en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta adecuada. Seguimiento longitudinal.....	128
4.5.2.5. Valores de IGF-1 en relación con los estudios de secreción de GH. Respuesta adecuada.....	130
4.6. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta.....	131
4.6.1. Incremento a talla adulta superior a 2 DE.....	131
4.6.1.1. Parámetros antropométricos y clínicos en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento superior a 2 DE.....	131
4.6.1.2. Evolución de la talla en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento superior a 2 DE. Seguimiento longitudinal.....	135
4.6.1.3. Evolución del incremento de talla en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento superior a 2 DE. Seguimiento longitudinal.....	137
4.6.1.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento superior a 2 DE. Seguimiento longitudinal.....	139

4.6.1.5. Valores de IGF-1 en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento superior a 2 DE.....	141
4.6.2. Incremento a talla adulta inferior a 1 DE.....	142
4.6.2.1. Parámetros antropométricos y clínicos en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento inferior a 1 DE.....	142
4.6.2.2. Evolución de la talla en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento inferior a 1 DE. Seguimiento longitudinal.....	145
4.6.2.3. Evolución del incremento de talla en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento inferior a 1 DE. Seguimiento longitudinal.....	148
4.6.2.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento inferior a 1 DE. Seguimiento longitudinal.....	150
4.6.2.5. Valores de IGF-1 en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta. Incremento inferior a 1 DE.....	152
4.7. Análisis de los pacientes sin pérdida de talla tras la discontinuación de tratamiento con GH. Población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	153
4.7.1. Parámetros antropométricos y clínicos de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	153
4.7.2. Evolución de la talla de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	154
4.7.3. Evolución del incremento de talla de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	156
4.7.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	158
4.7.5. Valores de IGF-1 de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	160
4.8. Análisis de los pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación de tratamiento con GH. Población que precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	161

4.8.1. Parámetros antropométricos y clínicos de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	161
4.8.2. Evolución de la talla de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	163
4.8.3. Evolución del incremento de talla de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	166
4.8.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH. Seguimiento longitudinal.....	169
4.8.5. Valores de IGF-1 de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	171
4.9. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad de reiniciar el tratamiento con GH. Comparación en función de la duración de la discontinuación del tratamiento.....	172
4.9.1. Tiempo de discontinuación inferior a 12 meses.....	172
4.9.1.1 Parámetros antropométricos y clínicos de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses.....	172
4.9.1.2. Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses. Seguimiento longitudinal.....	176
4.9.1.3. Evolución del incremento de talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses. Seguimiento longitudinal.....	177
4.9.1.4. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses. Seguimiento longitudinal.....	178
4.9.1.5. Valores de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses....	179
4.9.2. Tiempo de discontinuación superior 24 meses.....	180

4.9.2.1	Parámetros antropométricos y clínicos de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses.....	180
4.9.2.2.	Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses. Seguimiento longitudinal.....	184
4.9.2.3.	Evolución del incremento de talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses. Seguimiento longitudinal.....	185
4.9.2.4.	Evolución de la talla con respecto a la talla media parental de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses. Seguimiento longitudinal.....	186
4.9.2.5.	Valores de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses...	187
4.10.	Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH. Comparación en función de la pérdida de talla y de la necesidad de reiniciar el tratamiento con GH.....	188
4.10.1.	Parámetros antropométricos y clínicos en relación con la necesidad de reinicio del tratamiento.....	188
4.10.2.	Evolución de la talla relación con la necesidad de reinicio del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	192
4.10.3.	Evolución del incremento de talla en relación con la necesidad de reinicio del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	194
4.10.4.	Evolución de la talla con respecto a la talla media parental en relación con la necesidad de reinicio del tratamiento. Seguimiento longitudinal....	196
4.10.5.	Valores de IGF-1 en relación con la necesidad de reinicio del tratamiento.....	198
4.11.	Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH. Comparación con cohorte control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.....	199
4.11.1	Parámetros antropométricos y clínicos en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento.....	200

4.11.2. Evolución de la talla en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	204
4.11.3. Evolución del incremento de talla en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	206
4.11.4. Evolución del incremento de talla de la población con una edad de inicio del tratamiento con GH superior a 6.5 años en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	208
4.11.5. Evolución de la talla con respecto a la talla media parental en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento. Seguimiento longitudinal.....	210
4.11.6. Valores de IGF-1 en comparación con la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento.....	212
5. Discusión.....	213
5.1. Características de la población.....	216
5.2. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con el sexo.....	217
5.3. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con la antropometría al nacimiento.....	220
5.4. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con los resultados de los estudios de secreción de GH.....	227
5.5. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población en relación con el incremento de talla alcanzado al llegar a la talla adulta.....	230
5.6. Análisis de los pacientes sin pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH. Población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	233
5.7. Análisis de los pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación de tratamiento con GH. Población que precisa reiniciar el tratamiento con GH.....	236

5.8. Análisis comparativo de las variables antropométricas y clínicas de la población con discontinuación de tratamiento con GH. Comparación con cohorte control no sujeta a la discontinuación del tratamiento.....	239
6. Limitaciones.....	243
7. Conclusiones.....	245
8. Bibliografía.....	248

LISTADO DE ABREVIATURAS FRECUENTES

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero
- BCP: Brote de crecimiento puberal
- DAIGH: déficit aislado e idiopático de hormona de crecimiento
- DE: desviación estándar
- DGH: déficit de hormona de crecimiento
- EMA: *European Medicament Agency*
- FDA: *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos
- GH: hormona de crecimiento
- IGF-1: *Insulin like growth factor 1*
- NGS: secuenciación masiva de nueva generación
- PEG: pequeño para edad gestacional
- RC: retardo del crecimiento
- RCIC: retardo crónico e idiopático del crecimiento
- TB: talla baja
- TBI: talla baja idiopática
- TA: talla adulta
- VC: velocidad de crecimiento

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN

Se define como retardo crónico e idiopático del crecimiento (RCIC) a aquella entidad o situación clínica caracterizada por una talla baja armónica (talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE) sobre la media de la población de referencia y correcta proporción corporal) y una velocidad de crecimiento (VC) continuamente patológica, en ausencia de enfermedad crónica o genética conocida y junto a una exploración anatómica del eje hipotálamo-hipofisario dentro de la normalidad.

El RCIC tiene una etiología y fisiopatología desconocidas y representa un porcentaje bajo, aunque significativo, del total de los pacientes con talla baja (TB). Por lo tanto, ante una situación clínica de TB deben descartarse previamente las causas secundarias de TB y retardo del crecimiento (RC). El RCIC es una entidad que incluye a los pacientes con déficit aislado e idiopático de hormona de crecimiento (DAIGH) y a los afectos de talla baja idiopática (TBI), con o sin componente familiar. Los estudios de estímulo de secreción de hormona de crecimiento (GH) son la herramienta diagnóstica globalmente más utilizada en estos pacientes, definiendo entonces como DAIGH a aquella situación de RCIC cuyos estímulos de secreción de GH no obtienen una respuesta adecuada. Por otra parte, cuando los estudios de secreción son normales, se concluye un diagnóstico de TBI ante la situación clínica de RCIC. Este diagnóstico es, por lo tanto, de exclusión, y engloba un grupo heterogéneo de formas clínicas.

No obstante, diferentes estudios, algunos de ellos realizados por nuestro grupo, ponen de manifiesto una baja correlación entre los resultados de los estudios de secreción de GH y la respuesta global al propio tratamiento con GH en los pacientes con RCIC^{1,2}, siendo el incremento de talla de estos pacientes similar al de los pacientes con orientación diagnóstica final de TBI. Por lo tanto, los estudios de estímulo de secreción de GH son una herramienta poco útil para la evaluación de los pacientes con RCIC.

Se ha objetivado, además, que la repetición de los estudios de estímulo de secreción de GH en pacientes adultos con un diagnóstico previo de DAIGH, muestra normalidad en los

niveles de secreción de GH en muchos casos, cuando previamente habían evidenciado una situación de DAIGH^{3,4}.

En consecuencia, determinar la conducta terapéutica y la decisión de instaurar el tratamiento con GH en los pacientes con RCIC en función de los estudios de estímulo de secreción de GH, podría generar una situación de falta de indicación al propio tratamiento en un paciente con diagnóstico final de TBI que sí se podría beneficiar del tratamiento con GH. Decidir la indicación de tratamiento con GH en función de los estímulos de secreción, también podría implicar la posibilidad de administrar a un paciente con RCIC un tratamiento con GH innecesario ante una hipotética situación de DAIGH que, con una etiopatogenia desconocida, pudiera ser reversible^{5,6}.

Dado el carácter idiopático de esta entidad y la ausencia de herramientas diagnósticas más precisas, en este trabajo se plantea la posibilidad de efectuar una interrupción temporal del tratamiento con GH para establecer si es necesario continuar con el tratamiento hasta la adquisición de la talla adulta (TA) en aquellos pacientes con diagnóstico de RCIC y buena respuesta inicial al tratamiento con GH.

En los últimos años se han realizado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos genéticos y moleculares que intervienen en la TB y, en el futuro, dispondremos de un mayor conocimiento de la fisiopatología de la TB y el RCIC. Sin embargo, hasta entonces, un abordaje basado en un seguimiento auxológico estricto junto a una correcta evaluación de la respuesta terapéutica al tratamiento con GH parece ser la mejor herramienta disponible para una adecuada identificación y manejo de estos pacientes⁷.

En este trabajo se exponen y evalúan los resultados obtenidos de dicho abordaje diagnóstico y terapéutico realizado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un Hospital Pediátrico de 3er nivel, el Hospital Universitari Vall d'Hebron, con un análisis exhaustivo de los efectos sobre talla adulta de la discontinuación de tratamiento con GH en 118 pacientes con diagnóstico de RCIC y buena respuesta al tratamiento con GH en etapa prepuberal.

1.2. FISIOLÓGÍA DEL CRECIMIENTO

El crecimiento es el fenómeno biológico en el que el individuo incrementa su masa corporal, madura morfológicamente y adquiere progresivamente su plena capacidad funcional. Es un proceso altamente complejo y dinámico, que se compone de tres procesos complementarios: el incremento de la masa celular, la diferenciación celular y la morfogénesis.

El incremento de la masa celular se produce por la multiplicación celular, el aumento de tamaño de las células y el crecimiento progresivo del espacio extracelular a través de la incorporación y el acúmulo de sustancias. La diferenciación es un proceso de especialización morfológica y, posteriormente, funcional de las células, que se realiza a través de una activación secuencial de diferentes genes reguladores. Finalmente, la morfogénesis consiste en el reajuste del tamaño y la forma de los distintos órganos, en el que están presentes fenómenos de migración y agrupamiento celular, y tras el que se adquiere, finalmente, la maduración funcional.

El crecimiento humano es el resultado de una compleja interacción entre la expresión fenotípica de una potencialidad genética y el ambiente. Esta interacción define el patrón de crecimiento de nuestra especie, que se ha visto modificado a lo largo de la evolución.

El crecimiento longitudinal se produce, principalmente, sobre la infraestructura esquelética, mediante la proliferación y osificación de los condrocitos del cartílago de crecimiento. El crecimiento se considera uno de los más importantes indicadores de salud de un individuo⁸.

1.2.1. PATRÓN DE CRECIMIENTO HUMANO

El cuerpo humano inicia su crecimiento inmediatamente después de la concepción. Cada órgano, tejido y segmento corporal crece y se desarrolla con su propia secuencia, es decir, a distinto tiempo, con distinta duración y a diferente velocidad, alcanzando el tamaño adulto a distintas edades y en diferentes momentos madurativos. La combinación, a lo largo del tiempo, de los procesos de multiplicación y aumento del tamaño celular, la especialización funcional y morfológica de las células, y la incorporación de nuevas moléculas al espacio extracelular tiene como resultado una forma específica de crecimiento que se denomina patrón de crecimiento.

El crecimiento de la especie humana se caracteriza por dos períodos de crecimiento rápido, con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por un periodo de crecimiento estable. La primera de estas fases de crecimiento rápido se corresponde con el período fetal y los dos primeros años de vida extrauterina. A continuación, tiene lugar una fase de crecimiento lentificada y estable, desde los 3-4 años de vida hasta el comienzo de la pubertad. Finalmente, se produce una nueva fase de incremento de la velocidad de crecimiento durante el periodo del desarrollo puberal que, posteriormente, declina hasta alcanzarse la talla adulta.

El modelo que mejor representa la relación del crecimiento con los factores biológicos responsables del mismo en los distintos periodos de la vida es el de Karlberg⁹, en el que se considera que la curva de crecimiento en su conjunto representa el efecto aditivo y superpuesto de la secuencia de diferentes fases biológicas. En este modelo se desglosan tres componentes: un componente fetal y de la primera infancia, un componente prepuberal o de la segunda infancia y un componente puberal¹⁰ (**Figura 1**).

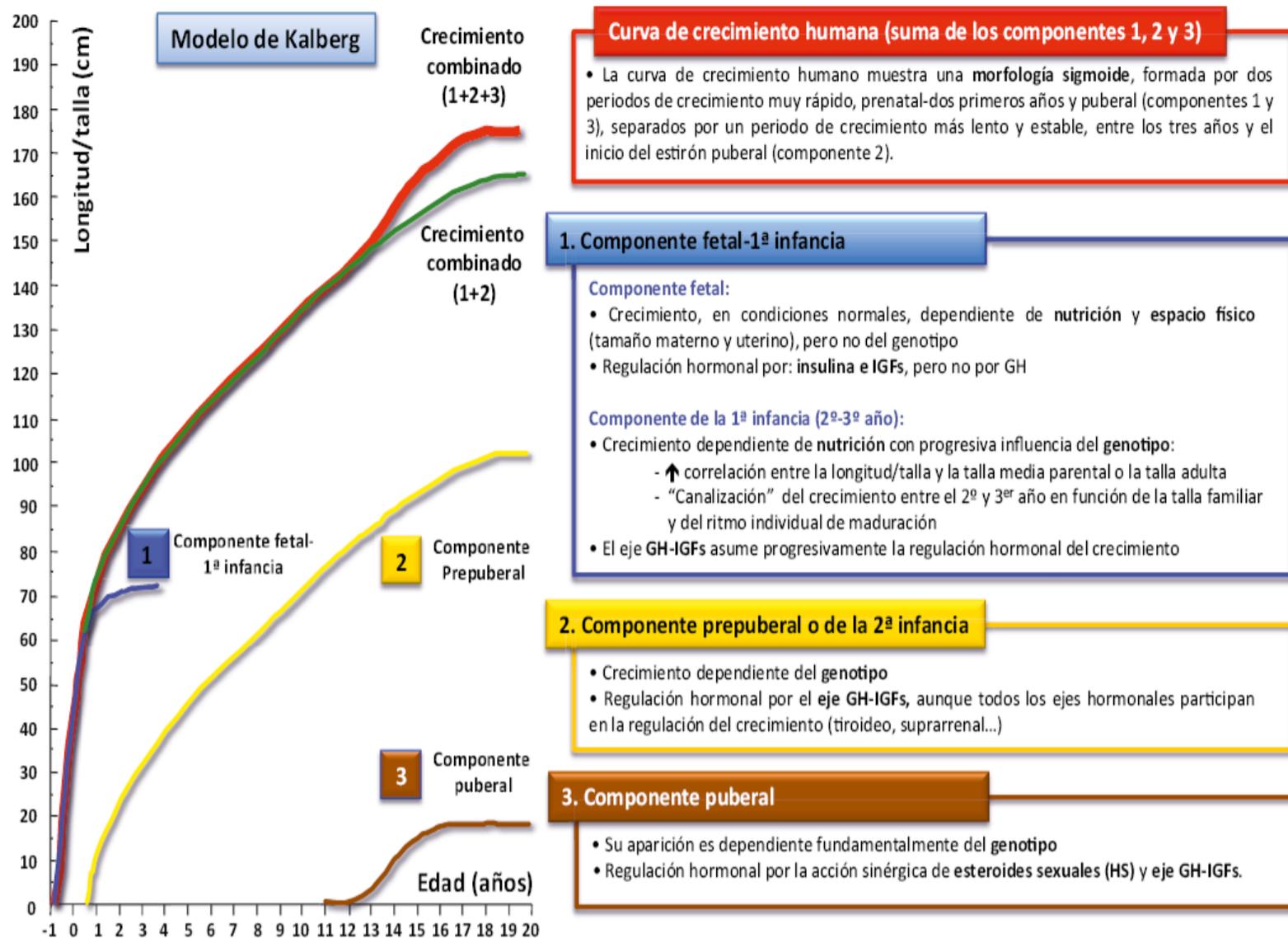


Figura 1. Modelo de crecimiento de Karlberg.

1.2.2. CRECIMIENTO PRENATAL

El crecimiento prenatal constituye el mayor periodo de crecimiento relativo en el ser humano, iniciándose tras el desarrollo de un cigoto, de tamaño microscópico, hasta una talla media de 50-51 cm en el recién nacido, y es el resultado de la interacción entre factores maternos, placentarios y fetales.

Esta etapa está regulada fundamentalmente a través de la transferencia de nutrientes de la placenta, que a su vez modula la secreción de insulina, y también por la expresión tisular de factores de crecimiento locales, y se caracteriza por un rápido crecimiento y diferenciación de los tejidos formados. Tras el primer trimestre de gestación, cuándo se produce la organogénesis, el crecimiento en longitud acelera hasta una velocidad pico de 2.5 cm/semana, influenciado principalmente por el estado nutricional⁸. Por otro lado, la

ganancia ponderal es máxima en el 3º trimestre de gestación (aproximadamente en la semana 34).

Los factores genéticos no influyen tan significativamente sobre el crecimiento en esta etapa en comparación con lo que sucede en otras etapas. A nivel endocrino, existe una compleja interacción entre el sistema fetal y materno, en el que los factores de crecimiento dependientes de insulina IGF-1 e IGF-2 son esenciales, y su producción uterina es independiente de la GH¹¹. La hormona tiroidea, esencial para el correcto crecimiento posnatal, tiene también un papel poco significativo en esta etapa de crecimiento.

El IGF-1, previamente conocido con el nombre de somatomedina C, es el metabolito activo de la GH. Ejerce una acción endocrina tras su síntesis hepática (pudiendo cuantificarse en suero) y una acción paracrina tras su síntesis local en su tejido diana, a nivel del cartílago de crecimiento. Se postula que la mayor influencia de IGF-1 en el crecimiento fetal viene derivada de su acción paracrina ya que se ha observado que ratones modificados genéticamente con efecto *knock out* para el gen de síntesis hepática de IGF-1 (con IGF-1 indetectable en su sangre) presentan un patrón de crecimiento fetal normal¹². Esta acción paracrina explicaría, en parte, la poca correlación objetivada en ocasiones entre el patrón de crecimiento del individuo (tanto pre como postnatal) y las cifras séricas de IGF-1.

1.2.3. CRECIMIENTO EN LA LACTANCIA

Tras el nacimiento, se producen importantes cambios en la velocidad y patrón de crecimiento del lactante, debido a cambios en los factores que lo regulan. Se trata de un periodo de crecimiento rápido, aunque con una desaceleración progresiva ya desde el nacimiento. Tras una influencia principalmente materna y placentaria durante la etapa prenatal, el crecimiento del lactante responderá, por primera vez, a la carga genética propia y a factores exógenos, principalmente nutricionales. Dichos factores se ven también potenciados o limitados por la presencia o no de enfermedades intercurrentes.

Como se ha comentado, durante este período se producen cambios importantes en los sistemas de regulación. El mecanismo de regulación autocrino-paracrino del periodo fetal es sustituido por una regulación principalmente endocrina, en la que la GH hipofisaria y el eje GH-IGF-1 pasan a ocupar un lugar importante. La GH actúa regulando la síntesis de factores locales de crecimiento, como el IGF-1 y sus proteínas de transporte, IGFBP3 fundamentalmente. Por lo que respecta a este sistema, anteriormente se creía que empezaba a ejercer su influencia a partir de los 6 meses de vida. Sin embargo, actualmente se admite que los pacientes con deficiencia grave de GH o mutaciones en su receptor ven afectado su crecimiento postnatal inmediatamente después del parto.

La velocidad de crecimiento durante el primer año de vida desciende desde 24.6 ± 1.9 cm/año en el sexo femenino y 25.4 ± 1.9 cm/año en el sexo masculino a unos 11.8 ± 1.1 y 11.9 ± 1 cm/año, respectivamente. Todo ello da lugar, en estos primeros 12 meses, a un incremento aproximado del 50% en la talla del individuo.

La influencia de la talla parental empieza a reflejarse de manera significativa por primera vez en este periodo, provocando cambios en los percentiles de talla y en la velocidad de crecimiento en aproximadamente dos tercios de los lactantes durante los primeros 6 a 24 meses de vida.

1.2.4. CRECIMIENTO EN LA INFANCIA

Durante esta etapa se produce un descenso progresivo de la velocidad de crecimiento, que se estabilizará de manera uniforme hasta alcanzar los 5-6 cm/año aproximadamente en ambos sexos, y se finaliza el proceso de “canalización” de la talla hacia el percentil de la talla genética o parental, siempre que la función tiroidea y los factores nutricionales sean adecuados. Previo al inicio de brote de crecimiento puberal (BCP), la velocidad de crecimiento desciende incluso hasta los 4 cm/año.

Esta etapa se caracteriza también por un cambio en las proporciones corporales, en el que las extremidades inferiores crecen más rápidamente que el tronco y ambos crecen también más rápidamente que la cabeza, en proporción con la longitud total del cuerpo. La

proporción entre la parte superior del cuerpo y el segmento inferior (medido como la distancia desde la parte superior de la sínfisis pubiana hasta el suelo o final del tablero de medir con las piernas rectas) fluctúa entre 1.7 en el momento del nacimiento y aproximadamente 1 a los 10 años.

1.2.5. CRECIMIENTO EN LA PUBERTAD

La pubertad se caracteriza por importantes cambios físicos y emocionales que coinciden con el proceso de maduración sexual. Es un período en el que coexisten un ritmo de crecimiento elevado e importantes cambios madurativos que van a culminar con la consecución de la talla adulta, la maduración afectiva y la adquisición de la capacidad reproductiva.

La activación del eje hipotálamo-hipofisario conduce a un incremento progresivo de la concentración de hormonas sexuales y, con ellas, tiene lugar el inicio de la pubertad. Dichas hormonas actúan de forma sincrónica con la GH, induciendo una mayor producción hepática de IGF-1, que alcanza durante este periodo concentraciones máximas, llegándose incluso a cuadruplicar las concentraciones habituales de la edad adulta.

En esta etapa, los esteroides gonadales, andrógenos en el varón y estradiol en la mujer, estimulan el crecimiento generando el BCP. Estos esteroides están inversamente relacionados con la velocidad de crecimiento del brote puberal. En concentraciones plasmáticas bajas, observadas durante los primeros estadios del desarrollo puberal, estimulan la osificación endocondral, produciendo la aceleración del BCP. Posteriormente, concentraciones más elevadas, como las que se observan a partir del estadio de desarrollo puberal de Tanner III en las mujeres y IV en los varones, estimulan más la mineralización de la matriz del cartílago de crecimiento e inhiben la proliferación celular. Son, por lo tanto, los responsables de la desaceleración del crecimiento puberal hasta llegar a la completa mineralización y osificación del cartílago de crecimiento en el momento de alcanzar la talla adulta y crecimiento cero.

Existen importantes diferencias en cuánto a la intensidad, al momento de inicio y a la duración con respecto al BCP entre ambos sexos y también entre sujetos del mismo sexo, por lo que para una correcta valoración auxológica del crecimiento en esta etapa se propone diferenciar a los pacientes en función de los grupos maduradores puberales (ver apartado 1.5).

Cabe resaltar que el BCP justifica más del 20% de la estatura del adulto y cerca del 50% del depósito de la masa ósea del adulto joven. La ganancia de talla puberal total media depende del grupo madurador puberal, y varía entre 18.9 ± 2.1 y 34.6 ± 2.4 cm en las mujeres y entre 21.2 ± 1.3 y 34.6 ± 2.3 cm en los varones.

1.2.6. FACTORES AMBIENTALES EN EL CRECIMIENTO

Durante los últimos siglos, el ser humano ha experimentado un cambio secular en el ritmo de maduración y crecimiento total en talla. Prueba de ello es que existen datos históricos, de hace 2-3 siglos, que mostraban que la consecución de talla adulta se producía aproximadamente hacia los 23 años y la menarquia a los 17 años¹⁰.

La explicación evidente de este fenómeno es la mejora de la nutrición y la reducción de la frecuencia y la duración de las enfermedades en la infancia. Esta tendencia secular parece haberse estabilizado en las últimas décadas. Sin embargo, en una gran parte del mundo la desnutrición sigue siendo la principal causa de talla baja. Por el contrario, el aporte excesivo de nutrientes y la obesidad incrementan la velocidad del crecimiento, aceleran la maduración esquelética y pueden adelantar también el inicio de la pubertad. En consecuencia, se produce una maduración y el cierre precoz del cartílago de crecimiento y, por lo tanto, una pérdida de talla final.

La talla media observada en los pacientes prepuberales de diferentes etnias y países de alto nivel socioeconómico es similar, lo que permite concluir que las diferencias en los diferentes patrones de crecimiento prepuberal dependen más de los factores ambientales y socioeconómicos que de los propios factores genéticos¹³.

1.2.7. REGULACIÓN GENÉTICA DEL EJE GH-IGF-1

Se estima que un 80% de la potencial talla adulta de un individuo está determinada por factores genéticos¹⁴. A pesar de que el eje GH-IGF-1 ejerce un papel central en la regulación genética del crecimiento, éste se considera el resultado de una compleja combinación poligénica. Diferentes trabajos han permitido identificar más de 600 variantes genéticas asociadas a cambios fenotípicos en el crecimiento humano¹⁵. La identificación de estas variantes y el estudio de su expresión y regulación son objeto de gran interés e investigación.

Las diferencias raciales y étnicas y las concordancias entre gemelos monocigóticos corroboran la regulación poligénica del crecimiento. Cada niño, desde los primeros meses de vida, se sitúa en un “canal” de crecimiento por el que se mantiene hasta la edad adulta. Ciertos fenómenos patológicos pueden apartarlo de este “canal”, y se ha comprobado que la desaparición de éstos comporta una aceleración del crecimiento a partir de ese momento con objeto de recuperar el crecimiento perdido y resituarse de nuevo en su “canal” genético.

Los genes implicados en el crecimiento son genes que tienen que ver con la síntesis y secreción de hormonas y de factores de crecimiento, y con la síntesis de las moléculas que forman parte de las matrices extracelulares de los órganos diana, cartílago y hueso fundamentalmente. Los modelos clínicos patológicos que cursan con alteración del crecimiento sirven para estudiar e identificar estos genes, de manera que se han descrito deleciones y mutaciones no funcionantes de diversos genes que dan lugar a cuadros clínicos de hipocrecimiento y a trastornos de la matriz del hueso y del cartílago con displasias y malformaciones esqueléticas.

El eje GH-IGF-1 influye poco en el crecimiento prenatal, como se ha mencionado anteriormente y como se deduce del correcto crecimiento prenatal objetivado en los pacientes con deficiencia severa de GH o IGF-1. Se postula que esto es debido a la expresión tardía del receptor de GH en el hígado fetal.

La GH humana está formada por una cadena peptídica de 191 aminoácidos y tiene un peso molecular de 22 KD. Está codificada por un único gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Tanto la síntesis como la secreción de GH por parte de la hipófisis están

controladas por el hipotálamo a través de dos neurohormonas que tienen funciones opuestas. Por un lado, una tiene carácter estimulador y es conocida como la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) y, por otro lado, una neurohormona con carácter inhibitorio: la somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (SS o SRIF, *somatotropin release-inhibiting factor*). A su vez, tanto la síntesis como la liberación de GHRH y SS están reguladas por un gran número de neurotransmisores, hormonas y señales metabólicas. La liberación de estas dos neurohormonas a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria ocurre de forma rítmica y alternante, lo que conlleva a que la secreción de GH sea episódica. Cada pulso de secreción de GH es consecuencia de un incremento en la liberación de la GHRH acompañada de una disminución en la liberación de SS. Se establece así un ritmo hipotálamo-somatotrofo (HSR), de máxima amplitud durante la fase de sueño REM o de ondas lentas, variable en cuanto a la intensidad y a la frecuencia de los episodios secretores en función de la edad y el sexo¹⁶.

Además de estas neurohormonas existen otros factores hipotalámicos y periféricos implicados en el control de la secreción de GH como son los péptidos denominados genéricamente GHRP (*growth hormone releasing peptides*), y más concretamente del factor de origen gástrico conocido como ghrelina.

La GH circula en plasma de forma libre o unida a proteínas conocidas como GHBP (*growth hormone binding proteins*). La GH, al unirse a su receptor específico (GHR) en los tejidos diana, puede activar la vía de señalización intracelular del transductor de señal *Janus* quinasa (JAK) y del activador de transcripción STAT. Sin embargo, la GH también puede actuar de forma directa a nivel nuclear tras su internalización.

Junto a este sistema de actuación, se conocen una serie de reguladores negativos de la señalización JAK-STAT, que se pueden agrupar en tres grupos: proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS), proteína tirosina fosfatasa (PTP) y proteínas inhibidoras de las STAT activadas (PIAS).

La GH ejerce su acción fundamental mediante la síntesis hepática de IGF-1, de sus proteínas transportadoras (IGFBPs) y de una glicoproteína conocida como subunidad ácido lábil (ALS), cuya función es esencial para la formación de los complejos ternarios encargados de aumentar la vida media de IGF-1. El IGF-1 es un factor de crecimiento sintetizado por múltiples células del organismo. Está integrado por 70 aminoácidos, tiene un peso molecular de 7.649 D y circula en sangre unido a proteínas de transporte (IGFBPs). Un 80% se encuentra en forma de complejos ternarios unidos a la IGFBP3 y ALS, y el resto está en forma de pequeños complejos unidos a cualquiera de las otras IGFBPs. Menos del 1% del IGF-1 se encuentra en forma libre. Se han descrito proteasas específicas, como PAPP-A 1 y 2, que liberan el IGF-1 del complejo ternario para que éste ejerza sus funciones activando su receptor específico (IGF1R) en los tejidos diana. Las glicoproteínas staniocalcinas STC1 y STC2 son potentes inhibidores de la función de PAPP-A 1 y 2, bloqueando la liberación de IGF-1 y, por lo tanto, ejerciendo un papel de regulación negativa en el crecimiento¹⁷.

La expresión tisular del ARNm de IGF-1 se ha detectado en numerosos tejidos del organismo como cartílago, hueso, riñón, hígado, gónadas y sistema nervioso central. Los datos disponibles muestran que su síntesis está regulada por el aporte nutricional energético y proteico y, a partir del primer año de vida, de una forma clara por la GH. Además, en otros tejidos como gónadas, suprarrenales y hueso sus hormonas tróficas específicas (gonadotrofinas, ACTH, PTH y vitamina D, respectivamente) también estimulan la síntesis de IGF-1.

Los niveles plasmáticos de IGF-1 disminuyen tras el ayuno agudo y de una forma crónica en la malnutrición, y se recuperan tras la interrupción del ayuno o tras la recuperación nutricional. La disminución del aporte de aminoácidos, la hipoinsulinemia y cierto grado de resistencia periférica a la acción de la GH se han relacionado con estos cambios. El IGF-1 posee acciones similares a los de la insulina favoreciendo la penetración de glucosa en el tejido adiposo y en el músculo. Esta acción tiende a producir hipoglucemia, aunque sus efectos hipoglucemiantes no son significativos en condiciones fisiológicas ya que circula en plasma unido a proteínas de transporte siendo la fracción libre inferior al 1%, como se ha comentado anteriormente.

Además de los factores genéticos que afectan el eje GH-IGF-1, aquellos relacionados con la producción de insulina, hormona tiroidea y esteroides sexuales, así como a su respuesta, ejercen también un papel no menos importante.

En el transcurso de los últimos años, se ha profundizado en el conocimiento del crecimiento y se han identificado un número importante de genes que actúan regulando el cartílago de crecimiento¹⁸ gracias al uso de técnicas como los microarrays, estudios de metilación o secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS). En conclusión, el papel de dichos estudios moleculares se hace cada vez más esencial para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las alteraciones del crecimiento^{15,16}.

1.2.8. FACTORES NUTRICIONALES

La nutrición es uno de los actores principales en la regulación del crecimiento ya que aporta la energía y los nutrientes necesarios para la multiplicación y diferenciación celular regulándose, a través de ésta, la expresión de enzimas implicadas en el metabolismo intermediario y la expresión de hormonas y factores de crecimiento.

Las necesidades energéticas para el correcto crecimiento varían en función de la etapa de crecimiento. Son relativamente mayores durante el primer año de vida, se estabilizan posteriormente durante la edad preescolar y escolar y vuelven a incrementarse significativamente durante el desarrollo puberal. Estas necesidades energéticas pueden representar aproximadamente hasta un tercio del total de las calorías ingeridas, durante los tres primeros años de la vida, y un 15% en edades posteriores. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de un aporte nutricional adecuado. Si un aporte nutricional deficiente perdura durante períodos largos de tiempo, o afecta de forma importante a los períodos de mayor intensidad en el crecimiento, puede condicionar una talla adulta inferior a la talla genética esperada.

La nutrición no sólo ha de aportar los requerimientos energéticos sino también, además, las necesidades de los elementos estructurales precisos para la construcción del organismo: proteínas, vitaminas, oligoelementos y, por supuesto, agua.

Como se ha mencionado anteriormente, la expresión del gen de IGF-1, uno de los principales reguladores del crecimiento, está regulada por la secreción de GH y por el estado nutricional. A su vez, la expresión hipofisaria del gen de la GH y su secreción también son dependientes del estado nutricional. Cuando el aporte de nutrientes es adecuado, la secreción de GH es óptima, la síntesis de IGF-1 es normal y el crecimiento se expresa correctamente. Cuando el aporte nutricional comienza a disminuir, se producen una serie de cambios adaptativos con tendencia a reducir la energía destinada al crecimiento y a preservarla para otras funciones vitales. En una primera fase, la secreción de GH disminuye y, de forma paralela, también disminuyen los niveles de IGF-1. El resultado es una disminución de la potencialidad de crecimiento y la instauración de un retraso de crecimiento. Si el aporte nutricional continúa disminuyendo y se instaura un cuadro severo e importante de malnutrición, la secreción de GH aumenta, aunque ésta no es funcionalmente activa, instaurándose un efecto de resistencia periférica a la acción de la GH. Los valores de IGF-1 son muy bajos y el crecimiento disminuye notablemente o incluso puede detenerse en situaciones extremas. La “renutrición” revierte progresivamente esta situación. La secreción de GH disminuye, los tejidos periféricos responden a su acción, los niveles de IGF-1 se incrementan y el crecimiento se recupera. Cuando el aporte nutricional es óptimo, la secreción de GH y los valores plasmáticos de IGF-1 se normalizan y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción, dando lugar a la instauración del crecimiento recuperador. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales el aporte nutricional condiciona estas variaciones en sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de los agentes reguladores de su crecimiento y diferenciación no son bien conocidos.

La nutrición también ejerce un papel determinante en el crecimiento puberal, regulando la secreción hipotálamo-hipofisaria-gonadal. Un claro ejemplo son las situaciones clínicas de malnutrición, en las que se genera un hipogonadismo. La leptina se ha involucrado como un factor permisivo para la secreción hipotalámica del factor liberador de las gonadotropinas. Los niveles de leptina disminuyen de forma aguda tras la restricción calórica y aumentan con la reinstauración de un aporte nutricional adecuado.

La nutrición regula también la expresión tisular del gen de la insulina. El hipoinsulinismo y el hiperinsulinismo están respectivamente asociados con la malnutrición y con la obesidad, respectivamente. Una disminución en la expresión del gen del receptor de la insulina en el músculo esquelético humano se asocia con la obesidad y una hiperexpresión con el ayuno prolongado y la malnutrición¹⁹. Pero la nutrición no sólo regula la expresión de los genes de la insulina y de su receptor, sino que también lo hace con una serie de genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo energético, tales como la glicógenosintetasa, la lipoproteinlipasa y la hexoquinasa tipo II, así como con las proteínas desacopladoras de la fosforilización oxidativa.

En resumen, la nutrición regula la expresión tisular de múltiples genes de hormonas, de receptores hormonales, de factores locales de crecimiento, de proteínas transportadoras de estos factores y de enzimas y proteínas implicadas en el metabolismo energético.

1.2.9. FACTORES HORMONALES

La GH, las hormonas tiroideas, la vitamina D y la parathormona (PTH) ejercen sus acciones durante toda la infancia y adolescencia mientras que los esteroides gonadales manifiestan sus efectos durante el desarrollo puberal y son determinantes del patrón de crecimiento puberal.

Como se ha descrito con anterioridad, la GH es uno de los agentes más importantes de la regulación del crecimiento postnatal humano. Su síntesis está regulada por hormonas tiroideas, glucocorticoides, GHRH, somatostatina, ghrelina, esteroides gonadales y también por el estado nutricional.

Las hormonas tiroideas regulan el crecimiento mediante su implicación en múltiples mecanismos, regulando la síntesis hipofisaria de GH y facilitando el proceso de mineralización del cartílago de crecimiento. Son sintetizadas por la glándula tiroides y circulan en plasma en dos formas diferentes: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). La T3 es la forma biológicamente más activa, para la que los receptores presentan mayor afinidad. La T4 es desyodada en los

tejidos periféricos hacia T3 y hacia T3 reversa, siendo esta última una forma totalmente inactiva. Este mecanismo posibilita que cada tejido periférico, a partir de la T4 circulante, regule sus propias necesidades de T3. Las hormonas tiroideas circulan en plasma unidas a la albúmina y a una proteína de transporte específica. Sus receptores, a diferencia de lo que ocurre para otras hormonas, no están localizados en las membranas celulares sino en el núcleo celular. Las hormonas tiroideas regulan múltiples funciones metabólicas y también son claves en la regulación del gasto y consumo energético celular.

La vitamina D constituye una hormona también importante en la regulación del crecimiento. A través de su metabolito activo, la 1,25 (OH)₂, favorece la absorción intestinal de calcio y fósforo, proporcionando los nutrientes necesarios para la mineralización del cartílago de crecimiento, para el crecimiento de los huesos y para la renovación de la matriz extracelular del hueso. Además, en el frente de mineralización y en el hueso ejerce acciones directas sobre los condrocitos y los osteoblastos.

Los esteroides gonadales, testosterona en el varón y estradiol en la mujer, son sintetizados y secretados por el testículo y por el ovario, respectivamente. Circulan en plasma unidos a una proteína específica de transporte y ejercen sus funciones en múltiples células del organismo uniéndose a receptores nucleares específicos. Son agentes anabolizantes y sus efectos están bien documentados en el tejido adiposo, muscular y óseo. Durante el desarrollo prepuberal no parecen ejercer acciones relevantes sobre el crecimiento, salvo en situaciones patológicas que implican un incremento en su secreción, tal como sucede en la pubertad precoz. Sin embargo, como se ha mencionado con anterioridad, son agentes muy importantes en la regulación del brote de crecimiento puberal. Coincidiendo con un aumento en su secreción se inicia la aceleración de crecimiento puberal. Esta aceleración coincide con valores relativamente bajos de estradiol y testosterona en plasma. Sin embargo, la desaceleración del crecimiento puberal y la posterior finalización del crecimiento coinciden con valores elevados de ambos esteroides. Es posible que estos cambios en la tasa de secreción, junto con otros factores como la GH y el IGF-I, regulen en el cartílago de crecimiento el proceso de osificación endocondral, favoreciendo en un primer estadio la aceleración del crecimiento y, en un segundo estadio, su posterior desaceleración hasta el

crecimiento cero con la desaparición del cartílago de crecimiento. Los esteroides gonadales regulan también de forma positiva la secreción de GH, de manera que se observa un incremento en su tasa de secreción con el inicio fisiológico del desarrollo puberal en todos los niños. El retraso de crecimiento y de maduración puberal siempre asocia una disminución de la secreción de GH y se ha demostrado que la administración exógena de esteroides gonadales incrementa la tasa de secreción de GH, aumentando la intensidad de sus picos secretorios²⁰. Además, los esteroides gonadales sensibilizan al cartílago de crecimiento para responder adecuadamente a la GH y al IGF-I.

1.3. RETARDO CRÓNICO DEL CRECIMIENTO

Se define el crecimiento como patológico cuando éste sufre una alteración, aguda o sostenida en el tiempo, que conduce a un cambio en el patrón de crecimiento de ese sujeto con respecto a su población de referencia en cuanto a sexo, edad y etapa puberal. El indicador más sensible para detectarlo es la velocidad de crecimiento (VC) ²¹. La intensidad de este cambio es significativa cuando ésta es superior o inferior a las 2 desviaciones estándar con relación a la población de referencia o a la proyección de talla adulta a través de la talla media parental (TMP). Un crecimiento patológico sostenido en el tiempo suele conducir a una talla baja (TB) o talla inferior a las - 2 DE¹⁰.

La prevalencia del retardo del crecimiento (RC) en un momento dado es difícil de establecer, no solo por las dificultades metodológicas inherentes a su definición, sino por la aparición, a lo largo de la infancia, de nuevos casos, o por la recuperación de otros (pequeños para su edad gestacional que presentan crecimiento recuperador, enfermedades crónicas que se curan o tratan, etc.). Considerando el conjunto de todas estas circunstancias, se estima que el porcentaje de pacientes pediátricos con RC oscilaría entre el 3-5%²².

La valoración clínica de un crecimiento patológico, con o sin talla baja, precisa de anamnesis, exploración física y consideración de un amplio diagnóstico diferencial, de manera que es una prioridad descartar una enfermedad sistémica, pues una causa frecuente de RC y/o talla baja secundaria en nuestra población es, por ejemplo, la enfermedad celíaca²³.

El diagnóstico de esta entidad, por lo tanto, recae fundamentalmente en la valoración clínica. Desde el punto de vista del endocrinólogo pediatra, el diagnóstico diferencial de las causas primarias de RC se enfocará en función de múltiples variables clínicas y antropométricas: TMP, antropometría al nacimiento, crecimiento previo, estadio puberal, maduración ósea, proporciones corporales, entre otros. Se clasifica al RC como idiopático (RCIC) cuando se excluyen diagnósticos relacionados con patología gastrointestinal, hepática, renal, metabólica, pulmonar, tiroidea u otras²⁴. Ante dicha situación, el estudio de la función

endocrina, concretamente de la secreción de GH, permite identificar un diagnóstico de déficit (aislado o no) de GH.

El diagnóstico molecular del RCIC se plantea cada vez más necesario en un tiempo en que la tecnología genómica avanza a gran ritmo y velocidad, con cada vez más aplicabilidad de esta tecnología en la práctica clínica diaria²⁵. Existe hoy en día un consenso con relación a la recomendación de realizar estudio genético en grupos específicos de pacientes con formas catalogadas como “síndromicas” de TB: formas severas con talla inferior a -3 DE y/o afectación familiar, afectación pituitaria múltiple, desproporción corporal o displasia esquelética y ante el paciente pequeño para edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador²⁶. Sin embargo, dicho consenso no existe aún para los pacientes con diagnóstico de RCIC. En el futuro, probablemente los avances moleculares incluirán y despejarán también muchas incógnitas en estos pacientes.

1.4. DEFICIENCIA AISLADA E IDIOPÁTICA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Como se ha comentado con anterioridad, el porcentaje de retardo de crecimiento de origen endocrinológico es muy bajo. Entre ellos, se estima que la deficiencia de GH correspondería aproximadamente a un 1-2% de los casos. Su incidencia, por lo tanto, oscilaría entre 1 de cada 3.500-10.000²², siendo su forma de presentación global más frecuente el retardo del crecimiento.

El déficit de GH (DGH) puede presentarse de forma aislada o asociado a otras deficiencias hipofisarias. Así mismo, puede manifestarse de forma congénita (alteraciones genéticas, malformaciones hipotálamo-hipofisarias) o adquirida (traumatismo craneal, tumores en el sistema nervioso central, etc.). Más allá de estos aspectos, se define con el nombre de deficiencia aislada e idiopática de hormona de crecimiento (DAIGH) a la deficiencia de ésta en ausencia de otras deficiencias hormonales combinadas, malformaciones anatómicas u etiología conocida. El DAIGH es la forma de presentación más frecuente del DGH.

A pesar de que el estudio genético del DGH no se realiza de manera habitual en todos los casos, se estima que entre un 5 y 30% de las presentaciones de DAIGH tendrían un origen genético, bien por mutaciones en el gen de la *GH1*, generando una GH biológicamente inactiva, o bien por mutaciones de la hormona hipotalámica liberadora de GH (*GHRH*) o su receptor, entre otras posibilidades^{27,28,29}. Debido a diferentes mutaciones y patrones de herencia descritos, el fenotipo de dichas formas genéticas de DGH es, también, ampliamente variable.

Estas formas genéticas de DGH se manifiestan por lo general con un hipocrecimiento muy severo, de inicio precoz, presentación perinatal (hipoglucemia, sufrimiento fetal) y fenotipo clínico característico: cara de muñeca, manos y pies pequeñas y disminución de la masa muscular, entre otras^{30,31}. En tales casos, profundizar en el diagnóstico y realizar el

estudio molecular de los genes *GH1*, *GHRH* y su receptor está indicado en el estudio del paciente³².

El estudio molecular del resto de genes del eje GH-IGF-1 también debería ser valorado en las otras formas de presentación del DAIGH, pues hallazgos moleculares orientan a una mayor o menor respuesta al tratamiento con GH, además de facilitar información pronóstica sobre otras afectaciones hipofisarias o condiciones asociadas, así como identificar otros casos familiares, facilitar el futuro consejo genético, etc.²⁶. Posibles genes candidatos serían: *HEX1*, *PROP1*, *POU1F1*, *RIEG*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX3*, *GLI2*, *GLI3*, *OTX2*, *FGF8*, *FGFR1*, *IGFS1*. En la **Tabla 1** se resumen las presentaciones genéticas de DGH aislado³².

Gen	Herencia	Fenotipo
<i>GH1</i>	Autosómica recesiva	TB severa, GH indetectable
<i>GH1</i>	Autosómica dominante	TB de intensidad variable. En ocasiones hipoplasia hipofisaria
<i>GHRH</i>	Autosómica recesiva	TB severa, niveles bajos de GH
<i>BTK</i> , <i>SOX3</i> , otros	Ligada al cromosoma X	DGH con agamaglobulinemia, retraso madurativo

Tabla 1. Genética del déficit de GH aislado. Formas de presentación más habituales, herencia y gen implicado.

El tratamiento del déficit de GH, como se explica y detalla más adelante, se realiza mediante el preparado hormonal sustitutivo: la GH humana recombinante^{5,21}.

Un interrogante que se plantea en este trabajo para aquellas formas de DGH de carácter idiopático es si la necesidad de tratamiento es permanente. El DGH en la edad adulta es una entidad bien reconocida que causa disminución de la sensibilidad a la insulina, alteración

lipídica, alteraciones en la composición corporal con aumento de la grasa visceral, disminución de la densidad mineral ósea y también alteraciones en el funcionamiento psicosocial y la tolerancia al ejercicio físico, entre otros^{33,34}. Tanto la sintomatología como las alteraciones metabólicas mencionadas mejoran con el tratamiento sustitutivo con GH a dosis ajustadas de entre 0.15 a 0.5 mg/día^{35,36}.

Con el objetivo de decidir mantener o no el tratamiento con GH en la edad adulta, existe un consenso en la necesidad de reevaluar, mediante pruebas de secreción a GH, a los pacientes adultos con DAIGH diagnosticado y tratado en la edad infantil. Una excepción a estos casos serían los pacientes con defectos genéticos identificados³⁷. Para realizar esta reevaluación, se indica la suspensión del tratamiento con GH durante un periodo mínimo de 1 mes previo a dicha reevaluación. En el caso de persistencia del DGH, se recomienda mantener el tratamiento hasta la finalización del crecimiento somático del organismo, que se estima hacia los 25 años de edad aproximadamente, momento en el que sería necesaria una reevaluación de cara a una posible continuidad de tratamiento con GH de por vida³⁷.

Numerosas publicaciones reportan altos porcentajes de normalización de los resultados en aquellos pacientes adultos con diagnóstico infantil de DAIGH y que han recibido tratamiento con buena respuesta. En algunas series, por ejemplo, dichos porcentajes superan el 80% de los pacientes^{4,38,39}. Sin embargo, también existen numerosas dudas sobre el umbral diagnóstico idóneo en las pruebas de secreción, proponiéndose como *gold estándar* en la actualidad una cifra de 7.4 mg/L en la prueba de hipoglucemia insulínica.

En conclusión, la evidencia y las dudas sobre un posible carácter transitorio en el DAIGH hacen necesario la reconsideración de la necesidad de tratamiento sustitutivo también en la edad pediátrica y periodo de crecimiento. Hasta el momento, existen muy pocos estudios que hayan evaluado los efectos a talla adulta de una discontinuación de tratamiento con GH en población pediátrica con DAIGH, con resultados dispares y metodología muy variable^{38,40}. *Zucchini et al*, por ejemplo, publicaron una serie de 69 pacientes con diagnóstico de DAIGH en que la repetición de las pruebas de secreción de GH en pubertad permitió la suspensión del tratamiento a un 37% de los pacientes analizados, sin diferencias significativas en los valores de la talla a talla adulta⁴¹.

1.5. TALLA BAJA IDIOPÁTICA

La definición de talla baja idiopática (TBI) surge de un consenso entre expertos de las sociedades Americana y Europea de Endocrinología Pediátrica en el año 2007⁴². Como se ha mencionado con anterioridad, se definió como una condición que cumple los siguientes criterios:

- Talla inferior a las -2 DE sobre la media según población, sexo y edad.
- Longitud y peso al nacimiento dentro de los rangos de referencia por edad gestacional y sexo.
- Velocidad de crecimiento adecuada o ligeramente inferior a la esperada, sin objetivarse crecimiento recuperador.
- Fenotipo armónico y ausencia de sospecha de displasia o enfermedad esquelética.
- Ausencia de déficits hormonales, enfermedad orgánica crónica, patología psiquiátrica y/o problemas emocionales.
- Ingesta adecuada de nutrientes con un correcto estado nutricional.

Se estima que aproximadamente un 60% del total de los pacientes con TB podrían corresponder a un diagnóstico final de TBI⁴³. En estos pacientes, el RC suele empezar a manifestarse en edades tempranas, alrededor de los 2 a 4 años de edad. La edad ósea, a diferencia de en otras situaciones clínicas, no se encuentra significativamente acelerada o retrasada. A pesar de que, tal y como se ha comentado anteriormente, la secreción de GH está aparentemente conservada en los pacientes con TBI, en algunos casos se observa un descenso en las cifras plasmáticas de IGF-1⁴⁴.

La TBI es, por lo tanto, una entidad nosológica ampliamente heterogénea, que en su globalidad podría incluir también una variante fisiológica del hipocrecimiento, antiguamente conocida como retardo constitucional del crecimiento y desarrollo, que no asocia talla baja

en la edad adulta. Sin embargo, un correcto uso de los patrones de crecimiento, ajustado a los tiempos maduradores puberales, permite evaluar con mayor exactitud la velocidad de crecimiento y los parámetros de talla y excluir dichos casos de un diagnóstico de TBI.

Los pacientes con TBI también se pueden clasificar en función de si existe o no componente familiar. El examen clínico de los padres puede, en algunos casos, facilitar el avance en el algoritmo diagnóstico y la búsqueda de signos de patología o displasia esquelética. Algunas displasias o anomalías esqueléticas sutiles, por ejemplo, inician su manifestación clínica a partir de la etapa puberal, como por ejemplo la *deformidad de Madelung* en los pacientes con anomalías del gen *SHOX*. Además, trabajos recientes encuentran porcentajes altos de anomalías genéticas en aquellos casos de pacientes con TBI y componente familiar⁴⁵. En conclusión, los antecedentes familiares de talla baja no orientan, por lo tanto, ni a favor ni en contra del diagnóstico de TBI, sino que deben ser utilizados por el especialista como otra variable clínica con el objetivo de concretar un diagnóstico etiológico.

Aplicando diferentes técnicas genéticas, como el estudio de la variación en el número de copias, la aproximación gen a gen mediante la secuenciación Sanger, o la secuenciación completa de exoma, aproximadamente en un 25-40% de los pacientes diagnosticados con TBI se ha podido establecer un diagnóstico molecular⁴⁶. Por mencionar algunos defectos específicos, se han descrito alteraciones asociadas a un diagnóstico de TBI en los genes *SHOX*, *ACAN*, *FGFR3*, *NPR2*, o incluso también en los genes del eje GH/IGF-1, entre muchos otros⁴⁷. Formas intermedias de resistencia a la GH también se han relacionado con un diagnóstico de TBI⁴⁸. A continuación, se describen algunas de las causas monogénicas más frecuentemente asociadas a TBI.

1.5.1. ALTERACIONES EN EL EJE GH-IGF-1

Se ha descrito anteriormente en detalle el eje GH-IGF-1, que es la vía de señalización más importante en la regulación del crecimiento. En cuanto al diagnóstico molecular de los genes implicados, se ha descrito mientras que mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del receptor de GH (*GHR*) son responsables de la insensibilidad completa a GH, aunque también se han descrito otras mutaciones de este gen causantes de fenotipos clínicos compatibles con un diagnóstico de TBI, con niveles bajos de IGF-1 y niveles normales de GH.

Se estima que mutaciones “leves” de *GHR* representarían aproximadamente un 5% de los diagnósticos de TBI⁴⁹. Además, la señalización anormal del receptor de GH (*GHR*) también puede estar implicada en casos de TBI, así como también polimorfismos en el gen del receptor de IGF-1⁵⁰. Igualmente, se han identificado mutaciones genéticas heterocigotas del gen *ALS* en un pacientes con TBI y niveles bajos de IGF-1 e IGFBP-3⁵¹. Las alteraciones en el gen *PAPP-A2* causan una biodisponibilidad de IGF-1 reducida y también se han descrito recientemente como causa de talla baja severa¹⁷. Será necesario realizar más estudios para evaluar la frecuencia de mutaciones de *PAPP-A2* en niños con TBI.

A parte de la propia regulación genética del eje GH-IGF-1, muchos otros factores implicados en las señales paracrinas, la regulación hormonal, la matriz extracelular, las vías de señalización y las funciones celulares influyen en el correcto funcionamiento de este eje y, consecuentemente, en la talla⁵².

1.5.2. ALTERACIONES EN EL GEN *SHOX*

Uno de los genes con función directa en el crecimiento mejor descritos en humanos es el gen *SHOX*, localizado en el brazo corto de los cromosomas sexuales, y descubierto en el año 1997 como una posible causa genética de TBI⁵³. Las mutaciones en *SHOX* siguen un patrón de herencia autosómica dominante y dan lugar a un amplio espectro fenotípico, dosis génica dependiente⁵³, que varía desde la discontosteosis de Leri-Weill hasta formas con RC sin talla baja. La presencia de deformidad de *Madelung*, una combinación de cambios anatómicos característicos, siendo la configuración triangular del carpo y la inclinación

cubital de la epífisis distal del radio los más característicos, orienta hacia alteraciones en este gen. Las mutaciones en el gen *SHOX* pueden representar aproximadamente un 2-4% de los pacientes con diagnóstico de TBI⁵⁴.

1.5.3. ALTERACIONES EN EL GEN *FGFR3*

FGFR3 ejerce un papel regulador negativo en la condrogénesis de la placa de crecimiento, y mutaciones activadoras del gen que codifica para esta proteína generan un crecimiento inhibido en los huesos largos y son responsables de la acondroplasia⁵⁵. Defectos menores del gen *FGFR3* son responsables de fenotipos clínicos más leves, como la hipocondroplasia, a veces difícilmente distinguible de la TBI. El papel y la prevalencia de alteraciones del gen *FGFR3* entre los individuos con un diagnóstico de TBI está aún por esclarecer. Mientras que polimorfismos en este gen juegan un papel marginal en la influencia de la estatura, se han asociado otras mutaciones leves a talla baja armónica⁵⁶.

1.5.4. ALTERACIONES EN EL GEN *ACAN*

Este gen codifica para el proteoglicano más abundante del cartílago de la placa de crecimiento y, por lo tanto, es un factor importante en la morfogénesis del cartílago y hueso. Mutaciones en este gen conducen a una estructura anormal de la matriz extracelular del cartílago, a una proliferación reducida de condrocitos y a una diferenciación hipertrófica de condrocitos acelerada. Estos cambios pueden dar lugar a un amplio espectro clínico y se han asociado a TBI en aproximadamente un 1.4% de los casos⁵⁷.

1.5.5. ALTERACIONES EN EL GEN *NPR2*

NPR2 se ha identificado recientemente como regulador del desarrollo y el crecimiento de condrocitos mediante su influencia en la señalización de *FGFR3*. Los estudios de asociación de todo el genoma humano han destacado la participación de este sistema y su influencia en

la variación de altura. Las mutaciones de *NPR2* se han relacionado con diferentes fenotipos clínicos, que van desde la displasia esquelética severa hasta la TBI, y se han encontrado mutaciones de este gen en hasta un 6% de los niños con TBI⁵⁸.

1.5.6. VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS DE ADN

Las variaciones en el número de copias de ADN son desequilibrios genómicos, tales como deleciones y duplicaciones submicroscópicas son conocidos como variaciones en el número de copia (VNC). Estos cambios parecen ser responsables de aproximadamente el 4-10% de los casos de TBI⁵⁹. Su importancia radica en que el conocimiento derivado de la identificación de dichas VNC puede ayudar a descubrir nuevos genes implicados en la regulación del crecimiento y en la fisiopatología de la TBI.

1.5.7. NUEVAS TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

La disponibilidad de las nuevas técnicas de NGS ha permitido la identificación de numerosas variantes asociadas a TBI, así como al descubrimiento de nuevos genes y vías involucradas en la regulación del crecimiento. La principal limitación de esta técnica radica en la dificultad de la interpretación de un enfoque multigénico. Se han reportado diferentes tasas y rendimientos diagnósticos en función de las características clínicas y fenotípicas de la TBI, aumentando en los casos de TB severa o asociada a otras patologías⁶⁰. Estas técnicas se han usado incluso en pacientes tratados con GH por diagnóstico de DAIGH o por antropometría al nacimiento PEG, con resultados sorprendentes, pues se han encontrado mutaciones en genes asociados a la placa de crecimiento incluso en esos pacientes⁴⁵.

En conclusión, todos los avances moleculares recientes nos deben conducir probablemente a redefinir el propio término de TBI, poniendo de manifiesto la necesidad de un abordaje genético en los casos de afectación severa, especialmente si hay componente familiar, y quizá excluyendo o subcategorizando de este diagnóstico de TBI a los pacientes en función de los diferentes hallazgos encontrados.

1 . 6 . VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO . ANTROPOMETRÍA Y PATRONES DE REFERENCIA

La valoración del crecimiento consiste en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, forma y composición del organismo. En el ser humano, el crecimiento puede ser valorado de una forma global para todo el conjunto del organismo, o de una forma específica para cada uno de sus órganos y/o sistemas. El peso, la altura y el índice de masa corporal (IMC) son valoraciones antropométricas que miden los cambios en la masa global del organismo. El perímetro craneal, los pliegues del tejido celular subcutáneo, los cambios morfológicos en los genitales externos y en los caracteres sexuales secundarios, son datos que informan sobre el crecimiento particular del cerebro, del tejido adiposo y de una parte del sistema reproductor, respectivamente.

La valoración del crecimiento del sistema esquelético requiere mediciones precisas y reproducibles de la talla. La longitud de los niños menores de 2 años se determina habitualmente en decúbito supino. Para una medición óptima, es preferible usar una base firme con una tabla no flexible sobre la que se sitúa la cabeza y una tabla móvil donde se colocan los pies en posición perpendicular. El lactante debe estar relajado, con las piernas totalmente extendidas y con una posición de cabeza en la que el meato auditivo esté perpendicular al eje longitudinal del tronco.

Cuando los niños son mayores, la medición de la talla debe ser en bipedestación, mediante un estadiómetro preferiblemente fijado a la pared. El paciente debe estar completamente erecto. La parte posterior de la cabeza, columna torácica, glúteos y tobillos deben tocar la pared o el eje vertical del estadiómetro, con los talones juntos entre ellos. Se obtiene la talla después de solicitar que el niño respire profundamente, sujetando la cabeza con las manos a nivel de las apófisis mastoides. Debe hacerse un esfuerzo para corregir

discrepancias relacionadas con lordosis o escoliosis. De forma ideal, deben realizarse diferentes determinaciones y obtener la media entre ellas.

La determinación de la velocidad de crecimiento, mediante dos o más mediciones sucesivas de talla requiere, para su máxima fiabilidad, que estas mediciones sean realizadas idealmente por un mismo individuo, para así reducir la variabilidad. El intervalo mínimo recomendado para la determinación y correcta valoración de la velocidad de crecimiento es de 4 a 6 meses.

1.6.1. PATRONES Y CURVAS DE CRECIMIENTO

La evaluación de la talla del niño debe realizarse en base a estándares de referencia. Dichos estándares pueden representarse tras la realización de estudios de crecimiento en sujetos sanos, que pueden ser de tipo transversal o longitudinal. Los estudios de crecimiento de tipo longitudinal, metodológicamente más complejos y longevos, pueden incurrir en sesgo de selección en función de la población estudiada, pues es posible que los pacientes más motivados (habitualmente los situados en los extremos de la habitualidad) queden sobrerrepresentados, sobretodo en las edades más próximas a la talla adulta. Sin embargo, los estudios de tipo transversal tampoco son una herramienta precisa para el estudio del crecimiento durante la pubertad, pues no todos los sujetos inician, por ejemplo, el brote de crecimiento puberal al mismo tiempo. Una combinación entre ambos, realizando por ejemplo una comparación entre las medias obtenidas en diferentes edades no puberales, puede validar los resultados obtenidos en un estudio longitudinal y, por lo tanto, eliminar el sesgo de selección que se ha comentado.

La información de los estudios transversales y longitudinales se ha utilizado para obtener los parámetros de los estándares de la velocidad de crecimiento. Dicha información es indispensable para la valoración del niño con anomalías en el crecimiento.

Entre los 2 años y el inicio de la pubertad, los niños crecen con relativa fidelidad y estabilidad. Las diferencias con respecto a la edad de aparición de la pubertad y el BCP

influyen de manera significativa en el ritmo de crecimiento. Tanner *et al* fueron los primeros en desarrollar curvas de crecimiento longitudinales combinadas para representar así la variabilidad en el periodo de la pubertad⁶¹.

El Estudio Español de Crecimiento publicado el año 2010⁶² recuperó la iniciativa de Tanner y publicó los datos de crecimiento transversal de 38.461 niños y niñas sanas y también del crecimiento longitudinal de 540, diferenciando el momento de inicio de brote de crecimiento puberal en la muestra y permitiendo una clasificación de los individuos en 5 grupos maduradores: muy temprano, temprano, intermedio, tardío o muy tardío. Dicha metodología permitió obtener, por primera vez, datos estratificados y objetivos sobre el crecimiento puberal que han sido de gran ayuda para la práctica clínica. Se confirmó que, independientemente del momento de inicio del BCP, si éste sucede con normalidad y entre los 8 y 13 años en las mujeres y entre los 9 y 14 años en los varones, la talla final adulta es similar. Por otro lado, el momento de inicio de la pubertad pues, no es un factor limitante para la talla final adulta si ésta es normo evolutiva. Sin embargo, la principal limitación del estudio fue que el número de sujetos incluido en cada sexo fue limitado para los grupos maduradores extremos.

Estudios Españoles de Crecimiento 2010

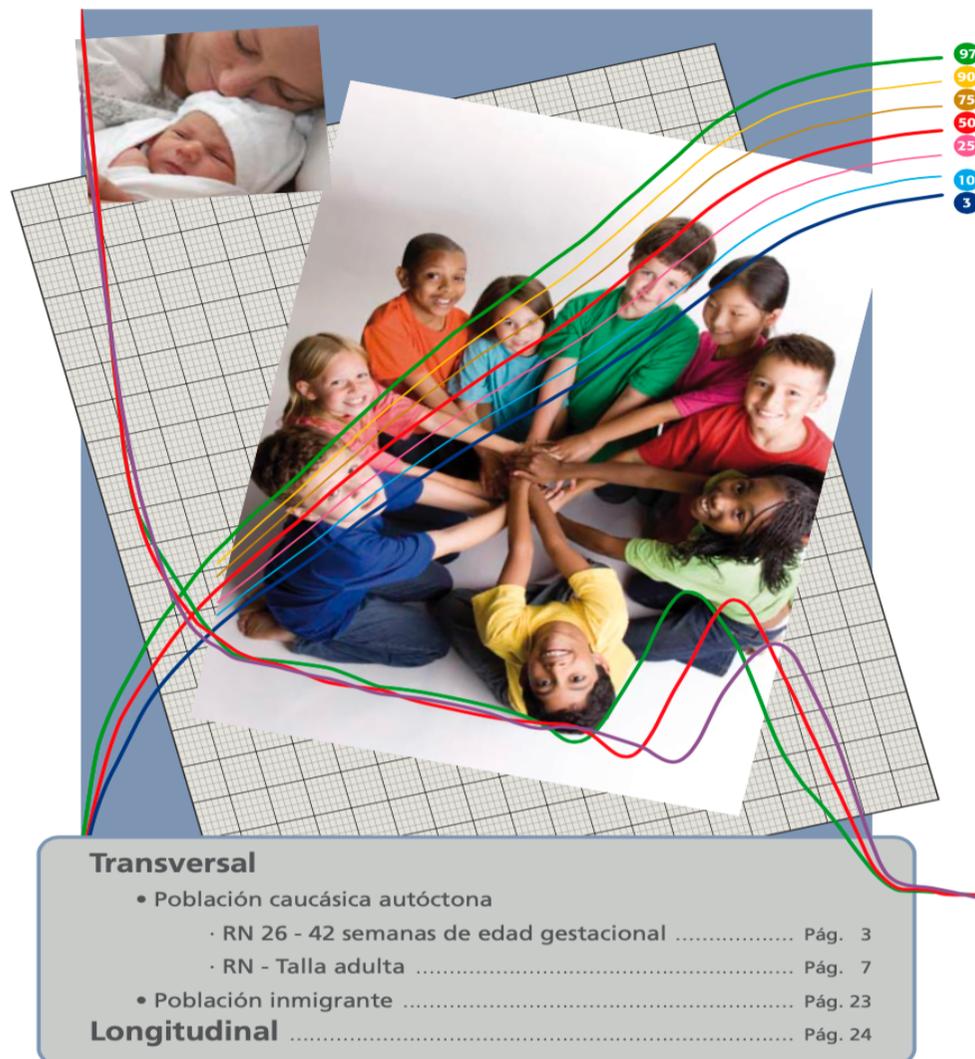


Figura 2. Portada de la edición impresa de los Estudios Españoles de Crecimiento 2010.

Con el objetivo de obtener datos más robustos, en 1995 se inició en Barcelona el estudio *Millennials' Growth*⁶³, un estudio longitudinal de 1453 sujetos sanos que se completó y publicó en 2017. Dicho trabajo excluye a la población obesa valorando, por lo tanto de un modo aún más fidedigno, el patrón de crecimiento al excluir las alteraciones que se objetivan en esta población (**Figuras 3-5**). Con él, se confirman los datos obtenidos en el estudio Longitudinal Español de Crecimiento 2010, convirtiéndose en una herramienta de trabajo esencial para la correcta valoración del crecimiento puberal de la población.

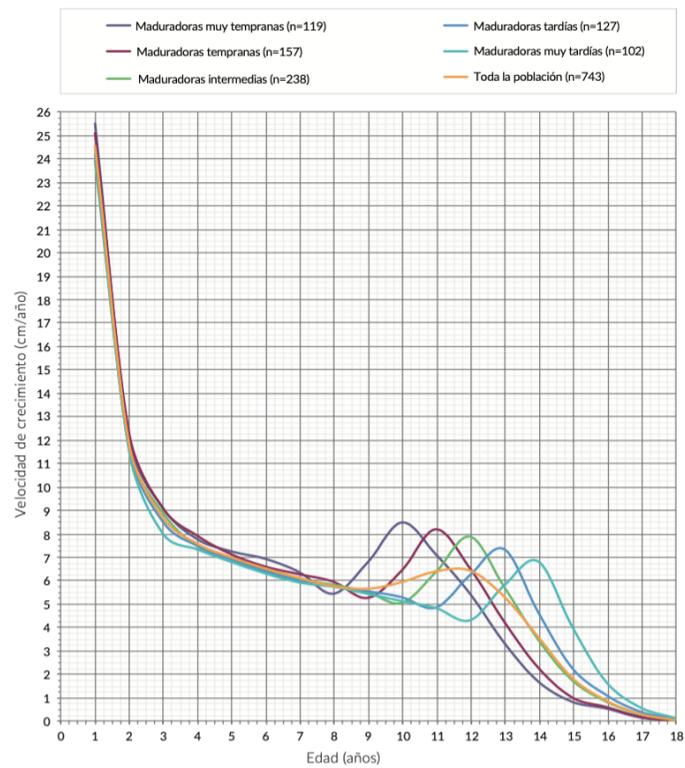
Mujeres. Crecimiento puberal. Grupos de maduración puberal

Crecimiento puberal en mujeres								
Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio del brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico de velocidad de crecimiento puberal (cm/año)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)	Edad de la menarquia (años)	Ganancia de talla desde la menarquia (cm)
Muy temprana	119	8-9	129,8 ± 4,2	8,5 ± 0,9	34,6 ± 2,4	164,4 ± 4,9	11,4 ± 0,4	10,2 ± 1,8
Temprana	157	9-10	134,9 ± 4,3	8,2 ± 0,8	29,6 ± 2,5	164,5 ± 5,3	12,3 ± 0,3	7,4 ± 1,6
Intermedia	238	10-11	138,4 ± 5,0	7,9 ± 0,7	26,4 ± 2,4	164,8 ± 5,6	12,9 ± 0,3	6,9 ± 1,3
Tardía	127	11-12	142,8 ± 5,2	7,3 ± 0,8	22,1 ± 2,4	164,9 ± 6,3	13,6 ± 0,3	5,8 ± 1,5
Muy tardía	102	12-13	145,8 ± 4,7	6,8 ± 0,8	18,9 ± 2,1	164,8 ± 4,8	14,9 ± 0,5	4,3 ± 1,4
Toda la población	743	8-13	-	-	-	164,7 ± 5,4	12,9 ± 1,1	7,0 ± 2,3
Media ± desviación estándar.								

Figura 3. Resumen de los datos de la población en función de los grupos maduradores puberales del Estudio longitudinal de crecimiento Millennials Growth.

Además, se han desarrollado curvas específicas para diversas enfermedades asociadas a retardo del crecimiento, como por ejemplo el Síndrome de Turner, el Síndrome de Down u otras. Estos perfiles de crecimiento son de gran ayuda para el seguimiento del crecimiento de estos pacientes. La desviación del crecimiento en la curva relacionada con la enfermedad sugiere la posibilidad de segunda causa subyacente.

Mujeres. Velocidad de crecimiento. Medianas. Grupos de maduración puberal



© Antonio Carrascosa, Diego Yeste, Mónica Fernández-Cancio, María Clemente, Antonio Moreno, todos los derechos reservados.

Figura 4. Velocidad de crecimiento en cm/año del Estudio longitudinal de crecimiento *Millennial's Growth*.



Figura 5. Portada de la edición impresa del Estudio longitudinal de crecimiento *Millennial's Growth*.

1.6.2. ESTIMACIÓN DE LAS PROPORCIONES CORPORALES

La variación de la proporción corporal se observa en muchos estados de crecimiento anormal. La medición de los segmentos corporales inferior (desde sínfisis del pubis hasta el suelo) y superior (talla en posición sentada) y perímetro braquial permiten orientar inicialmente el estudio de una alteración en el crecimiento. La medición de la talla sentada y su relación con la talla vertical se utiliza a partir de la edad de 2 años. El niño se coloca en un taburete o sobre un soporte horizontal, sentado y paralelo al suelo. El resto de exploración se realiza de modo semejante a la medida de la altura. Como se ha mencionado, esta medición permite conocer la proporcionalidad de los segmentos superior e inferior del cuerpo y determinar si la talla del paciente es armónica o disarmónica. La relación entre el segmento superior respecto al inferior varía según la edad y sexo, pasando de 1.7 en el neonato a ligeramente por debajo de 1 en el adulto, como se ha comentado anteriormente.

1.6.3. ESTIMACIÓN DE LA MADURACIÓN ÓSEA

El potencial de crecimiento de los huesos largos puede valorarse mediante el estudio de la osificación de las epífisis óseas. Los centros de osificación aparecen y evolucionan con una secuencia predecible en niños y niñas sanas y permite compararlos con los estándares para establecer la maduración ósea. Diferentes estudios mostraron que los estrógenos son los principales agentes responsables de la maduración y fusión epifisaria, pues se objetivó que en los pacientes con mutaciones en el gen de la aromatasa o en el receptor de estrógenos esta maduración ósea estaba acusadamente retardada. Aun así, existen otros factores, genéticos y/o hormonales (hormonas tiroideas y GH) que también influyen en dicha maduración esquelética.

La experiencia en la determinación de la edad ósea de un paciente es esencial para minimizar la variabilidad de cada determinación y los estudios clínicos donde ésta se tenga en cuenta. Los estándares de *Greulich y Pyle*, estudiados en población caucásica entre 1931 y 1942, marcan diferencias entre el ritmo de maduración ósea de los diferentes sexos. Estos estándares no son valorables en pacientes con patología o displasias esqueléticas.

1.6.4. TALLA MEDIA PARENTAL

Debido a que, como se ha mencionado con anterioridad, los factores genéticos son un importante agente determinante de la talla adulta final, es útil valorar la estatura de un paciente en relación con sus hermanos/hermanas y padres biológicos. El promedio de la talla media parental (TMP) se calcula realizando la media aritmética de las tallas parentales y añadiendo o sustrayendo 6.5 cm a su resultado en los niños o las niñas respectivamente. Cuando el patrón de crecimiento de un paciente se desvía del de sus padres o incluso del de sus hermanos o hermanas debe considerarse la posibilidad de enfermedad subyacente. La situación opuesta, es decir, un paciente con una alteración del crecimiento similar a la objetivada en su TMP, tampoco la descarta.

1.7. ESTÍMULOS DE SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La GH se secreta de forma pulsátil durante las fases de sueño REM, en picos de 5 a 10 minutos de duración, con una vida media de 20 a 30 minutos, dando lugar a una importante fluctuación en sus niveles circulantes. En consecuencia, su determinación aislada carece de valor para el diagnóstico del déficit de GH (DGH).

La valoración del estatus secretor o de reserva de GH de un paciente con RCIC se realiza mediante la determinación de ésta tras una o dos pruebas de estímulo. Sin embargo, la validez de dicho criterio se cuestiona por múltiples razones. En la literatura científica existen numerosas publicaciones en relación con el diagnóstico bioquímico del DGH, describiéndose diferentes metodologías de estímulo de secreción de GH diferentes protocolizadas hasta en centenares de combinaciones diferentes⁶⁴. La mayoría de ellas comportan un estímulo farmacológico (ver **Tabla 2**)²⁰. Hasta el momento, no ha sido posible definir un patrón de comparación de los parámetros de sensibilidad y especificidad entre las diversas pruebas de estimulación. El test de la hipoglucemia insulínica se considera como el más sensible y específico y suele ser el patrón de referencia.

Aún con particularidades, todas las pruebas de estímulo de secreción de GH comparten un importante número de limitaciones. En primer lugar, todos los agentes farmacológicos que estimulan la secreción de GH condicionan efectos adversos o colaterales, entre los que se incluyen la hipoglucemia, náuseas, hipotensión, somnolencia, broncoespasmo o arritmia cardíaca. Se ha llegado a reportar muerte por hipoglucemia inducida por insulina y por sobredosificación de arginina. Por ese motivo, existen datos limitados sobre población control con velocidad de crecimiento normal. Además, la propia realización de dichas pruebas conlleva ya un importante estrés al paciente, pudiéndose elevar de manera basal los niveles de GH, bloqueando la respuesta posterior al estímulo y su cuantificación.

En referencia a los límites de corte para definir la normalidad de secreción de GH, estos han sido modificados con el tiempo, pasando de 2.5 ng/mL a 7 y posteriormente a 10 ng/mL. Recientemente, los propios métodos de ensayo han modificado también sus valores de referencia considerando deficiencia a los niveles inferiores a 7.5-8 ng/mL.

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

SC: superficie corporal; vo: vía oral; ev: endovenoso; im: intramuscular; sc: subcutáneo; min: minutos

Nota: Estas son algunas de las pruebas de estimulación de utilización más frecuente. Existen diversos protocolos de pautas y dosis, según los diferentes grupos de trabajo.

Tabla 2. Pruebas de estímulo de secreción de hormona de crecimiento (GH) más frecuentemente utilizadas. Dosificación, protocolo de análisis y efectos adversos más frecuentes.

Además del estrés, mencionado anteriormente, la respuesta a la estimulación de GH puede verse influenciada por múltiples factores como la edad, la obesidad, el hipercortisolismo, la medicación concomitante, o la pubertad, entre otros⁶⁵. La primación con esteroides sexuales previa a la estimulación de la secreción de GH aumenta la respuesta a ésta, llegándose a encontrar series donde hasta un 50% de los pacientes normalizan la respuesta tras la primación. Dicha situación dificulta la interpretación de los resultados. Su utilización se considera un método útil para el diagnóstico diferencial entre el DGH y el retardo constitucional del crecimiento y desarrollo, pero, sin embargo, podría generar falsos negativos en los casos de deficiencia parcial de GH⁶⁶. En el momento actual no existe un consenso y, por lo tanto, no se recomienda de manera sistemática el uso de la primación con esteroides sexuales antes de las pruebas de estímulo de secreción de GH.

Un método de estímulo no farmacológico, y por lo tanto fisiológico, a GH corresponde al ejercicio físico. El mecanismo de actuación se ignora, aunque se postula que la liberación de GH sería consecuencia de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos. Debe controlarse la frecuencia cardíaca y realizarse la extracción de sangre tras 20 minutos de ejercicio intenso y vigoroso estando el paciente previamente en ayunas.

Otro método diagnóstico consiste en la determinación de la secreción espontánea de GH, realizando múltiples determinaciones (cada 5 a 30 minutos) durante un periodo de 12 a 24 horas. Dicha metodología sigue sujeta a muchas de las limitaciones previamente mencionadas, por lo que actualmente no se aconseja para el abordaje diagnóstico de los niños con posible DGH.

Adicionalmente, otro argumento que añade incógnitas a la validez de los resultados de las pruebas de estímulo de secreción de GH es la alta variabilidad en la propia respuesta de un mismo paciente observada ante diferentes estímulos e incluso ante un mismo estímulo realizado en diferentes momentos⁴.

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones y circunstancias, nuestro grupo realizó un estudio, publicado el año 2011, el que no se objetivaba una correlación lógica entre los resultados de los test de secreción de GH y la respuesta en el incremento de talla obtenida

con el tratamiento con GH en 318 pacientes con RCIC². En este trabajo, se clasificó a los pacientes en función de si la respuesta a dos pruebas de estímulo de GH era moderada, severa, disociada, o por el contrario si la respuesta secretora era normal. Aún sin diferencias significativas entre los grupos en relación con la talla y otros parámetros antropométricos y bioquímicos al inicio de tratamiento, el incremento de talla observado a los 2 años de tratamiento fue similar entre todos los grupos, oscilando entre 1.14 ± 0.53 y 1.39 ± 0.51 DE de talla. Tras el análisis, se concluyó que dichas pruebas de secreción son de poca utilidad para el manejo y tratamiento con GH en los pacientes con RCIC.

Por todo lo previamente señalado, se concluye que las pruebas de estímulo por sí mismas no son un buen método para un diagnóstico preciso y fidedigno de DGH, existiendo un consenso en cuanto a que la interpretación de sus resultados queda supeditada a las características clínicas y antropométricas del paciente con RCIC.

1.8. TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

1.8.1. HISTORIA Y GENERALIDADES

La historia de la GH se inicia en 1958, cuando el Dr Maurice Raben publicó el primer caso de éxito en el tratamiento de un paciente con talla baja extrema a partir de GH extraída de la glándula hipofisaria de cadáveres⁶⁷. A partir de entonces, dicho tratamiento se extendió, aunque siempre condicionado a la disponibilidad limitada de dicha hormona. El año 1985, después de casi 30 años de uso de GH extraída de cadáveres, se detectaron casos de pacientes tratados con GH que desarrollaron la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, conociéndose hasta el día de hoy un total de 194 casos. Rápidamente se desautorizó su uso en la mayoría de países, a la vez que se aprobó por la FDA y EMA el tratamiento con GH humana recombinante para el tratamiento de pacientes con DGH⁶⁸.

La introducción de la GH recombinante condujo a una rápido incremento del número de tratamientos, añadiéndose progresivamente indicaciones fuera de la situación de DGH como en la insuficiencia renal crónica, en el síndrome de Turner, en el síndrome de Prader-Willi, en el individuo pequeño para edad gestacional sin crecimiento recuperador y, recientemente, en el síndrome de Noonan. Los argumentos principales para estas indicaciones se apoyan en los problemas psicosociales y menor calidad de vida de los pacientes que presentan una talla baja. La talla y no su etiología, por lo tanto, son los condicionantes en muchos casos de la decisión de tratamiento.

El año 2003 la FDA de Estados Unidos aprobó el uso de GH recombinante para el tratamiento de la TBI bajo las siguientes circunstancias: talla inferior a -2.25 DE, velocidad de crecimiento no recuperadora y ausencia de otras causas de TB susceptibles de otro tratamiento. Australia y Nueva Zelanda aprobaron también el tratamiento para dicha indicación aunque a partir de las -2.5 DE.

La EMA, sin embargo, no autoriza el tratamiento con GH para la TBI, basándose en una mala relación coste-beneficio: no está bien establecido ni cuantificado el estrés e impacto emocional asociado a una TB, y los resultados de la ganancia de talla a talla adulta eran aparentemente discretos. Además, existe cierto grado de incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos con GH a dosis terapéuticas y no fisiológicas en pacientes sin deficiencia de ésta⁶⁹.

Sin embargo, existen ya hoy en día largas series publicadas, también en países de la Unión Europea, de pacientes con diagnóstico de TBI tratados con GH y resultados muy variables. Algunos estudios prospectivos recientes objetivan incrementos de talla similares a los observados en los pacientes con DGH, aunque muchos de ellos no son a talla adulta^{70,48,71,72}. En esta misma línea, nuestro grupo ha publicado series de pacientes orientados como RCIC tratados con GH hasta talla adulta, con incrementos de talla a talla adulta de 1.5 DE y respuestas al tratamiento similares a los pacientes con DAIGH¹.

Como se ha mencionado con anterioridad, clasificar a los pacientes en DAIGH o TBI y, por lo tanto, tratar o no a los pacientes con GH basándose en pruebas de secreción que han demostrado ser poco precisas, conlleva confusión y quizá a errores diagnóstico-terapéuticos que se traducen en una peor praxis médica para el paciente con talla baja.

En conclusión, y tras los datos y evidencias mencionados, nuestro grupo considera que los pacientes con RCIC, sean catalogados de DAIGH o TBI, deben ser candidatos para recibir tratamiento. El seguimiento auxológico es, hasta el momento, la mejor herramienta para evaluar y seguir a dichos pacientes, también interrumpiendo el tratamiento en los casos con inadecuada respuesta, de manera que un incremento de talla a los 2 años de tratamiento inferior a 0.5 DE, a pesar de haber optimizado las dosis de GH, es criterio de mala respuesta y, por lo tanto, de suspensión del tratamiento⁷³.

La GH se administra por vía subcutánea, diaria, habitualmente antes de acostarse, en una dosis única de 0.025-0.035 mg/kg/día, en los pacientes con DGH, y de 0.045-0.05 mg/kg/día, en el resto de las indicaciones de tratamiento^{37,74}. En los pacientes con síndrome

de Prader-Willi, que frecuentemente padecen obesidad, la dosis de GH recomendada es de 1 mg/m²/día⁷⁵.

En líneas generales, el crecimiento longitudinal de los huesos largos objetivado con el tratamiento con GH es dosis dependiente, sobretodo en los pacientes con DGH. En esta línea, varios autores abogan por un tratamiento ajustado en dosis de manera que, una vez se consigue el crecimiento recuperador, se ajusta la dosis de GH en función de la velocidad de crecimiento y de los valores de IGF-1^{76,77}. Forma parte de la práctica clínica habitual de nuestro grupo un ajuste de las dosis de GH dentro de los rangos recomendados en función de la velocidad de crecimiento, del estadio puberal y de los valores de IGF-1 ajustados en DE.

1.8.2. SEGURIDAD

Los riesgos conocidos del tratamiento con GH en los pacientes con DGH son escasos: epifisiolisis de cabeza femoral, empeoramiento de escoliosis previa e hipertensión intracraneal benigna o *pseudotumor cerebri* (PTCS). Respecto a esta última, se describió por primera vez en 1993⁷⁸, y desde entonces múltiples publicaciones ratificaron dicha asociación. Se estima que la prevalencia de PTCS en la población pediátrica que recibe tratamiento con GH es hasta 100 veces superior⁷⁹. Esta complicación sucede habitualmente las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con GH, objetivándose su resolución tras la retirada del tratamiento.

Nuestro grupo ha publicado recientemente un estudio prospectivo de 289 pacientes tratados con GH en el que se realizó un estudio del fondo de ojo antes y después del inicio de tratamiento, objetivándose una incidencia de PTCS superior a la publicada con 5 casos. Sin embargo, entre estos no hubo ningún paciente con RCIC. La presencia de comorbilidades como anomalías anatómicas en el eje hipotálamo-hipofisario o enfermedades genéticas serían factores de riesgo de PTCS asociado al tratamiento con GH, haciendo necesario un despistaje de esta complicación en estos pacientes⁸⁰.

Se recomienda además una monitorización del metabolismo lipídico e hidrocarbonado en los pacientes que reciben tratamiento con GH, sobretodo en aquellos con mayor riesgo de diabetes asociada a resistencia insulínica⁸¹.

En relación con el riesgo de muerte prematura y cáncer, los datos publicados no sugieren un riesgo general incrementado de mortalidad o cáncer en niños o adultos tratados con dosis sustitutivas de GH⁶⁹. No hubo evidencia de un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, nueva neoplasia maligna, leucemia, tumor extracraneal no leucémico o recurrencia de neoplasia intracraneal en pacientes sin factores de riesgo. Sin embargo, se requiere precaución adicional en pacientes con antecedentes de cáncer, antecedentes familiares importantes de cáncer o edad avanzada. Los supervivientes de cáncer infantil pueden tener un mayor riesgo de neoplasias secundarias en comparación con la población general, así como aquellos pacientes con condiciones intrínsecas que aumenten el riesgo de cáncer (síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Noonan, entre otros).

2 . H I P Ó T E S I S Y O B J E T I V O S

2.1. HIPÓTESIS

1. La respuesta al tratamiento con GH en la población con retardo crónico e idiopático del crecimiento es variable.
 - Una mayor talla media parental condiciona mayor respuesta al tratamiento con GH.
2. La discontinuación del tratamiento con GH en pacientes prepuberales con retardo crónico e idiopático del crecimiento y buena respuesta tras los 2 primeros años de tratamiento permite evaluar la necesidad de mantener el tratamiento con GH hasta la adquisición de la talla adulta:
 - Sin empeorar el pronóstico de la talla a talla adulta.
 - Independientemente del sexo, de la antropometría al nacimiento, de la talla media parental, de la antropometría al inicio de tratamiento o de la respuesta a las pruebas de estímulo de secreción de GH.

2 . 2 . O B J E T I V O S

- 1.** Evaluar la necesidad de mantener el tratamiento con GH hasta la edad adulta en la población seleccionada.
- 2.** Evaluar si los efectos sobre la talla observados tras la discontinuación del tratamiento con GH están influenciados por las siguientes variables:
 - Sexo.
 - Antropometría al nacimiento.
 - Respuesta a la pruebas de estímulo de secreción de GH.
 - Tiempo de discontinuación del tratamiento con GH.
 - Ganancia de talla a talla adulta.
- 3.** Analizar la variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH y posibles variables que influyan en ésta.
- 4.** Analizar la respuesta obtenida con el tratamiento con GH en comparación con una población similar que no efectuó la discontinuación del tratamiento con GH.

3. P A C I E N T E S Y M É T O D O S

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de RCIC tratados con GH y seguidos hasta la adquisición de la talla adulta. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) y no ha recibido financiación por parte de ninguna entidad pública o privada.

3.1.2. PACIENTES

Se han incluido un total de 118 pacientes con diagnóstico de RCIC tratados con GH y seguidos hasta la adquisición de la talla adulta en la Sección de Endocrinología Pediátrica del HUVH, en Barcelona.

3.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- Seguimiento realizado desde edad prepuberal hasta talla adulta en la Sección de Endocrinología Pediátrica del HUVH.
- Inicio de tratamiento con GH con un estadio madurativo prepuberal, una talla armónica inferior a -2 DE y una velocidad de crecimiento inferior a 0 DE.
- Aprobación de tratamiento con GH por parte del *Comité Assesor per a l'Hormona de Creixement*.

- Tratamiento con GH durante un mínimo de 24 meses hasta el momento de la discontinuación de tratamiento.
- Incremento de talla tras 2 años de tratamiento con GH superior a 0.5 DE.
- Permanecer en estadio madurativo prepuberal en el momento de la discontinuación de tratamiento con GH.

3.1.4. CRITERIOS DE EXLUCIÓN

Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes con:

- Talla disarmónica.
- Déficit de GH de etiología orgánica, bien aislada o en contexto de otras deficiencias hormonales.
- Lesión cerebral o anomalía detectada en Resonancia Magnética cerebral.
- Cromosomopatía, síndrome malformativo o enfermedad genética conocida.
- Enfermedad crónica activa.
- Haber recibido tratamiento con GH o agentes anabolizantes conocidos previamente.
- Incremento de talla tras 2 años de tratamiento con GH inferior a 0.5 DE.

3.1.5. PROTOCOLO DE DISCONTINUACIÓN Y REINICIO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Se efectúa la discontinuación del tratamiento en aquellos pacientes que tras 24 meses de tratamiento han presentado un incremento de talla superior 0.5 DE y permanecen en estadio prepuberal. Se reinicia el tratamiento con GH en caso de presentar, durante la discontinuación del tratamiento, una pérdida de talla superior a 0.3 DE de talla (el equivalente a una pérdida de 1.8 cm en varones y de 1.6 cm en mujeres a talla adulta).

El protocolo de discontinuación y reinicio del tratamiento con GH está esquematizado en la **Figura 6**.

PROTOCOLO DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH:

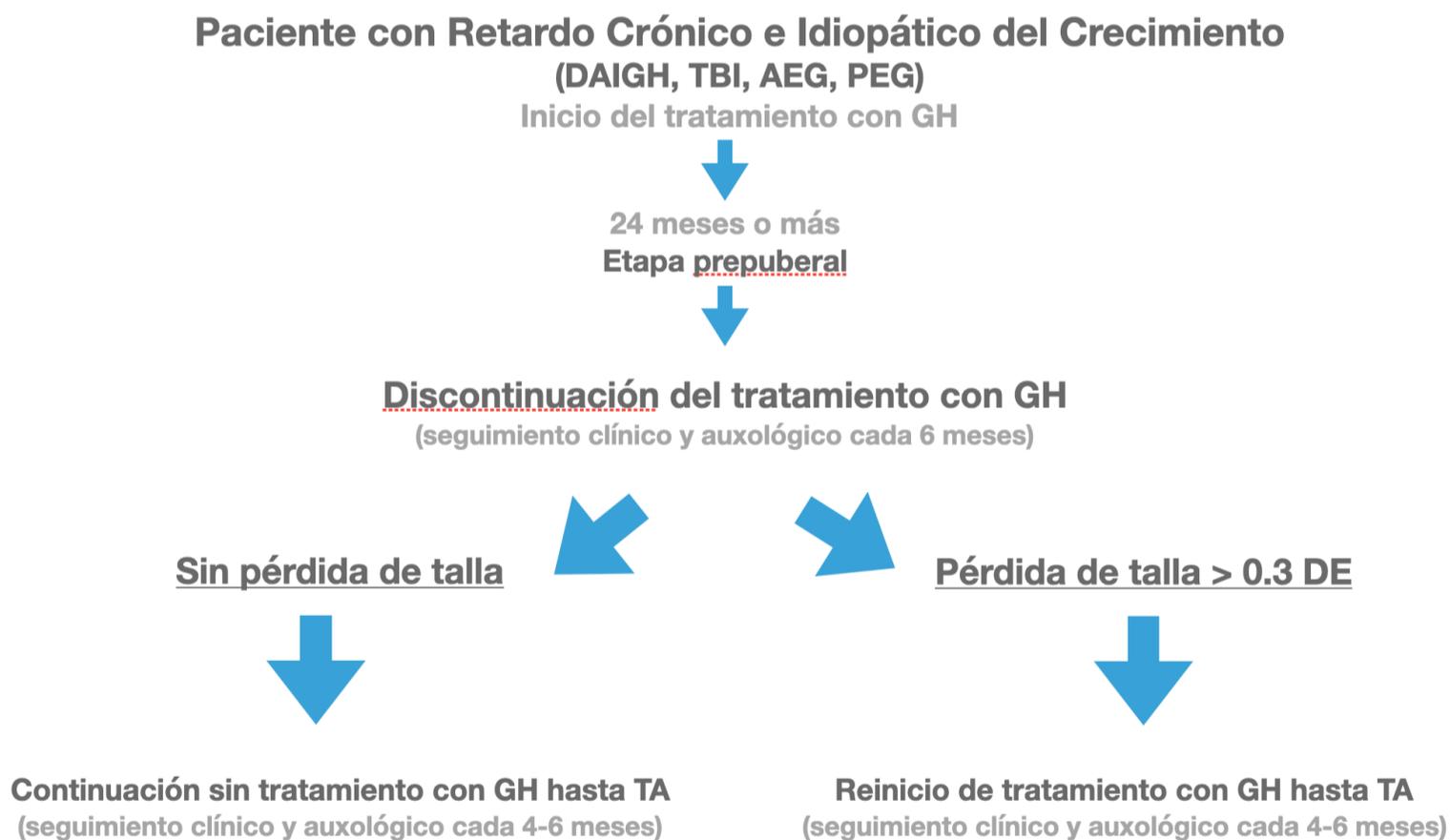


Figura 6. Esquema del protocolo de discontinuación del tratamiento con hormona de crecimiento.

3.1.6. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

La metodología de la recogida de datos y seguimiento clínico de los pacientes se realizó revisando de forma retrospectiva las historias clínicas de cada uno de los participantes del estudio. Se incluyeron datos clínicos, antropométricos y de laboratorio. La introducción y el procesamiento de las variables antropométricas para el cálculo de la DE de la talla se realizó mediante el software *Millennial's Growth*[®], basado en el estudio de crecimiento *Estudio Longitudinal Barcelona 2017*⁶³.

3.2. VARIABLES DE LA POBLACIÓN INCLUIDA EN EL ESTUDIO

Se evaluaron las siguientes variables en el total de 118 pacientes con RCIC incluidos en el estudio:

1. Sexo.
2. Antropometría de peso y longitud al nacimiento, medida con estadiómetro horizontal de precisión, expresada en desviaciones estándar (DE) sobre la media y clasificada como adecuado/a para la edad gestacional (AEG) o pequeño/a para la edad gestacional (PEG) en función de si los valores fueron o no inferiores a -2 DE. Se han utilizado como referencia los patrones de referencia del *Estudio Español de Crecimiento 2010*⁶².
3. Talla media parental, expresada en DE.
4. Resultado de los estudios de estímulo de secreción de GH. Para la determinación plasmática de GH se ha usado el procedimiento *Immulite 2000* de Siemens, ensayo inmunométrico quimio luminiscente indirecto de dos sitios de unión en fase sólida (tipo sándwich). Las determinaciones de GH fueron realizadas con calibración IS 80/805 en la mayoría de los pacientes estudiados, previa al año 2009. Una segunda calibración, IS 98/574, establecida a partir del año 2009, y en la que la concentración previa de GH de 10 ng/mL obtenía un resultado de 7.4 ng/mL, fue utilizada en un total de 16 pacientes. En tal caso, los puntos de corte que definieron normalidad para la clasificación de la respuesta al estímulo de secreción de GH se modificaron de 10 ng/mL a 7.4 ng/mL en aquellos pacientes analizados con esta segunda calibración. En conclusión, se clasificó la respuesta a los estudios de estímulo de secreción de GH de los pacientes en:
 - Respuesta adecuada si todas las pruebas de estímulo realizadas presentan un pico máximo de GH superior a 10 ng/mL o superior a 7.4 ng/mL, en función del tipo de calibración IS.

- Respuesta deficitaria si todas las pruebas de estímulo realizadas presentan un pico máximo de GH inferior a 10 ng/mL o inferior a 7.4 ng/mL, en función del tipo de calibración IS.
 - Respuesta disociada si la respuesta no es homogénea entre los estudios realizados, siendo uno de éstos superior a 10 ng/mL o superior a 7.4 ng/mL, en función del tipo de calibración IS y otro de los resultados obtenidos inferior a estos valores.
5. Grupo madurador puberal, en función del año de inicio del brote de crecimiento puberal (BCP), utilizando los patrones de referencia del *Estudio Longitudinal Barcelona 2017*⁶³:
- Muy temprano: 8-9 años en mujeres y 10-11 años en varones.
 - Temprano: 9-10 años en mujeres y 11-12 años en varones.
 - Intermedio: 10-11 años en mujeres y 12-13 años en varones.
 - Tardío: 11-12 años en mujeres y 13-14 años en varones.
 - Muy tardío: 12-13 años en mujeres y 14-15 años en varones.
6. Talla, medida con tallímetro de precisión (*Holtain Limited*) y expresada en DE utilizando los patrones de referencia del *Estudio Longitudinal Barcelona 2017*⁶³ en los siguientes momentos:
- 1 año antes del inicio de tratamiento con GH.
 - Al inicio de tratamiento con GH.
 - Al año del inicio del tratamiento con GH.
 - A los 2 años del inicio del tratamiento con GH.

- De forma anual durante el tratamiento con GH hasta la discontinuación del tratamiento.
- Al efectuar la discontinuación de tratamiento con GH.
- A los 6, 12, 18 y 24 meses de la discontinuación de tratamiento con GH.
- Al reinicio de tratamiento con GH si se produce.
- Al inicio del brote de crecimiento puberal.
- A los 2 años del inicio del brote de crecimiento puberal.
- A la finalización de tratamiento con GH.
- A talla adulta (TA), definida como la obtención de 2 medidas consecutivas de talla separadas entre sí por un tiempo mínimo de 6-12 meses y donde la variación de talla es inferior a 1 cm.

7. Incremento de talla en DE, medido como la diferencia de talla en DE en los siguientes momentos:

- Al los 2 años del inicio del tratamiento con GH.
- A la discontinuación del tratamiento con GH.
- Al reinicio del tratamiento con GH si se produce.
- Al inicio del brote de crecimiento puberal.
- Al llegar a talla adulta.

Con relación al incremento de talla obtenido al llegar a la TA, se clasificó a los pacientes en 3 grupos, en función de si este incremento fue superior a 2 DE, inferior a 1 DE o de entre 1 y 2 DE.

8. Distancia a TMP en DE:

- Al inicio de tratamiento con GH.
- A la discontinuación de tratamiento con GH.
- Al reinicio de tratamiento con GH si se produce.
- Al inicio del brote de crecimiento puberal.
- A talla adulta.

9. Valores de IGF-1 expresados en porcentaje respecto a la mediana en los siguientes momentos:

- Al inicio de tratamiento con GH.
- Al año de tratamiento con GH.
- A los 2 años de tratamiento con GH.
- A la discontinuación de tratamiento con GH.
- Durante la discontinuación del tratamiento con GH.
- Al reinicio de tratamiento con GH si sucede.
- Al inicio del brote de crecimiento puberal.
- A los 2 años del inicio del brote de crecimiento puberal.
- A la finalización de tratamiento con GH.
- A talla adulta.

Para las determinaciones cuantitativas de IGF-1 previas al año 2014 se realizó el inmunoensayo (*Inmulite; Diagnostic Products Corp; Los Angeles, California, USA*). A partir del año 2015 se usó el analizador *LiaisonX (DiaSorin)*, inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) tipo sándwich de un solo paso. Para poder comparar los valores de IGF-1 se ha decidido expresarlos según el porcentaje respecto a la mediana. Los valores de referencia usados hasta el año 2014 han sido los publicados por *Elmlinger et al Clin Chem Lab Med 2004;42:654-664* y posteriormente se han utilizado los facilitados por *DiaSorin*⁸².

El tratamiento con GH se finalizó cuando se alcanzaba una edad ósea de 13.5 años en mujeres y 15.5 años en varones, junto a una velocidad de crecimiento inferior a los 3 cm/año.

3.3. ÉTICA

Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los progenitores o tutores legales de los pacientes para la realización de las pruebas de estímulo de secreción de GH. Así mismo, fueron informados de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento según los datos disponibles hasta la fecha de los estudios de efectividad y farmacovigilancia.

La indicación de tratamiento con GH fue aprobada y renovada anualmente por el *Comité Assesor per a l'Hormona de Creixement*, designado por los organismos reguladores correspondientes.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los progenitores o tutores legales de los pacientes para la participación en el estudio y realización de la discontinuación del tratamiento con GH según el protocolo diseñado y fueron informados de los posibles efectos adversos, así como de los posibles beneficios.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos se han introducido en una ficha por paciente y, posteriormente, se han revisado, anonimizado, digitalizado y almacenado en una base de datos EXCEL para su estudio.

Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia y porcentaje de cada categoría.

Las variables cuantitativas se presentan con los descriptivos media y desviación estándar cuando éstas siguen una distribución próxima a la normalidad. Cuando la distribución difiere de la normalidad, dichas variables se presentan en mediana y rango intercuartílico (p25-75).

En el análisis comparativo se ha utilizado la prueba *T de student* para las variables cuantitativas con distribución normal cuando son dos grupos o la prueba ANOVA cuando la comparación es entre más de dos grupos o variables.

En el análisis comparativo de las variables cualitativas o frecuencias se ha utilizado el estadístico Chi-Cuadrado o F de Fisher en función del tamaño de la muestra.

En el análisis comparativo de las variables con distribución no normal se han utilizado las pruebas no paramétricas de U-Mann Whitney cuando son dos grupos o Kruskal-Wallis cuando la comparación es entre más de dos grupos.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para determinar la validez de la población control cuando se han encontrado variables que pudieran ejercer como un factor de confusión.

El nivel de significación estadística se ha establecido en p inferior o igual a 0.05.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS V23 y se ha contado con el soporte de la Unidad de Estadística y Bioinformática del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

4.1.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS

Del total de 118 pacientes incluidos en el estudio, 35 (30%) son mujeres y 83 (70%) son varones. Con referencia a la antropometría al nacimiento, 35 pacientes (un 30% del total), 20 varones y 15 mujeres, fueron clasificados como nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) por presentar un peso y/o longitud al nacimiento inferior a las -2 DE (**Figura 7**).

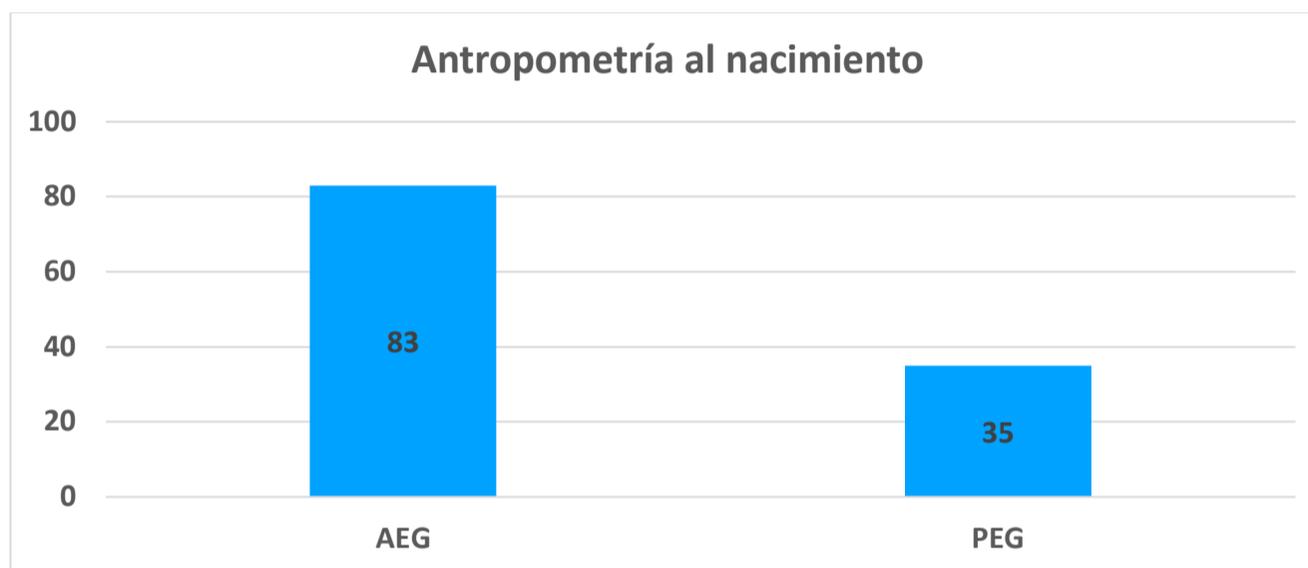


Figura 7. Distribución de la población (n=118) con relación a la antropometría al nacimiento.

La distribución por grupos de maduración puberal, con una edad media al inicio del brote de crecimiento puberal de 11.52 ± 1.26 años para ambos sexos, es la siguiente (**Figura 8**).

- Madurador muy temprano: 5 (4%)
- Madurador temprano: 29 (24%)
- Madurador intermedio: 46 (39%)
- Madurador tardío: 28 (24%)
- Madurador muy tardío: 10 (8%)

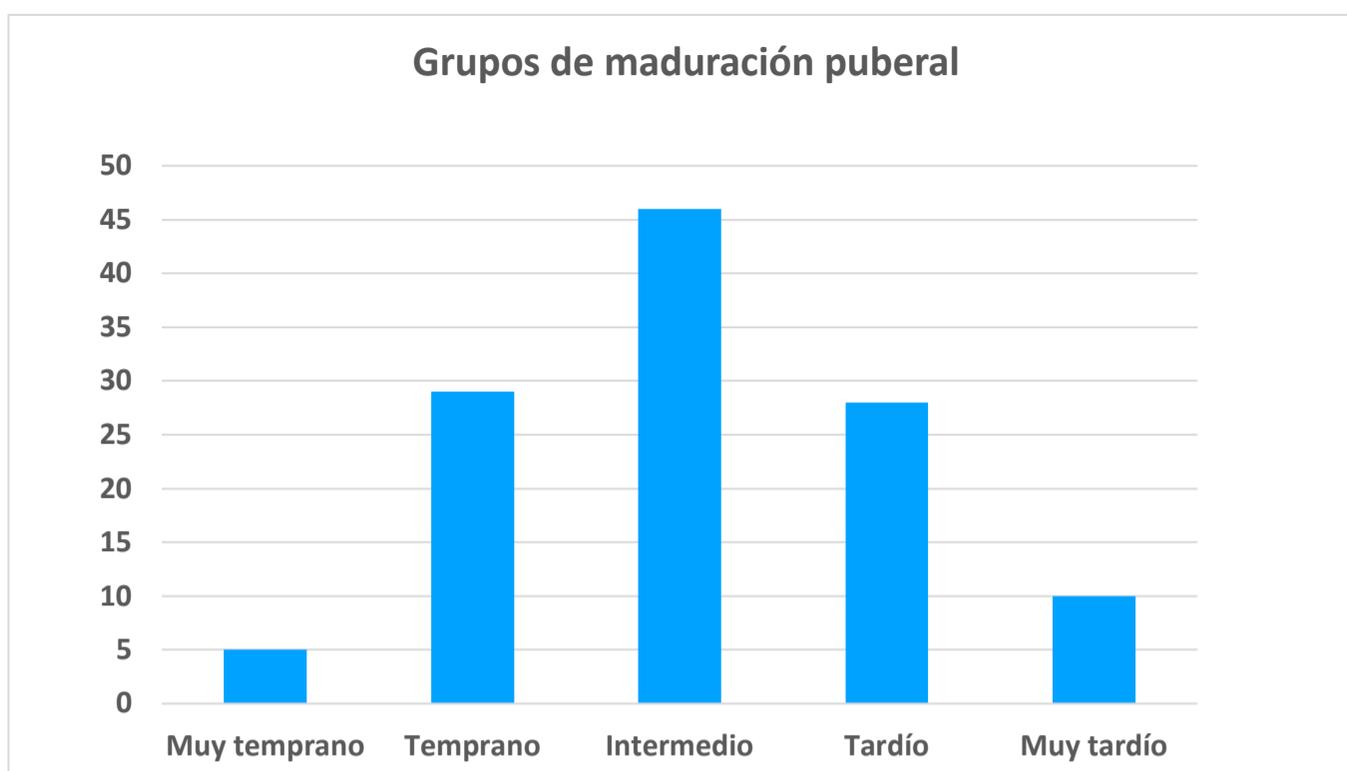


Figura 8. Distribución de la población (n=118) por grupo de maduración puberal para ambos sexos.

Con respecto a los estudios de secreción de hormona de crecimiento (GH), se realizaron 2 estudios de secreción en el 75% de los pacientes (n=88), siendo uno de ellos un estímulo de origen farmacológico. En el 25% restante de pacientes (n=30) se realizó un único estudio de secreción de GH.

La respuesta obtenida a los estudios de secreción de GH se muestra en la **Figura 9**. El 48% (n=57) de los pacientes obtuvo una respuesta deficitaria, un 35% (n=41) una respuesta disociada y un 17% (n=20) obtuvo una respuesta adecuada.

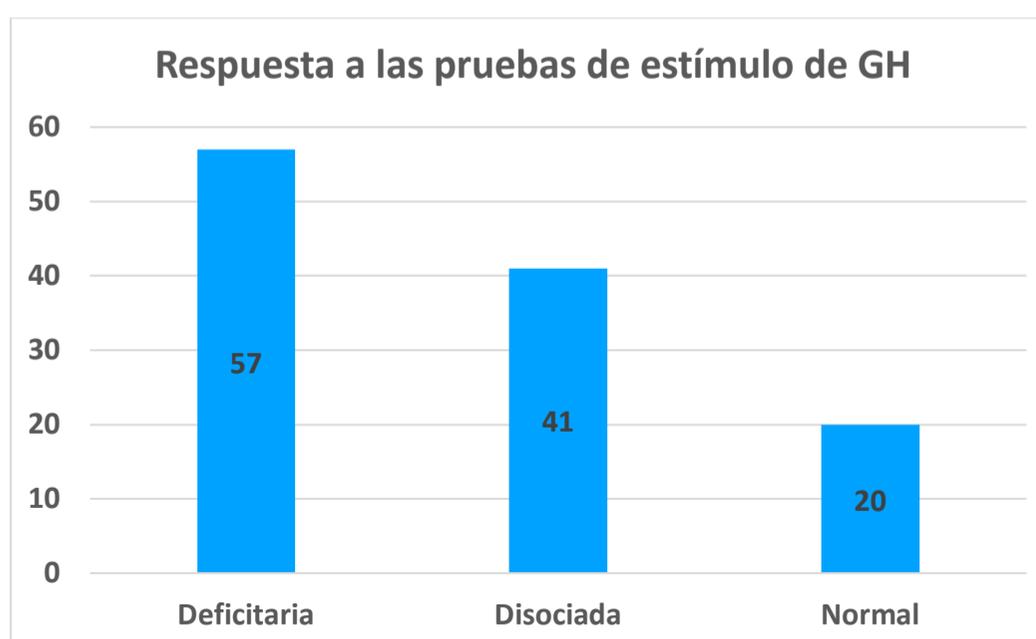


Figura 9. Distribución de la población (n=118) por resultado a las pruebas de estímulo de secreción de GH.

4.2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH

4.2.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS

La edad media al inicio del tratamiento con GH de toda la población incluida en el estudio es de 5.51 ± 1.8 años, siendo de 4.56 ± 1.6 años en mujeres y 5.92 ± 1.8 en varones. La dosis media de GH recibida es de 28.7 ± 3.5 mcg/kg/día, y la edad media en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH es a los 8.45 ± 1.6 años, siendo de esta forma el tiempo medio de tratamiento con GH hasta la discontinuación de 2.93 ± 0.8 años.

En las **Figuras 10-11** se muestra un esquema simplificado de los resultados obtenidos de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH. Después de efectuar la discontinuación del tratamiento, un total de 10 pacientes (el 8.5% de la población total) mantuvo una velocidad de crecimiento adecuada, no presentando por lo tanto pérdida de talla superior a 0.3 DE y no precisando, en consecuencia, reiniciar el tratamiento con GH hasta la consecución de la talla adulta (TA). Dichos pacientes, por lo tanto, recibieron tratamiento con GH únicamente el periodo previo a la discontinuación, durante un tiempo medio de tratamiento de 2.59 ± 0.46 años. Estos pacientes alcanzaron la TA a los 16.7 ± 0.5 años. Las características de este grupo de pacientes se analizan posteriormente en el apartado 4.7.

El resto de los 108 pacientes (el 91.5% de la población total) presentó una pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH y precisaron, por lo tanto, reiniciar el tratamiento con GH. El 71% de ellos son varones (n=77), y el 29% restante, mujeres (n=31). La pérdida media de talla observada durante la discontinuación del tratamiento fue de 0.36 ± 0.3 DE. El tiempo medio de discontinuación fue de 1.25 ± 0.5 años. No obstante, la distribución del tiempo de la discontinuación del tratamiento con GH no fue homogénea en su duración: el 14% de los pacientes (n=15) con pérdida de talla precisó el reinicio del

tratamiento antes de transcurridos 12 meses desde la discontinuación; el 72% (n=78) lo reinició entre los 13 y 24 meses posteriores a la discontinuación; y el 14% (n=15) reinició el tratamiento después de estar más de 24 meses sin tratamiento con GH. Con todo ello, la edad media al reinicio del tratamiento con GH en los pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación es de 9.69 ± 1.6 años. La edad a la que éstos alcanzan la TA es a los 16.8 ± 1.0 años. Las características de este grupo de pacientes también se analizan posteriormente en el apartado 4.8.

El tiempo de seguimiento hasta TA de toda la población incluida en el estudio (n=118) fue de 11.21 ± 1.5 años, alcanzándose la TA a los 16.8 ± 1.0 años.

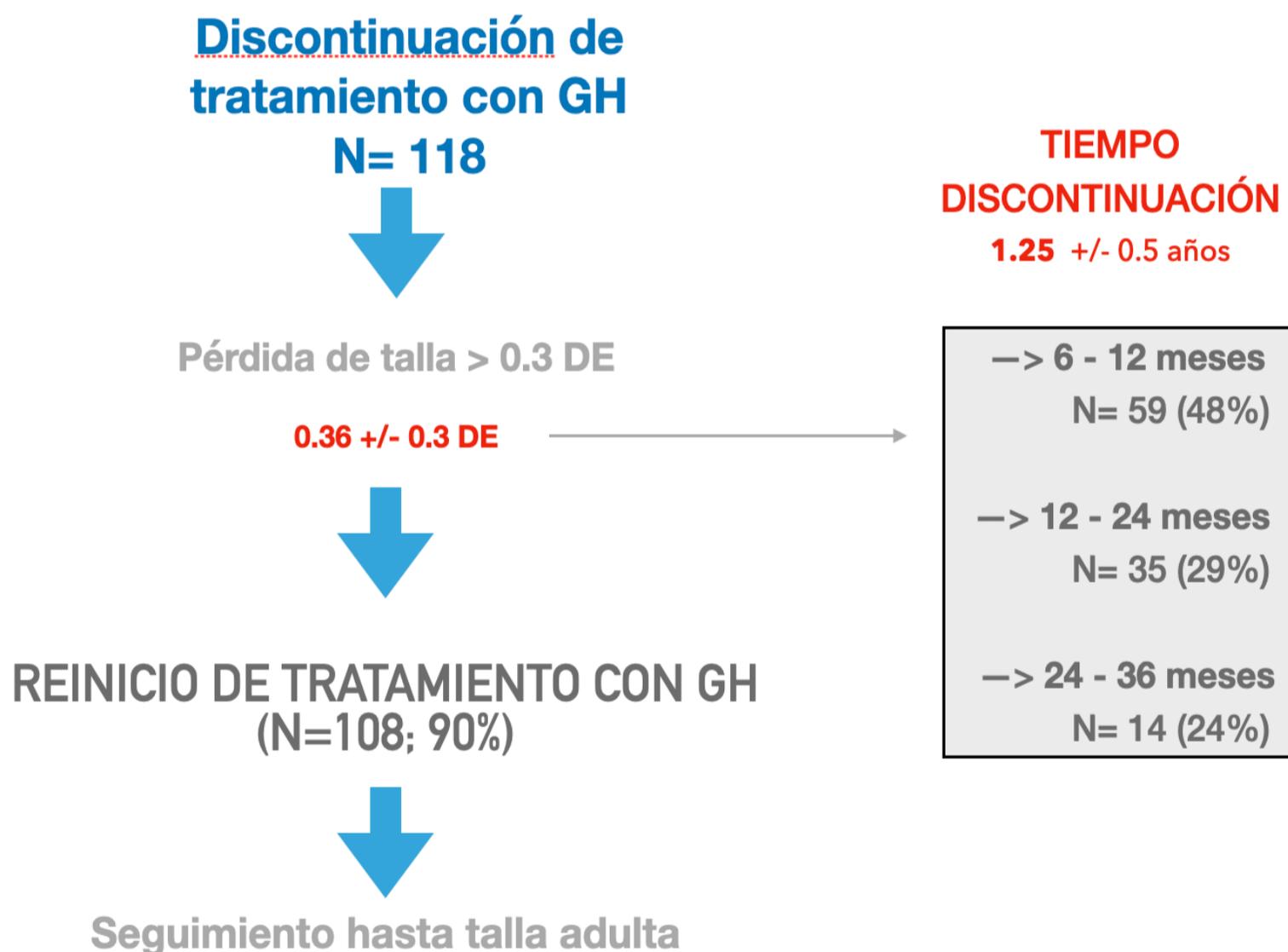


Figura 10. Esquema resumen de los resultados de la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y que precisa reiniciar el tratamiento con GH.

**Discontinuación del
tratamiento con GH**

N= 118



SIN Pérdida de talla > 0.3 DE



**NO REINICIO DE
TRATAMIENTO CON
GH (N=10; 8.5%)**



Seguimiento hasta talla adulta

Figura 11. Esquema resumen de los resultados de la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y que no precisa reiniciar el tratamiento con GH.

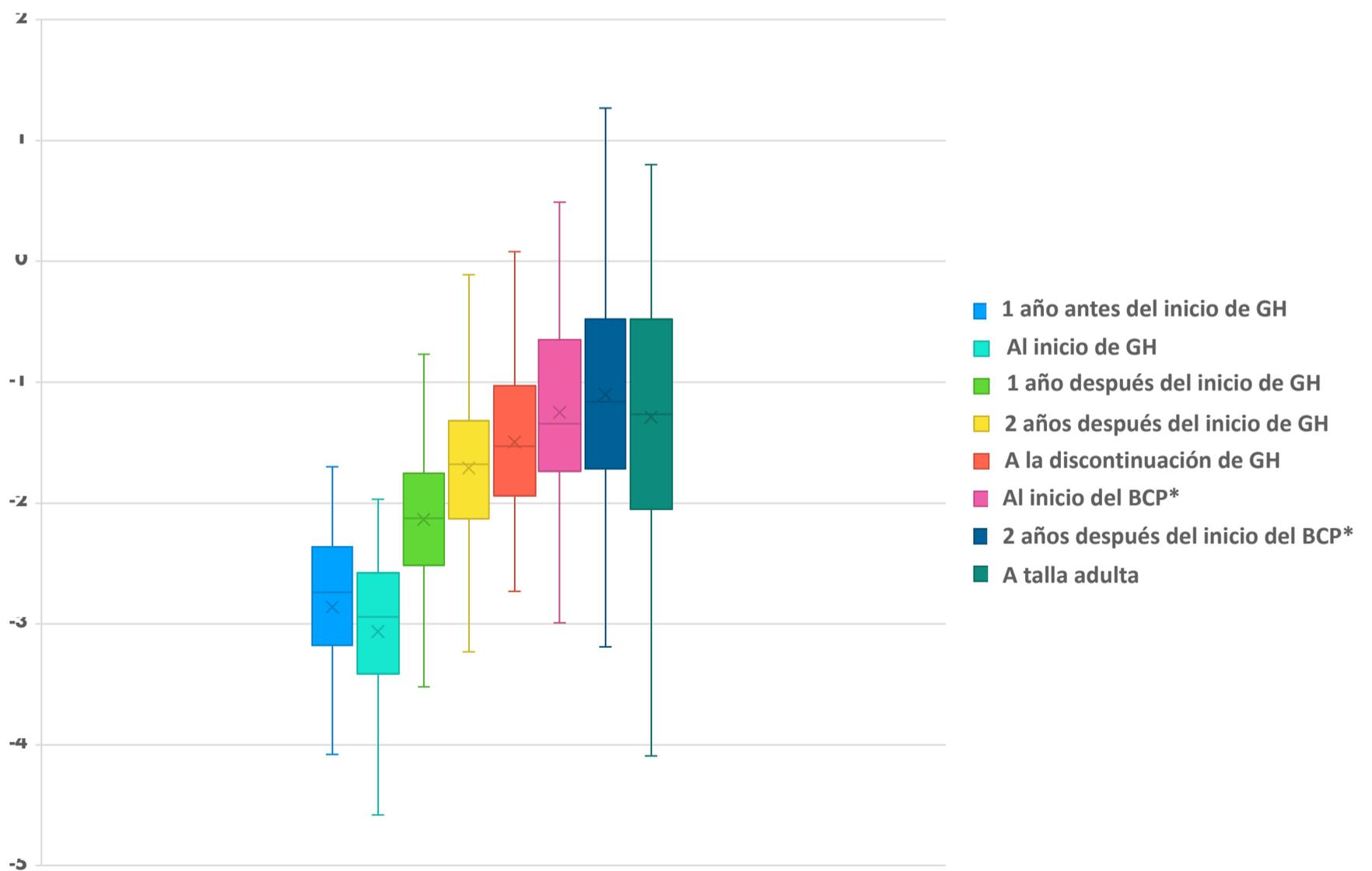
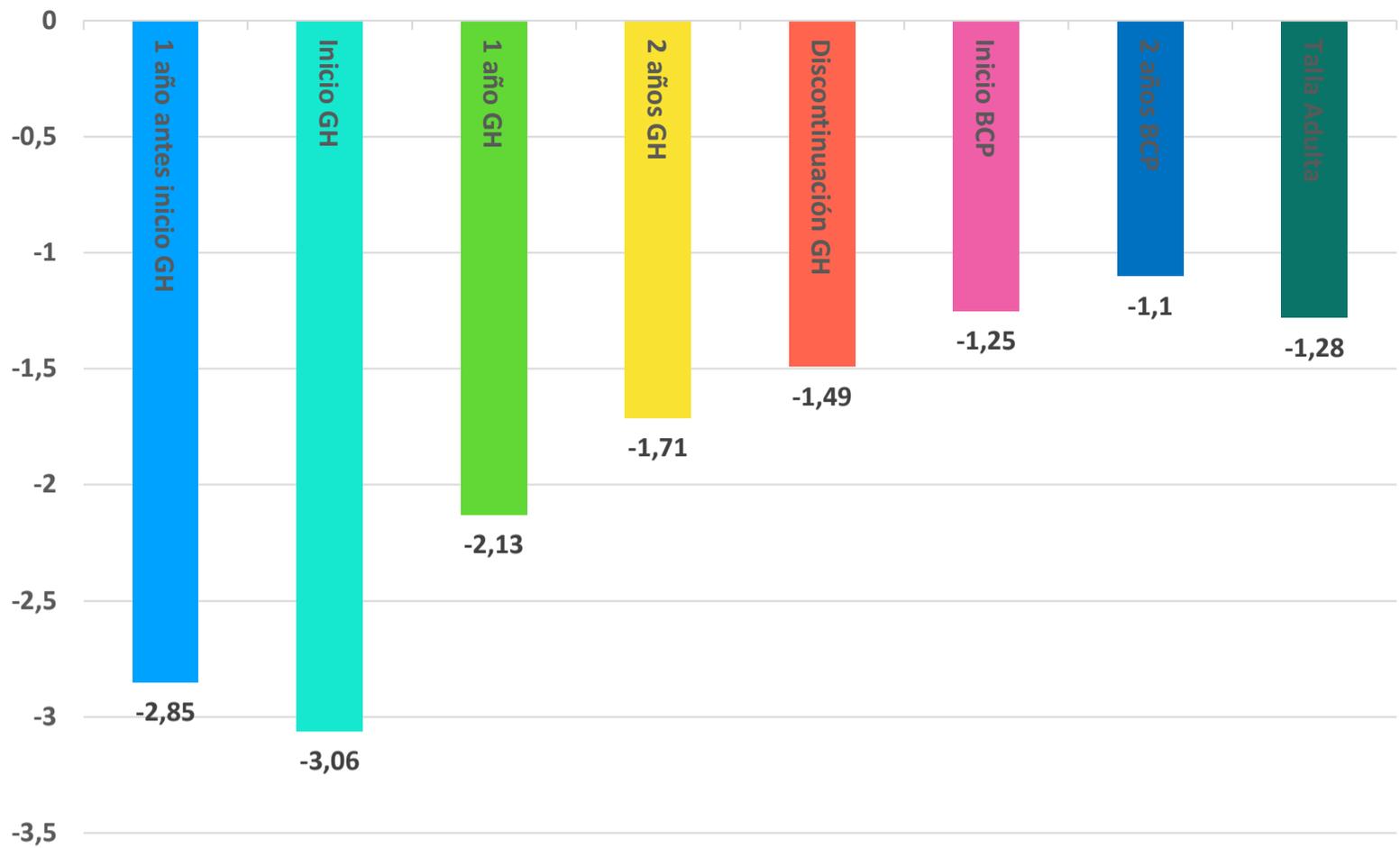
4.2.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

A continuación, se muestra la evolución de la talla de toda la población incluida en el estudio en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118).

	Talla (DE)
6-12 meses antes del inicio del tratamiento con GH	-2.85 ± 0.76
Al inicio del tratamiento con GH	-3.06 ± 0.71
Tras 1 año de tratamiento con GH	-2.13 ± 0.69
Tras 2 años de tratamiento con GH	-1.71 ± 0.71
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.49 ± 0.69
Al inicio del BCP*	-1.25 ± 0.82
Tras 2 años del inicio del BCP*	-1.10 ± 0.89
A talla adulta	-1.28 ± 0.94
Talla media parental	-1.07 ± 0.78

Tabla 3. Evolución de la talla en toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP* = brote de crecimiento puberal.

Tal y como se muestra en la **Tabla 3** y en las **Figuras 12-13**, la talla de los pacientes al inicio del tratamiento con GH es de -3.06 ± 0.71 DE. Se observa una mejora progresiva de ésta con el inicio del tratamiento con GH, siendo de -1.25 ± 0.82 DE al inicio del BCP. Al finalizar el periodo de crecimiento puberal, la TA de la población es de -1.28 ± 0.94 DE, similar a la talla observada al inicio del BCP.



Figuras 12-13. Evolución de la talla en toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP* = brote de crecimiento puberal.

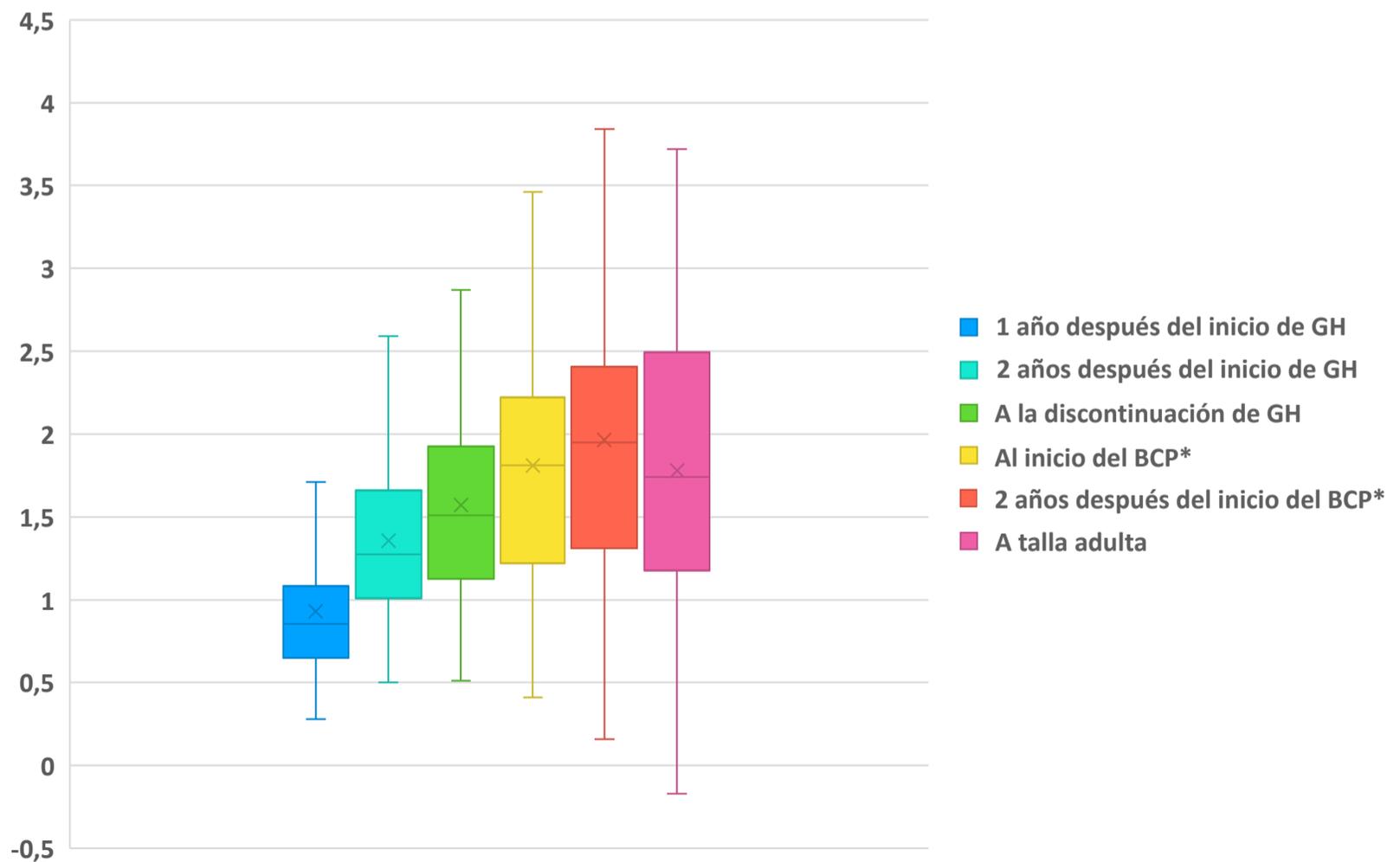
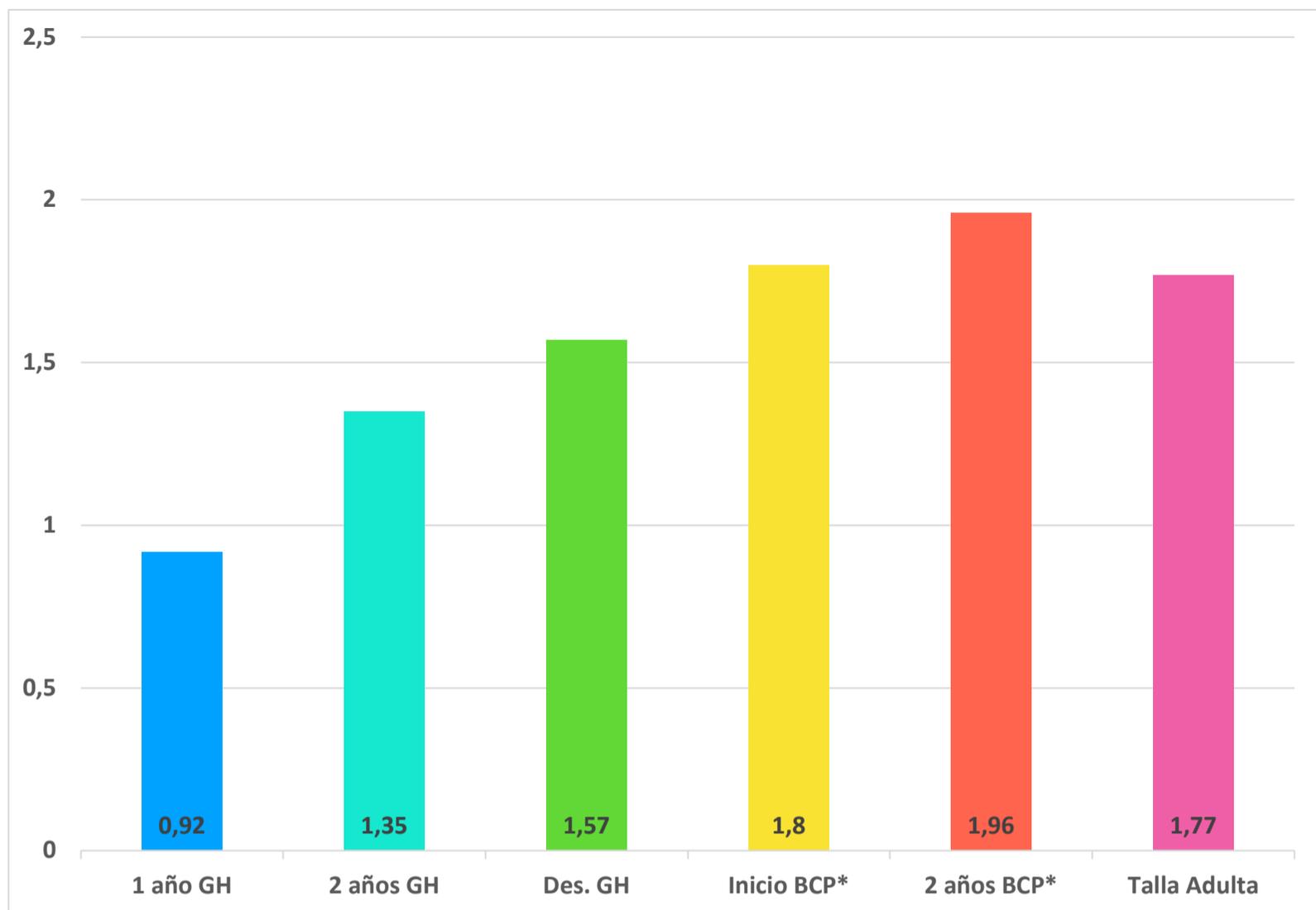
4.2.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

A continuación, se muestra la evolución del incremento de la talla expresado en DE en los diferentes periodos evaluados, de la población incluida en el estudio (n=118). En la **Tabla 4** y **Figuras 14-15** se muestra el incremento de talla obtenido con el tratamiento con GH en toda la población. El incremento de talla total objetivado en el periodo prepuberal es de 1.80 ± 0.74 DE. Durante el periodo de crecimiento puberal y hasta la consecución de la TA el incremento de talla es nulo (-0.03 ± 0.57 DE). La ganancia de talla observada con el tratamiento con GH en la población se presenta, en su totalidad, durante el periodo de crecimiento previo al inicio de la pubertad.

La clasificación de los pacientes del estudio en función del incremento de talla muestra que el 18% (n=21) de la población presenta un incremento de talla a TA respecto a la talla al inicio del tratamiento con GH inferior a 1 DE, el 44% (n=52) de entre 1 y 2 DE y el 38% (n=45) de la población presenta a la consecución de la TA un incremento de talla superior a 2 DE. La media del incremento de talla a la consecución de la TA es de 1.77 ± 0.81 DE.

	Incremento de talla (DE)	Periodo de Crecimiento
Tras 1 año de tratamiento con GH	0.92 ± 0.41	Prepuberal 1.80 ± 0.74
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.35 ± 0.53	
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.57 ± 0.61	
Al inicio del BCP*	1.80 ± 0.74	Puberal $- 0.03 \pm 0.57$
Tras 2 años del inicio del BCP*	1.96 ± 0.79	
A talla adulta	1.77 ± 0.81	

Tabla 4. Evolución del incremento de la talla en toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP* = brote de crecimiento puberal.



Figuras 14-15. Evolución del incremento de la talla en toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.2.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RELACIÓN A LA TALLA MEDIA PARENTAL. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 5** y en la **Figura 16** se muestra la diferencia de la talla de toda la población incluida en el estudio (n=118) con relación a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. Se observa una reducción progresiva de la diferencia de la talla con respecto a la TMP hasta el inicio del BCP, siendo al llegar a la TA de 0.21 ± 0.87 DE.

	TMP - Talla (DE)
Al inicio del tratamiento con GH	1.99 ± 0.90
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.42 ± 0.77
Al inicio del BCP*	0.21 ± 0.89
A talla adulta	0.21 ± 0.87

Tabla 5. Diferencia de la talla con respecto a la TMP de toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP = brote de crecimiento puberal.

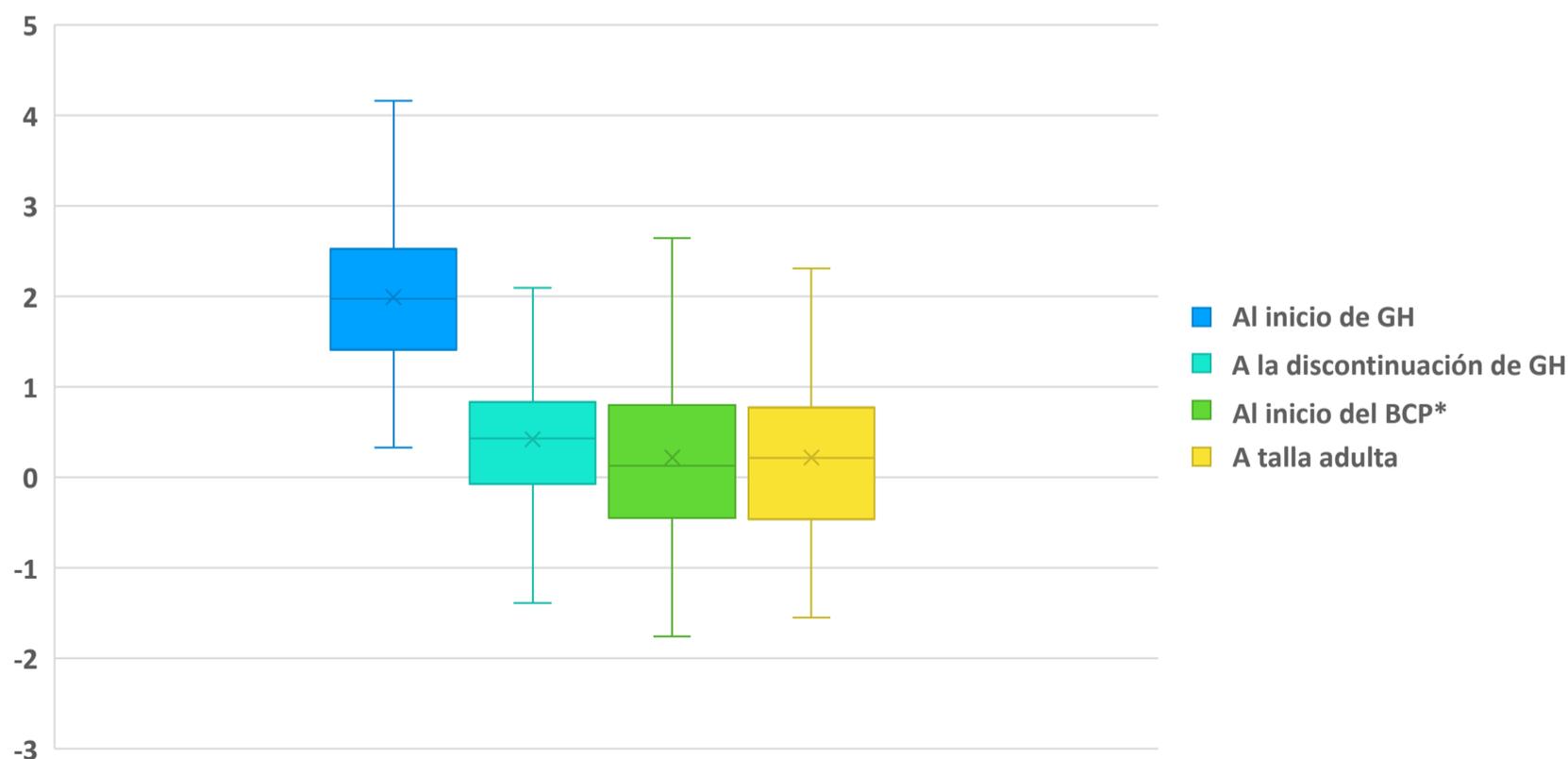


Figura 15. Diferencia de la talla con respecto a la TMP de toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE (n=118). BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.2.5. VALORES DE IGF-1

En la **Tabla 6** se muestran los valores de IGF-1 de la población (n=118) en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. Se observa un incremento de estos valores después del inicio del tratamiento con GH, alcanzándose cifras máximas de IGF-1 a los 2 años del inicio del BCP y una normalización posterior hasta niveles próximos a la mediana al alcanzar la TA.

	IGF-1 (% respecto a la mediana de los valores de referencia)
6-12 meses antes del inicio del tratamiento con GH	84.73
Al inicio del tratamiento con GH	83.97
Tras 1 año de tratamiento con GH	165.44
Tras 2 años de tratamiento con GH	156.81
A la discontinuación del tratamiento con GH	160.38
Al inicio del BCP*	166.93
Tras 2 años del inicio del BCP*	179.10
A talla adulta	115.83

Tabla 6. Evolución de las cifras de IGF-1 de toda la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en porcentaje con respecto a la mediana de los valores de referencia (n=118). BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON EL SEXO

4.3.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON EL SEXO

En relación con la distribución por género de los 118 pacientes incluidos en el estudio y su clasificación en función de la antropometría al nacimiento, se observa una mayor proporción de pacientes clasificados al nacimiento como PEG entre las mujeres comparado con los varones: el 43% de las mujeres incluidas en el estudio son PEG (n=15), mientras que solo un 24% de los varones incluidos en el estudio son PEG (n=20) (p-valor 0.04). Los resultados se muestran en la **Tabla 7**.

	Mujeres n=35	Varones n=83	Total n=118	p-valor
Antropometría al nacimiento:				
AEG	20 (57%)	63 (76%)	83 (70%)	0.37
PEG	15 (43%)	20 (24%)	35 (30%)	0.04*

Tabla 7. Distribución de la población en función de la antropometría al nacimiento y el sexo. *p-valor <0.05.

La distribución de los pacientes por sexo y su clasificación según los grupos de maduración puberal se muestra en la **Tabla 8** y en la **Figura 17**. Se observa una distribución de porcentajes de grupos de maduración puberal similar entre ambos sexos.

	Muy temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy tardío
Varones	5 (6%)	20 (24%)	33 (40%)	18 (22%)	7 (8%)
Mujeres	0 (0%)	9 (25%)	13 (37%)	10 (29%)	3 (9%)
p-valor	-	0.85	0.79	0.42	0.96

Tabla 8. Distribución de los grupos de maduración puberal según el sexo.

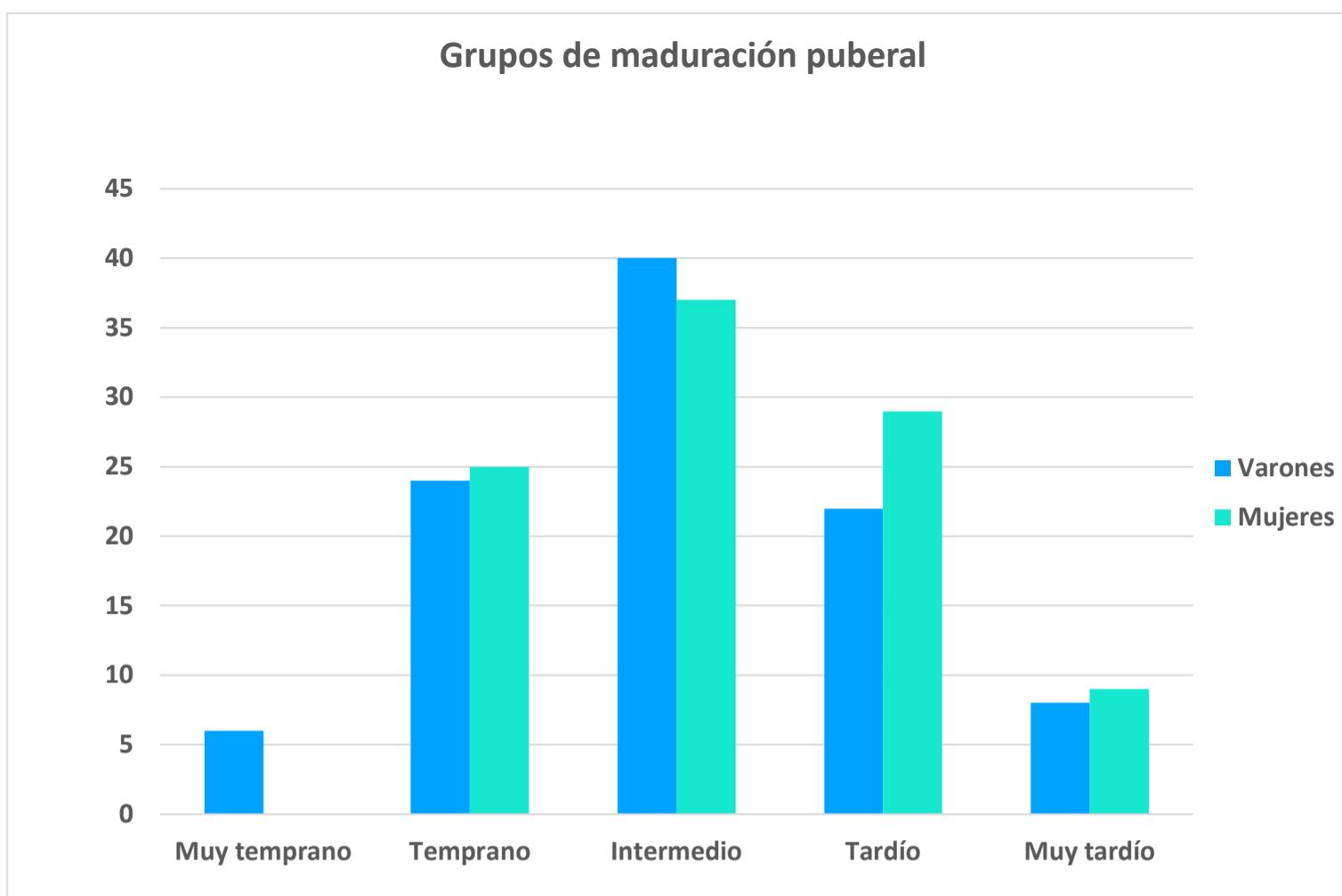


Figura 17. Distribución de los porcentajes de grupos de maduración puberal según el sexo.

Se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad al inicio del BCP en función del sexo, siendo ésta menor en las mujeres con respecto a los varones: las mujeres inician el BCP a los 10.31 ± 1.05 años y los varones a los 12.03 ± 0.96 años (p -valor <0.05). También la edad en la que se alcanza la TA es menor en las mujeres, siendo de 16.20 ± 0.93 años en éstas y de 17.06 ± 0.97 años en los varones (p -valor <0.05).

Con respecto a la comparación de los pacientes en función de los resultados obtenidos en los estudios de estímulo de secreción de GH, la distribución con relación al sexo se muestra en la **Tabla 9**, observándose porcentajes de resultados similares entre ambos sexos.

	Mujeres n=35	Varones n=83	Total n=118	p-valor
Estímulo a secreción de GH:				
Deficitario	16 (46%)	41 (49%)	57 (48%)	0.97
Disociado	12 (34%)	29 (34%)	41 (35%)	0.94
Normal	7 (20%)	13 (16%)	20 (17%)	0.97

Tabla 9. Distribución de los resultados a las pruebas de estímulo de secreción de GH según el sexo.

Con relación a la edad media del inicio del tratamiento con GH, se observan diferencias estadísticamente significativas, con una menor edad al inicio del tratamiento con GH en las mujeres, siendo de 4.56 ± 1.59 años en ellas y de 5.91 ± 1.79 años en los varones (p -valor <0.01). También se observan diferencias significativas con relación a la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 7.52 ± 1.37 años en las mujeres y de 8.84 ± 1.60 años en los varones (p -valor <0.05). Finalmente, estas diferencias se mantienen también con relación a la comparación de la edad de finalización del tratamiento con GH, que es de 13.09 ± 1.75 años en las mujeres y de 15.05 ± 1.98 años en los varones (p -valor <0.05) en aquellos pacientes que precisaron reiniciar el tratamiento con GH tras la discontinuación por presentar pérdida de talla.

Las diferencias detalladas previamente en las edades no influyen en la comparación del tiempo total medio de tratamiento recibido con GH, que es similar en ambos sexos: 7.86 ± 1.74 años las mujeres y 8.39 ± 1.41 años los varones (p -valor 0.11). Los resultados se muestran en la **Tabla 10**.

	Varones n=83	Mujeres n=35	p-valor
Edad inicio GH (años)	5.91 ± 1.79	4.56 ± 1.59	$<0.01^*$
Edad discontinuación GH (años)	8.84 ± 1.60	7.52 ± 1.37	$<0.05^*$
Edad finalización GH (años)	15.05 ± 1.98	13.09 ± 1.75	$<0.05^*$
Tiempo total GH (años)	8.39 ± 1.41	7.86 ± 1.75	0.11

Tabla 10. Comparación de edades de inicio, discontinuación, finalización y tiempo total de tratamiento con GH según sexo.

* p -valor <0.05 .

No se observan diferencias significativas entre sexos en la comparación del porcentaje de pacientes que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación: el 11% de las mujeres ($n=4$) y el 7% de los varones ($n=6$), mantuvieron una correcta velocidad de crecimiento tras la discontinuación del tratamiento con GH (p -valor 0.45).

Tampoco hay diferencias entre sexos en la comparación de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes que posteriormente presentan pérdida de talla y precisan reiniciar el tratamiento ($n=108$): el tiempo medio de

discontinuación del tratamiento con GH es de 1.26 ± 0.49 años en las mujeres y de 1.25 ± 0.50 años en los varones (p-valor 0.95). En relación con la comparación de la pérdida de talla objetivada durante esta discontinuación, tampoco se han observado diferencias significativas: las mujeres pierden 0.41 ± 0.19 DE de talla y los varones 0.38 ± 0.15 DE (p-valor 0.40). Por el contrario, sí se han observado diferencias en la comparación de la edad en la que se efectúa el reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación, siendo de 8.70 ± 1.34 años en las mujeres y de 10.09 ± 1.60 años en los varones (p-valor <0.05).

Finalmente, no se han observado diferencias significativas entre sexos con relación a la comparación de la clasificación de los pacientes en función del incremento de talla a la consecución de la TA, tal y como se muestra en la **Tabla 11**.

	Mujeres n=35	Varones n=83	Total n=118	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	6 (17%)	15 (18%)	21 (17%)	0.90
1-2 DE	17 (49%)	35 (42%)	52 (45%)	0.48
>2 DE	12 (34%)	33 (40%)	45 (38%)	0.57

Tabla 11. Distribución de la clasificación de los pacientes según el incremento de talla a TA de la población y el sexo.

4.3.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON EL SEXO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 12** y en la **Figura 18** se muestra la comparación de la evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función del sexo, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

	Talla Mujeres (DE) n=35	Talla Varones (DE) n=83	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.43 ± 0.78	-2.90 ± 0.61	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.77 ± 0.76	-1.37 ± 0.63	<0.01*
Al inicio del BCP*	-1.58 ± 0.91	-1.10 ± 0.74	<0.01*
A talla adulta	-1.70 ± 0.93	-1.10 ± 0.89	<0.01*
Talla media parental	-1.21 ± 0.66	-1.01 ± 0.82	0.16

Tabla 12. Comparación en función del sexo de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Las mujeres presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.05), menor talla en DE en todos los intervalos de tiempo y momentos evaluados en comparación con los varones. No se objetivan diferencias en relación con la comparación de la TMP.

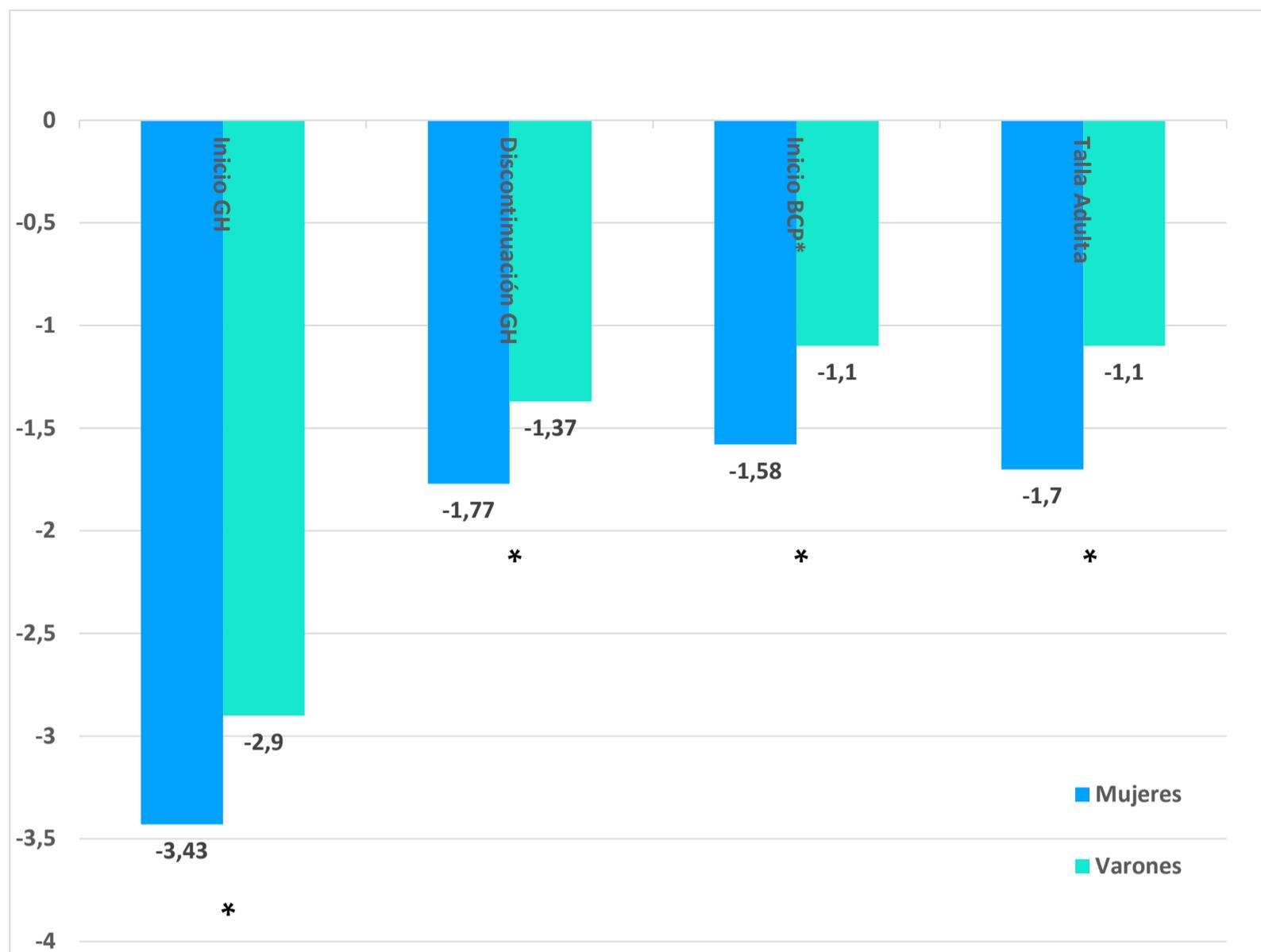


Figura 18. Comparación en función del sexo de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

**4.3.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON EL SEXO.
SEGUIMIENTO LONGITUDINAL**

En la **Tabla 13** y en la **Figura 19** se muestra la comparación de la evolución del incremento de talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función del sexo, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

	Incremento de talla (DE) Mujeres n=35	Incremento de talla (DE) Varones n=83	p-valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.42 ± 0.62	1.32 ± 0.48	0.39
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.65 ± 0.69	1.53 ± 0.58	0.40
Al inicio del BCP*	1.85 ± 0.84	1.79 ± 0.70	0.43
A talla adulta	1.73 ± 0.88	1.79 ± 0.79	0.72

Tabla 13. Comparación en función del sexo de la evolución del incremento de talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

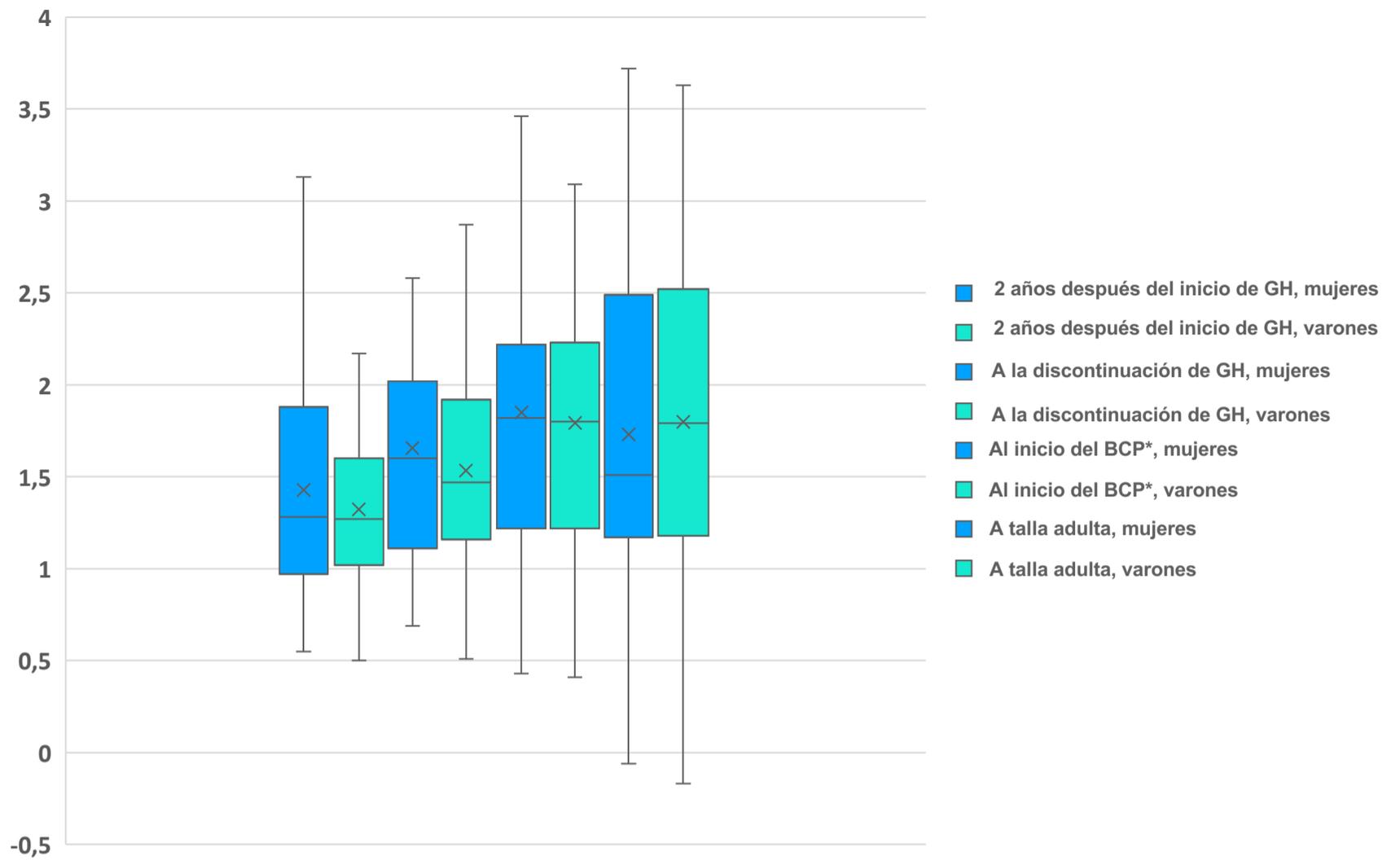


Figura 19. Comparación de la evolución del incremento de talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados y en función del sexo, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.3.4. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON EL SEXO

En la **Tabla 14** se muestra la comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados y en función del sexo, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia.

	IGF-1 (%) Mujeres n=35	IGF-1 (%) Varones n=83	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	98.33	81.70	<0.05*
Tras 2 años de tratamiento con GH	159.93	158.52	0.77
A la discontinuación del tratamiento con GH	171.79	161.38	0.22
Al inicio del BCP*	168.70	171.63	0.68
Talla Adulta	122.5	116.38	0.42

Tabla 14. Comparación en función del sexo de las cifras de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en porcentaje con respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

Se observan, de manera estadísticamente significativa, cifras más elevadas de IGF-1 en las mujeres al inicio del tratamiento con GH. Dichas diferencias, sin embargo, no se mantienen tras el inicio de éste ni de nuevo en ningún otro de los periodos evaluados.

4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO

4.4.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO

Como ya se ha comentado anteriormente (ver apartado 4.3.1, **Tabla 7**), se observa un mayor porcentaje de pacientes PEG entre las mujeres comparado con los varones: el 43% de las mujeres incluidas en el estudio son PEG (n=15), mientras que solo un 24% de los varones son PEG (n=20) (p-valor 0.04).

La distribución de los pacientes por grupos de maduración puberal y su clasificación en función de la antropometría al nacimiento se muestra en la **Tabla 15**, observándose porcentajes similares entre ambos grupos.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
AEG n=83	4 (5%)	17 (20%)	37 (45%)	19 (23%)	6 (7%)
PEG n=35	1 (3%)	12 (34%)	13 (37%)	5 (14%)	4 (11%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	0.71	0.17	0.25	0.14	0.45

Tabla 15. Distribución de los grupos de maduración puberal en función de la antropometría al nacimiento.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la edad al inicio del BCP en función de la antropometría al nacimiento, siendo de 11.22 ± 1.35 años en los pacientes PEG y de 11.65 ± 1.21 años en los pacientes AEG (p-valor 0.11). Tampoco se han observado diferencias significativas en la comparación de la edad de finalización del tratamiento con GH [14.51 ± 1.78 años en los pacientes PEG y de 14.45 ± 2.24 años en los pacientes AEG (p-valor 0.88)], ni en la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.60 ± 1.09 años en la población PEG y de 16.89 ± 1.01 años en la población AEG (p-valor 0.17).

Con respecto a la comparación de los pacientes en función de su antropometría al nacimiento y de los resultados a los estudios de estímulo de secreción de GH se objetiva, aunque no de manera estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de pacientes con pruebas de secreción de GH adecuadas entre los pacientes PEG (26%), en comparación con un 13% de pruebas de secreción de GH adecuadas entre los pacientes con antropometría AEG (p-valor 0.16). Los resultados se muestran en la **Tabla 16**.

	AEG n=83	PEG n=35	Total n=118	p-valor
Estímulo a secreción de GH:				
Deficitario	42 (50%)	15 (43%)	57 (48%)	0.39
Disociado	30 (36%)	11 (31%)	41 (35%)	0.35
Adecuado	11 (13%)	9 (26%)	20 (17%)	0.16

Tabla 16. Distribución de los resultados de las pruebas de estímulo de secreción de GH en función de la antropometría al nacimiento.

En relación con la comparación de la edad media al inicio del tratamiento con GH, se objetivan diferencias estadísticamente significativas, con una menor edad al inicio del tratamiento en los pacientes PEG, siendo de 4.97 ± 1.74 años en éstos y de 5.74 ± 1.82 años en los pacientes AEG (p-valor 0.02). No se observan, sin embargo, diferencias significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 8.09 ± 1.57 años en los pacientes PEG y de 8.6 ± 1.66 años en los pacientes AEG (p-valor 0.11) ni tampoco en la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16 ± 1.0 años en ambos grupos de pacientes.

	AEG n=83	PEG n=35	p-valor
Edad inicio GH (años)	5.74 ± 1.82	4.97 ± 1.74	0.02*
Edad discontinuación GH (años)	8.60 ± 1.66	8.09 ± 1.57	0.11
Edad adquisición de la TA (años)	16 ± 1.0	16 ± 1.0	--

Tabla 17. Comparación de edades de inicio, discontinuación del tratamiento con GH y adquisición de la talla adulta en función de la antropometría al nacimiento. *p-valor <0.05.

Se observan diferencias, aunque no estadísticamente significativas, en relación con la antropometría al nacimiento y la comparación del porcentaje de pacientes sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación: el 11% de los pacientes AEG (n=9) no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, versus el 3% (n=1) de pacientes con antropometría al nacimiento de PEG (p-valor 0.15).

El análisis comparativo de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes con pérdida de talla y necesidad posterior de reinicio (n=108) no muestra diferencias significativas entre ambos grupos: los pacientes AEG discontinuaron tratamiento durante 1.26 ± 0.53 años versus 1.26 ± 0.42 años en los pacientes PEG (p-valor 0.91). Tampoco se han observado diferencias en relación con la comparación de la pérdida de talla durante esta discontinuación, que es de 0.39 ± 0.17 DE de talla en ambas poblaciones, o en la comparación de la edad en la que se efectúa el reinicio del tratamiento con GH, que es de 9.85 ± 1.65 años en los pacientes AEG y de 9.35 ± 1.62 años en los pacientes PEG (p-valor 0.13).

Finalmente, no se han observado diferencias significativas en la comparación de la clasificación de los pacientes en función de su antropometría al nacimiento y del incremento de la talla a la adquisición de la TA, tal y como se muestra en la **Tabla 18**.

	AEG n=83	PEG n=35	Total n=118	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	13 (16%)	8 (23%)	21 (17%)	0.28
1-2 DE	36 (43%)	16 (46%)	52 (45%)	0.77
>2 DE	34 (41%)	11 (31%)	45 (38%)	0.18

Tabla 18. Distribución de la clasificación de los pacientes según el incremento de talla a TA de la población y la antropometría al nacimiento.

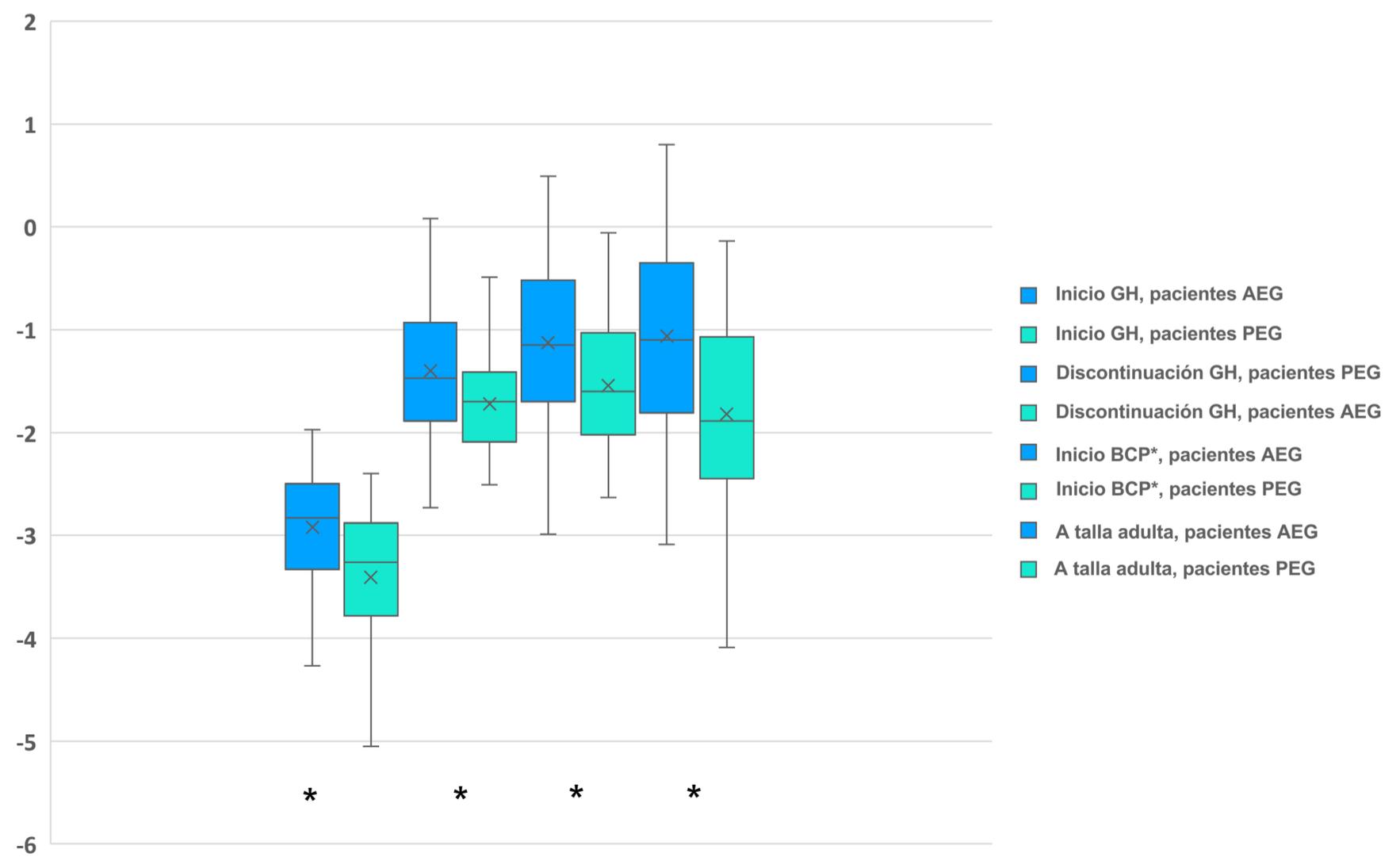
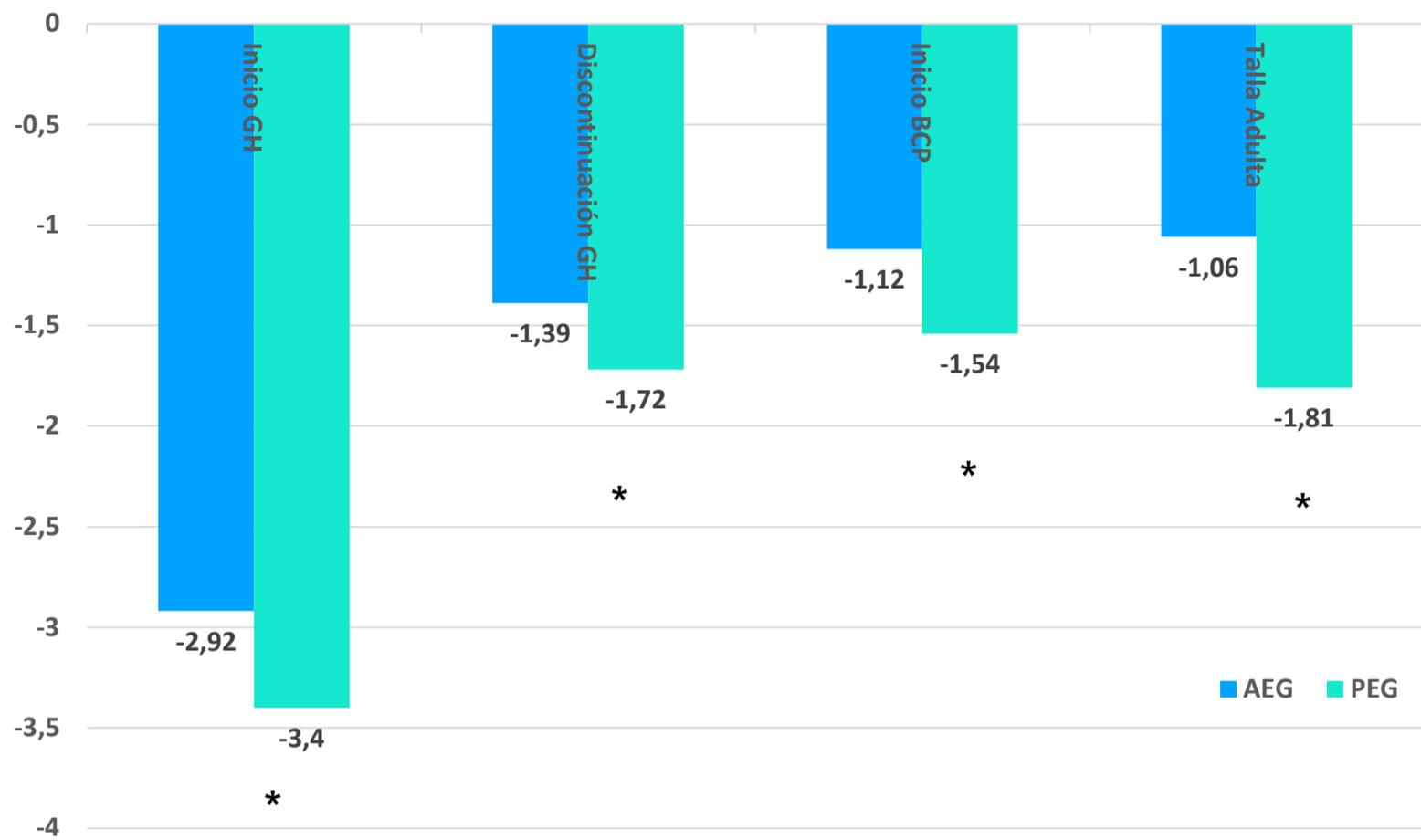
4.4.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO.
SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 19** y en las **Figuras 20-21** se muestra la comparación de la evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la antropometría al nacimiento, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

	Talla (DE) AEG n=83	Talla (DE) PEG n=35	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-2.92 ± 0.60	-3.40 ± 0.82	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.39 ± 0.67	-1.72 ± 0.70	<0.01*
Al inicio del BCP*	-1.12 ± 0.80	-1.54 ± 0.80	<0.01*
A talla adulta	-1.06 ± 0.87	-1.81 ± 0.90	<0.01*
Talla media parental	-0.93 ± 0.84	-1.40 ± 0.49	<0.01*

Tabla 19. Comparación en función de la antropometría al nacimiento de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Los pacientes con antropometría al nacimiento PEG presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.01), menor TMP y menor talla en todos los periodos evaluados en comparación con los pacientes con antropometría AEG al nacimiento.



Figuras 20-21. Comparación en función de la antropometría al nacimiento de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.4.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 20** y en la **Figura 22** se muestra la comparación de la evolución del incremento de talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la antropometría al nacimiento, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

	Incremento de talla (DE) AEG n=83	Incremento de talla (DE) PEG n=35	p-valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.31 ± 0.48	1.44 ± 0.62	0.26
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.52 ± 0.56	1.68 ± 0.71	0.24
Al inicio del BCP*	1.78 ± 0.72	1.86 ± 0.81	0.62
A talla adulta	1.85 ± 0.76	1.58 ± 0.90	0.11

Tabla 20. Comparación en función de la antropometría al nacimiento del incremento de talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución del incremento de talla entre ambos grupos en los diferentes periodos evaluados. Sin embargo, sí se observan diferencias en relación con el incremento de talla durante la etapa de crecimiento puberal: los pacientes PEG presentan una pérdida puberal de talla de 0.27 ± 0.62 DE, versus una ganancia de 0.07 ± 0.49 DE en los pacientes AEG (p-valor 0.03).

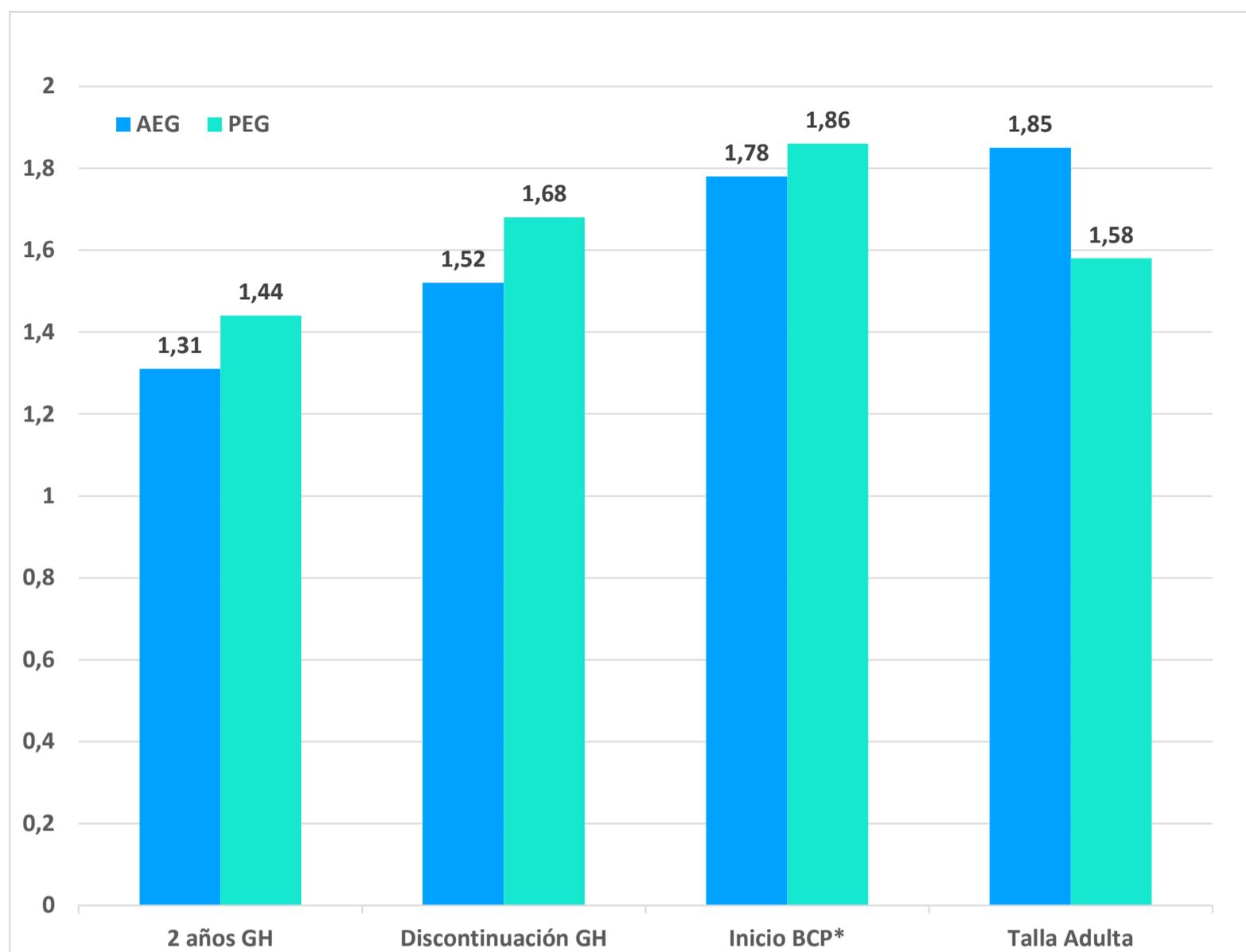


Figura 22. Comparación en función de la antropometría al nacimiento del incremento de talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.4.4. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO

En la **Tabla 21** se muestra la comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados y en función de la antropometría al nacimiento, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia.

No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución de las cifras de IGF-1 de los pacientes en función de su antropometría al nacimiento.

	IGF-1 (%) AEG n=83	IGF-1 (%) PEG n=35	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	83.47	91.87	0.30
Tras 2 años de tratamiento con GH	157.79	161.23	0.75
A la discontinuación del tratamiento con GH	159.29	174.75	0.19
Sin tratamiento con GH	92.36	103.62	0.12
Al inicio del BCP*	168.42	174.75	0.57
A talla adulta	115.77	123.00	0.28

Tabla 21. Comparación en función de la antropometría al nacimiento de las cifras de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en los diferentes periodos evaluados, expresada en porcentaje con respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON LA RESPUESTA A LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH

4.5.1. RESPUESTA DEFICITARIA A LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH

4.5.1.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA DEFICITARIA (n=57)

Respecto a la comparación de los resultados de los pacientes con respuesta deficitaria a los estudios de secreción a GH y a su distribución por sexos, no se observa un porcentaje diferente de varones o mujeres entre aquellos pacientes con respuesta deficitaria a los estudios de secreción a GH con respecto al resto de la población: el 72% de los pacientes con respuesta deficitaria a los estudios de secreción a GH son varones, versus un 69% de varones en el resto de la población estudiada (p-valor 0.64).

La comparación entre grupos en función de la antropometría al nacimiento tampoco muestra diferencias significativas: el porcentaje de pacientes clasificados como PEG al nacimiento entre aquellos con secreción deficitaria a GH es del 26% (n=15), similar al del resto de pacientes, que es del 33% (n=20) (p-valor 0.35). Los resultados se muestran en la **Tabla 22**.

	Secreción deficitaria a GH n=57	Resto n=61	p-valor
AEG n=83	42 (74%)	41 (67%)	0.37
PEG n=35	15 (26%)	20 (33%)	0.35

Tabla 22. Distribución de la población en función de la antropometría al nacimiento y a la respuesta a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta deficitaria (n=57).

La distribución de los pacientes por grupos de maduración puberal se muestra en la **Tabla 23**, observándose porcentajes similares de pacientes con respuesta deficitaria versus el resto.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
Secreción deficitaria a GH n=57	3 (5%)	14 (25%)	23 (40%)	14 (25%)	3 (5%)
Resto n=61	2 (3%)	15 (25%)	27 (44%)	11 (18%)	6 (10%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	0.71	--	0.66	0.30	0.28

Tabla 23. Distribución de los grupos de maduración puberal en los pacientes con respuesta deficitaria a los estímulos de secreción de GH versus el resto de pacientes.

Estos hallazgos, además, no se acompañan de diferencias significativas en relación con la comparación entre ambas poblaciones respecto a la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.45 ± 1.19 años en los pacientes con secreción deficitaria a GH y de 11.59 ± 1.39 años en el resto de los pacientes (p-valor 0.54). Tampoco se observan diferencias significativas en la comparación de la edad de finalización del tratamiento con GH: 14.64 ± 0.95 años en los pacientes con secreción deficitaria a GH y 14.30 ± 2.38 años en el resto de los pacientes (p-valor 0.44). Por último, no se observan diferencias en la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.73 ± 0.95 años en los pacientes con secreción deficitaria a GH y de 16.86 ± 1.11 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.59).

En relación con la edad media al inicio del tratamiento con GH, sí se evidencian diferencias significativas: se observa una menor edad al inicio del tratamiento con GH en aquellos pacientes con estudios de secreción deficitarios a GH (5.19 ± 1.70 años) en comparación con el resto de pacientes (5.82 ± 1.91 años) (p-valor 0.05) (**Tabla 24**).

Sin embargo, no se observan diferencias significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 8.20 ± 1.62 años en los pacientes con secreción deficitaria a GH y de 8.68 ± 1.65 en el resto de población (p-valor 0.11), ni tampoco se observan diferencias en la comparación del tiempo de seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta la adquisición de la TA, siendo de 11.42 ± 1.6 años en los pacientes con secreción deficitaria a GH y de 11.02 ± 1.52 años en el resto de población (p-valor 0.66).

	Secreción deficitaria a GH n=57	Resto n=61	p-valor
Edad inicio GH (años)	5.19 ± 1.70	5.82 ± 1.91	0.05*
Edad discontinuación GH (años)	8.20 ± 1.62	8.68 ± 1.65	0.11

Tabla 24. Comparación de edades de inicio y de discontinuación del tratamiento con GH en función de los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta deficitaria.

Se objetiva, aunque sin significación estadística, un menor porcentaje de pacientes que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación entre aquellos pacientes con secreción deficitaria a GH: el 4% (n=2) de los pacientes con secreción deficitaria a GH no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, en comparación con un porcentaje mayor, del 13% (n=8), en el resto de pacientes (p-valor 0.12).

El análisis comparativo de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes con pérdida de talla y necesidad posterior de reinicio del tratamiento no muestra diferencias significativas entre grupos: los pacientes con secreción deficitaria a GH discontinuaron tratamiento durante 1.18 ± 0.42 años, versus un tiempo de 1.37 ± 0.59 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.07). Tampoco se observan diferencias en la comparación de la pérdida de talla durante esta discontinuación, que es de 0.40 ± 0.16 DE de talla en la población con secreción deficitaria a GH y de 0.38 ± 0.18 DE de talla en el resto de

pacientes (p-valor 0.52), o en la comparación de la edad en la que se efectúa el reinicio del tratamiento con GH, que es de 9.41 ± 1.68 años en la población con secreción deficitaria a GH y de 9.77 ± 1.55 años en el resto de pacientes (p-valor 0.22).

Finalmente, la clasificación de la población en función del incremento de la talla a la adquisición de la TA no muestra diferencias significativas entre aquellos pacientes con secreción deficitaria a GH y el resto de pacientes, tal y como se muestra en la **Tabla 25**.

	Secreción deficitaria a GH n=57	Resto n=61	Total n=118	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	10 (18%)	11 (18%)	21 (17%)	0.85
1-2 DE	22 (38%)	30 (49%)	52 (45%)	0.15
>2 DE	25 (44%)	20 (33%)	45 (38%)	0.36

Tabla 25. Distribución de la clasificación de los pacientes según el incremento de talla a TA de la población y los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta deficitaria.

4.5.1.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH.

RESPUESTA DEFICITARIA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

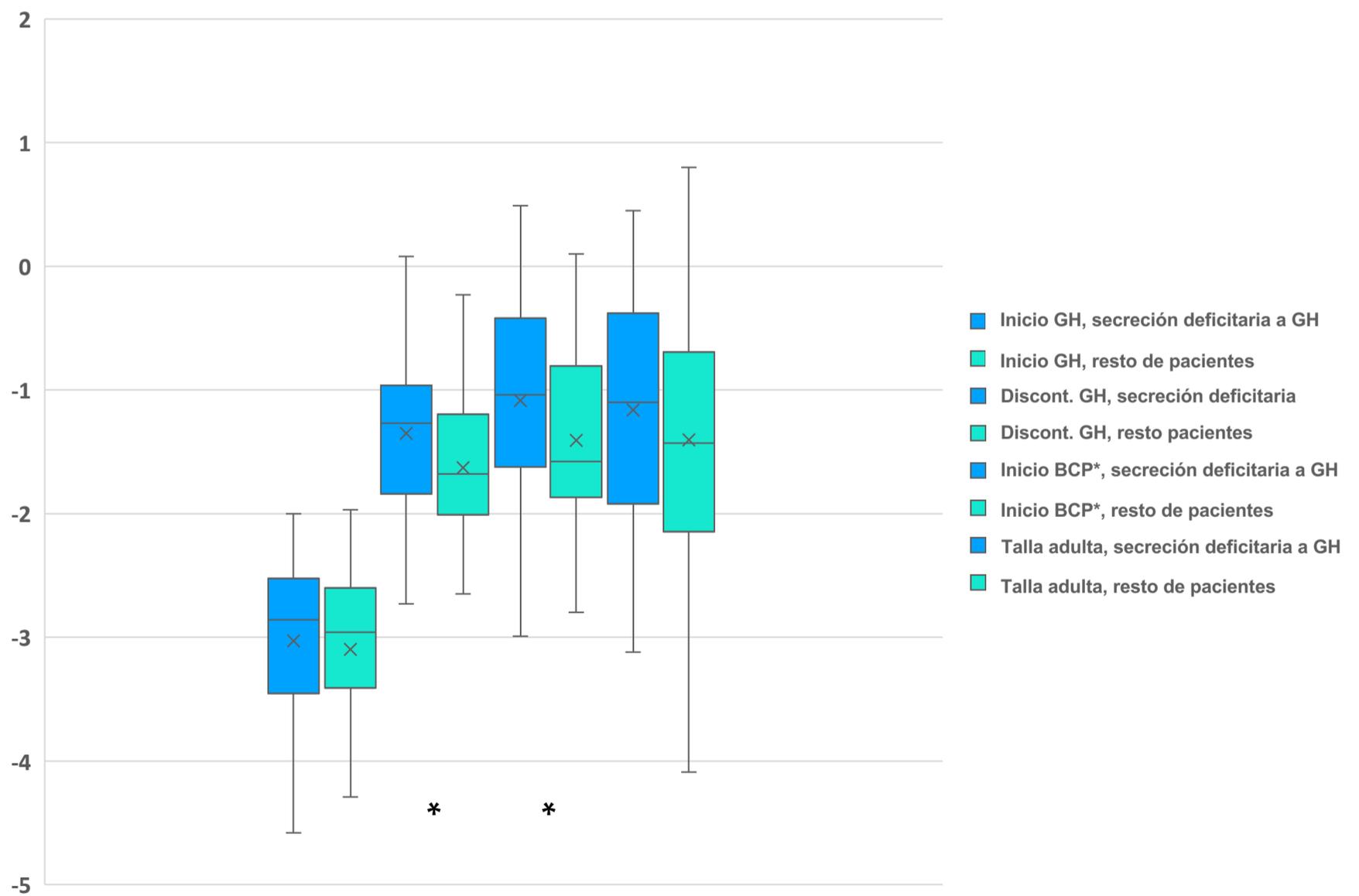
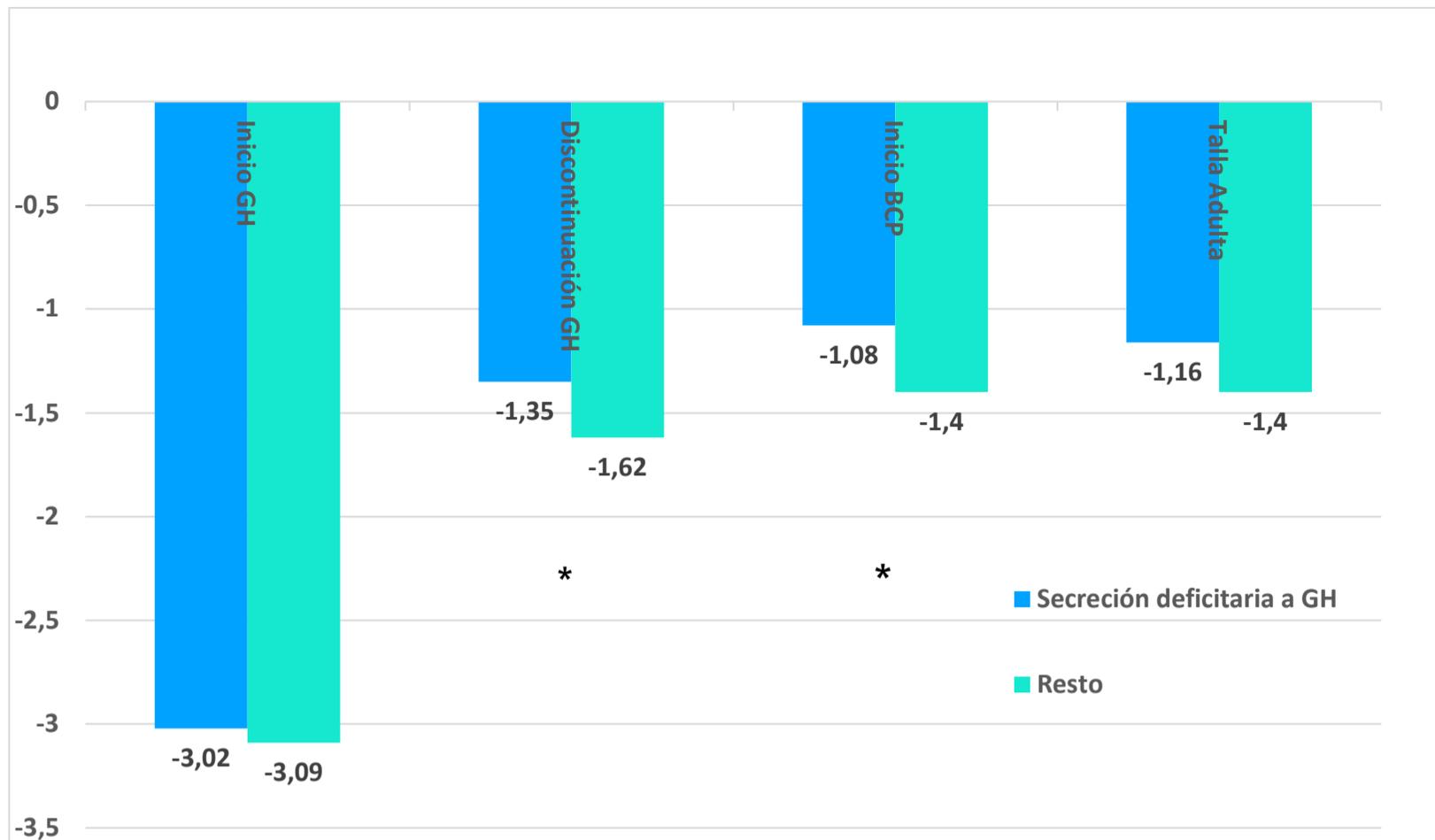
En la **Tabla 26** y en las **Figuras 23-24** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

	Talla (DE) Secreción deficitaria a GH n=57	Talla (DE) Resto n=61	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.02 ± 0.74	-3.09 ± 0.67	0.59
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.35 ± 0.65	-1.62 ± 0.71	<0.05*
Al inicio del BCP*	-1.08 ± 0.83	-1.40 ± 0.78	<0.05*
A talla adulta	-1.16 ± 0.93	-1.40 ± 0.94	0.16
Talla media parental	-1.09 ± 0.77	-1.05 ± 0.79	0.71

Tabla 26. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Los pacientes con respuesta deficitaria a los estímulos de secreción a GH presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.05), mayor talla en la discontinuación del tratamiento con GH y hasta el inicio del BCP. La talla adulta de esta población también es mayor, aunque sin evidenciarse significación estadística.

Con respecto a la comparación de la TMP, no se han observado diferencias significativas entre ambos grupos.



Figuras 23-24. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.5.1.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA DEFICITARIA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 27** y en la **Figura 25** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

No se evidencian diferencias significativas en la comparación de la ganancia de talla de los pacientes con estudios de secreción a GH deficitaria versus el resto de la población.

	Incremento de Talla (DE) Secreción deficitaria a GH n=57	Incremento de Talla (DE) Resto n=61	p - valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.46 ± 0.62	1.25 ± 0.39	0.30
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.67 ± 0.71	1.47 ± 0.49	0.07
Al inicio del BCP*	1.93 ± 0.86	1.68 ± 0.60	0.06
A talla adulta	1.86 ± 0.88	1.69 ± 0.76	0.26

Tabla 27. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

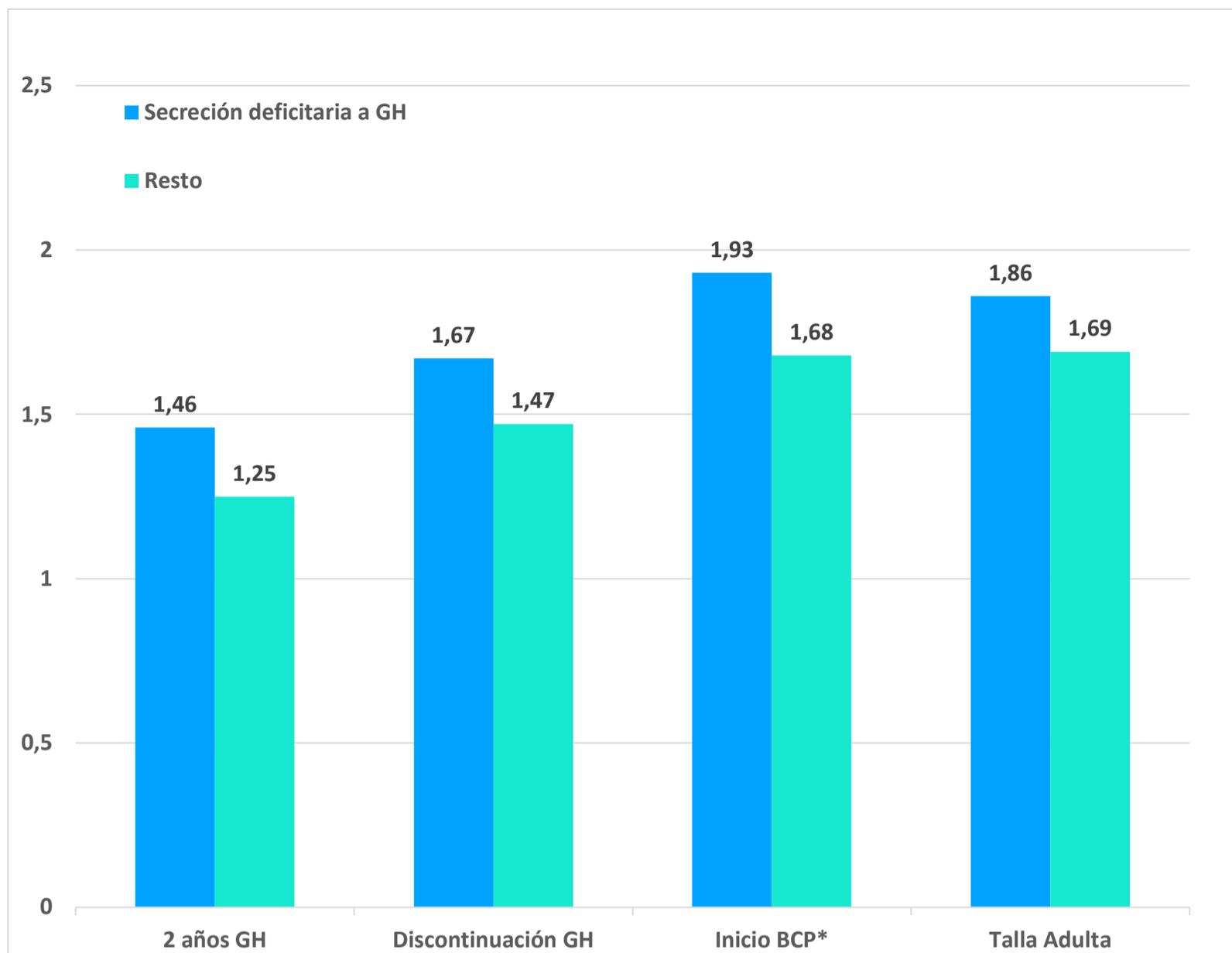


Figura 25. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.5.1.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA DEFICITARIA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 28** y **Figura 26** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa, con significación estadística, una menor diferencia de talla con respecto a la TMP en la discontinuación del tratamiento con GH y al inicio del BCP en aquellos pacientes con estudios de secreción deficitarios a GH. Dicha diferencia se mantiene también a la adquisición de la TA, aunque con un p-valor de 0.06.

	TMP – Talla (DE) Secreción deficitaria a GH (n=57)	TMP – Talla (DE) Resto (n=61)	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	1.93 ± 0.94	2.04 ± 0.86	0.50
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.25 ± 0.72	0.57 ± 0.79	0.02*
Al inicio del BCP*	0.00 ± 0.85	0.42 ± 0.89	0.01*
A talla adulta	0.06 ± 0.94	0.35 ± 0.77	0.06

Tabla 28. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

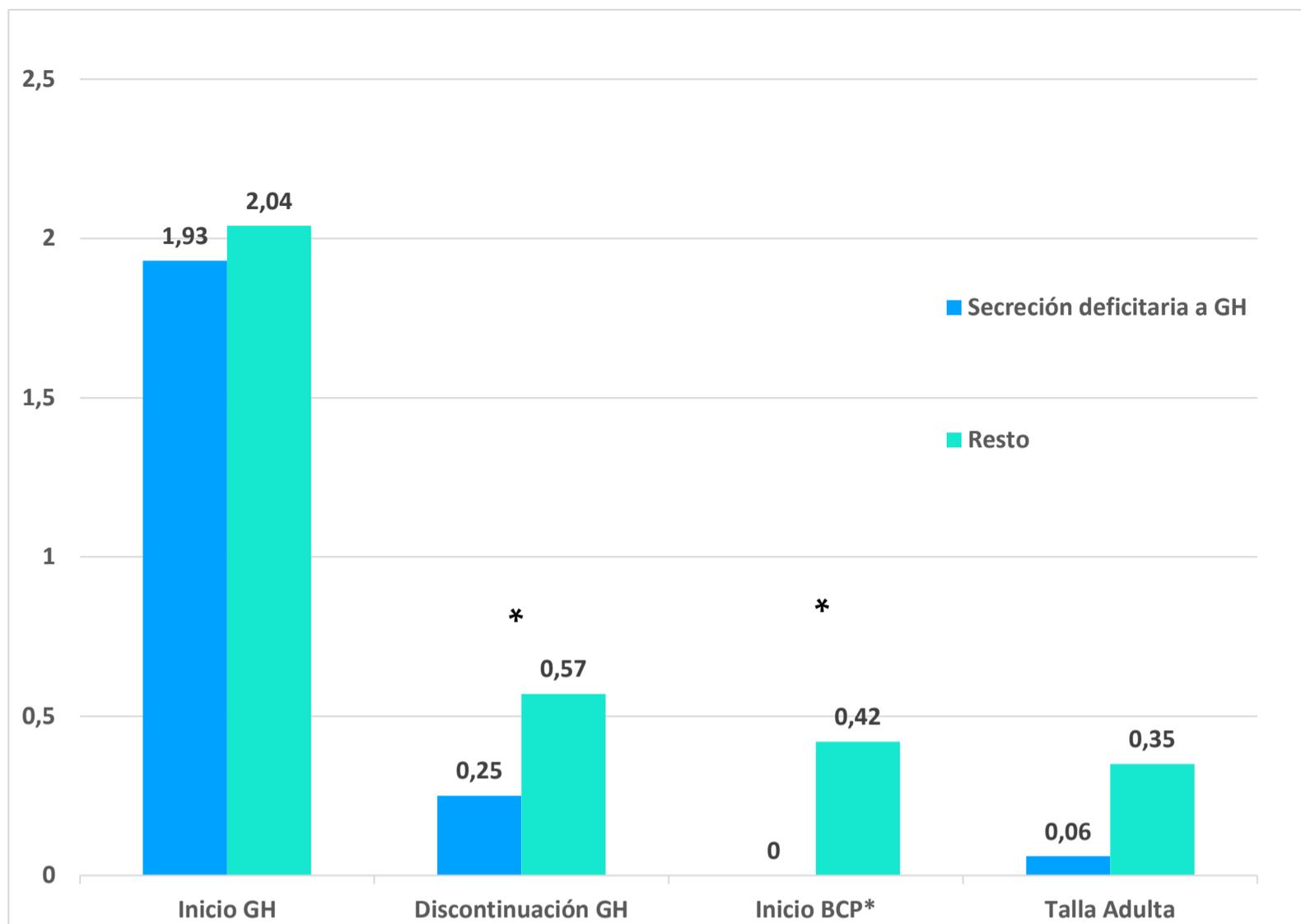


Figura 26. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta deficitaria, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.5.1.5. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH.

RESPUESTA DEFICITARIA

En la **Tabla 29** se muestra la evolución de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, y su comparación con el resto de los pacientes estudiados.

No se observan diferencias significativas al comparar las cifras de IGF-1 de los pacientes con pruebas de secreción deficitarias de GH con el resto de la población, a excepción de mayores cifras en estos pacientes en el segundo año de tratamiento con GH, aunque con un p-valor de 0.06.

	IGF-1 (%) Secreción deficitaria a GH n=57	IGF-1 (%) Resto n=61	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	86.84	85.34	0.72
Tras 2 años de tratamiento con GH	168.36	150.03	0.06
A la discontinuación de tratamiento con GH	169.50	159.08	0.28
Sin tratamiento con GH	92.65	99.89	0.42
Al inicio del BCP*	171.04	170.63	0.91
A talla adulta	118.87	117.38	0.86

Tabla 29. Comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo a la secreción de GH versus el resto de pacientes y en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.5.2. RESPUESTA ADECUADA A LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH

4.5.2.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA ADECUADA (n=20)

Con respecto a los resultados de los pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH y su distribución por sexos, no se observa un diferente porcentaje de varones o de mujeres entre aquellos pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH en comparación con el resto de la población: el 35% (n=7) de los pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción a GH son mujeres, versus un porcentaje de mujeres del 29% (n=28) en el resto de la población estudiada (p-valor 0.44).

La comparación de ambas poblaciones en relación con la antropometría al nacimiento sí muestra diferencias estadísticamente significativas: se observa un mayor porcentaje de pacientes clasificados al nacimiento como PEG entre aquellos con una respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH, del 45%, en comparación con un 27% de pacientes PEG en el resto de la población estudiada (p-valor <0.05). Los resultados se muestran en la **Tabla 30**.

	Secreción adecuada a GH n=20	Resto n=98	p-valor
AEG n=83	11 (55%)	72 (73%)	0.09
PEG n=35	9 (45%)	26 (27%)	0.03*

Tabla 30. Distribución de la población en función de la antropometría al nacimiento y los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta adecuada. * p-valor <0.05.

La comparación de la distribución por grupos de maduración puberal se muestra en la **Tabla 31**, objetivándose porcentajes similares en ambas poblaciones.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
Secreción adecuada a GH n=20	2 (10%)	4 (20%)	7 (35%)	4 (20%)	3 (15%)
Resto n=98	3 (3%)	25 (26%)	39 (40%)	24 (24%)	7 (7%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	0.08	0.40	0.87	0.60	0.11

Tabla 31. Distribución de los grupos de maduración puberal en función de los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta adecuada.

Estos hallazgos, además, no se acompañan de diferencias significativas en relación con la comparación de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.50 ± 1.35 años en los pacientes con secreción adecuada a GH y de 11.53 ± 1.25 años en el resto de los pacientes (p-valor 0.92). Tampoco se observan diferencias significativas en la comparación de la edad de finalización del tratamiento con GH: 14.07 ± 2.72 años en los pacientes con secreción adecuada a GH versus 14.52 ± 1.96 años en el resto de pacientes (p-valor 0.68) o en la comparación de la de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.8 años en ambos grupos.

En relación con la edad media al inicio del tratamiento con GH, sí se evidencian diferencias significativas: se observa una mayor edad al inicio del tratamiento con GH en aquellos pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH (6.27 ± 2.31 años) en comparación con el resto de pacientes (5.36 ± 1.70 años) (p-valor <0.05). No se observan, sin embargo, diferencias significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 9.06 ± 1.68 en los pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH y de 8.33 ± 1.62 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.09).

Tampoco se han observado diferencias en la comparación del tiempo de seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta la adquisición de la TA, siendo de 10.46 ± 1.56 años en los pacientes con respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH y de 11.37 ± 1.52 años en el resto de la población (p-valor 0.44). Los resultados se muestran en la **Tabla 32**.

	Secreción adecuada a GH n=20	Resto n=98	p-valor
Edad inicio GH (años)	6.27 ± 2.31	5.36 ± 1.70	0.04*
Edad discontinuación GH (años)	9.06 ± 1.68	8.33 ± 1.62	0.09

Tabla 32. Comparación de edades de inicio y discontinuación del tratamiento con GH en función de los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta adecuada. *p-valor <0.05.

Se objetiva, aunque sin significación estadística, un mayor porcentaje de pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación entre aquellos pacientes con secreción adecuada a GH: el 15% (n=3) de los pacientes con secreción adecuada a GH no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, en contraste con un porcentaje menor, del 8% (n=7), en el resto de los pacientes estudiados (p-valor 0.18).

El análisis comparativo de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio no muestra diferencias significativas entre ambos grupos: los pacientes con secreción adecuada a GH discontinuaron tratamiento durante 1.25 ± 0.47 años, versus 1.37 ± 0.60 años el resto de la población (p-valor 0.32). Tampoco se observan diferencias en la comparación de la pérdida de talla durante esta discontinuación, que es de 0.33 ± 0.19 DE en la población con secreción adecuada a GH y de 0.39 ± 0.18 DE en el resto de pacientes (p-valor 0.19), o en la comparación de la edad al reinicio del tratamiento con GH, que es de 10.37 ± 1.60 años en la población con secreción adecuada a GH y de 9.63 ± 1.80 años en el resto de pacientes (p-valor 0.07).

Finalmente, la clasificación de la población en función del incremento de la talla a la adquisición de la TA muestra, aunque sin significación estadística, diferencias entre aquellos pacientes con secreción adecuada a GH y el resto de los pacientes estudiados. Se observa un porcentaje de pacientes con incremento de talla a la adquisición de la TA superior a 2 DE del

25% (n=5) entre aquellos pacientes con respuesta adecuada a las pruebas de secreción de GH, en contraste con un porcentaje del 41% de pacientes con incremento de talla a la adquisición de la TA superior a 2 DE en el resto de la población estudiada (p-valor 0.28). Los resultados se muestran en la **Tabla 33**.

	Secreción adecuada a GH n=20	Resto n=98	Total n=118	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	4 (20%)	17 (17%)	21 (17%)	0.71
1-2 DE	11 (55%)	41 (42%)	52 (45%)	0.09
>2 DE	5 (25%)	40 (41%)	45 (38%)	0.28

Tabla 33. Distribución de la clasificación de los pacientes según el incremento de talla a TA de la población y los resultados a los estímulos de secreción de GH, grupo con respuesta deficitaria.

4.5.2.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH.

RESPUESTA ADECUADA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

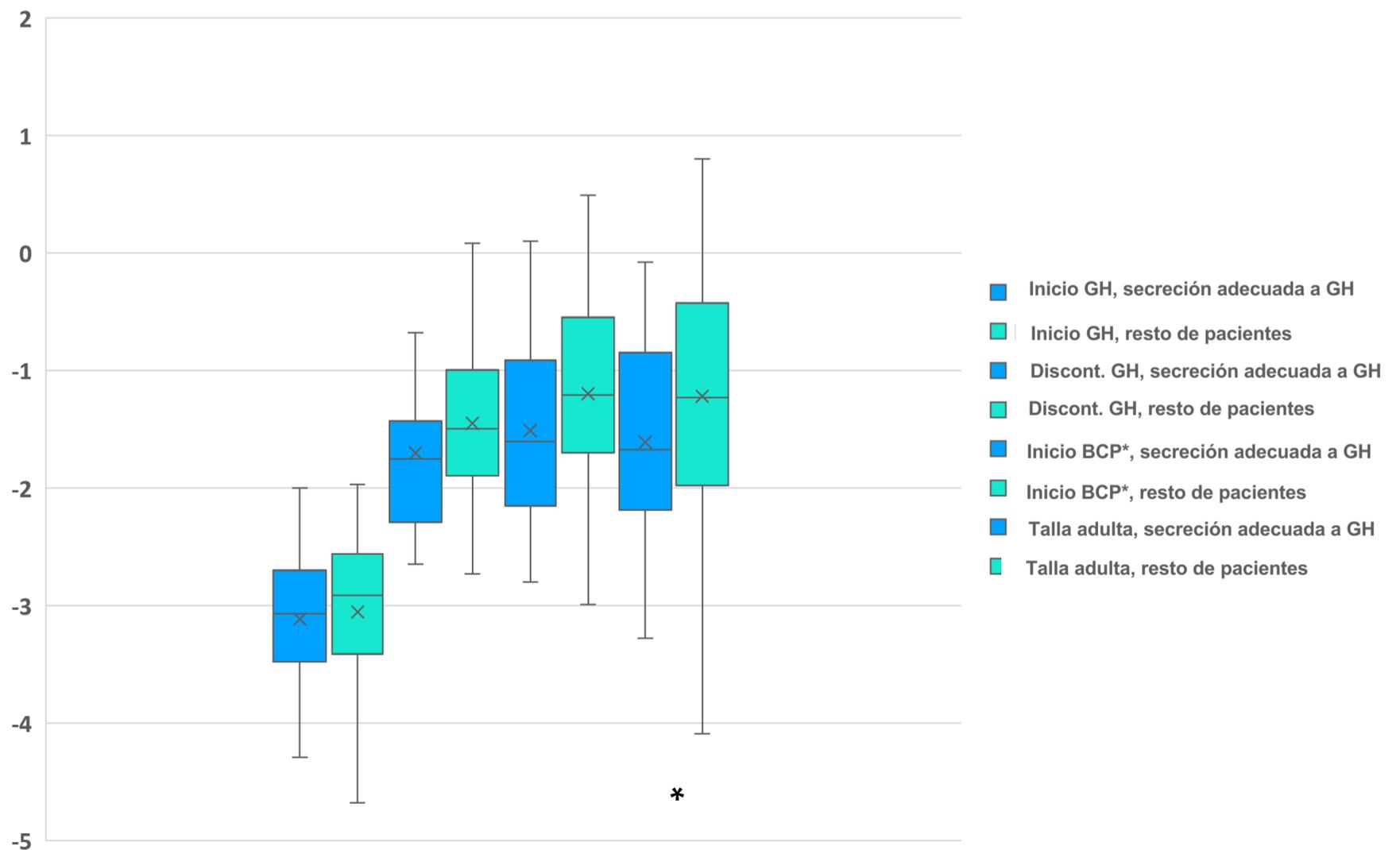
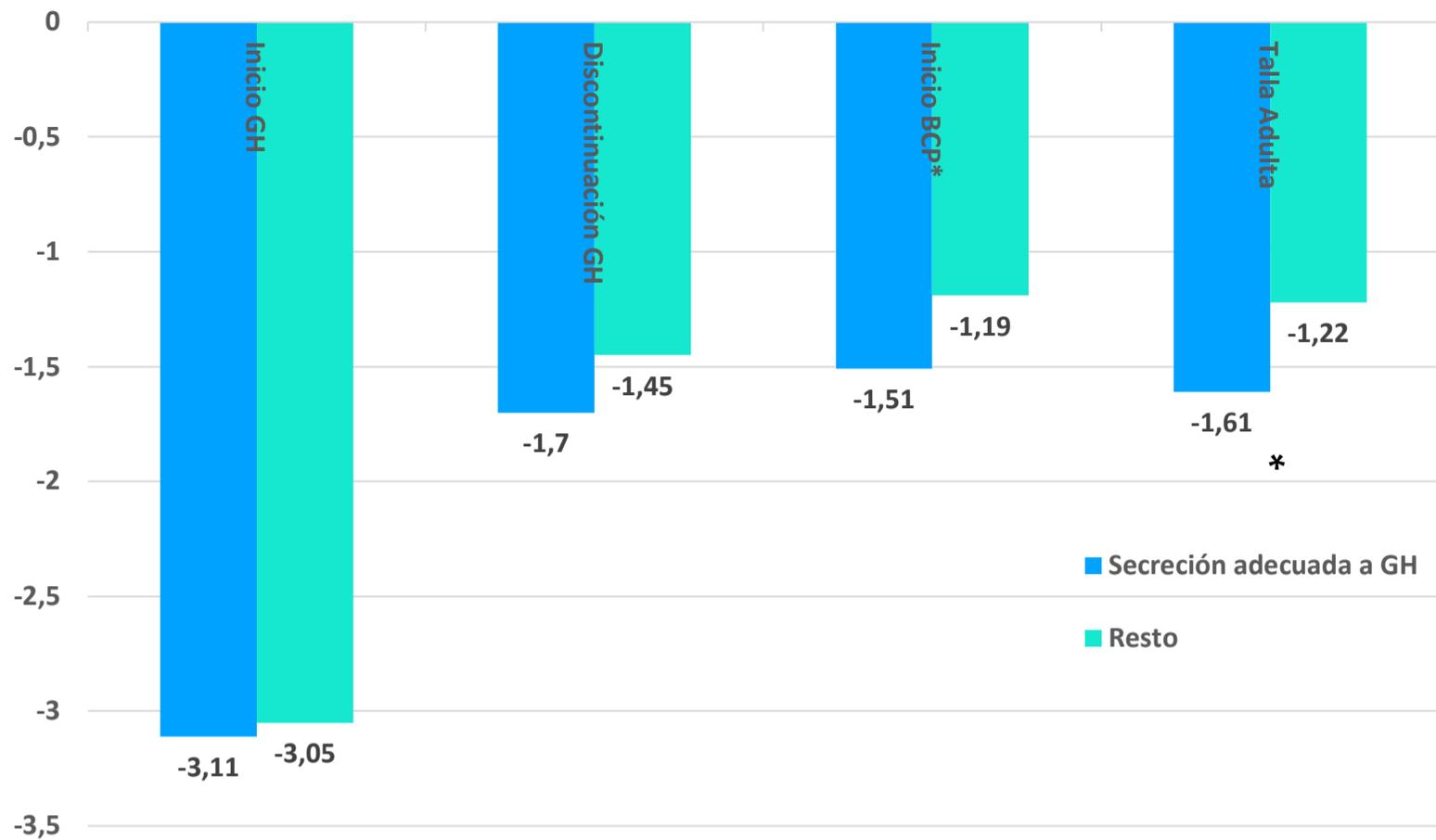
En la **Tabla 34** y en las **Figuras 27-28** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Los pacientes con respuesta adecuada a los estímulos de secreción a GH presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.05), menor talla adulta.

La talla media parental de la población con estudios de secreción adecuada a GH también es menor, aunque sin significación estadística.

	Talla (DE) Secreción adecuada a GH n=20	Talla (DE) Resto n=98	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.11 ± 0.56	-3.05 ± 0.74	0.68
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.70 ± 0.67	-1.45 ± 0.69	0.13
Al inicio del BCP*	-1.51 ± 0.77	-1.19 ± 0.82	0.09
A talla adulta	-1.61 ± 0.81	-1.22 ± 0.96	0.04*
Talla media parental	-1.29 ± 0.61	-1.02 ± 0.781	0.08

Tabla 34. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.



Figuras 27-28. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.5.2.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA ADECUADA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 35** y en la **Figura 29** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa, de manera estadísticamente significativa, una menor ganancia de talla a TA en aquellos pacientes con respuesta adecuada a los estímulos de secreción de GH.

	Incremento de Talla (DE) Secreción adecuada a GH n=20	Incremento de Talla (DE) Resto n=98	p - valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.22 ± 0.40	1.38± 0.42	0.19
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.41 ± 0.54	1.60 ± 0.62	0.17
Al inicio del BCP*	1.58± 0.64	1.85± 0.76	0.08
A talla adulta	1.50 ± 0.73	1.83± 0.82	0.05*

Tabla 35. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

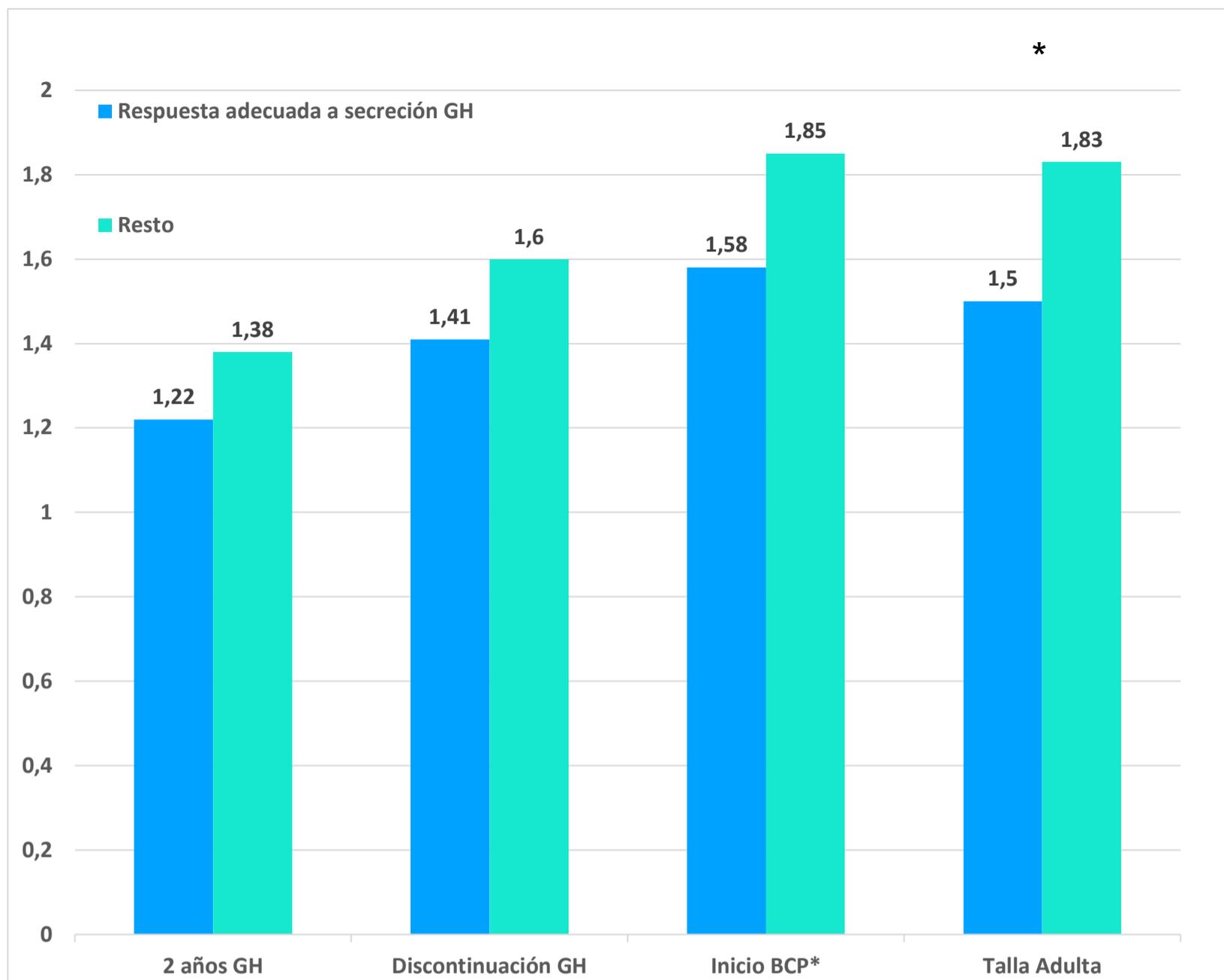


Figura 29. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.5.2.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH. RESPUESTA ADECUADA. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL.

En la **Tabla 36** y **Figura 30** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la diferencia de talla con respecto a la TMP de los pacientes con estímulos de secreción de GH adecuados versus el resto de la población estudiada.

	TMP – Talla (DE) Secreción adecuada a GH n=20	TMP – Talla (DE) Resto n=98	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	1.82 ± 0.75	2.02 ± 0.93	0.29
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.40 ± 0.72	0.42 ± 0.79	0.73
Al inicio del BCP*	0.31 ± 0.93	0.20 ± 0.89	0.36
A talla adulta	0.31 ± 0.75	0.19 ± 0.89	0.52

Tabla 36. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

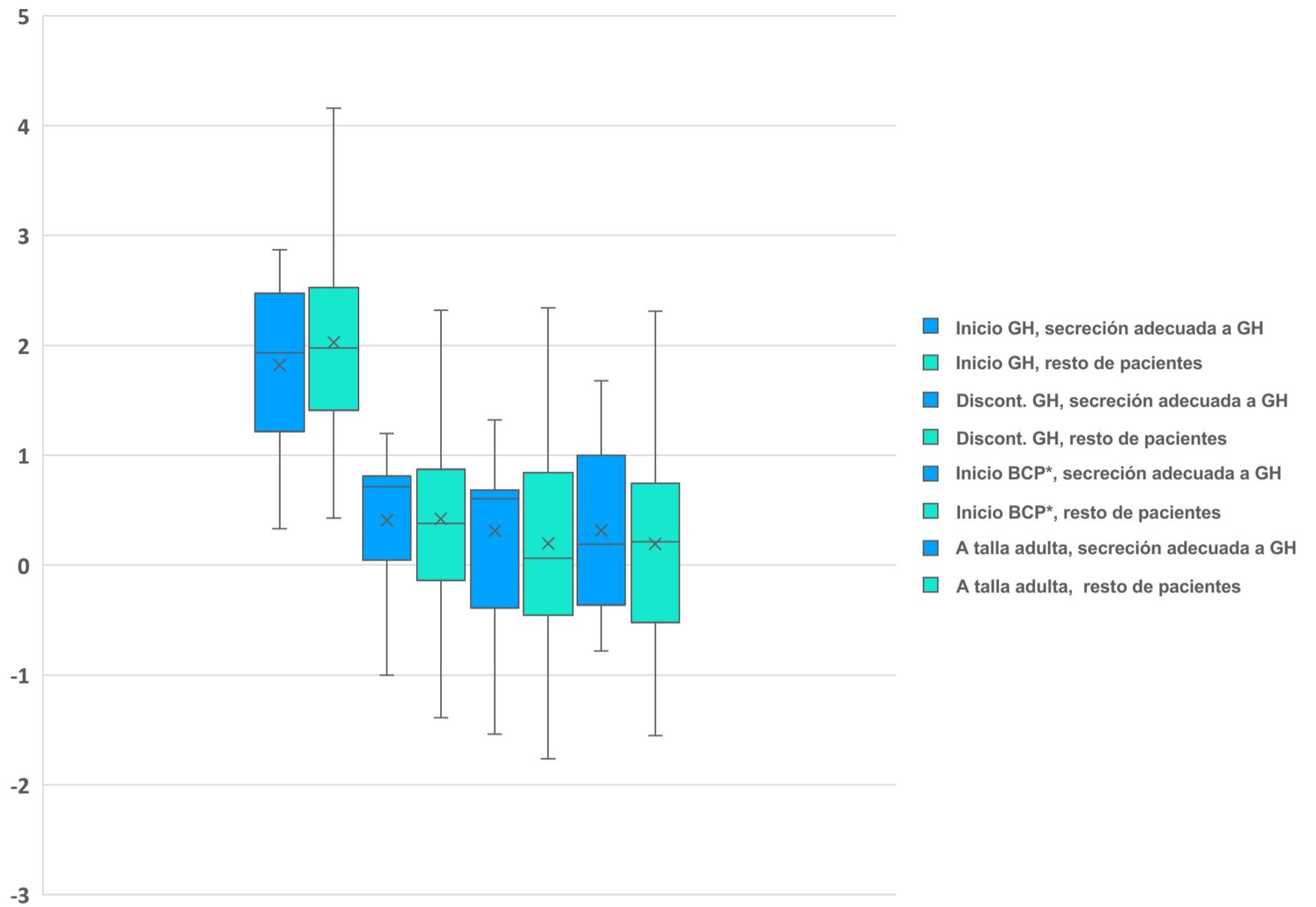


Figura 30. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH en función de la secreción de GH tras estímulo, grupo con respuesta adecuada, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.5.2.5. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH.

RESPUESTA ADECUADA

En la **Tabla 37** se muestra la evolución de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, y en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

No se observan diferencias estadísticamente significativas con relación a la evolución de las cifras de IGF-1 de los pacientes con pruebas de estímulo de secreción de GH adecuadas y en comparación con el resto de la población estudiada.

	IGF-1 (%) Secreción adecuada a GH n=20	IGF-1 (%) Resto n=98	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	86.75	85.98	0.89
Tras 2 años de tratamiento con GH	155.29	159.65	0.75
A la discontinuación de tratamiento con GH	170.50	159.40	0.71
Sin tratamiento con GH	94.42	96.55	0.83
Al inicio del BCP*	173.93	170.12	0.59
A talla adulta	120.86	117.63	0.72

Tabla 37. Comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH versus el resto de pacientes y en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA

4.6.1. INCREMENTO A TALLA ADULTA SUPERIOR A 2 DE

4.6.1.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO SUPERIOR A 2 DE (n=45)

En relación con la distribución en función del sexo de la población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE con respecto al resto de pacientes del estudio, no se observa un diferente porcentaje de varones o mujeres entre los grupos, siendo la proporción de varones en la población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE del 73% y del 68% en el resto de los pacientes estudiados (p-valor 0.38).

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento no muestra tampoco diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se observa un menor porcentaje de pacientes clasificados al nacimiento como PEG entre aquellos con un incremento de talla a TA superior a 2 DE, siendo del 24% en este grupo y del 33% en el resto de la población estudiada (p-valor 0.21).

La comparación de la distribución por grupos de maduración puberal se muestra en la **Tabla 38**. Se observa un menor porcentaje de pacientes clasificados como grupo madurador temprano en aquella población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE (20% versus

27%, p-valor 0.31), y también un mayor porcentaje de pacientes clasificados como grupo madurador tardío en ese mismo grupo (27% versus 22%, p-valor 0.88). Estos hallazgos, sin embargo, no son estadísticamente significativos y, además, no se acompañan tampoco de diferencias significativas entre los grupos en la comparación de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.64 ± 1.22 años en la población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE y de 11.45 ± 1.29 años en el resto de pacientes (p-valor 0.57).

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
> 2 DE a TA n=45	2 (4%)	9 (20%)	18 (40%)	12 (27%)	4 (9%)
Resto n=73	3 (4%)	20 (27%)	28 (38%)	16 (22%)	6 (8%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	--	0.31	--	0.88	--

Tabla 38. Distribución de grupos de maduración puberal en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento de talla a TA superior a 2 DE.

La comparación de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH, representados en la **Tabla 39**, muestra las siguientes diferencias (aunque no estadísticamente significativas):

- Mayor porcentaje de sujetos con resultado patológico a las pruebas de estímulo de secreción de GH entre aquellos pacientes con incremento de talla a TA superior a 2 DE (56% versus 44%, p-valor 0.33)
- Menor porcentaje de pacientes con pruebas de secreción adecuada entre aquellos pacientes con incremento de talla a TA superior a 2 DE (11% versus 20%, p-valor 0.44).

	>2 DE a TA n=45	Resto n=73	Total n=118	p-valor
Estímulo a secreción de GH:				
Deficitario	26 (56%)	31 (44%)	57 (48%)	0.33
Disociado	15 (33%)	26 (36%)	41 (35%)	0.76
Adecuado	5 (11%)	15 (20%)	20 (17%)	0.44

Tabla 39. Distribución de resultados a pruebas de estímulo de secreción de GH en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento de talla a TA superior a 2 DE.

En relación con la comparación de la edad media al inicio del tratamiento con GH, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE inician el tratamiento con GH a los 5.49 ± 1.86 años, y el resto de la población inicia el tratamiento con GH a una edad de 5.53 ± 1.81 años (p-valor 0.20). Tampoco se observan diferencias significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 8.54 ± 1.73 años en los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE y de 8.40 ± 1.60 años en el resto de la población (p-valor 0.63).

No se han observado diferencias significativas en la comparación entre grupos de la edad a la finalización del tratamiento con GH, que es de 14.85 ± 1.89 años en los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE y de 14.23 ± 2.21 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.07), así como tampoco se han observado diferencias en la comparación de la edad a la adquisición de la TA, que es de 16.92 ± 1.02 años en los pacientes con incremento de talla a TA superior a 2 DE y de 16.74 ± 1.05 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.27). Los resultados se muestran en la **Tabla 40**.

	>2 DE a TA n=45	Resto n=73	p-valor
Edad inicio GH (años)	5.49 ± 1.86	5.53 ± 1.81	0.20
Edad discontinuación GH (años)	8.54 ± 1.72	8.40 ± 1.69	0.63
Edad finalización GH (años)	14.85 ± 1.89	14.23 ± 2.21	0.07
Edad adquisición TA (años)	16.91 ± 1.01	16.74 ± 1.05	0.27

Tabla 40. Comparación de edades de inicio, de discontinuación del tratamiento con GH, y de adquisición de TA según incremento de talla a TA, grupo con incremento de talla a TA superior a 2 DE.

Finalmente, no se observan diferencias significativas en la comparación del porcentaje de pacientes que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación entre aquellos pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE versus el resto de la población estudiada: el 7% (n=3) de los pacientes con mayor incremento de talla a TA no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, mientras que el

porcentaje de pacientes sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH en el resto de la población es del 9% (n=7) (p-valor 0.18).

El análisis comparativo de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes con pérdida de talla y necesidad posterior de reinicio del tratamiento no muestra diferencias significativas entre ambos grupos: los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE discontinuaron el tratamiento con GH durante 1.22 ± 0.57 años, versus un tiempo de discontinuación de 1.28 ± 0.46 años en el resto de la población (p-valor 0.52). Tampoco se observan diferencias en la comparación de la pérdida de talla durante esta discontinuación, que es de 0.40 ± 0.19 DE de talla en ambos grupos, o en la comparación de la edad al reinicio del tratamiento con GH tras la pérdida de talla, que es de 9.81 ± 1.68 años en la población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE y de 9.62 ± 1.74 años en el resto de población estudiada (p-valor 0.55).

4.6.1.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO SUPERIOR A 2 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

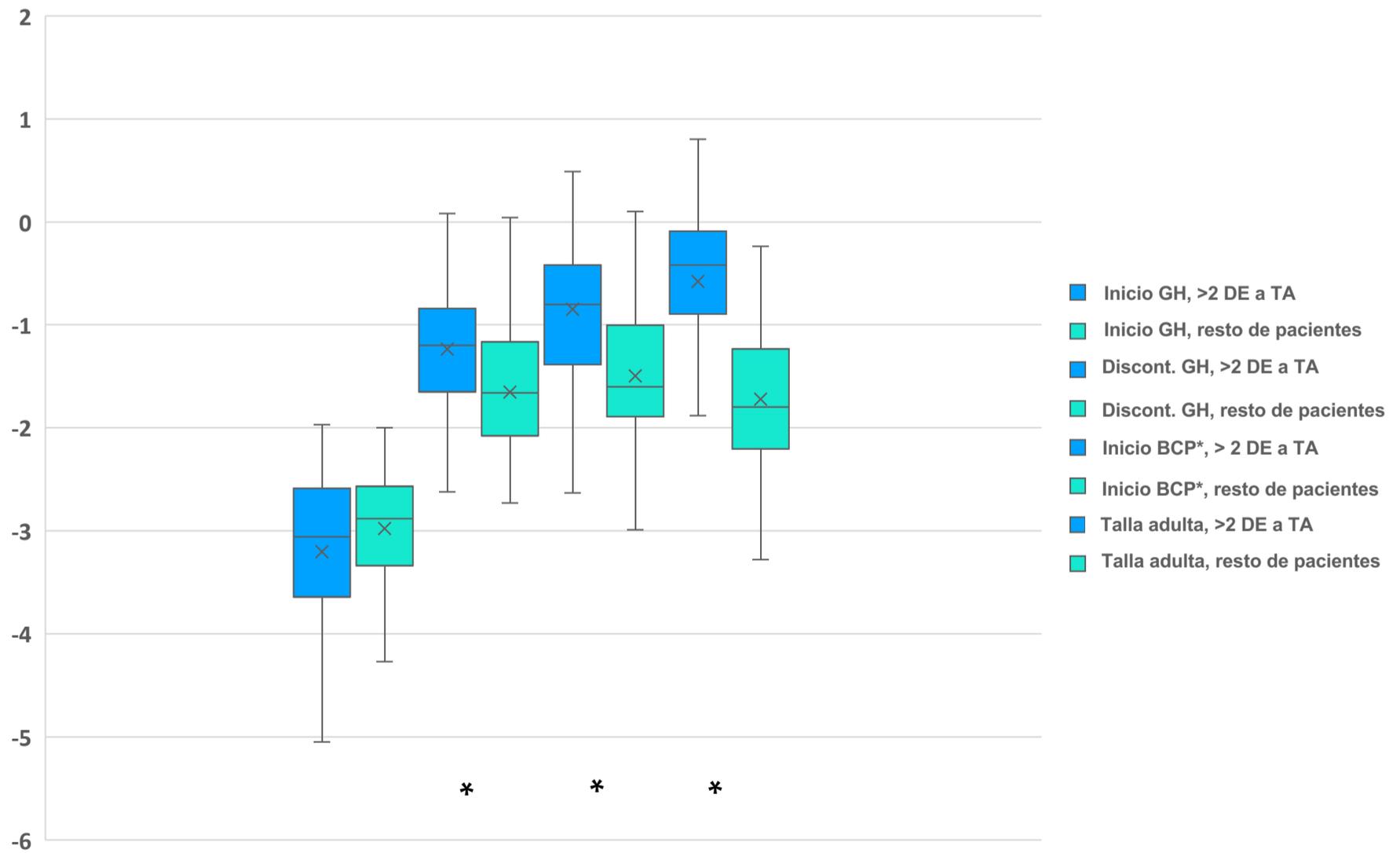
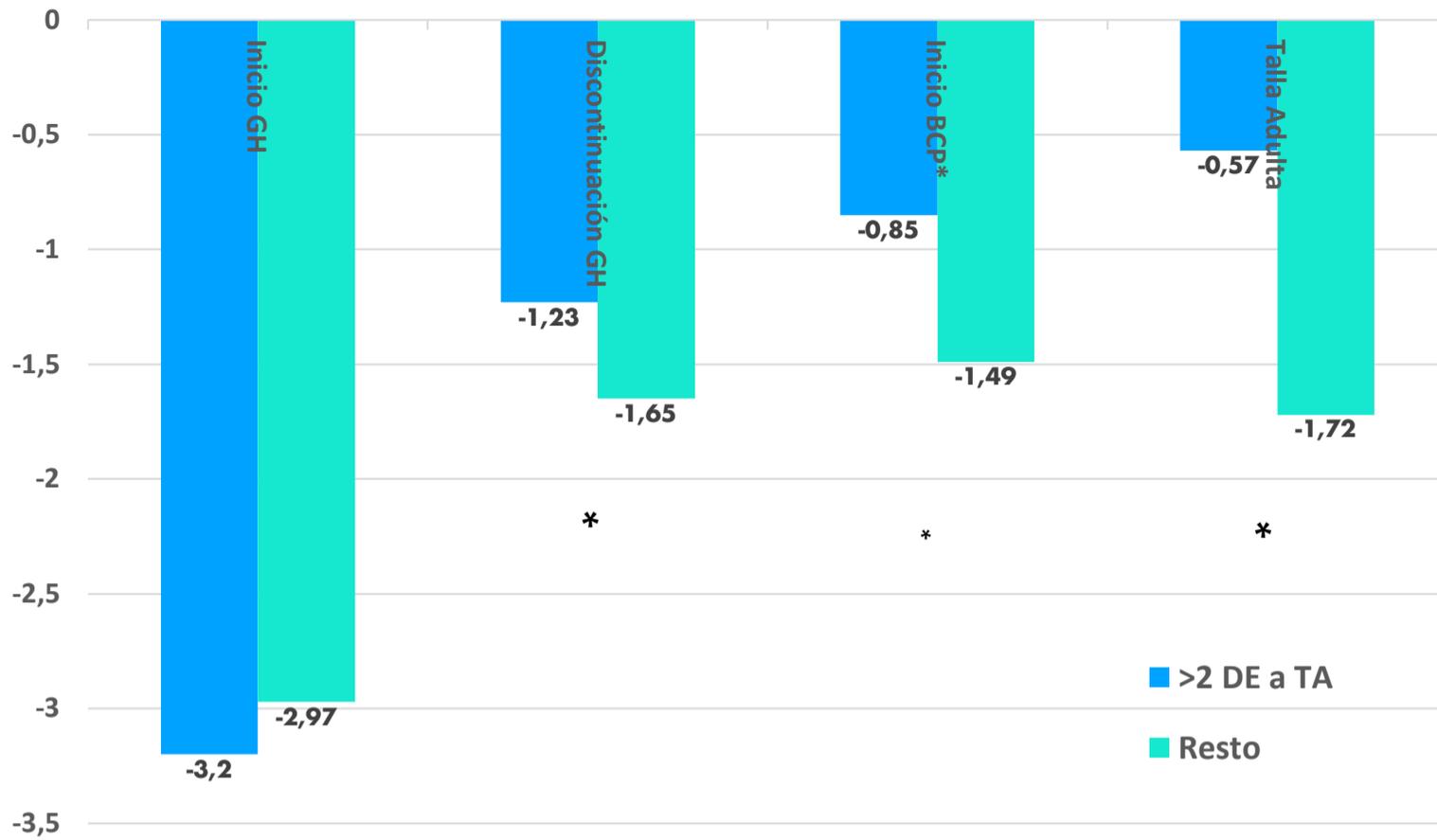
En la **Tabla 41** y en las **Figuras 31-32** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA superior a 2 DE, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

	Talla (DE) >2 DE a TA n=45	Talla (DE) Resto n=73	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.20 ± 0.78	-2.97 ± 0.65	0.07
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.23 ± 0.65	-1.65 ± 0.67	<0.01*
Al inicio del BCP*	-0.85 ± 0.74	-1.49 ± 0.77	<0.01*
A talla adulta	-0.57 ± 0.75	-1.72 ± 0.76	<0.01*
Talla media parental	-0.74 ± 0.87	-1.27 ± 0.65	<0.01*

Tabla 41. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.01), mayor TMP.

Con respecto a la evolución de la talla se objetiva también, en este grupo de pacientes, mejor talla en todos los intervalos de tiempo en comparación con el resto de la población estudiada. El análisis estadístico obtiene significación en todos los momentos a excepción de la comparación de la diferencia de talla al inicio del tratamiento con GH.



Figuras 31-32. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.1.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO SUPERIOR A 2 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 42** y en la **Figura 33** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA superior a 2 DE en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa en esta población, de manera estadísticamente significativa, una mayor ganancia de talla en todos los periodos evaluados.

	Incremento de talla (DE) >2 DE a TA n= 45	Incremento de talla (DE) Resto n= 73	p-valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.68 ± 0.57	1.15 ± 0.38	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.96 ± 0.63	1.32 ± 0.46	<0.01*
Al inicio del BCP*	2.35 ± 0.70	1.47 ± 0.55	<0.01*
A talla adulta	2.62 ± 0.41	1.25 ± 0.51	<0.01*

Tabla 42. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

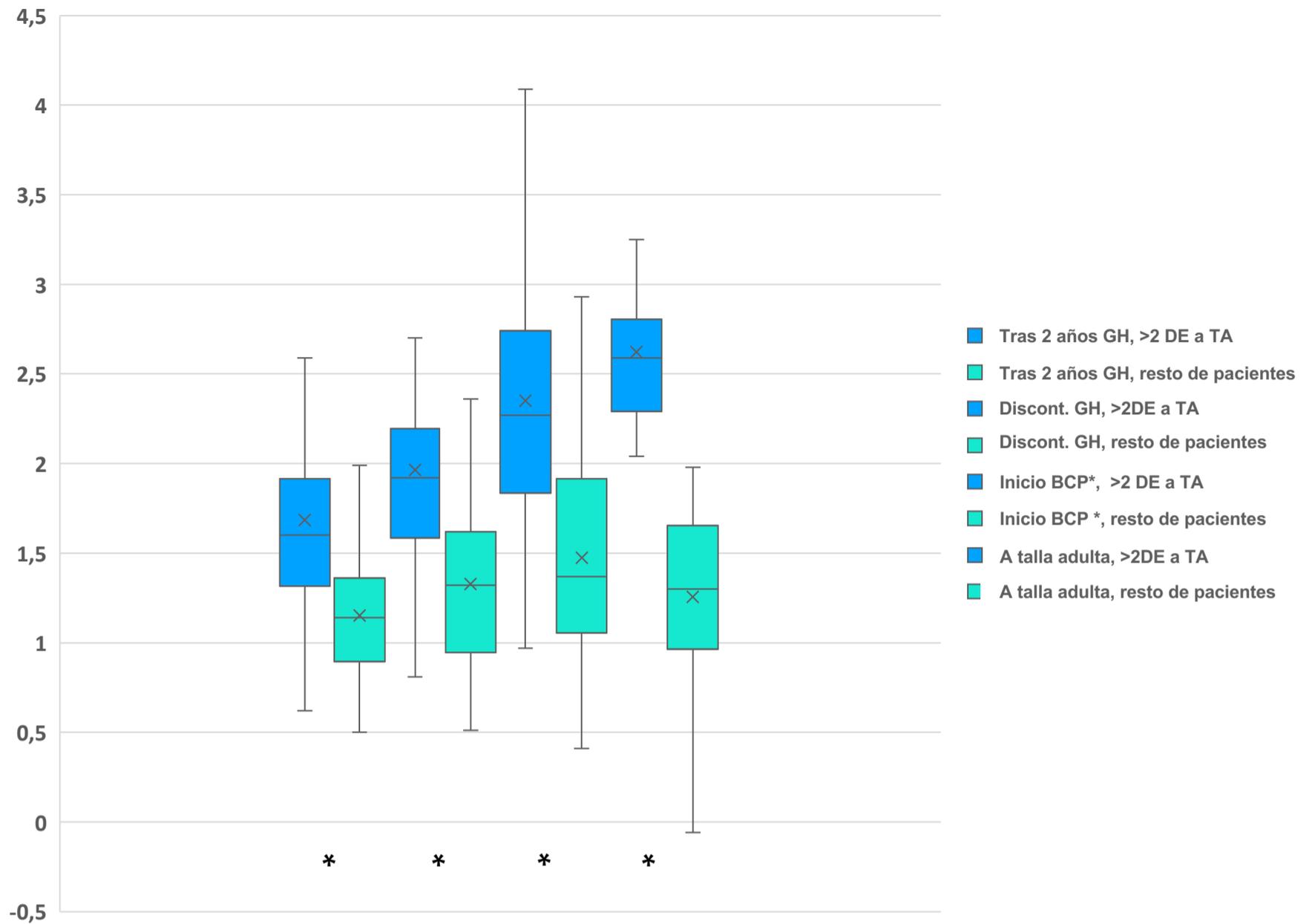


Figura 33 . Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.1.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO SUPERIOR A 2 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 43** y **Figura 34** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA superior a 2 DE, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa en esta población, con significación estadística, una mayor diferencia de talla con respecto a la TMP al inicio del tratamiento con GH. A la consecución de la TA, la diferencia de la talla con la TMP es menor en la población con un incremento de talla de TA superior a 2 DE.

	TMP - Talla (DE) >2 DE a TA n=45	TMP – Talla (DE) Resto n=73	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	2.45 ± 0.84	1.70 ± 0.82	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.49 ± 0.79	0.37 ± 0.76	0.38
Al inicio del BCP*	0.15 ± 0.98	0.25 ± 0.85	0.59
A talla adulta	-0.16 ± 0.80	0.44 ± 0.83	<0.01*

Tabla 43. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

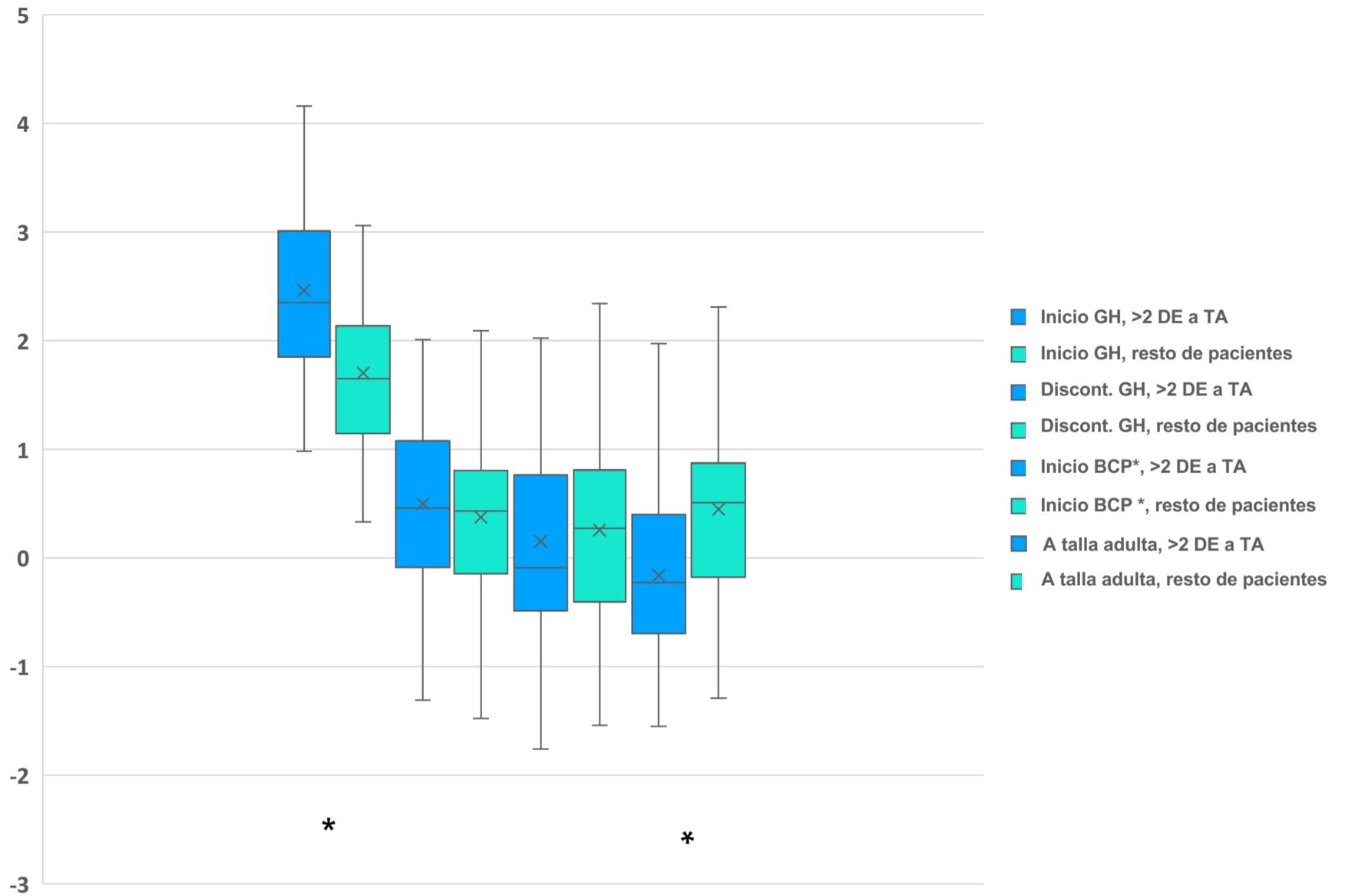


Figura 34. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.1.5. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO SUPERIOR A 2 DE

En la **Tabla 44** se muestra la evolución de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA superior a 2 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, y su comparación con el resto de los pacientes estudiados.

No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución de las cifras de IGF-1 de los pacientes con un incremento de talla a TA superior a 2 DE versus el resto de la población.

	IGF-1 (%) >2 DE a TA n=45	IGF-1 (%) Resto n=73	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	83.48	87.86	0.48
Tras 2 años de tratamiento con GH	166,96	163.09	0.26
A la discontinuación del tratamiento con GH	158.33	168.27	0.50
Sin tratamiento con GH	93.42	97.93	0.44
Al inicio del BCP*	161.90	166.16	0.39
A talla adulta	120.94	116.35	0.47

Tabla 44. Comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento superior a 2 DE, versus el resto de pacientes y en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.6.2. INCREMENTO A TALLA ADULTA INFERIOR A 1 DE

4.6.2.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO INFERIOR A 1 DE (n=21)

En relación con la comparación de la distribución en función del sexo de la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE con respecto al resto de pacientes, no se observa un diferente porcentaje de varones o de mujeres entre los grupos, siendo la proporción de varones en la población con incremento de talla a TA inferior a 1 DE del 71% y del 70% en el resto de los pacientes estudiados (p-valor 0.90).

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento no muestra tampoco diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se observa un mayor porcentaje de pacientes clasificados al nacimiento como PEG entre aquellos con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, siendo del 38% en este grupo y del 28% en el resto de la población estudiada (p-valor 0.50).

La comparación de la distribución por grupos de maduración puberal se muestra en la **Tabla 45**, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
<1 DE a TA n=21	2 (9%)	6 (29%)	6 (29%)	6 (29%)	1 (4%)
Resto n=97	3 (3%)	23 (24%)	40 (42%)	22 (23%)	9 (10%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	0.33	0.21	0.19	0.18	0.43

Tabla 45. Distribución de los grupos maduradores puberales en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento a TA inferior a 1 DE.

No se observan diferencias significativas en relación con la comparación de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.47 ± 1.07 años en la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 11.53 ± 1.30 años en el resto de los pacientes (p-valor 0.82). Tampoco se objetivan diferencias en la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.70 ± 0.95 años en la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 16.82 ± 1.06 años en el resto de los pacientes estudiados (p-valor 0.51).

La comparación de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH muestra la siguiente distribución, con porcentajes similares en ambas poblaciones (**Tabla 46**)

	<1 DE a TA n=21	Resto n=97	Total n=118	p-valor
Estímulo a secreción de GH:				
Deficitario	10 (48%)	47 (48%)	57 (48%)	0.80
Disociado	7 (33%)	34 (35%)	41 (35%)	0.75
Adecuado	4 (19%)	16 (17%)	20 (17%)	0.77

Tabla 46. Distribución de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento a TA inferior a 1 DE.

En relación con la comparación de la edad media al inicio del tratamiento con GH, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE inician el tratamiento con GH a los 5.62 ± 1.54 años y el resto de la población inicia tratamiento con una edad de 5.49 ± 1.88 años (p-valor 0.73). Tampoco se observan diferencias significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 8.55 ± 1.35 años en los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 8.43 ± 1.71 años en el resto de la población (p-valor 0.73), así como en la comparación de la edad a la finalización del tratamiento con GH, que es de 14.39 ± 1.91 años en la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 14.48 ± 2.15 años en el resto de los pacientes (p-valor 0.57), o en comparación con el tiempo de seguimiento hasta la adquisición de la TA, que es de 11.15 ± 1.01 años en los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1DE y de 11.23 ± 1.62 años en el resto de la población.

Finalmente, no se observan diferencias significativas en la comparación del porcentaje de pacientes que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación entre aquellos pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y el resto de la población estudiada: el 9% (n=2) de los pacientes con menor incremento de talla a TA no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, mientras que el porcentaje de pacientes que no precisa reiniciar el tratamiento con GH en el resto de la población también es del 9% (n=8) (p-valor 0.80).

El análisis comparativo de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH en aquellos pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio no muestra diferencias significativas entre ambos grupos: los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE discontinuaron tratamiento durante 1.18 ± 0.44 años, versus un tiempo de discontinuación de 1.28 ± 0.54 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.54). Tampoco se observan diferencias en la comparación de la pérdida de talla durante esta discontinuación, que es de 0.42 ± 0.19 DE de talla en los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 0.37 ± 0.17 DE de talla en el resto de la población, o en la comparación de la edad al reinicio del tratamiento con GH tras la pérdida de talla, que es de 9.61 ± 1.38 años en la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE y de 9.68 ± 1.73 años en el resto de población estudiada (p-valor 0.84).

4.6.2.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO INFERIOR A 1 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

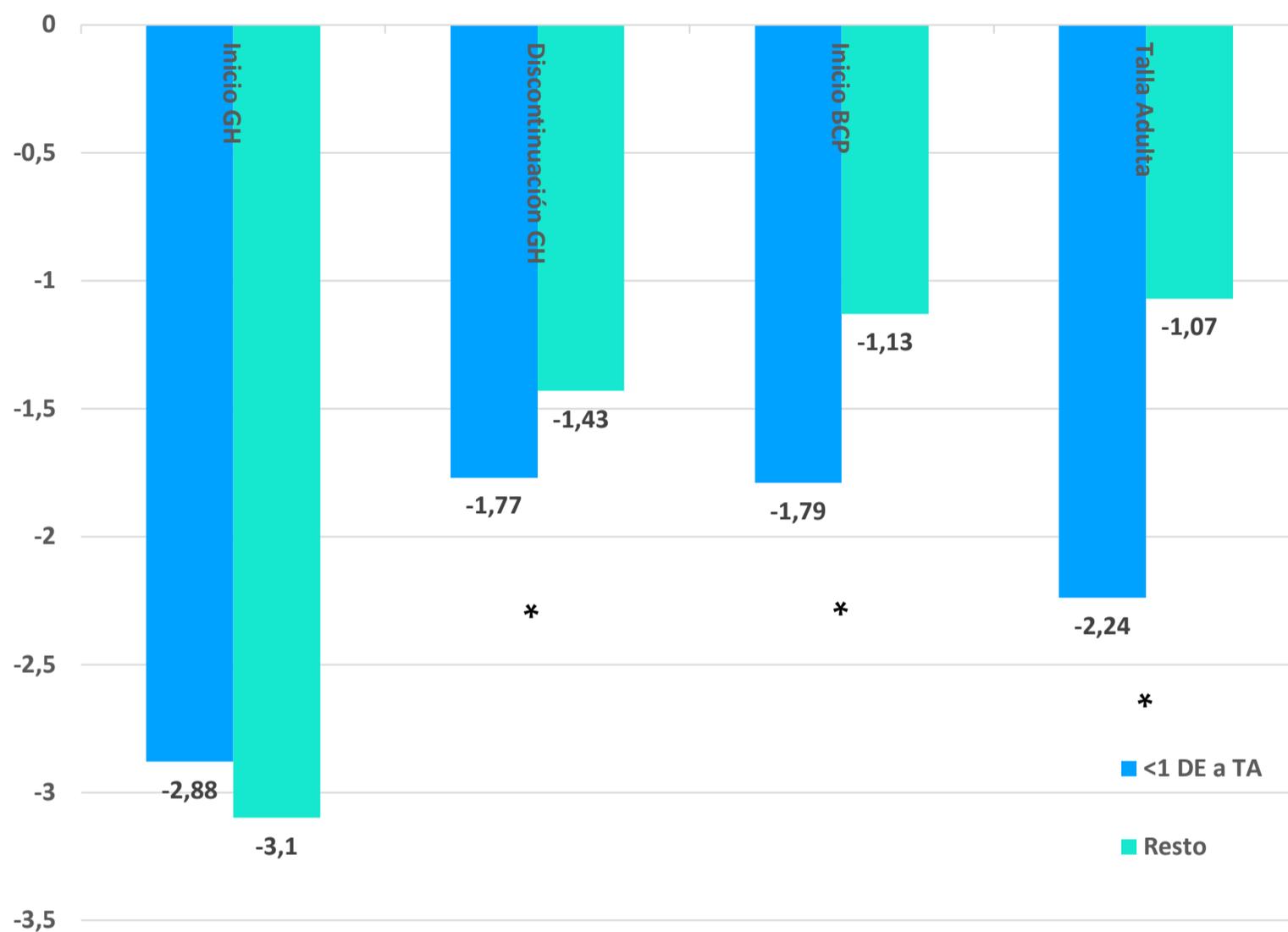
En la **Tabla 47** y en las **Figuras 35-36** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

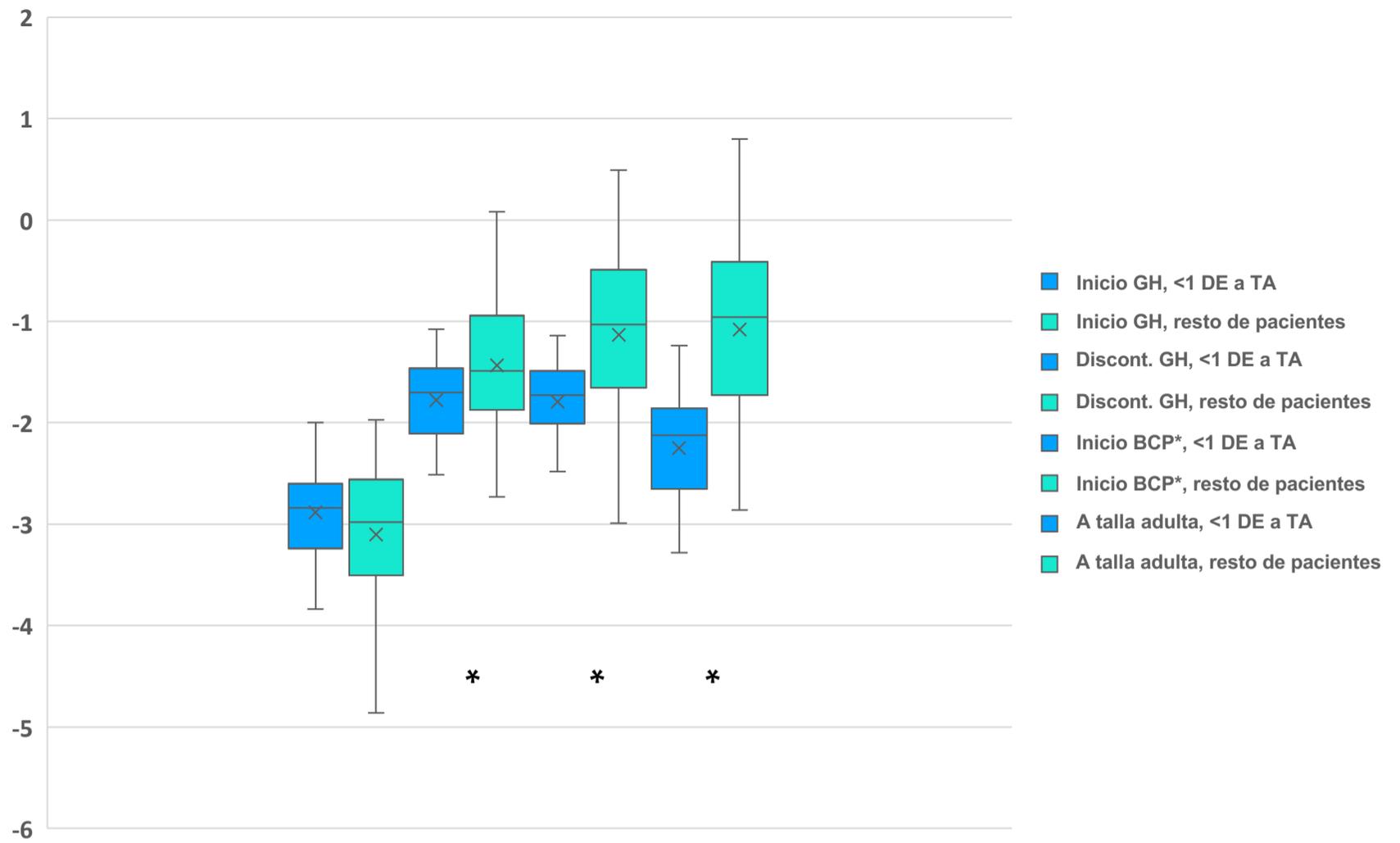
	Talla (DE) <1 DE a TA n=21	Talla (DE) Resto n=97	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-2.88 ± 0.44	-3.10 ± 0.75	0.07
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.77 ± 0.42	-1.43 ± 0.73	<0.01*
Al inicio del BCP*	-1.79 ± 0.41	-1.13 ± 0.84	<0.01*
A talla adulta	-2.24 ± 0.51	-1.07 ± 0.88	<0.01*
Talla media parental	-1.37 ± 0.65	-1.00 ± 0.79	0.05*

Tabla 47. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.05), menor TMP. Al inicio del tratamiento con GH, la talla en este grupo es de -2.88 ± 0.44 DE, superior a la talla de -3.10 ± 0.75 DE observada en el resto de los pacientes estudiados. Sin embargo, el estudio estadístico de esta diferencia de talla no muestra significación estadística.

Con respecto a la comparación del resto de la evolución de la talla se observa, en los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, una menor talla en todos los intervalos de tiempo a partir del segundo año del tratamiento con GH.





Figuras 35-36. Comparación de la evolución de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.2.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO INFERIOR A 1 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 48** y en la **Figura 37** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa en esta población, de manera estadísticamente significativa, una menor ganancia de talla en todos los periodos evaluados.

	Incremento de talla (DE) <1 DE a TA n=21	Incremento de talla (DE) Resto n=97	p-valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	0.94 ± 0.33	1.44 ± 0.52	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.10 ± 0.43	1.67 ± 0.60	<0.01*
Al inicio del BCP*	1.09 ± 0.41	1.96 ± 0.71	<0.01*
A talla adulta	0.63 ± 0.36	2.02 ± 0.66	<0.01*

Tabla 48. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

Los pacientes con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE presentan, durante el periodo de crecimiento puberal, una pérdida del incremento de talla de -0.45 ± 0.45 DE. En comparación, la evolución del incremento de talla en el resto de la población estudiada muestra un incremento de 0.06 ± 0.53 DE (p-valor <0.01).

Además, el estudio del porcentaje de pacientes con una pérdida de talla superior a 0.5 DE en el periodo de crecimiento puberal es mayor en aquellos pacientes con un incremento

de talla a TA inferior a 1 DE con respecto al resto de la población: el 33% de los pacientes (n=7) con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE pierde más de 0.5 DE de talla en el periodo de crecimiento puberal, en contraste con un porcentaje del 6% (n=6) de pacientes con pérdida puberal de talla superior a las 0.5 DE en el resto de la población (p-valor <0.01).

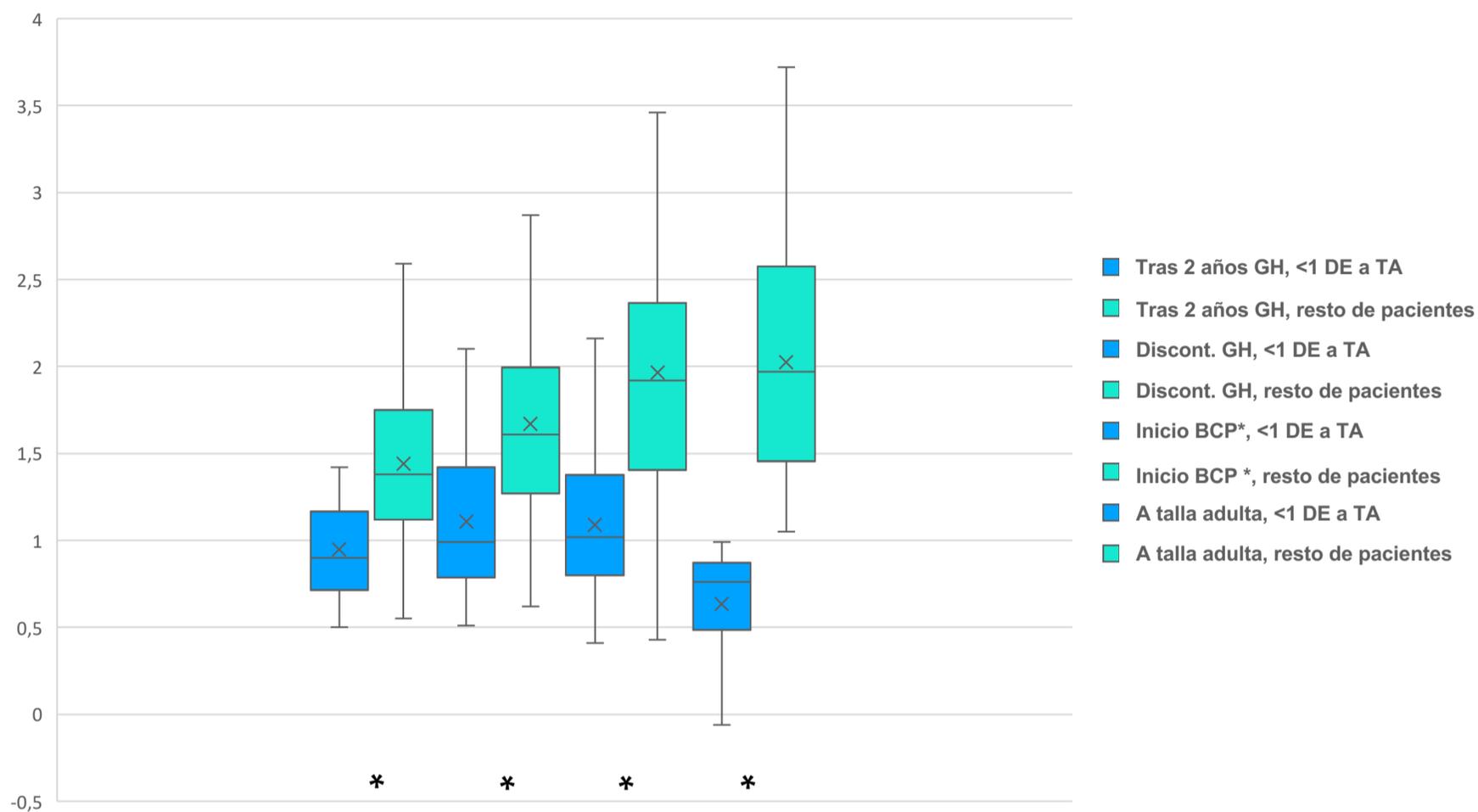


Figura 37. Comparación de la evolución del incremento de la talla en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.2.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO INFERIOR A 1 DE. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 49** y **Figura 38** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, en comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observa en esta población, con significación estadística, una menor diferencia de talla con respecto a la TMP al inicio del tratamiento con GH. A la consecución de la TA, la diferencia de la talla con la TMP es mayor en la población con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE.

	TMP - Talla (DE) <1 DE a TA n=21	TMP – Talla (DE) Resto n= 97	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	1.50 ± 0.82	2.09 ± 0.89	<0.01*
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.39 ± 0.64	0.42 ± 0.80	0.85
Al inicio del BCP*	0.41 ± 0.75	0.17 ± 0.92	0.24
A talla adulta	0.87 ± 0.81	0.07 ± 0.81	<0.01*

Tabla 49. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

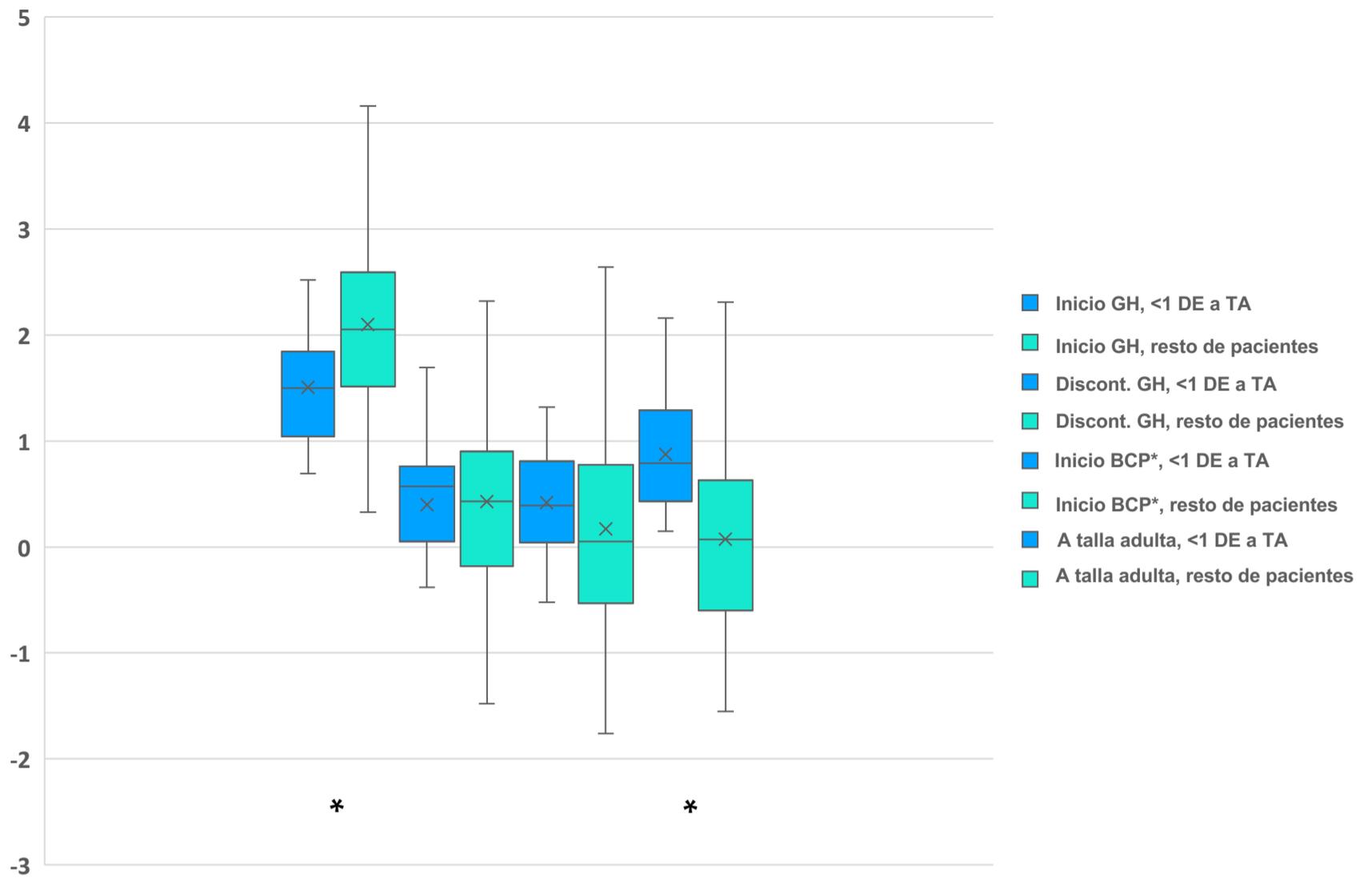


Figura 38. Comparación de la evolución de la talla con respecto a la TMP en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

4.6.2.5. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA. INCREMENTO INFERIOR A 1 DE

En la **Tabla 50** se muestra la evolución de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, y su comparación con el resto de los pacientes estudiados.

Se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar las cifras de IGF-1 de los pacientes con incremento de talla a TA inferior a 1 DE versus el resto de la población, siendo más elevadas desde el primer año de tratamiento con GH hasta el inicio de BCP.

	IGF-1 (%) <1 DE a TA n=21	IGF-1 (%) Resto n= 97	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	98.11	83.53	0.07
Tras 2 años de tratamiento con GH	182.72	153.89	0.03*
A la discontinuación del tratamiento con GH	190.35	159.80	0.03*
Sin tratamiento con GH	114.11	92.23	<0.05*
Al inicio del BCP*	195.53	165.68	<0.05*
A talla adulta	126.38	116.27	0.18

Tabla 50. Comparación de los valores medios de IGF-1 de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función del incremento de talla a TA, grupo con incremento inferior a 1 DE, versus el resto de pacientes y en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP* = brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05

4.7. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES SIN PÉRDIDA DE TALLA TRAS LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

4.7.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH (n=10).

Tal y como se describe en el apartado 4.2, tras la discontinuación del tratamiento con GH, un total de 10 pacientes (el 8.5% de la población total) mantuvo una correcta velocidad de crecimiento y no presentó pérdida de talla. 6 de ellos son varones y 4 son mujeres. Todos ellos presentaron una antropometría al nacimiento AEG, a excepción de una mujer clasificada como PEG por presentar una longitud al nacimiento de -2.4 DE.

Con respecto a los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH, 3 pacientes (30%) presentaron una respuesta de secreción de GH adecuada, 3 (30%) una respuesta deficitaria y 4 (40%) una respuesta disociada a dichas pruebas.

En relación con el periodo de crecimiento puberal, el 60% (n=6) de los pacientes fueron clasificados como grupo madurador intermedio, el 20% (n=2) como grupo madurador tardío y un 10% (n=1) fueron asignados al grupo madurador temprano y muy temprano. Ninguno de los pacientes se clasificó como grupo madurador muy tardío.

La edad media al inicio del tratamiento con GH de esta población sin pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento es de 6.08 ± 2.6 años. La dosis media de GH recibida es de 26.4 ± 2.7 mcg/kg/día. La edad media en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH es de 8.63 ± 1.8 años, estableciéndose un tiempo de tratamiento desde el inicio de GH hasta su discontinuación de 2.59 ± 0.4 años. La edad media en la que estos pacientes alcanzan la TA es de 16.7 ± 0.5 años.

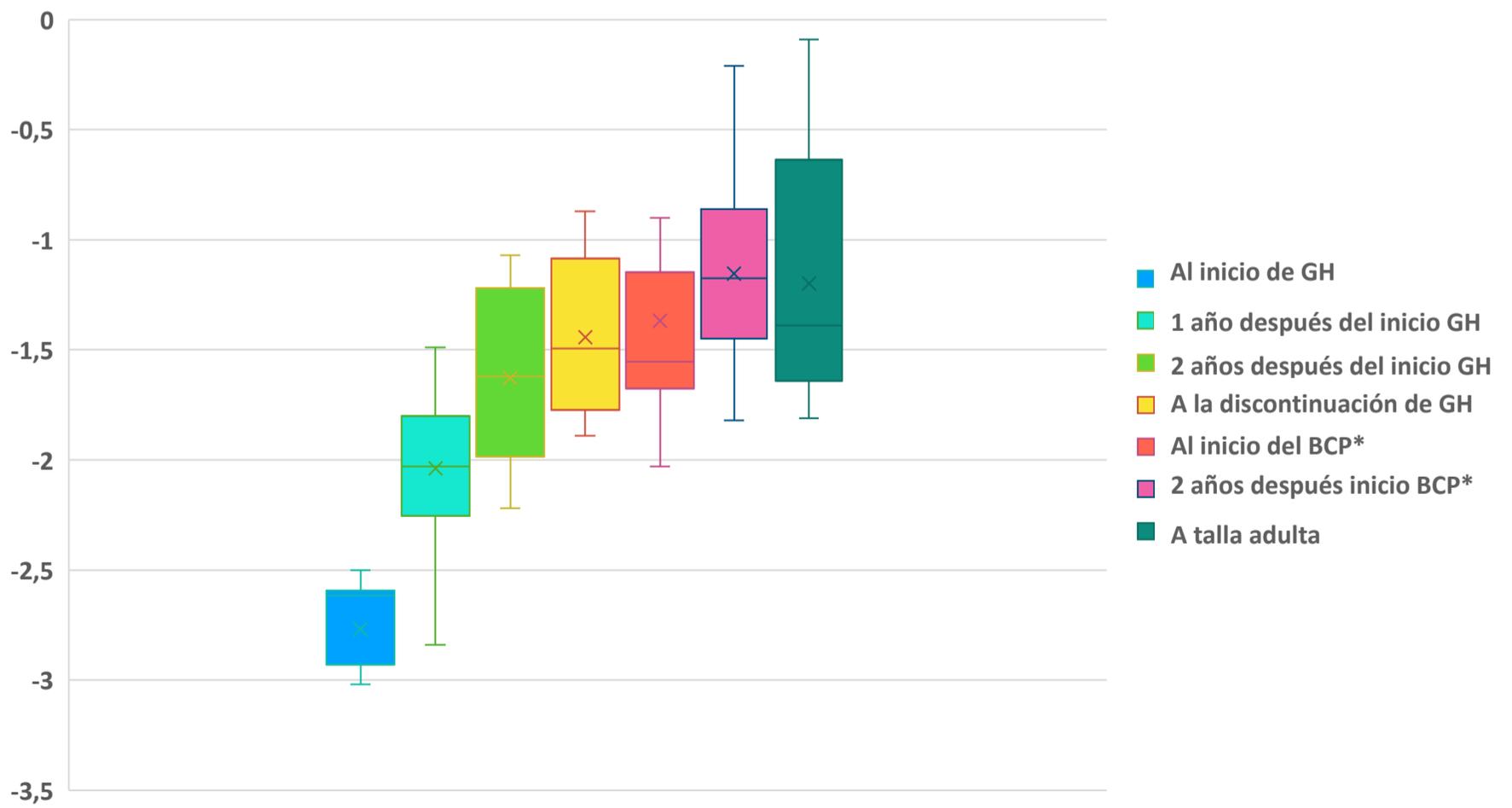
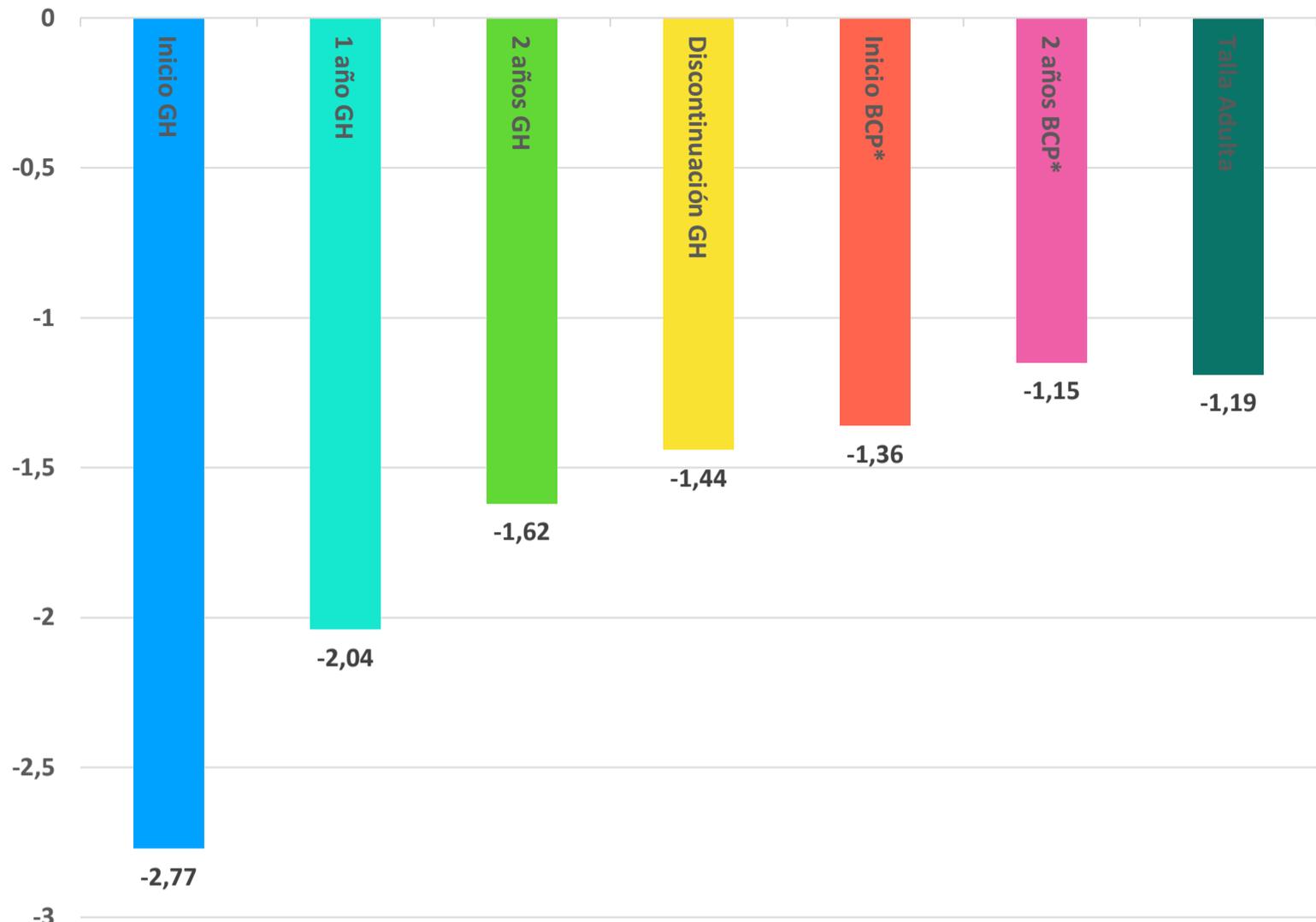
4.7.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 51** y en las **Figuras 39-40** se muestra la evolución de la talla de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=10). Estos pacientes inician el tratamiento con GH con una talla en -2.77 ± 0.31 DE. Tras el inicio, se observa una mejora progresiva de la talla hasta alcanzar -1.44 ± 0.38 DE en el momento de la discontinuación del tratamiento con GH. Tras ésta, la evolución ascendente de talla también continúa, sin tratamiento, hasta la consecución de la TA, finalizando el crecimiento en -1.19 ± 0.58 DE.

	Talla (DE) n=10
Al inicio del tratamiento con GH	-2.77 ± 0.31
Tras 1 año de tratamiento con GH	-2.04 ± 0.40
Tras 2 años de tratamiento con GH	-1.62 ± 0.41
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.44 ± 0.38
Al inicio del BCP*	-1.36 ± 0.61
Tras 2 años del inicio del BCP*	-1.15 ± 0.44
A talla adulta	-1.19 ± 0.58
Talla media parental	-0.93 ± 0.57

Tabla 51. Evolución de la talla de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

Evolución de Talla (DE)



Figuras 39-40. Evolución de la talla de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP* = brote de crecimiento puberal.

4.7.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

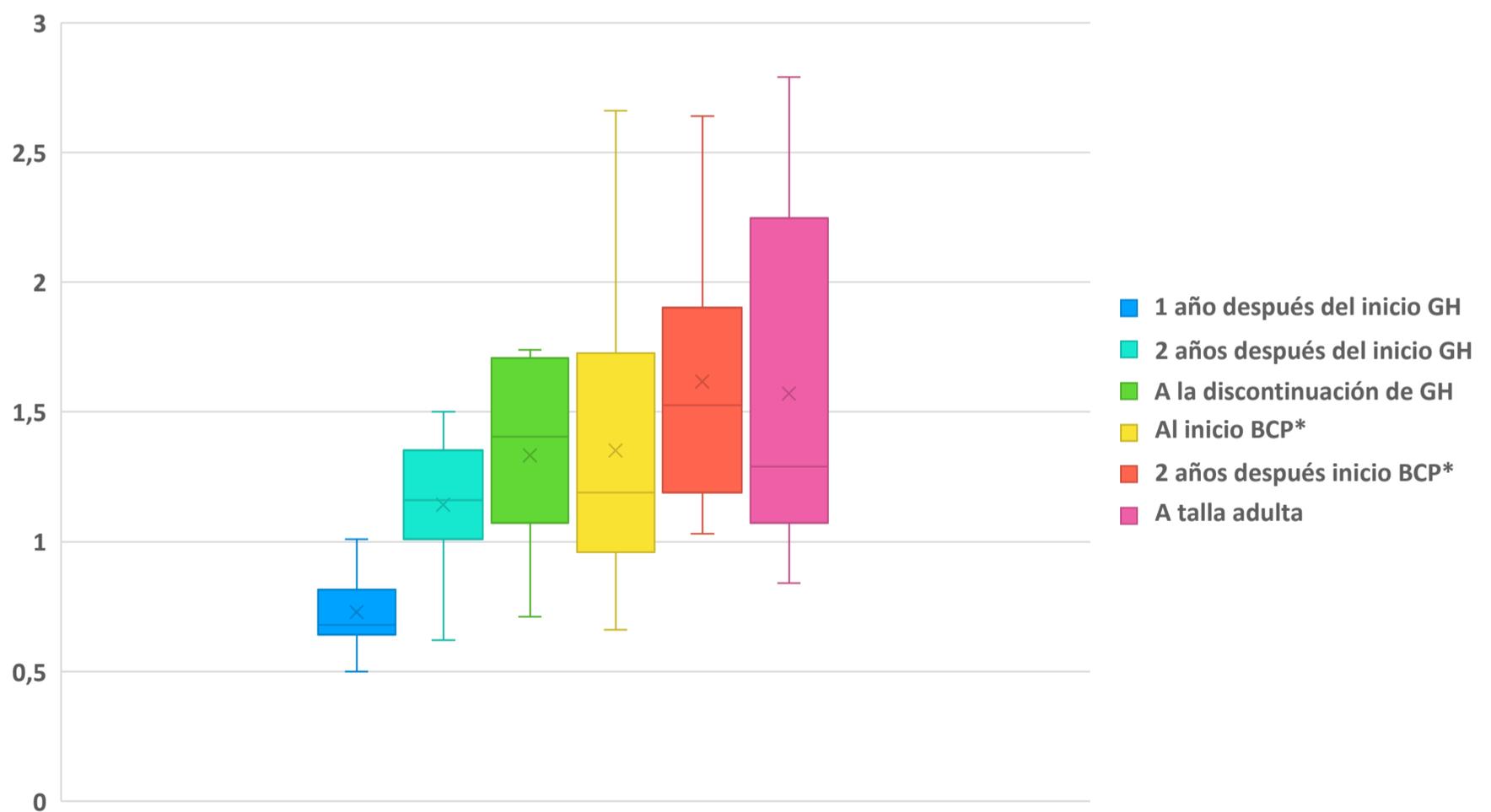
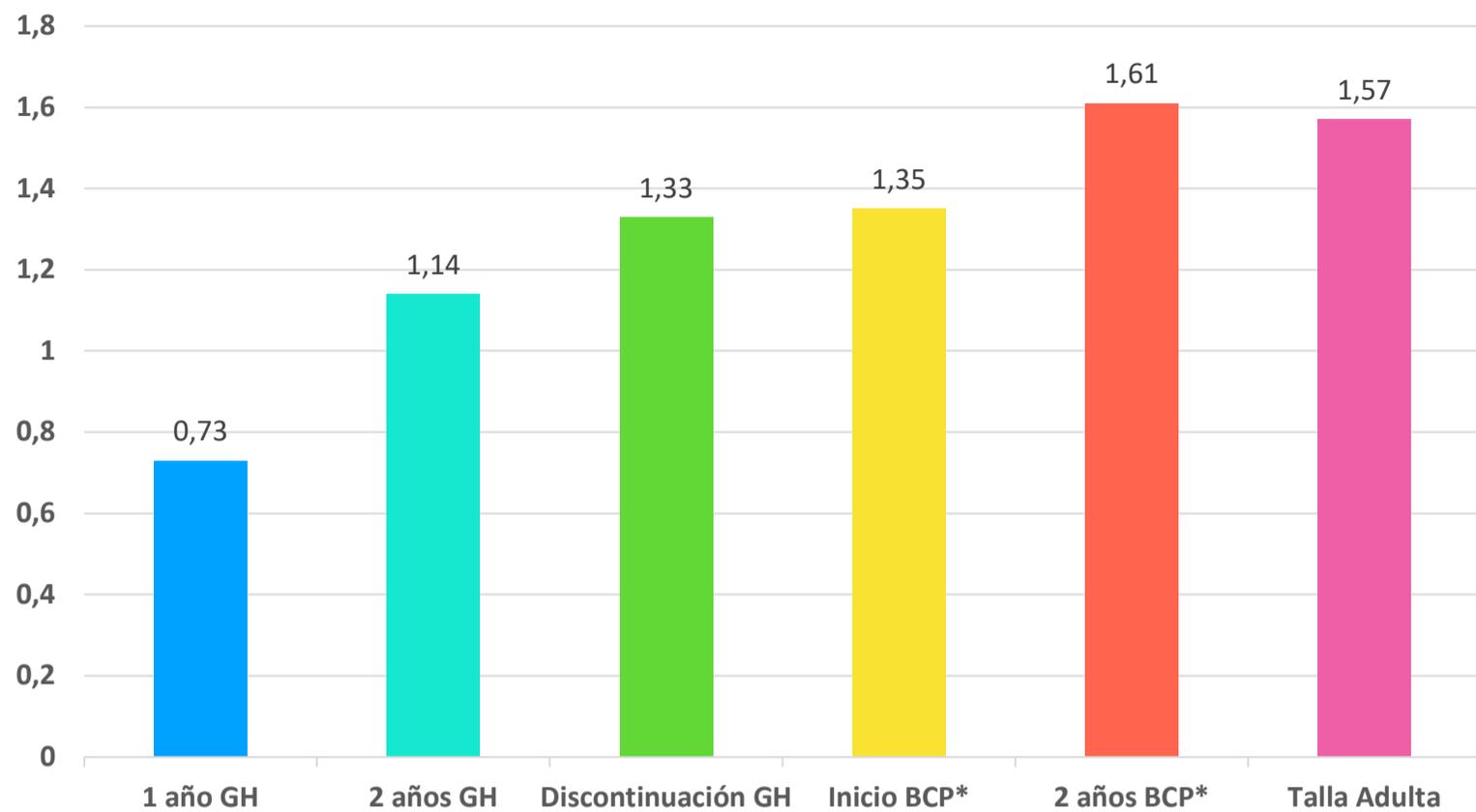
En la **Tabla 52** y en las **Figuras 41-42** se muestra la evolución del incremento de talla de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=10). Se observa un incremento progresivo de la talla de 1.33 ± 0.36 DE hasta el momento de la discontinuación del tratamiento con GH. Tras ésta, el incremento positivo de la talla continúa, sin tratamiento, hasta llegar a 1.57 ± 0.67 DE a la consecución de la TA. Durante el periodo de crecimiento prepuberal el incremento de talla es de 1.35 ± 0.61 DE, mientras que durante el periodo de crecimiento puberal y hasta la adquisición de la TA el incremento de talla es de 0.22 ± 0.36 DE.

En relación con la clasificación en función del incremento de talla a la adquisición de la TA de esta población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, un 20% (n=2) de los pacientes presenta un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, un 40% (n=4) presenta un incremento de entre 1 y 2 DE, y un 40% (n=4) de los pacientes presenta un incremento de talla a TA superior a 2 DE.

	Incremento de talla (DE)	
	n=10	
Tras 1 año de tratamiento con GH	0.73 ± 0.16	Crecimiento Prepuberal 1.35 ± 0.61
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.14 ± 0.28	
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.33 ± 0.36	
Al inicio del BCP*	1.35 ± 0.61	Crecimiento Puberal 0.22 ± 0.36
Tras 2 años del inicio del BCP*	1.61 ± 0.53	
A talla adulta	1.57 ± 0.67	

Tabla 52. Evolución del incremento de la talla de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

Incremento de Talla (DE)



Figuras 41-42. Evolución del incremento de la talla de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.7.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL DE LA POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 53** y en la **Figura 43** se muestra la evolución de la talla con respecto a la TMP de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=10).

Se observa una reducción progresiva de la diferencia de talla con respecto a la TMP, siendo ésta a la consecución de la TA de 0.26 ± 0.78 DE.

	TMP - Talla (DE) n=10
Al inicio del tratamiento con GH	1.83 ± 0.60
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.50 ± 0.69
Al inicio del BCP*	0.43 ± 0.79
A talla adulta	0.26 ± 0.78

Tabla 53. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

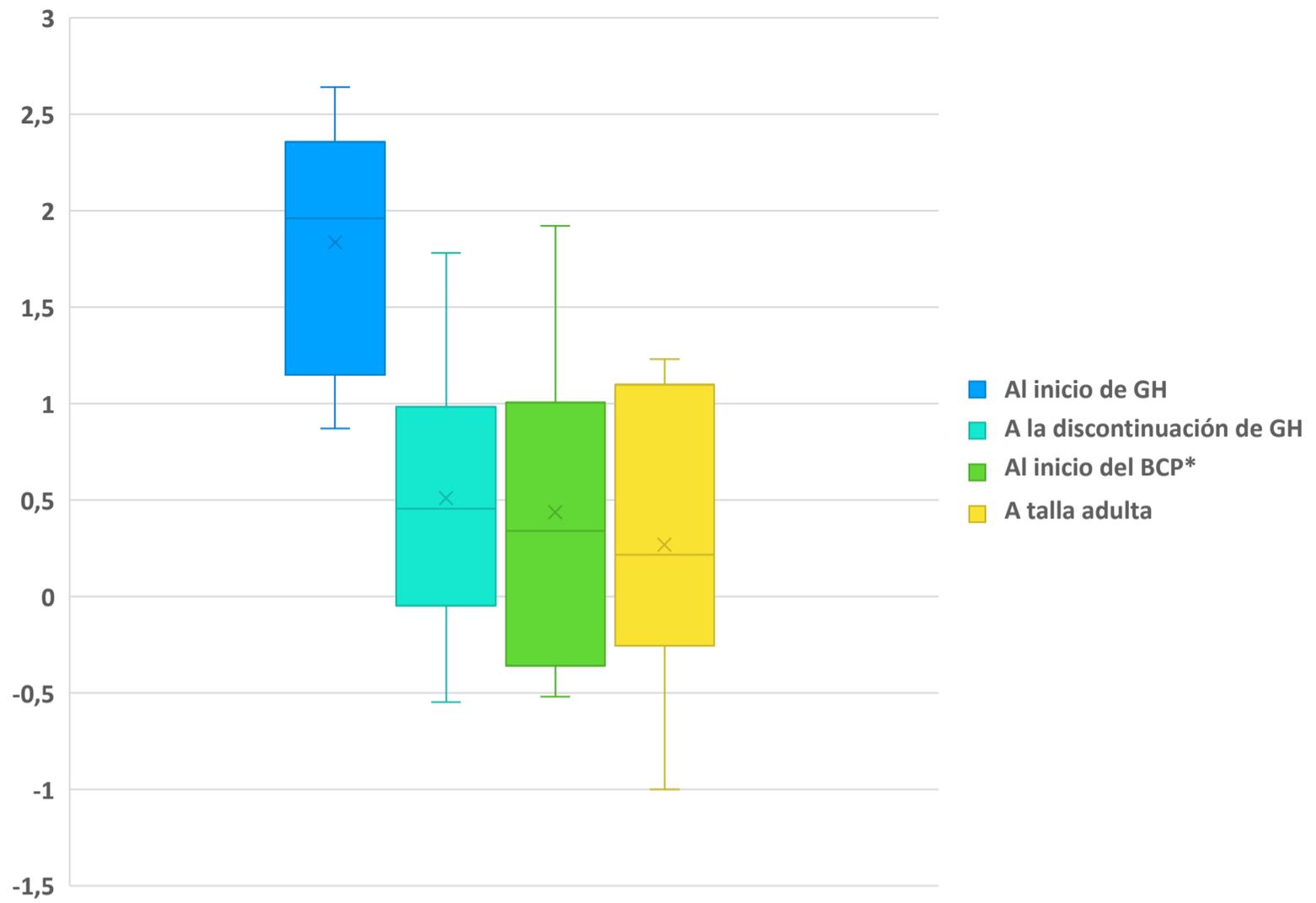


Figura 43. Evolución de la talla con respecto a la TGP de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.7.5. VALORES DE IGF-1 DE LA POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

En la **Tabla 54** se muestran los valores de IGF-1 de la población que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia (n=10).

Se observa un incremento de estos valores tras el inicio del tratamiento con GH, llegándose a cifras máximas al inicio del BCP. A la consecución de la TA, los niveles de IGF-1 son próximos a la mediana de referencia.

	IGF-1 (% respecto a la mediana de los valores de referencia)
Al inicio del tratamiento con GH	61.38
Tras 2 años de tratamiento con GH	156.22
A la discontinuación del tratamiento con GH	117.61
Al inicio del BCP*	125.03
Tras 2 años del inicio del BCP*	110.14
A talla adulta	91.81

Tabla 54. Evolución de los valores de IGF-1 de la población sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en porcentaje respecto a la mediana de referencia. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.8. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON PÉRDIDA DE TALLA TRAS LA DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO CON GH. POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

4.8.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH (n=108)

Tal y como se describe en el apartado 4.2, tras la discontinuación del tratamiento con GH, un total de 108 pacientes (el 91.5% de la población total) presentaron una disminución de la velocidad de crecimiento y consecuentemente una pérdida de talla superior a 0.3 DE. Tras ésta, se reinició el tratamiento con GH. En relación con la distribución en función del sexo de esta población, el 71% de ellos son varones (n=77) y el 29% (n=31) mujeres. Con respecto a la antropometría al nacimiento, el 68% (n=74) tuvieron un peso y/o longitud adecuados a su edad gestacional, mientras que el 32% de los pacientes (n=34) fueron clasificados al nacimiento como PEG.

Con respecto a los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH, 54 pacientes (50%) presentaron una respuesta deficitaria, 37 pacientes (34%) una respuesta disociada y 17 pacientes (16%) una respuesta adecuada a estas pruebas.

En relación con el periodo de crecimiento puberal, la edad media al inicio del BCP en esta población es de 11.5 ± 1.3 años, y la distribución de la clasificación en función de los grupos de maduración puberal es la siguiente: 4 pacientes (4%) fueron maduradores muy tempranos, 27 (25%) fueron maduradores tempranos, 44 (41%) maduradores intermedios, 23 (21%) maduradores tardíos y finalmente 10 pacientes (9%) fueron maduradores muy tardíos.

La edad media al inicio del tratamiento con GH es de 5.45 ± 1.7 años. La dosis media de GH recibida es de 28.9 ± 2.7 mcg/kg/día. La edad en la que se efectúa la discontinuación de tratamiento con GH es 8.43 ± 1.64 años. El tiempo de tratamiento con GH hasta la discontinuación es, por lo tanto, de 2.96 ± 0.8 años en esta población.

Como se describe en el apartado 4.2, la pérdida media de talla observada en esta población durante la discontinuación del tratamiento fue de 0.36 ± 0.3 DE. El tiempo medio de discontinuación fue de 1.25 ± 0.5 años. La distribución de esta discontinuación en tiempo, sin embargo, no fue homogénea en su duración: el 14% de los pacientes (n=15) con pérdida de talla precisó reiniciar el tratamiento antes de transcurridos 12 meses; el 72% (n=78) lo reinició entre transcurridos entre 13 y 24 meses; y el 14% (n=15) reinició el tratamiento con tras más de 24 meses sin tratamiento. Con todo ello, la edad media al reinicio del tratamiento con GH en estos pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación y que precisaron reiniciar el tratamiento con GH es de 9.69 ± 1.6 años.

Tras el reinicio del tratamiento con GH, se observa el inicio del BCP en esta población tras transcurrir un periodo medio de 1.94 ± 1.4 años. La edad media a la finalización del tratamiento GH es de 14.9 ± 1.3 años, estableciendo en consecuencia un tiempo total medio de tratamiento con GH, excluyendo el periodo de discontinuación del tratamiento, de 8.23 ± 1.5 años. Finalmente, los pacientes de este grupo alcanzan la TA a una edad media de 16.8 ± 1.0 años.

4.8.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 55** y en las **Figuras 44-45** se muestra la evolución de la talla de la población con necesidad de reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=108).

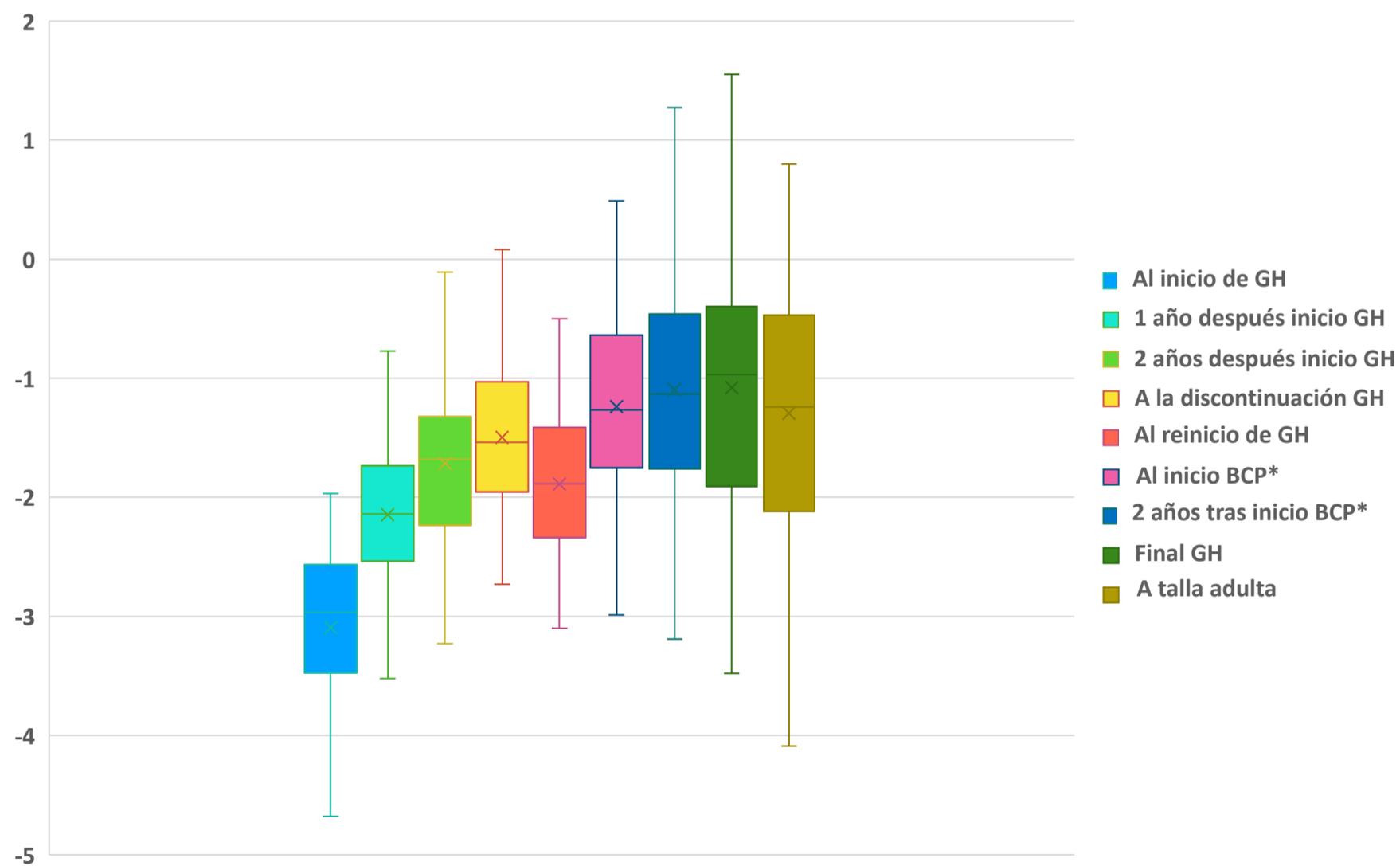
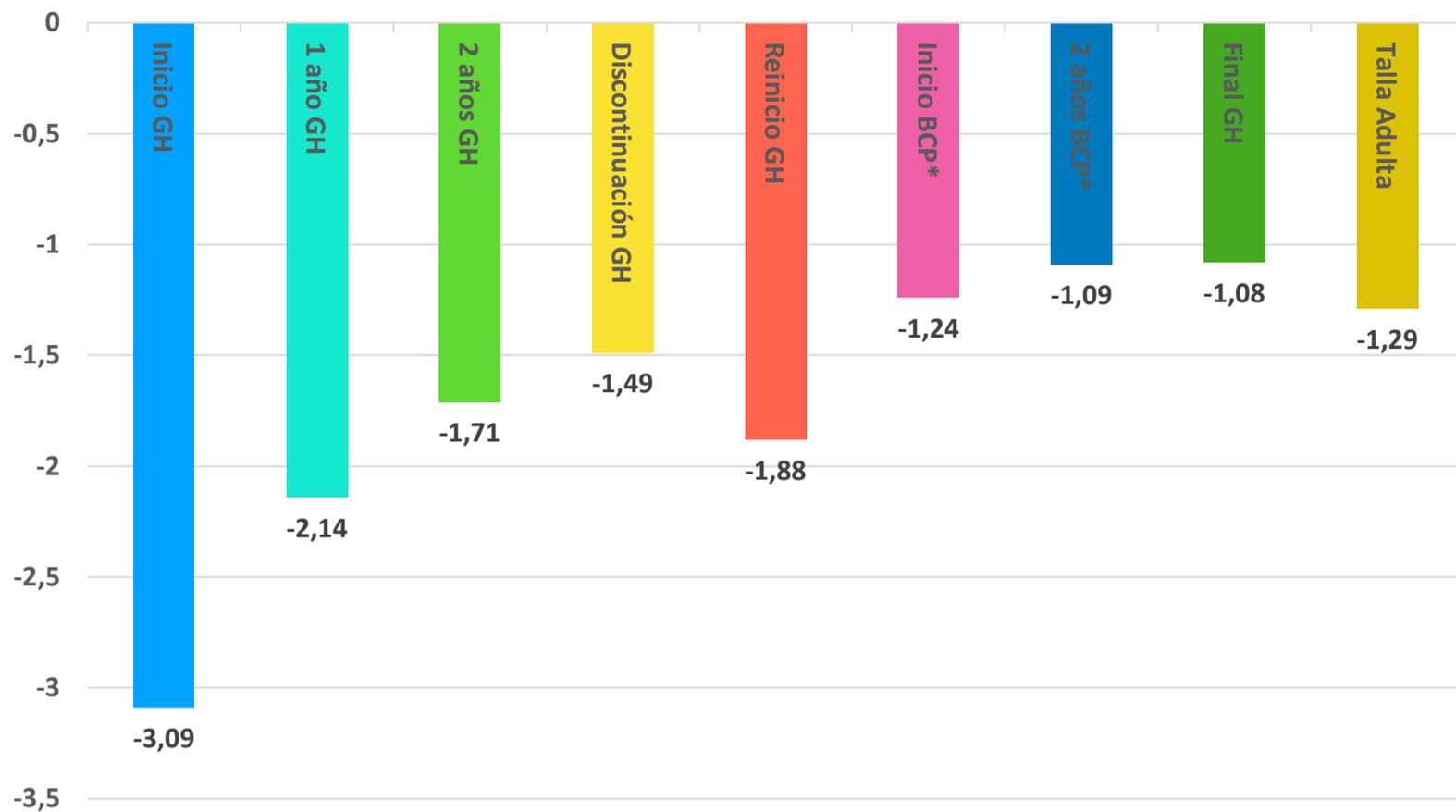
Se inicia el tratamiento con GH con una talla situada en -3.09 ± 0.73 DE. Se observa una mejoría progresiva de ésta hasta situarse en -1.49 ± 0.72 DE al momento de efectuar la discontinuación del tratamiento con GH. Se reinicia el tratamiento con una talla en -1.88 ± 0.69 DE, y la mejoría de talla prosigue hasta -1.24 ± 0.84 DE al inicio del BCP.

Durante el periodo de crecimiento puberal de esta población se objetiva una mejoría de la talla hasta la finalización del tratamiento con GH en -1.08 ± 0.98 DE. La TA de la población es de -1.29 ± 0.97 DE, similar a la observada al inicio del BCP.

	Talla (DE) n=108
6-12 meses antes del inicio del tratamiento con GH	-2.88 ± 0.78
Al inicio de tratamiento con GH	-3.09 ± 0.73
Tras 1 año de tratamiento con GH	-2.14 ± 0.71
Tras 2 años de tratamiento con GH	-1.71 ± 0.73
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.49 ± 0.72
Al reinicio del tratamiento con GH	-1.88 ± 0.69
Al inicio del BCP*	-1.24 ± 0.84
Tras 2 años del inicio del BCP*	-1.09 ± 0.93
A la finalización de tratamiento con GH	-1.08 ± 0.98
A talla adulta	-1.29 ± 0.97
Talla media parental	-1.08 ± 0.80

Tabla 55. Evolución de la talla de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

Evolución de Talla (DE)



Figuras 44-45. Evolución de la talla de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.8.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 56** y en las **Figuras 46-47** se muestra la evolución del incremento de la talla de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=108).

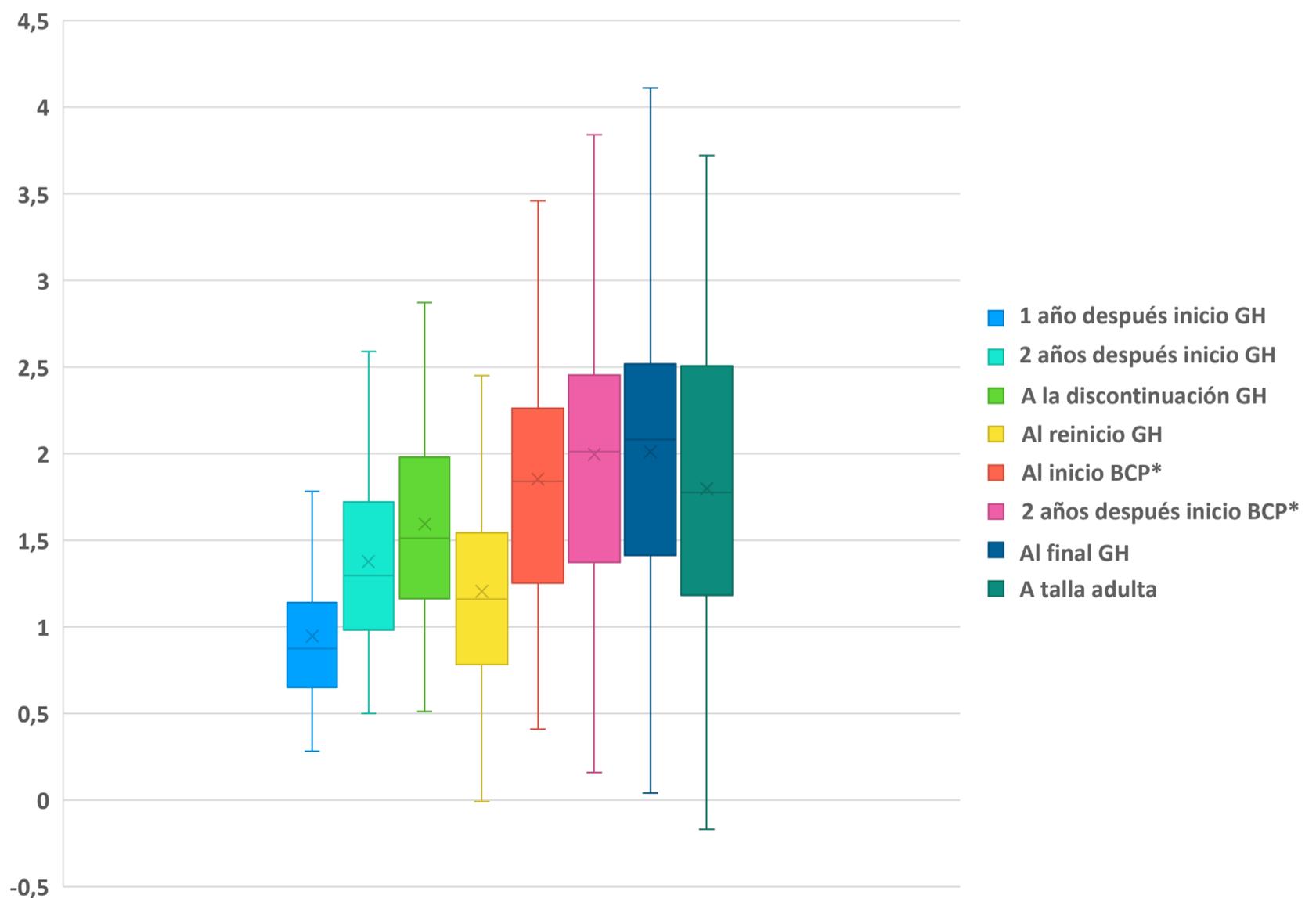
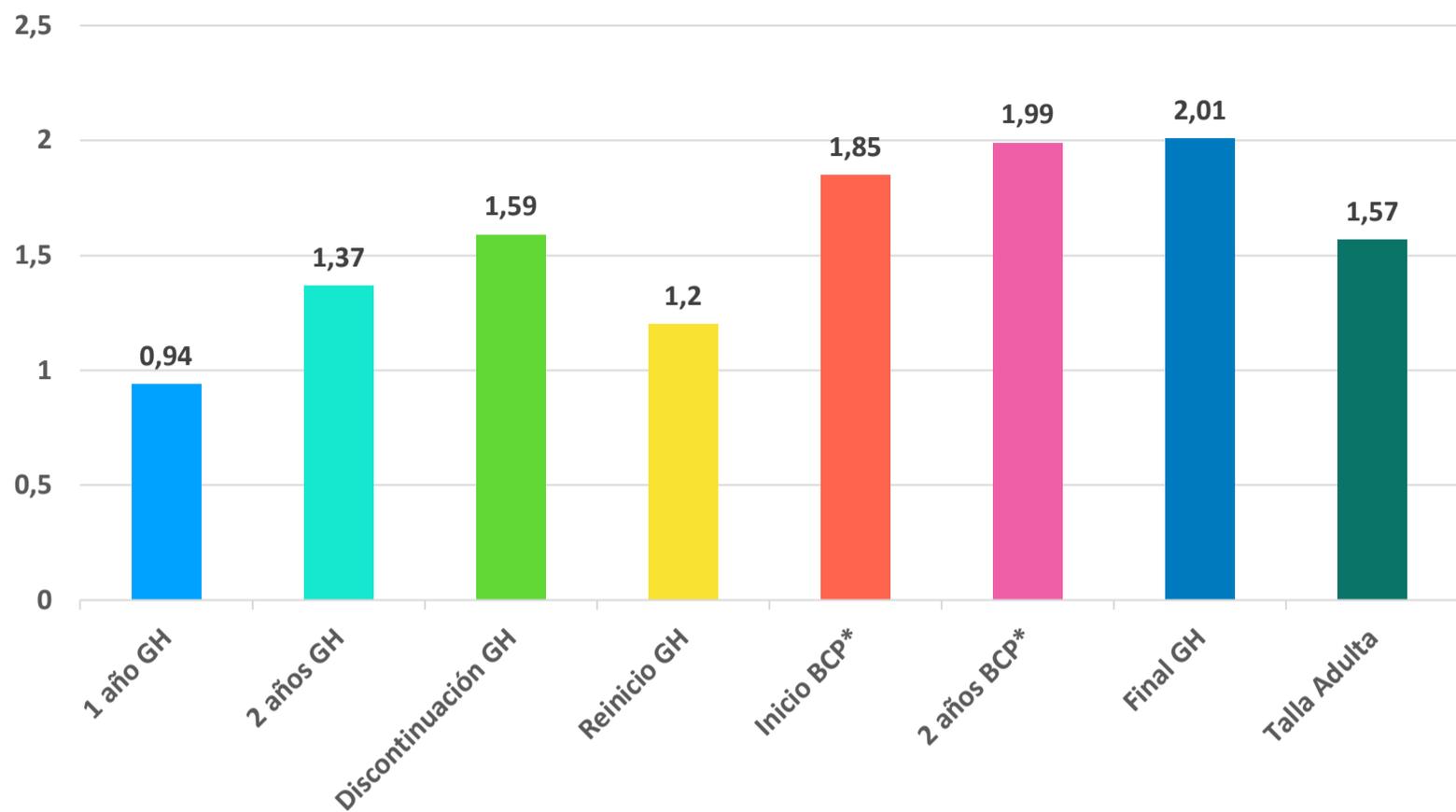
Se observa un incremento progresivo de talla tras el inicio del tratamiento con GH hasta una cifra de 1.59 ± 0.63 DE al momento de efectuar la discontinuación del tratamiento. Este incremento de talla se reduce durante la discontinuación, y recupera posteriormente con el reinicio del tratamiento con GH, hasta finalizar en un incremento de talla a la consecución de la TA de 1.79 ± 0.83 DE. Durante el periodo de crecimiento puberal y hasta la adquisición de la TA el incremento de talla es de -0.05 ± 0.56 DE.

En relación con la clasificación en función del incremento de la talla a la consecución de la TA de esta población que precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, el 18% de los pacientes (n=19) presenta un incremento de talla a TA inferior a 1 DE, el 43% (n=47) entre 1 y 2 DE a TA y un 39% de los pacientes (n=42) presenta un incremento a TA superior a 2 DE.

	Incremento de talla (DE)	
	n=108	
Tras 1 año de tratamiento con GH	0.94 ± 0.42	Crecimiento Prepuberal 1.85 ± 0.74
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.37 ± 0.54	
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.59 ± 0.63	
Al reinicio del tratamiento con GH	1.20 ± 0.61	
Al inicio del BCP*	1.85 ± 0.74	Crecimiento Puberal -0.05 ± 0.56
Tras 2 años del inicio del BCP*	1.99 ± 0.81	
A la finalización del tratamiento con GH	2.01 ± 0.85	
A talla adulta	1.79 ± 0.83	
Incremento respecto a TMP	2.01 ± 0.87	

Tabla 56. Evolución del incremento de la talla de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

Incremento de Talla (DE)



Figuras 46-47. Evolución del incremento de la talla de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.8.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL DE LA POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 57** y en la **Figura 48** se muestra la evolución de la talla con respecto a la TMP de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados (n=108).

Se observa una reducción progresiva de la diferencia de la talla con respecto a la TMP desde el inicio del tratamiento con GH, hasta obtenerse una diferencia de talla de 0.0 ± 0.87 DE en la finalización del tratamiento, y quedando finalmente a la consecución de la TA en una diferencia de talla con respecto a la TMP de 0.20 ± 0.88 DE.

	TMP - Talla (DE) n = 108
Al inicio del tratamiento con GH	2.00 ± 0.92
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.41 ± 0.78
Al reinicio del tratamiento con GH	0.80 ± 0.80
Al inicio del BCP*	0.15 ± 0.86
A la finalización del tratamiento con GH	0.00 ± 0.87
A talla adulta	0.20 ± 0.88

Tabla 57. Evolución de la relación con la TMP de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

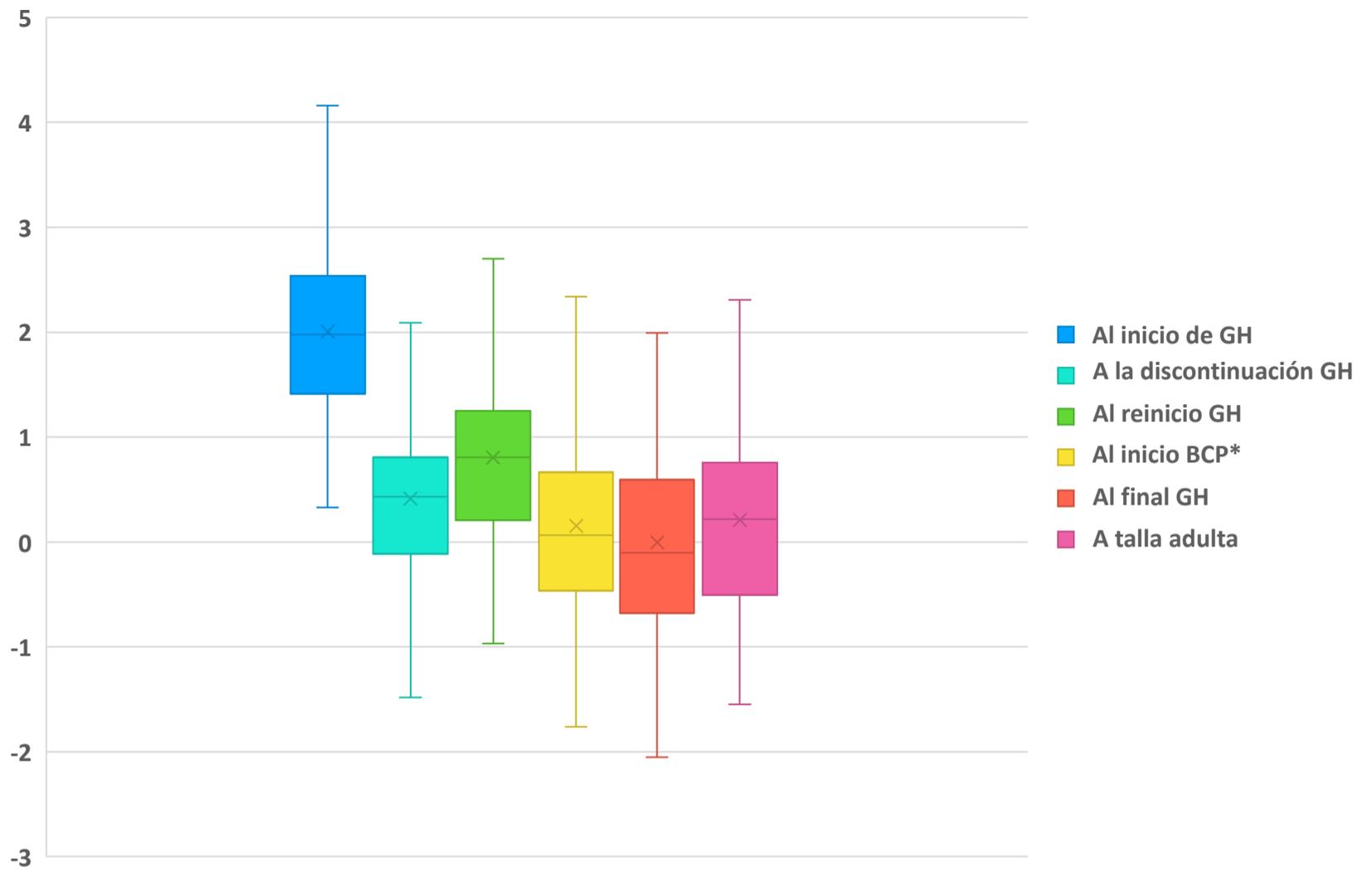


Figura 48. Evolución de la relación con la TMP de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en DE. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.8.5. VALORES DE IGF-1 DE LA POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 58** se muestran los valores de IGF-1 de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia (n=108).

Se observa un incremento de estos valores tras el inicio del tratamiento con GH, llegándose a cifras máximas a los 2 años del inicio del BCP. Durante la discontinuación del tratamiento con GH las cifras de IGF1 descienden hasta el 96.23%. A la consecución de la TA, los niveles de IGF-1 son próximos a la mediana de referencia.

	IGF-1 (% respecto a la mediana valores de referencia)
Al inicio del tratamiento con GH	86.10
Tras 2 años de tratamiento con GH	158.93
A la discontinuación del tratamiento con GH	164.40
Sin tratamiento con GH	96.23
Al reinicio del tratamiento con GH	164.51
Al inicio del BCP*	170.82
Tras 2 años del inicio del BCP*	185.50
A la finalización del tratamiento con GH	164.63
A talla adulta	118.13

Tabla 58. Evolución de los valores de IGF-1 de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación en los diferentes periodos evaluados, expresada en porcentaje respecto a la mediana de referencia. BCP*= brote de crecimiento puberal.

4.9. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH Y CON NECESIDAD DE REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

4.9.1. TIEMPO DE DISCONTINUACIÓN INFERIOR A 12 MESES

4.9.1.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 12 MESES (n=15)

En relación con la distribución en función del sexo de la población que, tras efectuar la discontinuación del tratamiento con GH, precisa reiniciar el tratamiento en un periodo de tiempo inferior a 12 meses y su comparación con el resto de los pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación, no se observan diferencias significativas entre el porcentaje de varones o mujeres: la proporción de varones entre los pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH de menos de 12 meses es del 73%, mientras que la del resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH es del 71% (p-valor 0.85).

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas, observándose porcentajes similares de pacientes clasificados como PEG al nacimiento: el 27% en los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante menos de 12 meses fueron clasificados como PEG, mientras que fue del 33% en el resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación (p-valor 0.35).

El análisis comparativo de los resultados de los estudios de secreción de GH muestra la siguiente distribución (ver **Tabla 59**), con porcentajes similares en ambos grupos.

	Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	Resto Discontinuación n=93	Total n=108	p-valor
Estímulo de secreción de GH:				
Deficitario	9 (60%)	46 (49%)	55 (51%)	0.44
Disociado	4 (27%)	32 (35%)	36 (33%)	0.55
Adecuado	2 (13%)	15 (16%)	17 (16%)	0.78

Tabla 59. Distribución de los resultados de los estudios de secreción de GH en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y necesidad de reinicio del tratamiento, grupo con tiempo de discontinuación inferior a 12 meses.

En referencia a la comparación de la edad media al inicio del tratamiento con GH, se observa que los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a los 12 meses inician el tratamiento con GH a los 5.91 ± 2.12 años, en comparación con una edad al inicio del tratamiento con GH de 5.39 ± 1.68 años en el resto de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (p-valor 0.36).

También se observan diferencias, aunque tampoco estadísticamente significativas, en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es mayor en aquellos pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH durante un tiempo inferior a 12 meses: 9.02 ± 1.83 años en contraste con una edad de 8.34 ± 1.60 años en el resto de la población estudiada (p-valor 0.17).

Sin embargo, la comparación de la edad en la que se efectúa el reinicio del tratamiento con GH es similar en ambos grupos de pacientes: los pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH durante un tiempo inferior a 12 meses reinician el tratamiento con GH a los 9.74 ± 1.80 años, y el resto de la población estudiada a los 9.69 ± 1.73 años (p-valor 0.91).

No se observan diferencias significativas en la comparación entre grupos de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal: los pacientes que reinician el tratamiento con GH tras un periodo de discontinuación inferior a los 12 meses inician el BCP a los 11.86 ± 1.40 años, mientras que el resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH inicia el BCP a los 11.50 ± 1.28 años (p-valor 0.36).

En relación con la comparación de la edad a la finalización de tratamiento con GH y la comparación de la edad a la adquisición de la TA, tampoco se han objetivado diferencias estadísticamente significativas: los pacientes que reinician el tratamiento con GH tras un periodo de discontinuación inferior a los 12 meses finalizan el tratamiento con GH a los 14.99 ± 1.36 años y adquieren la TA a los 17.13 ± 1.18 años, mientras que el resto de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH finaliza el tratamiento a los 14.96 ± 1.31 años y adquiere la TA a los 16.76 ± 1.05 años (p-valor 0.26).

El análisis de la pérdida de talla observada durante la discontinuación del tratamiento con GH en ambas poblaciones no objetiva diferencias significativas: los pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH durante un tiempo inferior a los 12 meses presentan una pérdida de talla de 0.38 ± 0.12 DE, y el resto de la población estudiada que precisa del reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación pierde también 0.38 ± 0.17 DE de talla.

Finalmente, tal y como se muestra en la **Tabla 60**, la comparación de la clasificación de los pacientes en función del incremento de la talla a TA no evidencia diferencias significativas entre aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses y el resto de pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación y necesidad posterior de reinicio de tratamiento.

	Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	Resto Discontinuación n=93	Total n=108	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	3 (20%)	15 (16%)	18 (17%)	0.70
1-2 DE	5 (33%)	44 (47%)	49 (45%)	0.31
>2 DE	7 (47%)	34 (37%)	41 (38%)	0.45

Tabla 60. Distribución de la clasificación en función del incremento de talla a TA de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad de reinicio del tratamiento, grupo con tiempo de discontinuación inferior a 12 meses.

4.9.1.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 12 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 61** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la TMP y la evolución de la talla.

	Talla (DE) Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	Talla (DE) Resto Discontinuación n=93	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.08 ± 0.63	-3.09 ± 0.75	0.95
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.37 ± 0.78	-1.51 ± 0.71	0.48
Al inicio del BCP*	-1.75 ± 0.82	-1.90 ± 0.67	0.53
A talla adulta	-1.12 ± 1.33	-1.32 ± 0.90	0.58
Talla media parental	-0.81 ± 1.01	-1.12 ± 0.76	0.25

Tabla 61. Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.

4.9.1.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 12 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 62** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento con GH.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la evolución del incremento de la talla.

	Incremento de Talla (DE) Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	Incremento de Talla (DE) Resto Discontinuación n=93	p - valor
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.71 ± 0.40	1.57 ± 0.66	0.25
Al reinicio del tratamiento con GH	1.32 ± 0.44	1.18 ± 0.63	0.28
A talla adulta	1.95 ± 0.90	1.77 ± 0.82	0.45

Tabla 62. Comparación de la evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

4.9.1.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 12 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 63** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo inferior a 12 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la diferencia de la talla con respecto a la TMP.

	TMP - Talla (DE) Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	TMP - Talla (DE) Resto Discontinuación n=93	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	2.26 ± 0.92	1.96± 0.92	0.24
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.55 ± 0.77	0.39 ± 0.78	0.45
Al reinicio del tratamiento con GH	0.94± 0.73	0.77 ± 0.71	0.42
A talla adulta	0.30 ± 0.90	0.19 ± 0.88	0.65

Tabla 63. Comparación de la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

4.9.1.5. VALORES DE IGF-1 DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 12 MESES

En la **Tabla 64** se muestra la evolución de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

No se observan diferencias significativas en los valores de IGF-1 al comparar la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en relación con el resto de pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad de posterior del reinicio de éste.

	IGF-1 (%) Tiempo Discontinuación <12 meses n=15	IGF-1 (%) Resto Discontinuación n=93	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	88.78	85.68	0.79
A la discontinuación del tratamiento con GH	164.26	164.42	--
Sin tratamiento con GH	89.14	97.49	0.41
Al reinicio del tratamiento con GH	146.65	167.41	0.12
A talla adulta	108.35	119.76	0.44

Tabla 64. Comparación de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo inferior a 12 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia.

4.9.2. TIEMPO DE DISCONTINUACIÓN SUPERIOR A 24 MESES

4.9.2.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO SUPERIOR A 24 MESES

En relación con la distribución en función del sexo de la población que, tras efectuar la discontinuación del tratamiento con GH, precisa reiniciar el tratamiento tras periodo de tiempo superior a los 24 meses y su comparación con el resto de los pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, no se observan diferencias significativas entre el porcentaje de varones o de mujeres: la proporción de varones entre los pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH de más de 24 meses es del 67%, mientras que la del resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH es del 72% (p-valor 0.66).

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas, observándose porcentajes similares de pacientes clasificados como PEG al nacimiento: el 20% en los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante más de 24 meses fueron clasificados como PEG, mientras que este porcentaje de pacientes fue del 33% en el resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación (p-valor 0.30).

La comparación de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH muestra la siguiente distribución de porcentajes, que son similares en ambas poblaciones.

	Tiempo Discontinuación >24 meses n=15	Resto Discontinuación n=93	TOTAL n=108	p-valor
Estímulo de secreción de GH:				
Deficitario	6 (40%)	49 (53%)	55 (51%)	0.36
Disociado	7 (47%)	29 (31%)	36 (33%)	0.25
Adecuado	2 (13%)	15 (16%)	17 (16%)	0.72

Tabla 65. Distribución de los resultados de los estudios de secreción de GH en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y necesidad de reinicio del tratamiento, grupo con tiempo de discontinuación superior a 24 meses.

En referencia a la comparación de la edad media al inicio del tratamiento con GH, se observa que los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses inician el tratamiento con GH a los 5.25 ± 1.56 años, en comparación con una edad al inicio del tratamiento con GH de 5.50 ± 1.78 años en el resto de la población estudiada que precisa reiniciar el tratamiento con GH (p-valor 0.36).

No se observan tampoco diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, que es de 8.24 ± 1.74 años en aquellos pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH durante un tiempo superior a los 24 meses y de 8.47 ± 1.63 años en el resto de la población estudiada que precisa reiniciar el tratamiento con GH (p-valor 0.44).

Sin embargo, sí existen diferencias significativas en la comparación de la edad al reinicio de tratamiento con GH, que es mayor en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH durante más de 24 meses: 10.48 ± 1.68 años en estos pacientes en comparación con una edad al reinicio del tratamiento con GH de 9.57 ± 1.62 años en el resto de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH (p-valor 0.04).

No se observan diferencias significativas en relación con la comparación entre grupos de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal: los pacientes que reinician el tratamiento con GH tras un periodo de discontinuación del tratamiento superior a los 24 meses inician el BCP a los 11.26 ± 1.48 años, mientras que el resto de la población estudiada con necesidad de reinicio del tratamiento con GH inicia el BCP a una edad de 11.60 ± 1.26 años (p-valor 0.33). En relación con la comparación de la edad a la finalización del tratamiento con GH, no se observan diferencias entre los grupos: los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH durante más de 24 meses finalizan el tratamiento con GH a los 14.91 ± 1.70 años versus una edad de finalización del tratamiento de 14.97 ± 1.24 años en el resto de la población (p-valor 0.88). Tampoco se han observado diferencias en relación con la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.66 ± 1.23 años en los pacientes sujetos a una discontinuación del tratamiento con GH durante más de 24 meses y de 16.83 ± 1.05 años en el resto de la población con necesidad de reinicio del tratamiento con GH (p-valor 0.57).

El análisis comparativo de la pérdida de talla observada durante la discontinuación del tratamiento con GH no muestra diferencias significativas entre los pacientes sujetos a discontinuación durante más de 24 meses, que pierden 0.42 ± 0.23 DE de talla, y el resto de la población con necesidad de reinicio del tratamiento tras la discontinuación, que pierde 0.38 ± 0.15 DE de talla (p-valor 0.51).

Finalmente, tal y como se muestra en la **Tabla 66**, la comparación de la clasificación de los pacientes en función del incremento de la talla a la adquisición de la TA no evidencia diferencias significativas entre aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a los 24 meses y el resto de los pacientes que precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación por presentar pérdida de talla.

	Tiempo Discontinuación >24 meses n=15	Resto Discontinuación n=93	Total n=108	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	3 (20%)	15 (16%)	18 (17%)	0.70
1-2 DE	7 (47%)	42 (45%)	49 (45%)	0.89
>2 DE	5 (33%)	36 (39%)	41 (38%)	0.63

Tabla 66. Distribución de la clasificación en función del incremento de talla a TA de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad de reinicio del tratamiento, grupo con tiempo de discontinuación superior a 24 meses.

4.9.2.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO SUPERIOR A 24 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 67** se muestra la evolución de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la TMP y la evolución de la talla.

	Talla (DE) Tiempo Discontinuación > 24 meses n=15	Talla (DE) Resto Discontinuación n=93	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-2.96 ± 0.56	-3.11 ± 0.75	0.36
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.64 ± 0.60	-1.47 ± 0.73	0.32
Al inicio del BCP*	-2.06 ± 0.45	-1.85 ± 0.72	0.12
A talla adulta	-1.24 ± 0.91	-1.30 ± 0.98	0.51
Talla media parental	-0.85 ± 0.88	-1.12 ± 0.78	0.26

Tabla 67. Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.

4.9.2.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO SUPERIOR A 24 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 68** se muestra la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento con GH.

Se observan diferencias estadísticamente significativas, con una menor ganancia de talla en aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses en el momento de la discontinuación del tratamiento con GH y también al reinicio del tratamiento con GH. Sin embargo, no se observan las diferencias mencionadas en el incremento de talla a la adquisición de la TA.

	Incremento de Talla (DE) Tiempo Discontinuación >24 meses n=15	Incremento de Talla (DE) Resto Discontinuación n=93	p - valor
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.32 ± 0.45	1.63 ± 0.66	<0.05*
Al reinicio del tratamiento con GH	0.89 ± 0.38	1.25 ± 0.62	<0.01*
A talla adulta	1.72± 0.81	1.81 ± 0.83	0.69

Tabla 68. Evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. *p-valor <0.05.

4.9.2.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO SUPERIOR A 24 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 69** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses, en comparación con el resto de los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento. Se observa, de manera estadísticamente significativa, una mayor diferencia de talla con respecto a la TMP en aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo de tiempo superior a 24 meses en el periodo en el que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH y también al reinicio del tratamiento con GH. Sin embargo, no se observan las diferencias mencionadas en la diferencia de talla con respecto a la TMP a la adquisición de la TA.

	TMP - Talla (DE)	TMP - Talla (DE)	p - valor
	Tiempo Discontinuación > 24 meses n=15	Resto Discontinuación n=93	
Al inicio del tratamiento con GH	2.11 ± 1.02	1.98 ± 0.91	0.64
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.79 ± 0.85	0.35 ± 0.76	0.04*
Al reinicio de GH	1.21 ± 0.88	0.73 ± 0.77	0.04*
A talla adulta	0.39 ± 0.99	0.18 ± 0.86	0.43

Tabla 69. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. *p-valor <0.05.

4.9.2.5. VALORES DE IGF-1 DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH DURANTE UN PERIODO DE TIEMPO SUPERIOR A 24 MESES. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 70** se muestra la evolución de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH. No se observan diferencias significativas en los valores de IGF-1 al comparar la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en relación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y con necesidad posterior de reinicio del tratamiento.

	IGF-1 (%) Tiempo Discontinuación >24 meses n=15	IGF-1 (%) Resto Discontinuación n=93	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	75.33	87.54	0.25
A la discontinuación del tratamiento con GH	153.23	166.06	0.31
Sin tratamiento con GH	88.92	97.53	0.34
Reinicio de GH	153.52	166.41	0.25
A talla adulta	111.57	119.22	0.48

Tabla 70. Comparación de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH durante un periodo superior a 24 meses en comparación con el resto de pacientes sujetos a discontinuación y con necesidad de reinicio del tratamiento con GH, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia.

4.10. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LA PÉRDIDA DE TALLA Y DE LA NECESIDAD DE REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

4.10.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN RELACIÓN CON LA NECESIDAD DE REINICIO DEL TRATAMIENTO

En relación con la distribución por sexo de la población que precisa reiniciar el tratamiento con GH tras efectuar la discontinuación del tratamiento y su comparación con la población sin necesidad de reinicio del tratamiento, no se observan diferencias significativas entre el porcentaje de varones o mujeres: la proporción de varones entre los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH y con pérdida de talla es del 60%, mientras que este porcentaje de varones es del 71% en aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH que no presentan pérdida de talla (p-valor 0.45)

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas, aunque se observa un menor porcentaje de pacientes clasificados como PEG en la población de pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH y que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación: el 10% de los pacientes sin pérdida de talla fue clasificado al nacimiento como PEG, en contraste con un 31% de pacientes PEG en la población con pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH (p-valor 0.15).

La comparación de la distribución por grupos de maduración puberal es la mostrada en la **Tabla 71**. Se observa, de manera estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de pacientes clasificados como maduradores intermedios en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y que no precisa reiniciar el tratamiento tras su discontinuación.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
No reinicio GH n=10	1 (10%)	1 (10%)	6 (60%)	2 (20%)	0 (0%)
Reinicio GH n=108	4 (4%)	28 (26%)	40 (37%)	26 (24%)	10 (9%)
Total n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
p-valor	0.28	0.26	0.02*	0.77	--

Tabla 71. Distribución de los grupos de maduración puberal en función de la necesidad de reinicio de tratamiento con GH en la población sujeta a discontinuación del tratamiento. *p-valor<0.05.

Sin embargo, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la comparación de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.20 ± 0.78 años en los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH y de 11.55 ± 1.29 años en los pacientes que sí precisan reiniciar el tratamiento tras su discontinuación (p-valor 0.19). Además, tampoco se han observado diferencias en la comparación de la edad de adquisición de la TA, que es de 16.70 ± 0.48 años en los pacientes sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH y de 16.81 ± 1.07 años en los pacientes que sí precisan reiniciar el tratamiento (p-valor 0.58).

La comparación de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH muestra la distribución que se muestra en la **Tabla 72**, con porcentajes de resultados similares en ambas poblaciones.

	No reinicio GH n=10	Reinicio GH n=108	Total n=118	p-valor
Estímulo de secreción de GH:				
Deficitario	3 (30%)	54 (50%)	57 (48%)	0.22
Disociado	4 (40%)	37 (34%)	41 (35%)	0.71
Adecuado	3 (30%)	17 (26%)	20 (17%)	0.25

Tabla 72. Distribución de los resultados de los estímulos de secreción de GH en función de la necesidad de reinicio del tratamiento con GH en la población sujeta a discontinuación del tratamiento.

No se observan tampoco diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos de la edad al inicio del tratamiento con GH: los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación inician el tratamiento con GH a los 6.08 ± 2.63 años, mientras que el resto de los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento y que precisan reiniciar el tratamiento inician GH a los 5.46 ± 1.75 años (p-valor 0.46). En relación con la comparación de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, tampoco se observan diferencias: los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH discontinúan el tratamiento a los 8.63 ± 1.80 años y el resto de los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento y que precisan reiniciar el tratamiento discontinúan el tratamiento con GH a los 8.43 ± 1.64 años (p-valor 0.73).

Finalmente, tal y como se muestra en la **Tabla 73**, la comparación de la clasificación de los pacientes en función del incremento de la talla a la adquisición de la TA no muestra diferencias significativas entre aquellos pacientes con o sin pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH.

	No reinicio GH n=10	Reinicio GH n=108	Total n=118	p-valor
Incremento de talla a TA				
<1 DE	2 (20%)	19 (18%)	21 (17%)	0.84
1-2 DE	5 (50%)	47 (43%)	52 (45%)	0.69
>2 DE	3 (30%)	42 (39%)	45 (38%)	0.57

Tabla 73. Distribución de la clasificación en función del incremento de talla a TA de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y en función de la necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

4.10.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN RELACIÓN CON LA NECESIDAD DE REINICIO DEL TRATAMIENTO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 74** y **Figura 49** se muestra la evolución de talla, en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, en comparación con los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con pérdida de talla y necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

Los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH presentan, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.05), mayor talla al inicio del tratamiento con GH y al inicio del BCP, aunque no a la adquisición de la TA. La comparación de la TMP es similar entre ambas poblaciones.

	Talla (DE) No Reinicio GH n=10	Talla (DE) Reinicio GH n=108	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-2.77 ± 0.31	-3.09 ± 0.73	<0.05*
A la discontinuación del tratamiento con GH	-1.44 ± 0.38	-1.49 ± 0.72	0.71
Al inicio del BCP*	-1.36 ± 0.61	-1.88 ± 0.69	0.01*
A talla adulta	-1.19 ± 0.58	-1.09 ± 0.93	0.62
Talla media parental	-0.93 ± 0.57	-1.08 ± 0.98	0.46

Tabla 74. Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal. *p-valor <0.05.

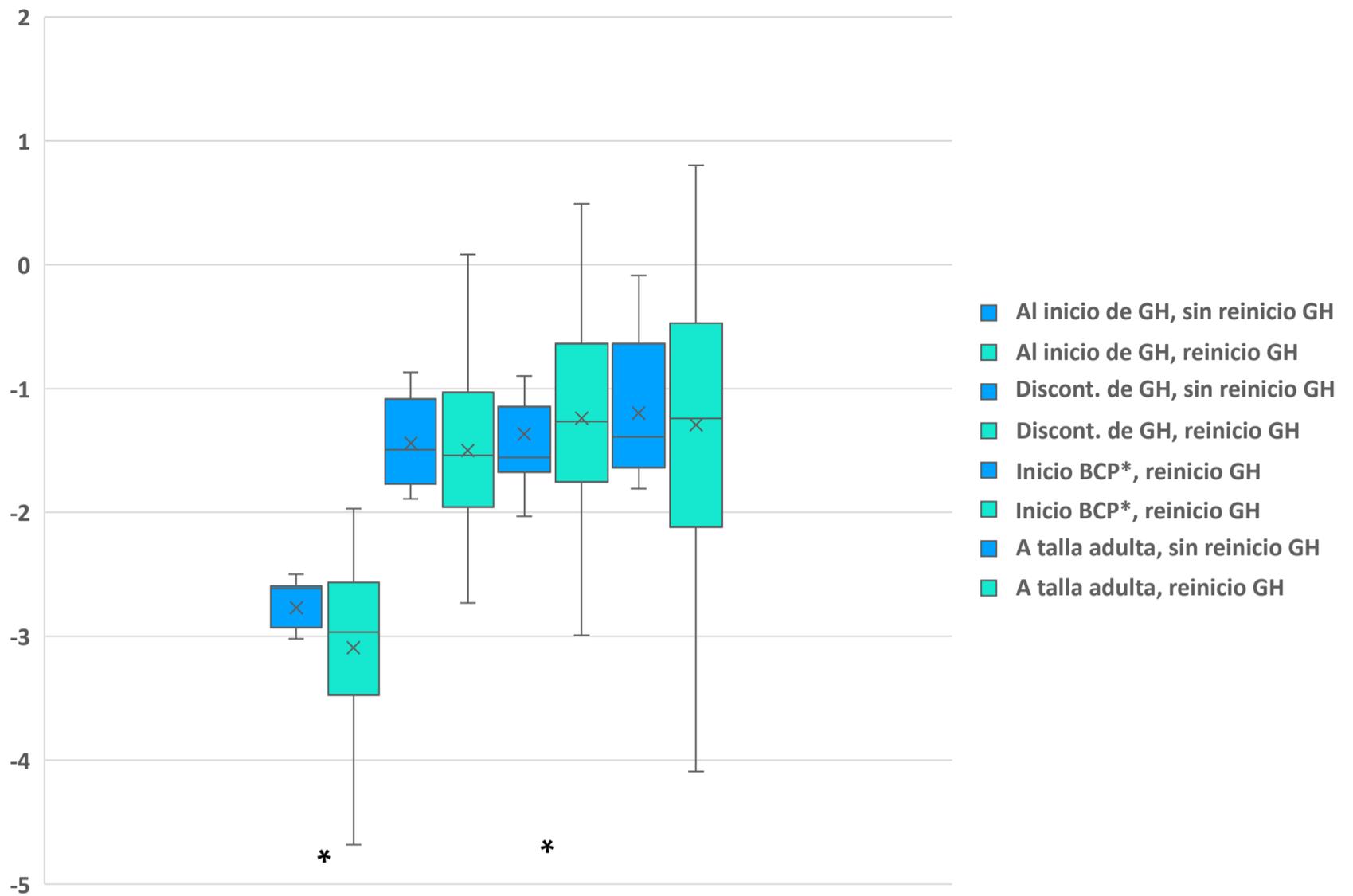


Figura 49. Evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

4.10.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN RELACIÓN CON LA NECESIDAD DE REINICIO DEL TRATAMIENTO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL.

En la **Tabla 75** y **Figura 50** se muestra la evolución del incremento de talla, en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y que no precisa reiniciar el tratamiento tras su discontinuación, en comparación con los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con pérdida de talla y necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

Se observa, de manera estadísticamente significativa, un menor incremento de talla tras 2 años de tratamiento con GH y hasta el inicio del BCP en los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación. Sin embargo, no se observan las diferencias mencionadas en el incremento de talla a la adquisición de la TA.

	Incremento de Talla (DE) No Reinicio GH n=10	Incremento de Talla (DE) Reinicio GH n=108	p - valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.14 ± 0.28	1.37 ± 0.54	<0.05*
A la discontinuación del tratamiento con GH	1.33 ± 0.36	1.59 ± 0.63	<0.05*
Al inicio del BCP*	1.35 ± 0.61	1.85 ± 0.74	<0.05*
A talla adulta	1.57 ± 0.67	1.79 ± 0.83	0.41

Tabla 75. Evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

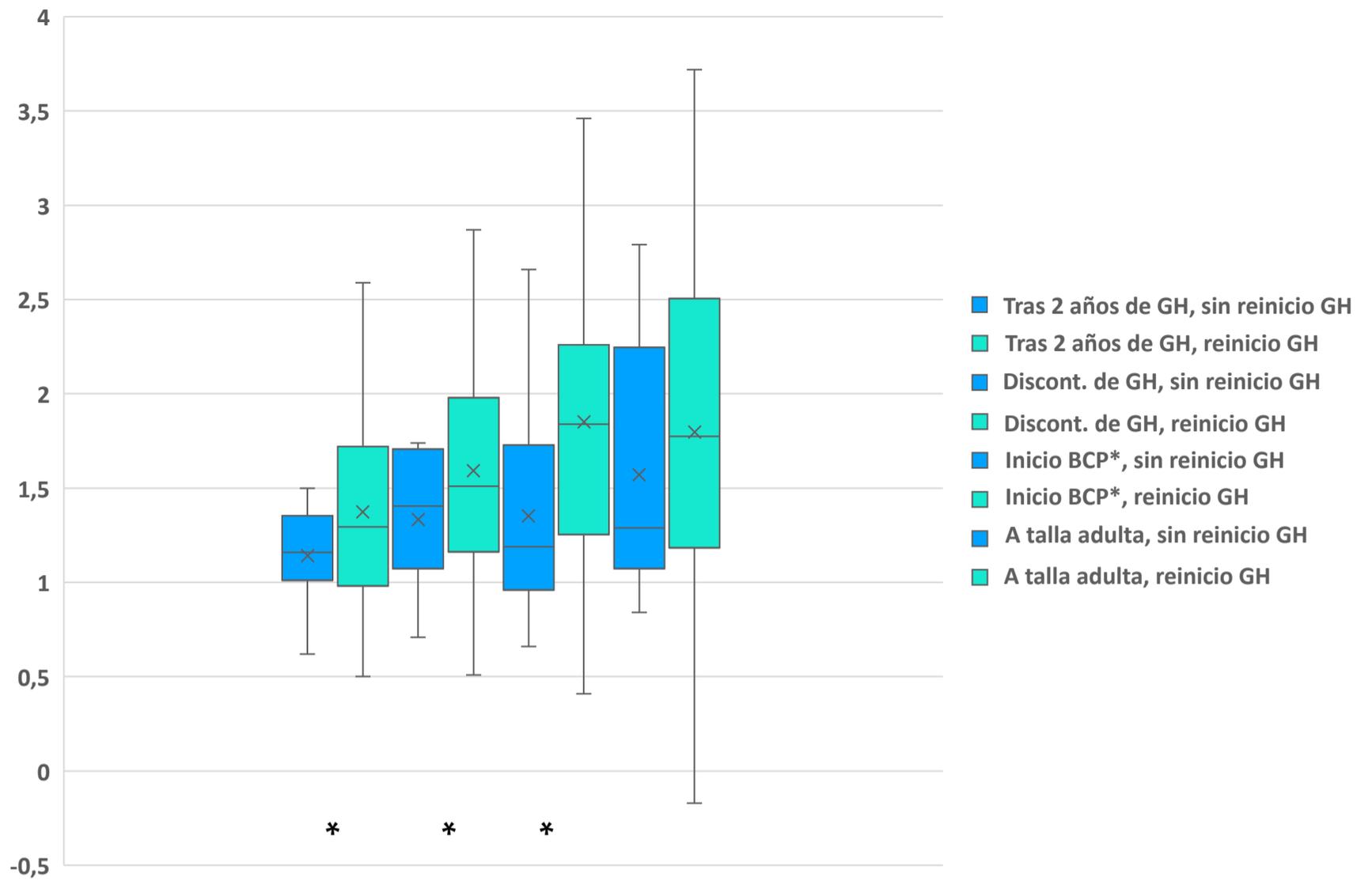


Figura 50. Evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

4.10.4. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN RELACIÓN CON LA NECESIDAD DE REINICIO DEL TRATAMIENTO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 76** y **Figura 51** se muestra la evolución de la diferencia de la talla con respecto a la TMP, en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, en comparación con los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con pérdida de talla y necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la diferencia de la talla con respecto a la TMP.

	TMP - Talla (DE) No Reinicio GH n=10	TMP - Talla (DE) Reinicio GH n=108	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	1.83 ± 0.60	2.00 ± 0.92	0.41
A la discontinuación del tratamiento con GH	0.50 ± 0.69	0.41 ± 0.78	0.69
Al inicio del BCP*	0.43 ± 0.79	0.80 ± 0.80	0.15
A talla adulta	0.26 ± 0.78	0.15 ± 0.86	0.67

Tabla 76. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.

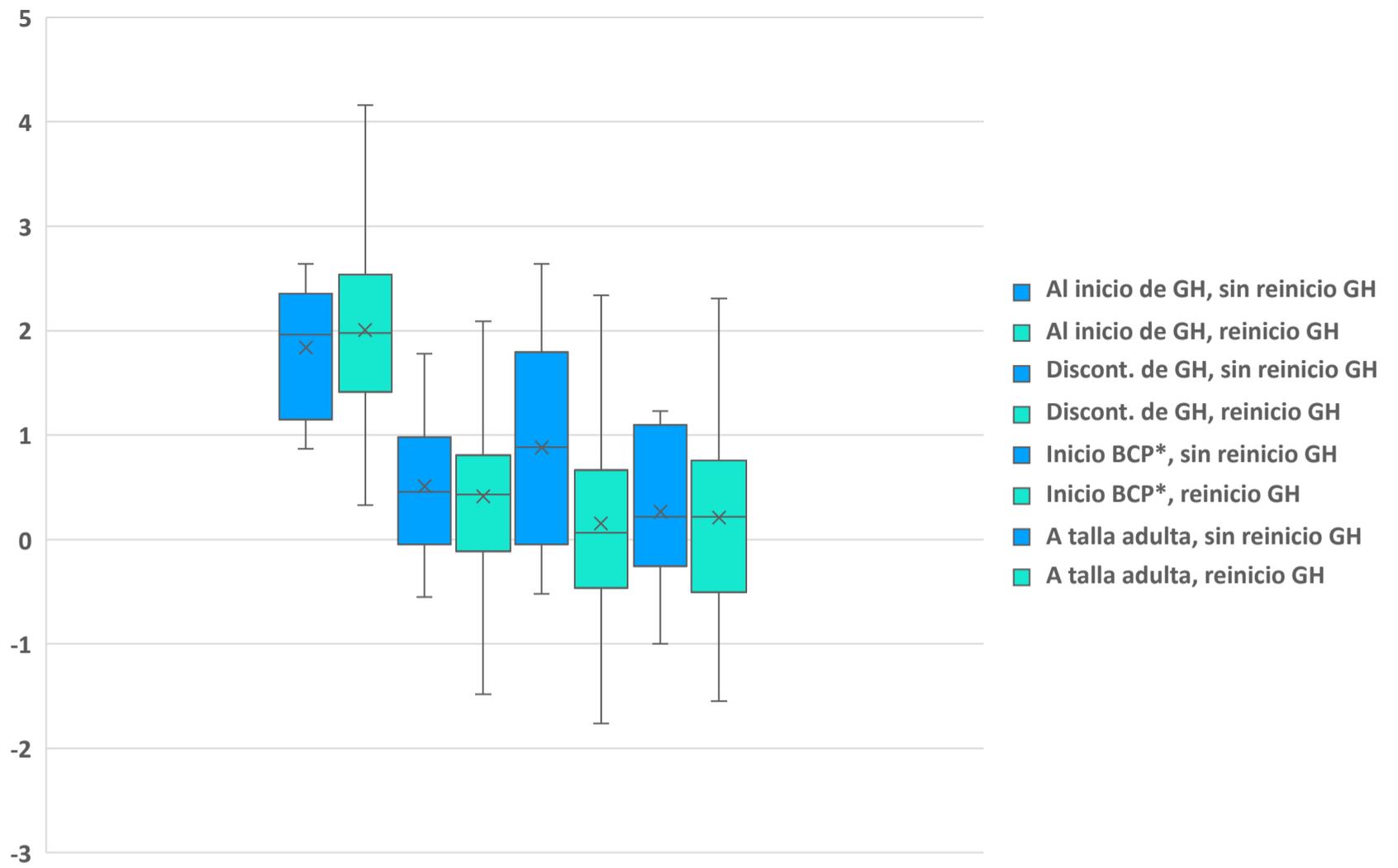


Figura 51. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.

4.10.5. VALORES DE IGF-1 EN RELACIÓN CON LA NECESIDAD DE REINICIO DEL TRATAMIENTO. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 81** se muestra la evolución de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados y expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH que no precisa reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, en comparación con los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con pérdida de talla y necesidad de reinicio del tratamiento con GH.

Se observan, de manera estadísticamente significativa, menores cifras de IGF-1 en los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación en todos los periodos de tiempo evaluados.

	IGF-1 (%) No Reinicio GH n=10	IGF-1 (%) Reinicio GH n=108	p-valor
Al inicio del tratamiento con GH	61.38	86.10	<0.05*
Tras 2 años de tratamiento con GH	134.41	167.43	<0.05*
A la discontinuación del tratamiento con GH	117.61	164.40	<0.01*
Al inicio del BCP*	125.03	164.51	<0.01*
A talla adulta	91.81	118.13	<0.05*

Tabla 81. Comparación de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y sin necesidad de reinicio de tratamiento con GH tras su discontinuación, versus los pacientes con pérdida de talla y necesidad de reinicio de éste, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

4.11. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. COMPARACIÓN CON UNA COHORTE CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH

A continuación, se muestra el análisis de los resultados de la población estudiada, sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH en etapa prepuberal, en comparación con una cohorte control de 184 pacientes con RCIC y tratados con GH desde la etapa prepuberal hasta la consecución de la talla adulta y no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH. Los datos clínicos y antropométricos de la población control mencionada han sido publicados por Carrascosa *et al* en *Horm Res Paediatr* 2013; 79:145-156 (DOI: 10.1159/000348540)¹. Se ha considerado a priori esta cohorte de pacientes como comparable a los pacientes de nuestro estudio, al incluir pacientes con el mismo diagnóstico, tratados con GH en el mismo centro, bajo los mismos criterios y por el mismo equipo médico (ver apartado 3.1, Pacientes y Métodos).

4.11.1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH

En relación con la distribución en función del sexo de la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y su comparación con la población control de pacientes no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH, no se observan diferencias significativas entre el porcentaje de varones o mujeres: la proporción de varones en ambas poblaciones es similar, del 70 y 72% respectivamente (p-valor 0.79). Los resultados se muestran en la **Tabla 78**.

	Discontinuación GH n=118	No Discontinuación GH n= 184
Varones	83 (70%)	132 (72%)
Mujeres	35 (30%)	52 (28%)

Tabla 78. Distribución por sexo de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.

La comparación de ambas poblaciones en referencia a la antropometría al nacimiento tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas: el 30% de los pacientes sujetos a discontinuación del tratamiento con GH fue clasificado al nacimiento como PEG, mientras que en la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento el porcentaje de pacientes PEG es del 27% (p-valor 0.15). Los resultados se muestran en la **Tabla 79**.

	Discontinuación GH n=118	No Discontinuación GH n= 184
AEG	83 (70%)	135 (73%)
PEG	35 (30%)	49 (27%)

Tabla 79. Distribución de la antropometría al nacimiento de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.

La comparación de la distribución por grupos de maduración puberal es la mostrada en la **Tabla 80**. Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de

maduradores tempranos, siendo mayor en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

	Muy Temprano	Temprano	Intermedio	Tardío	Muy Tardío
Discontinuación GH n=118	5 (4%)	29 (24%)	46 (39%)	28 (24%)	10 (8%)
No Discontinuación GH n=184	10 (5%)	24 (13%)	85 (46%)	58 (32%)	8 (4%)
Total n=302	15 (5%)	53 (18%)	131 (43%)	86 (28%)	18 (6%)
p-valor	0.64	0.01*	0.21	0.14	0.13

Tabla 80. Distribución por grupos de maduración puberal de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.* p-valor <0.05.

Sin embargo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en relación con la comparación de la edad al inicio del brote de crecimiento puberal, que es de 11.52 ± 1.26 años en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y de 11.57 ± 0.98 años en la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento (p-valor 0.71), así como tampoco se observan diferencias significativas en la comparación entre poblaciones de la edad a la adquisición de la TA, que es de 16.70 ± 1.03 años en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento y de 16.78 ± 1.17 años en la población control (p-valor 0.87).

La comparación de los estudios de estímulo de secreción de GH muestra la distribución descrita en la **Tabla 81**, observándose porcentajes de resultados similares en ambas poblaciones.

	Discontinuación GH n=118	No Discontinuación GH n=184	Total n=302	p-valor
Estímulo de secreción de GH:				
Deficitario	58 (49%)	100 (54%)	158 (52%)	0.37
Disociado	40 (34%)	55 (30%)	95 (31%)	0.46
Adecuado	20 (17%)	29 (16%)	49 (16%)	0.78

Tabla 81. Distribución de los resultados de estímulo de secreción de GH de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.

Sí se han observado diferencias estadísticamente significativas en relación con la comparación entre ambas poblaciones de la edad media al inicio del tratamiento con GH, que es menor en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH: la población que discontinúa el tratamiento con GH lo inicia a los 5.51 ± 1.82 años, en contraste con una edad al inicio del tratamiento con GH de 7.80 ± 1.62 años en la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento (p -valor <0.01).

No obstante, el análisis comparativo del tiempo total de tratamiento recibido con GH no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones: la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH recibe tratamiento durante un periodo de 7.74 ± 1.58 años, mientras que la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento recibe tratamiento durante 7.68 ± 1.90 años (p -valor 0.76).

En referencia a la dosis media de tratamiento con GH se observan también diferencias estadísticamente significativas, con una menor dosis media en la población del estudio sujeta a discontinuación del tratamiento con GH, siendo de 28.7 ± 3.5 mcg/kg/día, en comparación con una dosis de 31.7 ± 3.5 mcg/kg/día en la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH (p -valor <0.05).

Finalmente, tal y como se muestra en la **Tabla 82**, la comparación de la clasificación de los pacientes en función del incremento de talla a la consecución de la TA muestra también diferencias estadísticamente significativas: se observa en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH un mayor porcentaje de pacientes con un incremento de talla a TA de entre 1 y 2 DE (60% versus 44%, p-valor <0.05), así como también se observa, en la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH, un mayor porcentaje de pacientes con un incremento de talla a TA superior a las 2 DE (38% versus 26%, p-valor <0.05).

	Discontinuación GH n=118	No Discontinuación GH n=184	Total n=302	p-valor
Incremento de talla a TA:				
<1 DE	21 (18%)	25 (14%)	46 (16%)	0.32
1-2 DE	52 (44%)	112 (60%)	164(54%)	<0.05*
>2 DE	45 (38%)	47 (26%)	92 (30%)	<0.05*

Tabla 82. Distribución de la clasificación en función del incremento de la talla a TA de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH.*p-valor <0.05.

4.11.2. EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 83** y en la **Figura 52** se muestra la comparación de la evolución de talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

La población del estudio que discontinúa el tratamiento con GH presenta, de manera estadísticamente significativa (p-valor <0.05), mayor talla desde el inicio del tratamiento con GH hasta la adquisición de la TA. La comparación de la TMP es similar entre ambas poblaciones.

	Talla (DE) Discontinuación GH n=118	Talla (DE) No Discontinuación GH n=184	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	-3.09 ± 0.73	-3.30 ± 0.76	<0.05*
Al inicio del BCP*	-1.24 ± 0.84	-1.60 ± 0.69	<0.01*
A talla adulta	-1.29 ± 0.97	-1.67 ± 0.74	<0.01*
Talla media parental	-1.08 ± 0.80	-1.20 ± 0.70	0.18

Tabla 83. Comparación de la evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados.

BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

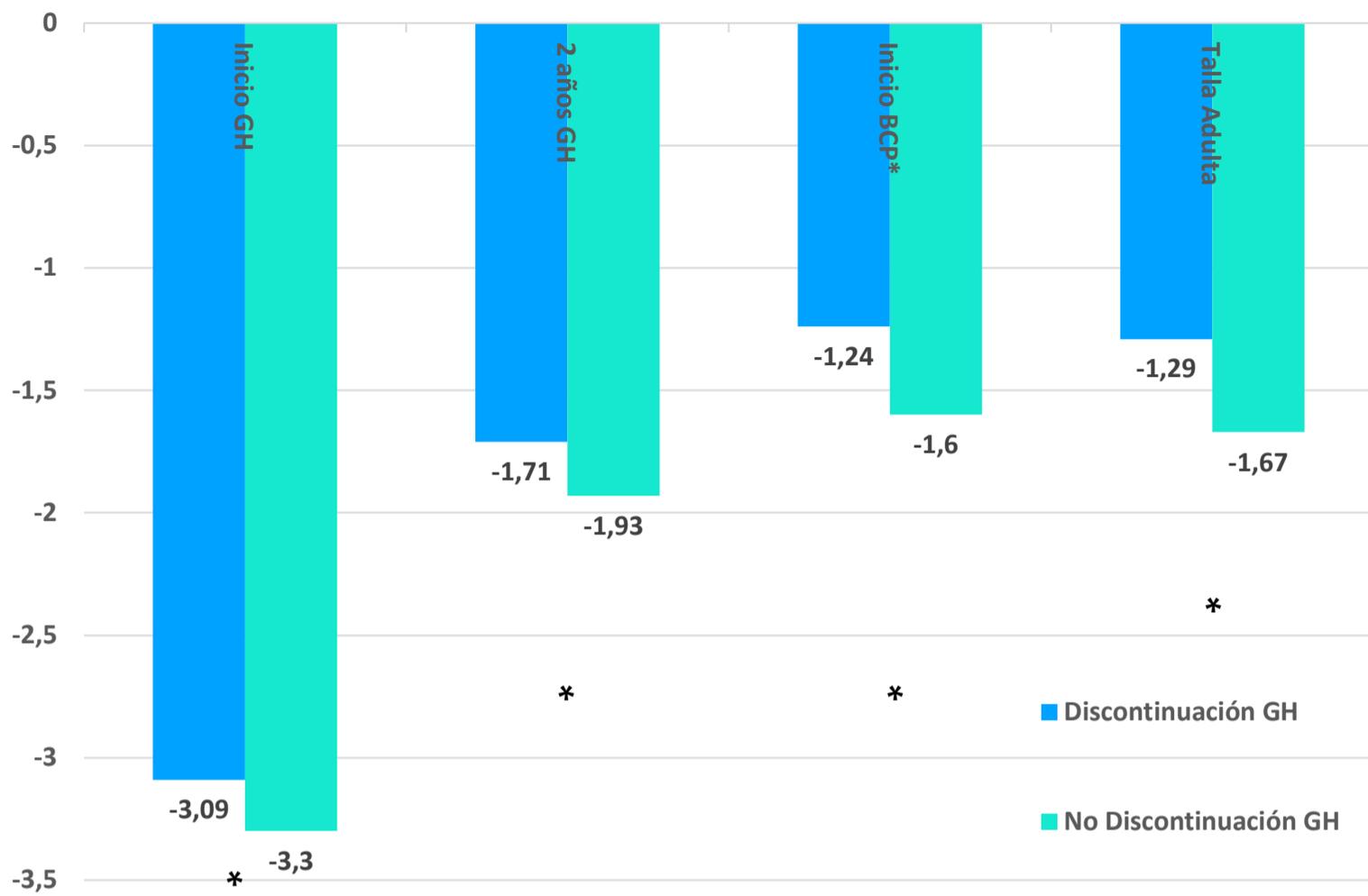


Figura 52. Comparación de la evolución de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

4.11.3. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 84** y **Figura 53** se muestra la comparación de la evolución del incremento de la talla, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH.

Se observa, de manera estadísticamente significativa (p-valor <0.01), un mayor incremento de talla en aquellos pacientes que discontinúan el tratamiento con GH, a partir del inicio del BCP y también a la adquisición de la TA.

	Incremento de Talla (DE) Discontinuación GH n=118	Incremento de Talla (DE) No Discontinuación GH n=184	p - valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.35 ± 0.53	1.32 ± 0.40	0.58
Al inicio del BCP*	1.80 ± 0.74	1.45 ± 0.61	<0.01*
A talla adulta	1.77 ± 0.81	1.48 ± 0.71	<0.01*

Tabla 84. Comparación de la evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

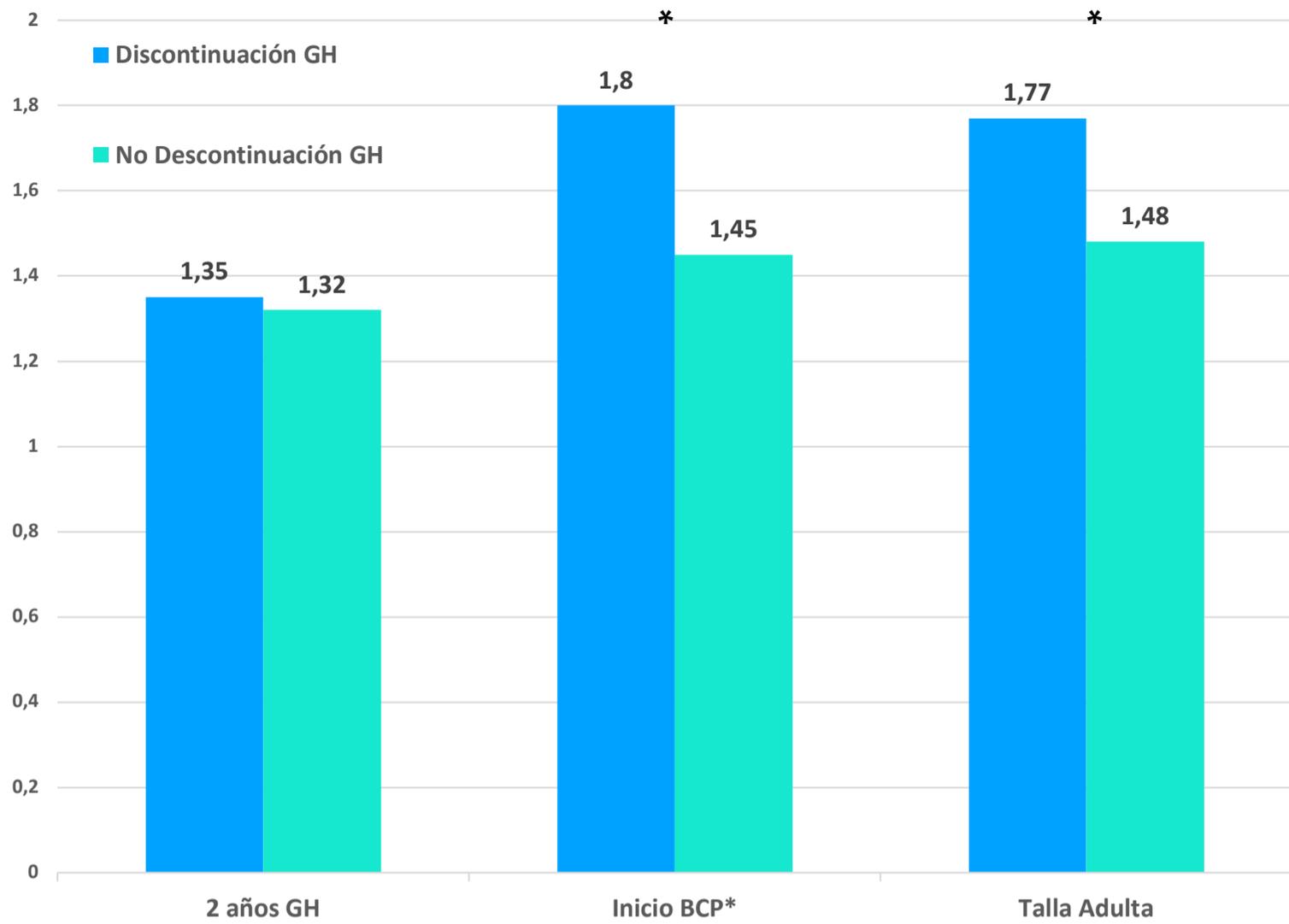


Figura 53. Comparación de la evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

4.11.4. EVOLUCIÓN DEL INCREMENTO DE TALLA DE LA POBLACIÓN CON UNA EDAD DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON GH SUPERIOR A 6.5 AÑOS EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

A continuación, se efectúa un análisis comparativo del incremento de talla de ambas poblaciones excluyendo previamente a aquellos pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH y con una menor edad al inicio de éste, con el objetivo de homogeneizar las diferencias previamente observadas entre ambas poblaciones en la edad al inicio del tratamiento con GH (ver apartado 4.11.1).

Excluyendo del análisis comparativo a aquellos pacientes que discontinúan el tratamiento con GH y que iniciaron el tratamiento con GH a una edad inferior a los 6.5 años, se obtiene una población de 35 pacientes (un 30% del total de los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH), con una edad media al inicio del tratamiento con GH de 7.64 ± 0.77 años y un tiempo medio de tratamiento de 7.37 ± 0.91 años.

En la **Tabla 85**, se muestra el análisis de la evolución del incremento de talla de los grupos mencionados en los diferentes periodos evaluados. Se observa, de manera estadísticamente significativa, un mayor incremento de talla a la consecución de la TA en las dos poblaciones sujetas a la discontinuación del tratamiento con GH con respecto a la población control, tanto antes como también después de excluir a aquellos pacientes con una menor edad de inicio del tratamiento con GH.

	Incremento de Talla (DE) Discontinuación GH n=118	Incremento de Talla (DE) Discontinuación GH con inicio > 6.5 años n=35	Incremento de Talla (DE) No Discontinuación GH n=184	p - valor
Tras 2 años de tratamiento con GH	1.35 ± 0.53	1.21 ± 0.41	1.32 ± 0.40	0.14
Al inicio del BCP*	1.80 ± 0.74	1.66 ± 0.66	1.45 ± 0.61	0.08
A talla adulta	1.77 ± 0.81	1.81 ± 0.77	1.48 ± 0.71	<0.05*

Tabla 85. Comparación de la evolución del incremento de la talla de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH con una edad al inicio del tratamiento con GH superior a los 6.5 años, y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

4.11.5. EVOLUCIÓN DE LA TALLA CON RESPECTO A LA TALLA MEDIA PARENTAL EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

En la **Tabla 86** y en la **Figura 54** se muestra la comparación de la evolución de la diferencia de talla con respecto a la TMP, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH.

Se observa, de manera estadísticamente significativa (p-valor <0.05), una menor diferencia de talla con relación a la TMP a la adquisición de la talla adulta en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

	TMP - Talla (DE) Discontinuación GH n=118	TMP - Talla (DE) No Discontinuación GH n=184	p - valor
Al inicio del tratamiento con GH	1.99 ± 0.90	2.06 ± 0.93	0.51
Al inicio del BCP*	0.21 ± 0.89	0.40 ± 0.83	0.06
A talla adulta	0.21 ± 0.87	0.46 ± 0.76	<0.05*

Tabla 86. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

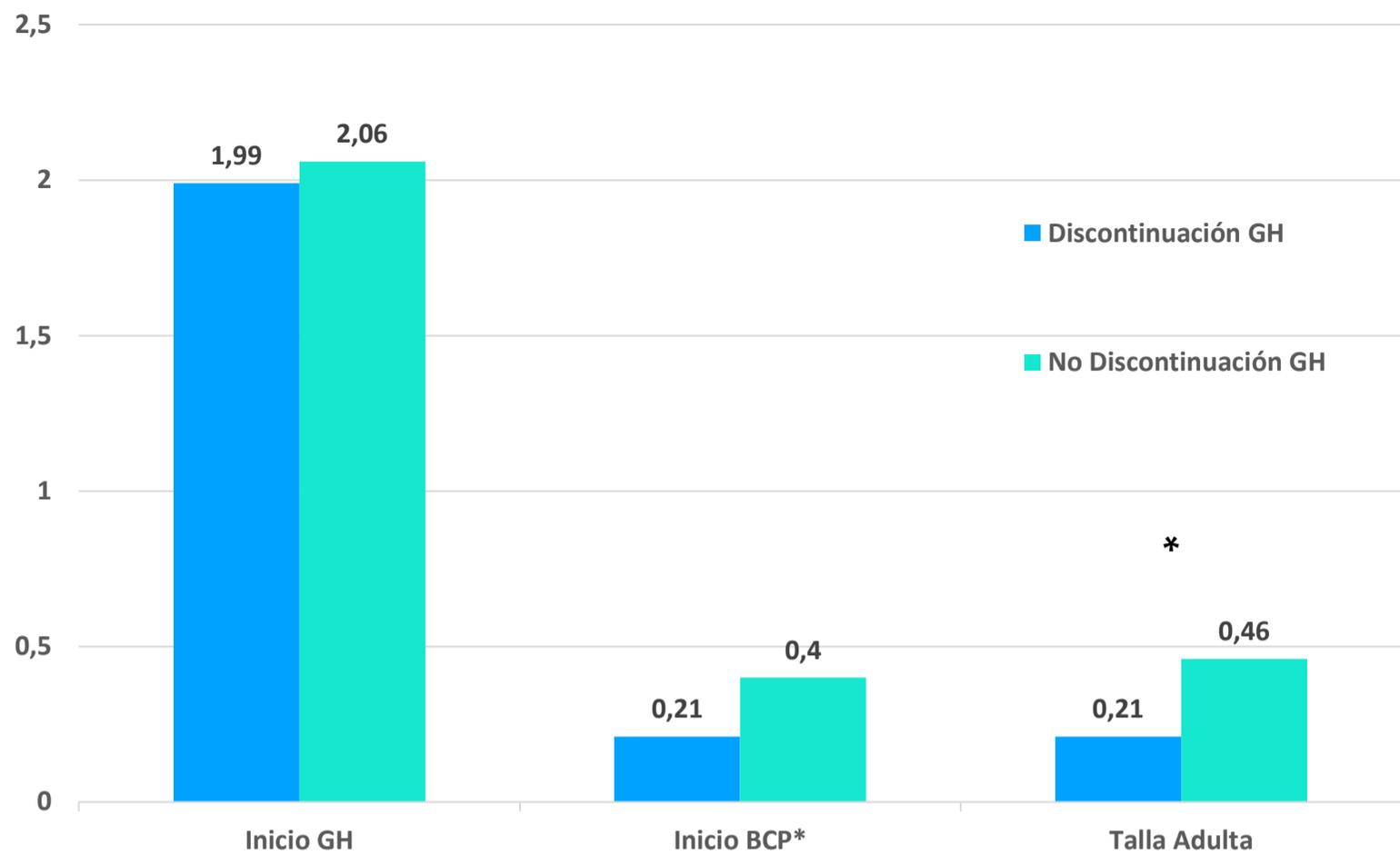


Figura 54. Evolución de la talla con respecto a la TMP de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresada en DE y en los diferentes periodos evaluados. BCP*= Brote de crecimiento puberal.* p-valor <0.05.

4.11.6. VALORES DE IGF-1 EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN CONTROL NO SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

En la **Tabla 87**, se muestra la comparación de los valores de IGF-1 en los diferentes periodos evaluados de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia.

Se observan, de manera estadísticamente significativa, mayores cifras de IGF-1 a la adquisición de la TA en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

	IGF-1 (%) Discontinuación GH n=118	IGF-1 (%) No Discontinuación GH n=184	p-valor
Al inicio de tratamiento con GH	83.97	80.58	0.30
Tras 2 años de tratamiento con GH	156.81	161.35	0.13
A la discontinuación del tratamiento con GH	166.93	172.07	0.07
Al inicio del BCP*	115.83	107.84	<0.05*

Tabla 87. Comparación de los valores de IGF-1, en los diferentes periodos evaluados, de la población sujeta a discontinuación del tratamiento con GH y de la población control sin discontinuación del tratamiento con GH, expresados en porcentaje respecto a la mediana de los valores de referencia. BCP*= Brote de crecimiento puberal. * p-valor <0.05.

5 . D I S C U S I Ó N

5. DISCUSIÓN

El retardo crónico e idiopático del crecimiento (RCIC) es, según expertos y referentes mundiales en endocrinología pediátrica y crecimiento, una entidad con un *“tratamiento farmacológico simple y definido, pero a su vez un diagnóstico muy complejo”*⁸³. Su fisiopatología y etiopatogenia idiopáticas, junto a la poca utilidad de las pruebas de estímulo de secreción de GH, no permiten al endocrinólogo pediátrico disponer de una aproximación predictiva a la necesidad de mantener el tratamiento con GH hasta la adquisición de la TA. No existen, tampoco, datos publicados en la literatura médica sobre la influencia y los efectos que puede provocar en el crecimiento de estos pacientes con RCIC la discontinuación del tratamiento con GH en la etapa de crecimiento prepuberal. Dicha interrupción, por lo tanto, planteaba inicialmente importantes incógnitas. Este trabajo aporta información que aumenta el conocimiento sobre esta entidad, y que puede ser de utilidad en la práctica clínica para establecer si es necesario continuar con el tratamiento con GH hasta la adquisición de la talla adulta en aquellos pacientes con diagnóstico de RCIC y buena respuesta inicial al tratamiento con GH.

Los resultados de este trabajo muestran las características clínicas y antropométricas de los pacientes con diagnóstico de RCIC. Los pacientes fueron diagnosticados, seguidos, tratados con GH y posteriormente analizados según la metodología clínica habitual de la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d’Hebron. Tras su análisis, los datos obtenidos coinciden en su gran mayoría con la información publicada y revisada en la literatura médica.

Como se ha detallado anteriormente (ver apartado 3, Pacientes y Métodos), en caso de cumplir los criterios de inclusión y tras la obtención del consentimiento informado, se ha procedido a la discontinuación del tratamiento con GH y a la inclusión del paciente en el protocolo específico de este estudio. Durante el tratamiento con GH no se han observado ni reportado en ningún paciente efectos adversos, y la función tiroidea y metabolismo hidrocarbonado y lipídico fueron monitorizados anualmente según la práctica clínica

habitual, permaneciendo estos parámetros dentro de los rangos de normalidad también en todos los pacientes.

El 83% de los pacientes del estudio incrementa su talla a TA en más de 1 DE con el tratamiento con GH, consiguiendo que la distancia a su talla media parental se vea reducida de forma significativa. Este incremento positivo de talla se produce, en su gran mayoría, en el periodo de crecimiento prepuberal. Estos resultados obtenidos son concordantes con la ganancia de talla generalmente reportada en la literatura, con un incremento medio de talla a TA en la población estudiada de 1.77 ± 0.81 DE, ligeramente superior al reportado habitualmente en las series de pacientes con RCIC tratados con GH^{84,85,70}. También se ha podido analizar y comparar la población por subgrupos, obteniéndose resultados que aportan información relevante sobre las características de los pacientes y que, en mayor o menor medida, aumentan la validez y comparabilidad del estudio.

En conclusión, se confirma que el tratamiento con GH es beneficioso y seguro para incrementar la talla de la población con RCIC, tanto en aquellos pacientes PEG como AEG^{74,5}. A continuación se procede a la discusión de los diferentes datos clínicos y antropométricos obtenidos en el análisis de la población con RCIC sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población del estudio incluye a 118 pacientes, con un 70% de varones y un 30% de mujeres. La proporción entre varones y mujeres tratados con GH en la población estudiada es similar a la de otras series publicadas de pacientes con RCIC^{86,85}. Esta importante diferencia entre sexos en estos pacientes no está aparentemente justificada, dado que la fisiopatología de esta entidad es desconocida. Existe, por lo tanto, la posibilidad que este mayor porcentaje de varones con diagnóstico de RCIC y consecuentemente tratamiento con GH sea causado por un sesgo social de selección y un mayor número de pacientes varones derivados a la consulta hospitalaria desde la atención primaria⁸⁷. Por supuesto, la confirmación de esta controvertida hipótesis requeriría de un estudio dirigido y prospectivo para su confirmación.

En referencia a la antropometría al nacimiento de la población estudiada, el 30% de los pacientes fueron clasificados al nacimiento como PEG por presentar peso y/o talla al nacimiento inferior a las - 2 DE, según la definición del *International SGA Advisory Board Consensus Development Conference 2001*.

Para la valoración de la pubertad, se ha considerado el momento del inicio del brote de crecimiento puberal para la clasificación del grupo madurador puberal, acorde con el Estudio Español de Crecimiento 2010 (EEC 2010) y el Estudio Longitudinal *Millennial's Growth* de Barcelona 2017 (BCN 2017). Dicha metodología, tal y como se ha mencionado con anterioridad (ver apartados 1.2 y 1.6, Fisiología del Crecimiento), permite una evaluación más precisa de las diferentes velocidades del crecimiento puberal, evitando errores de valoración en aquellos pacientes con patrones madurativos más extremos⁸⁸. En relación con la pubertad de la población estudiada, la edad media del inicio del BCP (11.52 ± 1.26 años) y su distribución por grupos de maduración puberal coincide con la de los estudios poblacionales de referencia mencionados, así como también coincide con la edad media al inicio del BCP de la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH. La definición de TA utilizada para la población estudiada también concuerda con estudios publicados: 2 medidas consecutivas separadas por 6 a 12 meses en las que la talla varía menos de 1 cm.

5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON EL SEXO

La población del estudio está compuesta por un 30% de mujeres (n=35) y un 70% de varones (n=83). La comparación de la distribución de los pacientes en función del sexo y de su antropometría al nacimiento muestra un mayor porcentaje de pacientes clasificados al nacimiento como PEG entre las mujeres, en comparación con los varones. La discusión de estas diferencias se comenta a continuación, en el análisis de la evolución de los pacientes en función de su antropometría al nacimiento (ver apartado 5.3).

Con respecto a la maduración puberal se observa, a pesar de las diferencias entre el porcentaje de varones y mujeres en el estudio, una similar distribución entre sexos de los porcentajes de pacientes asignados a cada grupo de maduración puberal. Distribución que, como se ha mencionado con anterioridad, concuerda también con los datos del EEC 2010 y BCN 2017^{63,89}, usados como patrones de referencia. Se concluye por lo tanto que, a pesar de un menor número total, la población de mujeres del estudio es representativa.

Las mujeres presentan menor edad al inicio del BCP y a la adquisición de la talla adulta que los varones. Dichas diferencias concuerdan con la fisiología de la pubertad femenina, ampliamente conocida y descrita en la literatura médica^{8,89}, y también consideradas en la clasificación y asignación del grupo madurador puberal correspondiente a su género en los patrones de referencia usados en este estudio: EEC 2010 y BCN 2017^{63,89}. El análisis comparativo entre sexos del crecimiento y de los efectos del tratamiento con GH y su discontinuación no se ve, por lo tanto, alterado por el diferente ritmo de maduración puberal observado entre sexos. De esta forma se observa en la población estudiada que el tratamiento con GH se inicia, se discontinúa, se reinicia en aquellos casos necesarios y por

último se concluye a una menor edad en las mujeres, acorde con las diferencias en la fisiología y tiempos de crecimiento y maduración anteriormente comentados.

En referencia al crecimiento, la menor talla al inicio del tratamiento con GH y también la menor evolución de ésta observada en la población femenina, en comparación con la masculina, no parece estar influenciada por las variables antropométricas mencionadas anteriormente. Tampoco estaría influenciada por los posibles efectos de la TMP, que es similar entre los varones y las mujeres del estudio. En relación con ésta última, mencionar que la comparación de la evolución de la diferencia de talla con respecto a la TMP de la población en función del sexo ha sido analizada pero no mostrada en este trabajo, con resultados concordantes con los datos de talla observados. Las mujeres pues, en comparación con los varones, han presentado una mayor diferencia con relación a la TMP en todos los periodos evaluados.

En relación con el tratamiento con GH, tampoco se explicaría que la peor talla observada en las mujeres fuera causada por los propios efectos del tratamiento con GH, ya que la comparación de la evolución del incremento de talla en DE obtenido con el tratamiento con GH es similar en ambos sexos.

Finalmente, no se han observado tampoco diferencias en relación con la comparación de la duración de la discontinuación del tratamiento con GH, o con la comparación de la evolución de la talla durante ésta, ni tampoco con la comparación del tiempo total de tratamiento con GH recibido en ambos sexos.

Se puede concluir, en primer lugar, que las diferencias observadas entre varones y mujeres con relación a la maduración puberal y las diferentes edades de los periodos del tratamiento con GH, no influyen en la evolución diferenciada de los parámetros de talla observados entre varones y mujeres. En segundo lugar, dado que el incremento de talla observado con el tratamiento con GH es similar, la mayor afectación de talla observada en la población femenina con RCIC, tanto al inicio del tratamiento con GH como en todos los periodos evaluados y finalmente también a la adquisición de la TA, no puede explicarse por los efectos del tratamiento con GH y de la discontinuación de éste. Podría deberse, por lo

tanto, a un sesgo de selección causada por una menor y más tardía derivación a la consulta de endocrinología pediátrica desde la atención pediátrica comunitaria, fenómeno que ha sido descrito en la literatura⁹⁰.

Finalmente, en referencia a los niveles de IGF-1 y su evolución en ambos sexos, no se encuentra justificación a las mayores cifras observadas al iniciar el tratamiento en las mujeres. Se ha considerado que estas diferencias objetivadas son clínicamente poco relevantes.

5.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO

Los pacientes con una antropometría al nacimiento clasificada como PEG representan el 30% del total de la población incluida en el estudio (n=35). La comparación de la distribución en función del sexo de esta población PEG muestra un mayor porcentaje de mujeres, siendo mujeres el 43% de los pacientes con antropometría al nacimiento PEG, en contraste con un 24% de mujeres entre aquellos pacientes con antropometría al nacimiento AEG (p-valor 0.06). Tal y como se ha comentado con anterioridad, una posible justificación a estas diferencias observadas entre sexos pudiera ser explicada por un menor sesgo de selección en la población PEG, ya que es habitualmente conocida por la pediatría comunitaria la indicación de tratamiento con GH, a partir de los 4 años de edad, en esta población en caso de presentar RCIC⁹⁰. De esta manera, existiría una mayor sensibilidad y precocidad en la derivación de las mujeres con antropometría al nacimiento PEG al especialista en endocrinología pediátrica, motivo que también justificaría, además, las diferencias observadas en la menor proporción y también mayor afectación de talla de la población femenina del estudio (ver apartado 5.2)

Con relación a la comparación de la población con antropometría al nacimiento PEG del estudio, el porcentaje y la distribución en función del sexo de la población PEG sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH es similar también a la observada en un estudio realizado por *Campos et al*, de nuestro grupo⁹¹, donde el porcentaje de mujeres entre aquellos pacientes con antropometría al nacimiento PEG es del 33%. La población incluida en ese estudio, que recibe tratamiento con GH de manera ininterrumpida desde etapa prepuberal y hasta la consecución de la TA, está compuesta por pacientes PEG con

características similares a la población estudiada en este trabajo, como se detalla más adelante.

Con respecto al análisis comparativo de los ritmos de maduración puberal en función de la antropometría al nacimiento, se observa una similar distribución y porcentajes de pacientes asignados a grupo madurador, además también de una similar edad al inicio del BCP y a la adquisición de la TA. Por lo tanto, la diferente antropometría al nacimiento y sus mecanismos fisiopatológicos no influyen de manera significativa en la maduración puberal de aquellos pacientes con antropometría al nacimiento PEG. Dichos datos concuerdan, además, con los descritos en la literatura y también de los EEC 2010 y BCN 2017, aumentando la validez y comparabilidad de la población PEG sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH en nuestro estudio^{88,92,93}.

También se observan resultados similares en el análisis comparativo de las pruebas de estímulo de secreción de GH, con un porcentaje de pacientes PEG con respuesta deficitaria al estímulo de secreción de GH del 43%, similar al 50% objetivado en los pacientes con antropometría al nacimiento AEG (p-valor 0.39). Dichas proporciones, además, se asemejan igualmente a las publicadas en otras series de pacientes PEG. La cohorte del estudio de *Campos et al*, mencionada anteriormente, describe un 50% de pacientes con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH. Otros autores también publican porcentajes similares^{94,95}. Tal y como se muestra en este trabajo y se analiza posteriormente, la respuesta al tratamiento con GH es independiente de los resultados de los estudios de estímulo de secreción de GH, también en la población PEG con RCIC. La realización, por lo tanto, de estos estudios, no estaría justificada en esta población, y debería reservarse para aquellos casos con sospecha clínica o bioquímica de deficiencia de GH concomitante⁹³.

Los pacientes clasificados al nacimiento como PEG inician el tratamiento con GH a menor edad que los pacientes con antropometría AEG, posiblemente debido a una mayor afectación de talla y también a una derivación más precoz al especialista en endocrinología pediátrica cuando en estos pacientes existe RCIC, tal y como se recomienda en las diferentes guías y protocolos de práctica clínica⁹⁶. Sin embargo, se observa que la comparación entre

pacientes con antropometría al nacimiento PEG o AEG de la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH, así como la de la duración de ésta, la comparación de la evolución de talla durante la discontinuación del tratamiento y la comparación de la edad al reinicio del tratamiento con GH (en aquellos pacientes con necesidad de reinicio) son similares. De estos datos se podría deducir, a priori, un mayor tiempo total de tratamiento con GH en la población con antropometría al nacimiento PEG. Sin embargo, el análisis de la edad de adquisición de la TA y del tiempo total de seguimiento de ambas poblaciones no ha mostrado diferencias significativas entre los grupos (ver apartado 4.4.1).

La comparación de la evolución de la talla pone de relieve, en los pacientes PEG, una mayor afectación de talla en todos los periodos de tiempo evaluados en comparación con los pacientes AEG (ver 4.4.2), además de también una menor TMP en estos pacientes. El incremento de la talla a la consecución de la TA en el grupo de pacientes con antropometría al nacimiento PEG (1.58 ± 0.90 DE) es, también, ligeramente inferior al de la población AEG (1.85 ± 0.76 DE), así como la comparación de la diferencia de la talla con respecto a la TMP en la adquisición de la TA, que es de 0.40 ± 0.89 DE en los pacientes PEG y de 0.13 ± 0.85 DE en los pacientes AEG (p-valor 0.11).

Estas diferencias, sin embargo, no son estadísticamente significativas y no permiten concluir que el incremento de talla a TA y la respuesta al tratamiento con GH sea inferior en la población con antropometría al nacimiento PEG que en la población AEG. Además, tampoco se han observado diferencias significativas al comparar los porcentajes de pacientes con un incremento de talla a la adquisición de la TA superior a 2 DE o con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE entre ambos grupos.

En cuanto a estos datos obtenidos en relación con la antropometría al nacimiento y la revisión de la literatura, existe también controversia y variabilidad en los resultados y la respuesta al tratamiento con GH en la población PEG. Sin embargo, cabe mencionar que algunas de estas publicaciones sí reportan un menor incremento de talla en los pacientes PEG en comparación con los pacientes con antropometría al nacimiento AEG, aunque dichos

datos se han asociado a menores dosis medias de GH o a un inicio del tratamiento con GH a una edad más tardía que en la población estudiada^{74,97,98}.

Sin embargo, si existe un consenso en afirmar que la mayor ganancia de talla asociada al tratamiento con GH en los pacientes con RCIC se produce en el periodo de crecimiento prepuberal. De hecho, en la población estudiada, la cohorte de pacientes PEG presenta una pérdida de talla estadísticamente significativa en comparación con el grupo AEG en la etapa del crecimiento puberal (-0.27 ± 0.62 DE versus 0.07 ± 0.49 DE, p-valor 0.03). Estos datos no han sido previamente reportados en las cohortes de pacientes PEG publicadas con mayor número de sujetos, por lo que deben considerarse con precaución, además de ser clínicamente poco relevantes.

En relación con la evolución de la talla tras la discontinuación del tratamiento con GH se ha observado, aunque sin alcanzarse significación estadística, un mayor porcentaje de pacientes que reinician el tratamiento con GH entre los pacientes con antropometría al nacimiento PEG en comparación con la población AEG: el 97% de los pacientes PEG presentan pérdida de talla tras efectuar la discontinuación del tratamiento con GH, en contraste con un porcentaje en la población AEG del 89% (p-valor 0.28). Tan solo un paciente clasificado al nacimiento como PEG no precisó reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación. En conclusión, y a pesar de una limitación estadística probablemente influida por el tamaño de la población PEG del estudio, se puede afirmar que la mayoría de los pacientes PEG con RCIC tratados con GH presentará, tras efectuar la discontinuación del tratamiento con GH, una pérdida de talla significativa y precisará, por lo tanto, reiniciar el tratamiento con GH.

Al no observarse diferencias significativas en la comparación con relación a antropometría al nacimiento de la evolución de la talla durante la discontinuación del tratamiento con GH, así como tampoco en la comparación de la duración de ésta, se puede concluir también que los efectos de la discontinuación del tratamiento con GH en los pacientes con RCIC son independientes de la antropometría al nacimiento.

Por otra parte, dados los resultados observados en el incremento de talla, es esencial evaluar exhaustivamente los posibles riesgos de pérdida de incremento de talla asociados a

la discontinuación del tratamiento con GH, especialmente en la población con antropometría al nacimiento PEG. Para ello, se ha decidido analizar y comparar la población con antropometría PEG del estudio con una población de pacientes PEG tratados con GH y no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH. La población control estudiada por *Carrascosa et al*¹ está compuesta por 49 sujetos clasificados al nacimiento como PEG, y cuyo incremento de talla a TA es de 1.60 ± 0.80 DE. Esta ganancia de talla es similar a la descrita en la cohorte estudiada por *Campos et al.* (1.74 ± 0.93 DE), que aumenta el número de sujetos hasta 56, y similar también a la ganancia de talla observada en la población PEG analizada en este estudio, que es de 1.58 ± 0.90 DE (p-valor 0.41).

Sin embargo, se ha considerado que el análisis comparativo de estas poblaciones con antropometría al nacimiento PEG, sujetas o no a la discontinuación del tratamiento con GH, requiere de un mayor estudio, por las diferencias observadas en relación con la edad al inicio del tratamiento con GH. La edad al inicio del tratamiento con GH en población con antropometría PEG que discontinúa el tratamiento con GH (4.97 ± 1.74 años) es inferior a la de la población control (6.64 ± 2.07 años) no sujeta a la discontinuación del tratamiento (p-valor <0.01). Aunque ambas poblaciones reciben tratamiento con GH durante un periodo de tiempo total similar, concretamente 8.46 ± 1.44 años en la población PEG del estudio y 8.22 ± 1.97 años en la población PEG control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH (p-valor 0.50), se ha mencionado con anterioridad que existen publicaciones en la literatura que asocian un mayor incremento de talla en la población PEG que inicia de manera precoz el tratamiento con GH^{74,97}. Por este motivo, para comparar los efectos de la discontinuación del tratamiento con GH en el incremento de talla obtenido en la población con antropometría al nacimiento PEG, se procede a un análisis de las poblaciones igualando la variable de la edad al inicio del tratamiento con GH.

Al excluir del análisis comparativo aquella población con antropometría al nacimiento PEG que discontinúa el tratamiento con GH y que tiene una edad al inicio del tratamiento inferior a los 5 años, se ha analizado de forma separada a una población de 19 sujetos. La edad media al inicio del tratamiento con GH es de 6.30 ± 1.10 años, similar a la de la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento (p-valor 0.30). La comparación del

tiempo total de tratamiento con GH (7.74 ± 1.02 años) también es similar (p-valor 0.17). Se observa entonces, en la población con antropometría al nacimiento PEG sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH y con una edad de inicio del tratamiento similar, un incremento de talla a TA significativamente inferior al de la población control con antropometría al nacimiento PEG que no discontinúa el tratamiento con GH: la ganancia de talla a la adquisición de la TA en la población que discontinúa el tratamiento es de 1.29 ± 0.68 DE, en comparación con una ganancia de talla a la consecución de la TA de 1.74 ± 0.93 DE en la población control (p-valor <0.05).

Los resultados de la comparación de la diferencia de la talla en relación con la TMP a la consecución de la TA en ambos grupos son, paradójicamente, inversos: la diferencia de talla a TA con respecto a la TMP en la población PEG que discontinúa el tratamiento con GH (0.32 ± 0.85 DE) es inferior a la observada en la población PEG no sujeta a la discontinuación del tratamiento (0.54 ± 0.89 DE), aunque no de manera estadísticamente significativa (p-valor 0.23).

En resumen, tras el análisis detallado de las variables y datos obtenidos en la población con antropometría al nacimiento PEG, no se puede concluir que la discontinuación del tratamiento con GH no tenga un efecto deletéreo sobre la evolución de la talla en estos pacientes. Por un lado, cabe destacar la alta probabilidad de precisar el reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación por presentar pérdida en casi la totalidad de los pacientes con antropometría PEG. Por otra parte, existe una posible pérdida potencial del incremento de talla durante esta discontinuación al comparar con una población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento, a pesar de no haberse observado diferencias en la relación con la diferencia de talla con respecto a la TMP a TA. Todo ello generaría suficientes dudas y evitaría una recomendación generalizada de discontinuación del tratamiento con GH en los pacientes con antropometría al nacimiento PEG y con RCIC tratados con GH desde la etapa prepuberal.

Además, no se han analizado en este trabajo, y en consecuencia se desconocen, los efectos metabólicos y sobre la salud cardiovascular que dicha discontinuación de tratamiento

con GH tendría en esta población, que ha demostrado beneficiarse de los efectos del tratamiento con GH a este nivel⁹³.

La discontinuación del tratamiento con GH, por lo tanto, se podría plantear quizás en aquellos pacientes con antropometría al nacimiento PEG, buena respuesta al tratamiento y una edad al inicio de GH temprana, pero son necesarios un mayor número de investigaciones para esclarecer dichas dudas. Hasta entonces, se debe realizar un análisis y actuación individualizada, paciente a paciente, en base a las características clínicas y las variables antropométricas. Entre ellas, sería de importante utilidad la edad al inicio del tratamiento con GH, los parámetros de talla, el incremento de la talla obtenido con el tratamiento con GH los dos primeros años o la diferencia de la talla en relación con la TMP.

Finalmente, no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas al comparar las cifras de IGF-1 de los pacientes clasificados al nacimiento como PEG versus los pacientes con antropometría AEG. Diferentes trabajos relacionan niveles de IGF-1 más disminuidos en estas poblaciones ^{99,100}, datos que no se han evidenciado en el análisis efectuado en nuestra población. Se puede concluir que la alta variabilidad tanto interindividual como también intraindividual en las cifras de IGF-1 y su poca correlación clínica con la velocidad de crecimiento, incremento de talla u otros parámetros antropométricos hacen innecesario profundizar más en el análisis de dicha variable^{99,101}.

5.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE SECRECIÓN DE GH

En la introducción de este trabajo se ha comentado que los estudios de secreción de GH se han demostrado poco útiles en los pacientes con RCIC, existiendo un consenso en cuanto a que la interpretación de sus resultados debe realizarse junto al análisis de las características clínicas y antropométricas del paciente. Los datos analizados en este estudio concuerdan con la literatura, y añaden aún mayor evidencia para afirmar que los resultados de estas pruebas no permiten discernir con claridad cuáles son los pacientes con RCIC que se beneficiarían del tratamiento con GH.

En este estudio, tanto en la población con una respuesta deficitaria a los estudios de estímulo a la secreción de GH (49%, n=57) como en la población con una respuesta adecuada a éstos (n=20, 17%), se han observado porcentajes similares de pacientes en cuanto a la distribución por sexo, a la antropometría al nacimiento y por grupo de maduración puberal, entre otras variables.

En relación con la evolución de la talla tras efectuar la discontinuación del tratamiento con GH, la respuesta a los estudios de estímulo de secreción de GH no se ha correlacionado con una mayor o menor pérdida de talla. Por una parte, en los pacientes con respuesta adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH, no se han observado diferencias significativas en la comparación del porcentaje de pacientes que no reinician el tratamiento con GH tras su discontinuación (15%, n=3) en comparación con el resto de la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH (8%, n=7) (p-valor 0.18). Por otra parte, la misma comparación en los pacientes con respuesta deficitaria a los estudios de estímulo de secreción de GH tampoco objetiva diferencias significativas: el 4% (n=2) de los pacientes con

secreción deficitaria a GH no presenta pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento con GH, versus un porcentaje del 13% (n=8) en el resto de pacientes (p-valor 0.12).

La evolución de la talla y los datos del incremento de la talla a la consecución de la TA sí se han evidenciado menores en aquellos pacientes con una respuesta adecuada a los estudios de secreción de GH. En estos pacientes la TA es de -1.61 ± 0.81 DE, con un incremento de talla a TA de 1.50 ± 0.73 DE, en comparación con una talla a TA de -1.22 ± 0.96 DE y un incremento de talla a TA de 1.83 ± 0.82 DE en el resto de la población estudiada (p-valor <0.05).

No obstante, la mayor edad media al inicio de tratamiento con GH observada en los pacientes con estudios de secreción a GH con respuesta adecuada, junto a edades similares en la discontinuación y en el reinicio del tratamiento con GH en aquellos casos con pérdida de talla, condiciona un menor tiempo total de tratamiento con GH en esta población. Por lo tanto, no se puede concluir que la respuesta al tratamiento con GH en los pacientes con secreción adecuada a los estudios de estímulo de secreción de GH sea inferior.

Así mismo, el análisis de la talla y del incremento de la talla de la población con una respuesta deficitaria a las pruebas de estímulo de secreción de GH, que empieza el tratamiento con GH a una edad significativamente inferior, no muestra tampoco diferencias con respecto a la población con respuesta disociada o adecuada a los estímulos de secreción de GH (ver apartado 4.3.1). Resultados que refuerzan, pues, la conclusión de que los resultados de estos estudios no se correlacionan con una mayor o menor respuesta al tratamiento con GH en los pacientes con RCIC.

En consonancia con los resultados obtenidos, la población control de pacientes con RCIC tratados con GH desde etapa prepuberal hasta consecución de TA presenta, de igual manera, cifras a TA de talla, de incremento de talla a TA y diferencias con respecto a la TMP similares a la población estudiada, independientemente de los resultados de estudios de secreción de GH, tanto a los 2 años² como a talla adulta¹. Añadir, además, que un estudio publicado el año 2010 por nuestro grupo tampoco objetivó diferencias en la respuesta al tratamiento con GH en función de los resultados de estímulos de secreción de GH².

Por todo ello, se concluye que este estudio contribuye a añadir evidencia para afirmar que los estudios de estímulo de secreción de GH carecen de utilidad tanto diagnóstica como terapéutica en la población con RCIC. Su realización sistemática como herramienta para concluir un diagnóstico de talla baja idiopática o de déficit idiopático de GH y, por lo tanto, decidir la indicación del tratamiento con GH, no aporta un beneficio clínico a los pacientes con RCIC.

5.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE TALLA ALCANZADO AL LLEGAR A LA TALLA ADULTA

La respuesta al tratamiento con GH en los pacientes con RCIC no es homogénea¹, no habiéndose conseguido hasta la actualidad identificar con claridad variables clínicas o antropométricas en los pacientes que permitan predecir una mayor o menor ganancia de talla antes del inicio del tratamiento¹⁰², a excepción de la distancia a TMP¹⁰³. Parece ser, entonces, que la sensibilidad del organismo a la GH estaría influida no solo por el origen del RCIC, sino también por otros factores, entre los que también se encontrarían factores genéticos. En este sentido, investigaciones recientes han tratado de profundizar y esclarecer un mecanismo entre diferentes variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con GH, aunque con resultados no concluyentes¹⁰⁴.

Existen también publicaciones que relacionan el incremento de talla durante el primer año como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con GH^{7,105,106,107,108,109}, fenómeno también descrito y analizado en la población control de 184 pacientes con diagnóstico de RCIC y tratados con GH desde etapa prepuberal hasta TA¹.

Los datos analizados en la población con un incremento de talla a TA superior a 2 DE (n=45, 38%) muestran porcentajes similares en cuanto a distribución por sexo, por antropometría al nacimiento, por grupo de maduración puberal y por respuesta a los estímulos de secreción a GH, entre otras variables. Así mismo, también se observan los mismos resultados al analizar la población con menor respuesta al tratamiento con GH y con un incremento de talla a TA inferior a 1 DE (n=21, 18%).

Con respecto al análisis de la discontinuación del tratamiento con GH, no se ha observado que ésta influya de manera significativa en un mayor o menor incremento de talla a TA. El análisis de las características de los pacientes con incremento de talla a TA superior a 2 DE y de aquellos con incremento de talla a TA inferior a 1 DE no ha evidenciado diferencias significativas en las comparaciones de la edad al inicio del tratamiento con GH, en la comparación de la edad a la discontinuación del tratamiento, del tiempo de ésta, en la comparación de la pérdida de talla y tampoco en la de la edad de reinicio de tratamiento en aquellos casos en los que ha sido necesario (ver apartados 4.5.3 y 4.5.4). Se ha evidenciado, además, que tanto los pacientes con mejor o con peor respuesta al alcanzar la TA al tratamiento con GH presentan proporciones similares de pacientes con necesidad de reinicio del tratamiento tras su discontinuación. Se concluye, por lo tanto, que efectuar la discontinuación del tratamiento con GH no influye en un mayor o menor incremento de talla a TA en los pacientes con RCIC.

Como se ha comentado anteriormente, la talla media parental y la distancia a TMP al inicio del tratamiento con GH si se han demostrado como variables estadísticamente diferenciadas en la población estudiada (ver resultados en 4.5.3 y 4.5.4). La TMP y la diferencia de la talla con respecto a la TMP al inicio del tratamiento con GH son mayores en aquellos pacientes con un mayor incremento de talla a TA. Estudios posteriores deberán analizar con más profundidad este fenómeno y posiblemente cuantificar una correlación exacta de estas variables con el incremento de talla en los pacientes con RCIC tratados con GH.

En conclusión, el análisis de la población estudiada en función del incremento de la talla a TA confirma una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento con GH en los pacientes con RCIC, siendo la diferencia de la talla con respecto a la TMP al inicio del tratamiento con GH la única variable con posible capacidad predictiva. Se constata también que la discontinuación del tratamiento con GH y sus diferentes tiempos y efectos no intervienen de manera significativa en el incremento de talla a la consecución de la TA de la población estudiada.

Finalmente, no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas al comparar las cifras de IGF-1 de los pacientes en función del incremento de talla a TA, a excepción de unas mayores cifras tras el inicio de tratamiento y hasta el inicio del BCP en aquellos pacientes con peor incremento de talla. Dichos datos no se han podido contrastar con otros estudios publicados en la literatura. Asimismo, estas diferencias en las cifras de IGF-1 no han persistido durante el periodo de crecimiento puberal de la población, no otorgándose por lo tanto relevancia clínica significativa.

5.6. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES SIN PÉRDIDA DE TALLA TRAS LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. POBLACIÓN QUE NO PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

Tal y como se ha analizado anteriormente (ver apartado 4.7), 10 pacientes, un 8.5% del total de la población estudiada, no precisó reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación, por presentar una correcta evolución de la velocidad de crecimiento y no objetivarse una pérdida de talla superior a 0.3 DE durante el resto de su crecimiento y hasta la adquisición de la TA. Cabe resaltar, sin embargo, que el análisis estadístico de dichos pacientes en comparación con el resto resulta limitado dado el bajo número de pacientes incluidos en este grupo.

En referencia a las características clínicas y antropométricas de esta población, el análisis comparativo de las proporciones y datos observados con relación al sexo, TMP, antropometría al nacimiento o de los resultados obtenidos en los estudios de secreción de GH no han permitido una identificación de variables predictivas que identifiquen a este subgrupo de pacientes en los que no será necesario reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación. Por lo tanto, el seguimiento auxológico estrecho es, especialmente durante la discontinuación del tratamiento, la única herramienta para asegurar una correcta valoración de estos pacientes.

En relación con la comparación de los resultados de talla obtenidos con el tratamiento con GH en esta población que no ha precisado reiniciar el tratamiento con GH, se ha observado una menor afectación de la talla al inicio del tratamiento (-2.56 ± 0.46 versus -2.88 ± 0.78 DE, p-valor 0.05) en esta población al compararse con la población que precisa del reinicio de tratamiento con GH tras la discontinuación. A la consecución de la TA, sin

embargo, la comparación entre estas poblaciones con y sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH es más compleja, dado que la TA de ambas poblaciones es similar (-1.19 ± 0.58 versus -1.09 ± 0.93 , p-valor 0.62).

Al haberse objetivado diferencias en la talla al inicio del tratamiento con GH, se podría deducir un menor incremento de talla a TA en los pacientes que no reinician el tratamiento con GH tras su discontinuación. Sin embargo, el análisis comparativo del incremento de la talla a TA entre ambos grupos no pone de relieve diferencias estadísticamente significativas: los pacientes que no precisan reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación presentan un incremento de talla a TA de 1.57 ± 0.67 DE y los pacientes que sí precisan de su reinicio incrementan su talla a TA en 1.79 ± 0.83 DE (p-valor 0.41).

Paralelamente a estos datos, no se han encontrado tampoco diferencias significativas en el análisis comparativo entre ambas poblaciones de la diferencia de talla con respecto a la TMP a TA: 0.26 ± 0.78 DE en los pacientes que no reinician el tratamiento con GH y 0.15 ± 0.86 DE en los que sí (p-valor 0.67). Cabe destacar, también, que las diferencias observadas en el incremento de talla entre estos grupos no se han producido tras la discontinuación del tratamiento con GH. Los pacientes sin necesidad de reiniciar el tratamiento con GH tras su discontinuación presentan un incremento de talla desde la discontinuación de tratamiento hasta la consecución de la TA de 0.24 ± 0.51 DE, no estadísticamente inferior al incremento de talla de los pacientes con necesidad de reinicio de tratamiento en ese mismo periodo de tiempo, que es de 0.40 ± 0.72 DE (p-valor 0.36).

En conclusión, todos los datos analizados permiten afirmar que la ausencia de reinicio de tratamiento con GH en esta población no tiene efectos deletéreos sobre la evolución de la talla en comparación con el resto de pacientes con RCIC. La evolución de la talla y los efectos del tratamiento con GH son similares en ambas poblaciones, independientemente de la necesidad de reinicio del tratamiento y, por lo tanto, también del tiempo total de tratamiento con GH.

Finalmente, se han observado diferencias al comparar la evolución de las concentraciones plasmáticas de IGF-1, que son menores en la población sin necesidad de

reinicio del tratamiento con GH, antes de la discontinuación del tratamiento con GH, después y también a TA. La presencia de cifras de IGF-1 más bajas en aquellos pacientes con RCIC que no reciben tratamiento con GH concuerdan con los datos descritos en la literatura, así como su variabilidad e incremento en la pubertad, debido al efecto concomitante de los esteroides sexuales ^{110,111}. No se ha encontrado justificación, sin embargo, a que estas diferencias entre las poblaciones con y sin necesidad de reinicio del tratamiento con GH estén también presentes antes de la propia discontinuación del tratamiento y a TA.

5.7. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON PÉRDIDA DE TALLA TRAS LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. POBLACIÓN QUE PRECISA REINICIAR EL TRATAMIENTO CON GH

Tal y como se ha expuesto con anterioridad, del total de la población incluida en el estudio, el 91.5% de los pacientes (n=108) precisó del reinicio del tratamiento con GH tras su discontinuación, por presentar una pérdida de talla media de 0.39 ± 0.16 DE (ver apartado 4.8).

El tiempo medio de duración de la discontinuación del tratamiento con GH fue de 1.25 ± 0.5 años, el equivalente al 13% del tiempo total de tratamiento con GH o a 456 administraciones de tratamiento.

Como se ha mencionado, sin embargo, dicha interrupción de tratamiento no fue homogénea en su duración: un 14% de la población reinicia el tratamiento con GH antes de transcurridos 12 meses de discontinuación, mientras que otro 14% lo hace tras más de 24 meses de discontinuación. El 72% restante de los pacientes discontinúa el tratamiento durante un periodo de 12 a 24 meses.

El análisis comparativo de los pacientes con una duración de la discontinuación de tratamiento con GH inferior a 12 meses, o con una duración superior a 24 meses con respecto al resto de la población del estudio no ha puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de sexo, antropometría al nacimiento o de resultados obtenidos en los estudios de secreción de GH. Tampoco se han observado diferencias en la comparación de la evolución de la talla, del incremento de talla o de la distancia a TMP. En conclusión, no se han identificado variables clínicas o antropométricas que permitan

anticipar una mayor o menor duración de la discontinuación del tratamiento en la población que, tras ésta, presentará pérdida de talla y precisará reiniciar el tratamiento con GH.

Por otra parte, el análisis comparativo entre grupos en función de la duración de la discontinuación del tratamiento no ha evidenciado tampoco diferencias significativas entre los grupos en la evolución de la talla, en el incremento de talla o en la distancia a TMP a TA.

Tras el reinicio del tratamiento con GH, el incremento de talla medio observado hasta el momento del inicio del BCP es de 0.64 ± 0.39 DE. Se observa que los pacientes, por lo tanto, realizan un segundo crecimiento recuperador de talla tras la pérdida presentada después de efectuar la discontinuación del tratamiento con GH. Este incremento positivo de talla es, además, superior a la propia pérdida de talla objetivada durante la discontinuación, resultando en un incremento medio de talla de 0.26 ± 0.39 DE desde la discontinuación del tratamiento con GH hasta el inicio del BCP.

Un total de 28 pacientes (el 26% de pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación) sujetos a discontinuación del tratamiento con GH y que presentan pérdida de talla consiguen, tras el reinicio del tratamiento, un incremento de la talla de más de 0.5 DE desde el momento de la discontinuación del tratamiento hasta el inicio del BCP. El análisis comparativo de estos pacientes evidencia un mayor tiempo desde el reinicio del tratamiento con GH hasta el inicio del BCP (2.71 ± 1.47 años versus 1.67 ± 1.25 años el resto de pacientes con reinicio de tratamiento tras la discontinuación, p -valor <0.01). Por lo tanto, de estos datos se podría inferir que el momento del inicio de BCP tiene influencia en el crecimiento recuperador de estos pacientes tras el reinicio del tratamiento con GH. Sin embargo, el análisis global de los pacientes con un incremento puberal de talla superior a 0.5 DE (datos no mostrados) evidencia que esta población realiza también el crecimiento recuperador tras la discontinuación del tratamiento durante el propio periodo de crecimiento puberal. En otras palabras, se ha objetivado que el segundo crecimiento recuperador que realizan los pacientes con pérdida de talla y reinicio del tratamiento con GH también se produce dentro del periodo de crecimiento puberal.

En conclusión, se puede afirmar que la edad en la que se efectúa la discontinuación del tratamiento con GH y, posteriormente, el tiempo madurador puberal son variables que no influyen de una manera significativa en el crecimiento recuperador en aquellos pacientes que presentan pérdida de talla tras la discontinuación del tratamiento.

Resaltar finalmente que únicamente 5 pacientes (un 4% del total de pacientes con pérdida de talla tras la discontinuación) presentaron un incremento de talla neutro o negativo desde el reinicio del tratamiento con GH hasta el inicio del BCP. Tres de ellos, como se ha comentado, incrementan posteriormente en más de 0.5 DE su talla durante el periodo de crecimiento puberal, realizando por lo tanto el segundo crecimiento recuperador durante la pubertad y excluyendo, en estos tres pacientes, la posibilidad de una mala respuesta al reinicio del tratamiento con GH tras la discontinuación. El análisis de los dos pacientes restantes, en los que se evidencia ausencia de crecimiento recuperador tras la discontinuación y el posterior reinicio de tratamiento con GH, reporta en la historia clínica y en el registro de dispensación farmacológica dudas en relación con la adherencia al tratamiento durante el periodo de crecimiento puberal.

En resumen, podemos concluir que la mayoría de pacientes con RCIC y buena respuesta inicial al tratamiento con GH precisarán del reinicio de éste tras su discontinuación. La pérdida de talla evidenciada durante la discontinuación del tratamiento con GH en estos pacientes con necesidad de reinicio se acompaña de un segundo crecimiento recuperador de talla.

5.8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN SUJETA A LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH. COMPARACIÓN CON UNA COHORTE CONTROL NO SUJETA A DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH

Evaluar la respuesta global al tratamiento con GH en la población con RCIC y buena respuesta inicial al tratamiento con GH sujeta a la discontinuación del tratamiento, y su comparación con respecto a una población similar que no interrumpe el tratamiento ha sido uno de los objetivos principales de este estudio.

Para ello, tal y como se ha mencionado con anterioridad, se han seleccionado los pacientes del estudio realizado por nuestro grupo y publicado el año 2013 en el que se analizan los datos a talla adulta de 184 pacientes con diagnóstico de RCIC y tratados con GH desde etapa prepuberal hasta alcanzar la TA¹. Los pacientes incluidos en esta población finalizaron el crecimiento aproximadamente en el año 2010. Para su evaluación, se usaron los patrones de referencia de los EECC2010. Disponer de una población control con RCIC diagnosticada, seguida y tratada en el mismo centro, por el mismo equipo médico y en condiciones similares, facilita la comparabilidad, permite una reducción de sesgos que aumenta la validez del estudio y permite un análisis de la discontinuación del tratamiento con GH en estos pacientes. Para el examen comparativo de la talla, el uso de patrones de referencia diferentes entre sí (para la población de este estudio se han usado los patrones de referencia del estudio BCN2017), pero actualizados y sincrónicos temporalmente con la

población general, permiten una valoración aún más exhaustiva de los efectos de la discontinuación del tratamiento con GH. Sin embargo, es relevante mencionar que la TA tanto de varones como mujeres de ambos estudios de crecimiento y patrones de referencia es similar^{62,63}.

Al comparar ambas poblaciones, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de pacientes en función del sexo o de la antropometría al nacimiento. En relación con los tiempos de maduración puberal, se ha observado que la población del estudio sujeta a discontinuación del tratamiento con GH tiene un mayor porcentaje de pacientes clasificados como grupo madurador temprano (n=29, 24% versus n=24,13%, p-valor 0.01). Sin embargo, no se han objetivado diferencias con relación a la comparación de la edad media al inicio del BCP, o a la comparación de la edad de adquisición de la TA (ver apartado 4.5.12). Se concluye, por lo tanto, que ambas poblaciones son similares en su evolución de crecimiento, también en la etapa puberal.

Como se ha mencionado con anterioridad, tampoco se han evidenciado diferencias en la comparación del porcentaje de pacientes con estudios de estímulo de secreción de GH con resultado deficitario, disociado o adecuado. Estos datos aumentan la validez de la población control y la comparación con la población de este estudio, además también de añadir, como se ha mencionado, una mayor evidencia en relación con la poca utilidad de estos estudios para decidir la actitud terapéutica en los pacientes con RCIC.

Con relación a las dosis del tratamiento con GH, se ha observado una menor dosis media de GH en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH en comparación con el grupo control sin discontinuación de tratamiento. Como se ha comentado, ambas poblaciones han sido tratadas por el mismo equipo médico, y las dosis empleadas se encuentran en todos los casos dentro del intervalo recomendado por las sociedades científicas^{5,43,74}, por lo que estas diferencias no se han considerado clínicamente significativas.

También se han objetivado diferencias en la edad al inicio del tratamiento con GH, siendo significativamente menor en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento

con GH. Sin embargo, la comparación del tiempo total de tratamiento con GH entre ambas poblaciones no ha puesto de relieve diferencias significativas (ver apartado 4.5.12).

Dado que existen publicaciones que demuestran una correlación inversa entre la respuesta al tratamiento con GH y la edad al inicio de éste, se ha considerado que la menor edad al inicio del tratamiento con GH observada en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento podría influenciar en la respuesta al tratamiento con GH y ejercer de factor de confusión en la comparación de los efectos de la discontinuación del tratamiento y, por lo tanto, en la validez de los resultados del estudio^{70,103,112}.

Por este motivo, se ha efectuado un análisis comparativo de los resultados de la población del estudio con una exclusión previa de aquellos pacientes con menor edad al inicio del tratamiento con GH, para así homogeneizar esta variable con respecto a la población control no sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

De manera estadísticamente significativa, se ha observado un mayor incremento de talla a la consecución de la TA en la población sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH, tanto antes como después de excluir aquellos pacientes con una menor edad al inicio de tratamiento con GH. Así pues, se infiere que la menor edad al inicio del tratamiento con GH en la población del estudio no produce un sesgo significativo en el análisis comparativo del incremento de talla entre ambas poblaciones. La comparación de la evolución de la talla y de diferencia con respecto a la TMP, además, también muestran los mismos resultados. La población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH presenta mayor talla, en todos los periodos evaluados, que la población control no sujeta a discontinuación del tratamiento con GH, sin que haya diferencias significativas en relación con la TMP. Adicionalmente, la comparación de la diferencia de talla con respecto a la TMP de ambas poblaciones muestra que no hay diferencias significativas al iniciar tratamiento con GH pero sí a la consecución de la TA, reforzando el hallazgo de un mayor incremento de talla en la población del estudio sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH.

En conclusión, se constata que la respuesta al tratamiento con GH en la población RCIC sujeta a la discontinuación del tratamiento con GH en etapa prepuberal no es, como mínimo,

inferior a la de la población control sin discontinuación de GH. La discontinuación del tratamiento, por lo tanto, no ejerce un papel deletéreo sobre la evolución del crecimiento a TA en los pacientes con RCIC tratados con GH.

Finalmente, con relación a los niveles de IGF-1 y su evolución, no se ha encontrado una causa que justifique las mayores cifras observadas al año de tratamiento y a TA en los pacientes sujetos a la discontinuación del tratamiento con GH, siendo además la dosis media de GH inferior en este grupo de pacientes. En cambio se observan, en esta misma población, cifras de IGF-1 más bajas en pubertad, dato que sí pudiera correlacionarse con las diferencias observadas en relación con la dosis de GH empleada. No obstante, tal y como se ha comentado con anterioridad, se considera que dichas diferencias son clínicamente poco relevantes dados los resultados y la evolución de los parámetros antropométricos de las poblaciones estudiadas.

6 . L I M I T A C I O N E S

6 . L I M I T A C I O N E S

La limitación principal de este estudio viene determinada por el carácter retrospectivo del trabajo y sus riesgos inherentes: sesgo de selección, mala clasificación o sesgo de información, o incapacidad para controlar el efecto de un factor de confusión, entre otros.

Con respecto a la obtención de información, todos los pacientes incluidos fueron seguidos y tratados en el mismo centro hospitalario. El año 2010 dicho centro implementó el sistema de historia clínica informatizada, con interfaz de trabajo *SAP*, procediéndose entonces a la digitalización de la historia clínica de los pacientes, con el consecuente riesgo de pérdida de información.

Con respecto a los datos de talla media parental, no siempre se ha especificado en la historia clínica del paciente si ésta ha sido medida *in situ* o referida por los progenitores. Sin embargo, forma parte de la conducta clínica habitual medir a los progenitores de los pacientes en el curso de las primeras visitas.

Por último, el tamaño de la población estudiada en los diferentes análisis comparativos por subgrupos limita la potencia estadística de éste y la posibilidad de profundizar en conclusiones y posibles diferencias entre éstos.

7 . C O N C L U S I O N E S

7 . C O N C L U S I O N E S

1. La ganancia a talla adulta de la población con retardo crónico e idiopático del crecimiento tratada con hormona de crecimiento, desde etapa prepuberal hasta talla adulta, y sometida a discontinuación del tratamiento es similar a la descrita en la literatura.

1.1 La ganancia de talla se produce principalmente en la etapa prepuberal.

1.2 Existe una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en incremento de talla a talla adulta, y ésta es independiente del sexo, antropometría al nacimiento y de la respuesta a las pruebas de estímulo de secreción de GH.

1.2.1 Los resultados a los estímulos de secreción de GH son de poca utilidad clínica en el manejo de los pacientes con retardo crónico e idiopático del crecimiento.

1.2.2 La ganancia de talla es superior en aquellos pacientes con mayor talla media parental.

1.2.3 La evolución de las cifras de IGF-1 no se correlaciona de manera clínicamente relevante con el incremento de talla.

1.3 El reinicio del tratamiento con GH en aquellos pacientes que pierden talla tras la discontinuación del tratamiento se acompaña de un segundo crecimiento recuperador de talla.

2 La discontinuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes prepuberales con retardo crónico e idiopático del crecimiento y buena respuesta durante los 2 primeros años de tratamiento permite evaluar la necesidad de mantener dicho tratamiento hasta talla adulta.

2.1 No se observa un efecto deletéreo sobre el incremento de talla a talla adulta en aquellos pacientes con antropometría al nacimiento adecuada para la edad gestacional, independientemente del tiempo de duración de la discontinuación del tratamiento con GH.

2.2 En los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional con retardo crónico e idiopático del crecimiento y tratados con hormona de crecimiento que presentan buena respuesta, la discontinuación sistemática del tratamiento podría reducir el incremento de talla a talla adulta.

2.2.1 La mayoría de los pacientes presentarán pérdida de talla tras la discontinuación y precisan del reinicio del tratamiento con GH.

2.2.2 . Se hace necesario individualizar en cada caso los posibles riesgos y beneficios asociados a dicha discontinuación.

8 . B I B L I O G R A F Í A

8 . B I B L I O G R A F Í A

1. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, 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):145-156. doi:10.1159/000348540
2. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):106-114. doi:10.1159/000318782
3. Belén A, Jiménez A, José M, et al. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev.* 2018;33(xx):46-56. doi:10.1159/000487525
4. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):352-356. doi:10.1210/jcem.82.2.3726
5. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. 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.* 2017;86(6):361-397. doi:10.1159/000452150
6. 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):53-57. doi:10.1016/j.anpedi.2011.10.009
7. Dahlgren J, Krüström B, Niklasson A, Nierop AFM, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:1-12. doi:10.1186/1472-6947-7-40
8. Lifshitz F. Nutrition and Growth - Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):157-

163. doi:10.4274/jcrpe.v1i4.39
9. Esp R, Pediatr E, Edición V, Riaño-galán I. Importancia de la correcta valoración de los patrones madurativos puberales. 2019:2018-2020.
 10. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integr.* 2015;19(6):411.e-411.e.
 11. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine Regulation of Feto-Placental Growth. *Horm Res.* 2009;72(5):257-265. doi:10.1159/000245927
 12. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212-R222. doi:10.1530/EC-18-0099
 13. Perkins JM, Subramanian S V., Smith GD, Özaltın E. Adult height, nutrition, and population health. *Nutr Rev.* 2016;74(3):149-165. doi:10.1093/nutrit/nuv105
 14. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, et al. Rare Copy Number Variants Are a Common Cause of Short Stature. *PLoS Genet.* 2013;9(3):1-11. doi:10.1371/journal.pgen.1003365
 15. Allen HL, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010;467(7317):832-838. doi:10.1038/nature09410
 16. Lettre G. Genetic regulation of adult stature. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(4):515-522. doi:10.1097/MOP.0b013e32832c6dce
 17. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF -I availability . *EMBO Mol Med.* 2016;8(4):363-374. doi:10.15252/emmm.201506106
 18. Yang L, Zhang C, Wang W, et al. Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):1-8. doi:10.1186/s12881-018-0730-6
 19. Kosztolányi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: A syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. *Eur J Pediatr.* 1997;156(4):253-255. doi:10.1007/s004310050594
 20. Andrés SG. TRABAJO FIN DE GRADO HORMONA DEL CRECIMIENTO : BIOQUÍMICA , Y USOS FARMACOLÓGICOS Autor : Andrés Salamanca González. 2018:1-21.
 21. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and

- idiopathic short stature: Defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):206-225. doi:10.23736/S0026-4946.20.05821-1
22. Oostdijk W, Grote FK, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206-217. doi:10.1159/000236082
 23. Rosenfeld RG. A tale of two centimeters. *J Pediatr.* 2005;146(1):10-11. doi:10.1016/j.jpeds.2004.09.021
 24. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; An evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr.* 2008;8:1-9. doi:10.1186/1471-2431-8-21
 25. Dauber A. New genetic tools in the diagnosis of growth defects. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38(November 2017):24-28. doi:10.1016/j.ghir.2017.11.002
 26. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. doi:10.1159/000502231
 27. Birla S, Khadgawat R, Jyotsna VP, et al. Identification of novel GHRHR and GH1 mutations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2016;29:50-56. doi:10.1016/j.ghir.2016.04.001
 28. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: Genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3191-3199. doi:10.1210/jc.2008-2783
 29. Procter AM, Phillips JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet.* 1998;103(3):255-272. doi:10.1007/s004390050815
 30. Alatzoglou KS, Dattani MT. Phenotype-genotype correlations in congenital isolated growth hormone deficiency (IGHD). *Indian J Pediatr.* 2012;79(1):99-106. doi:10.1007/s12098-011-0614-7
 31. Demirbilek H, Tahir S, Baran RT, et al. Familial isolated growth hormone deficiency due to a novel homozygous missense mutation in the growth hormone releasing hormone receptor gene: Clinical presentation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2730-E2734. doi:10.1210/jc.2014-2696

32. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080-3092. doi:10.1210/jc.2014-1506
33. Gasco V, Prodam F, Grotto S, et al. GH therapy in adult GH deficiency: a review of treatment schedules and the evidence for low starting doses. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):55-66. doi:10.1530/EJE-12-0563
34. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: Benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). doi:10.3390/ijms19030893
35. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(SUPPL. A):51-58. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.013
36. Díez JJ, Cordido F. Beneficios y riesgos de la hormona del crecimiento en adultos con déficit de la misma. *Med Clin (Barc).* 2014;143(8):354-359. doi:10.1016/j.medcli.2013.11.026
37. 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. doi:10.1530/EJE-07-0631
38. Penta L, Cofini M, Lucchetti L, et al. Growth hormone (GH) therapy during the transition period: Should we think about early retesting in patients with idiopathic and isolated GH deficiency? *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3). doi:10.3390/ijerph16030307
39. Attanasio AF, Shalet SM. Growth Hormone and the Transition from Puberty into Adulthood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):187-201. doi:10.1016/j.ecl.2006.11.002
40. Thomas M, Massa G, Maes M, et al. Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: Retesting after one year of therapy and at final height. *Horm Res.* 2003;59(1):7-15. doi:10.1159/000067936
41. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, et al. Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4271-4276.

doi:10.1210/jc.2006-0383

42. Bhangoo A, Anhalt H, Rosenfeld RG. Idiopathic short stature. *Pediatr Endocrinol Two Vol Set*. 2006:51-64.
43. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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(11):4210-4217. doi:10.1210/jc.2008-0509
44. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, et al. Characterizing short stature by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: Results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):1122-1130. doi:10.1210/jc.2012-4283
45. Plachy L, Strakova V, Elblova L, et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children with Familial Short Stature Treated with GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4273-4281. doi:10.1210/jc.2018-02288
46. Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):564-574. doi:10.1016/S2213-8587(18)30034-2
47. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J*. 2017;64(10):947-954. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0150
48. Derraik JGB, Miles HL, Chiavaroli V, Hofman PL, Cutfield WS. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):110-117. doi:10.1111/cen.13976
49. Dias C, Giordano M, Frechette R, et al. Genetic variations at the human growth hormone receptor (GHR) gene locus are associated with idiopathic short stature. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2985-2999. doi:10.1111/jcmm.13210
50. Yang Y, Huang H, Wang W, Yang L, Xie LL, Huang W. Association of insulin growth factor-1 receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to idiopathic short stature. *Genet Mol Res*. 2013;12(4):4768-4779. doi:10.4238/2013.October.18.14

51. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: Impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr.* 2014;80(6):413-423. doi:10.1159/000355412
52. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, Van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CAL, Kant SG. Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R145-R173. doi:10.1530/EJE-15-0937
53. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: Genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):81-89. doi:10.1159/000324105
54. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):250-260. doi:10.1159/000338341
55. Karuppaiah K, Yu K, Lim J, et al. FGF signaling in the osteoprogenitor lineage non-autonomously regulates postnatal chondrocyte proliferation and skeletal growth. *Dev.* 2016;143(10):1811-1822. doi:10.1242/dev.131722
56. Kant SG, Cervenkova I, Balek L, et al. Accepted Preprint first posted on 16 March 2015 as Manuscript EJE-14-0945. 2015;(March):1-24.
57. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep.* 2017;7(1):2-7. doi:10.1038/s41598-017-12465-6
58. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):1636-1644. doi:10.1210/jc.2013-2142
59. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, et al. Rare Copy Number Variants Are a Common Cause of Short Stature. *PLoS Genet.* 2013;9(3):1-12. doi:10.1371/journal.pgen.1003365
60. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med.* 2018;20(6):630-638. doi:10.1038/gim.2017.159
61. Marshall, W. A; Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls : A

- survey of middle-class children. *Arch Dis Child*. 1969;(44):291.
62. estudio-longitudinal @ www.estudiosdecrecimiento.es.
<https://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-longitudinal.html#>.
 63. Carrascosa A, Mesa J. Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 1995-2017. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2018;65(6):311-313.
 doi:<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.002>
 64. Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, Veldhorst MAB, Brummer RJM, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(8):679-694. doi:10.1515/JPEM.2009.22.8.679
 65. Yeste D, Tomasini R, Dodino G, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa A. Hypoglycaemia-insulin test: Discordant growth hormone and cortisol response in paediatric patients regarding recovery from hypoglycaemia with or without oral glucose solution. *Horm Res.* 2007;67(1):42-45. doi:10.1159/000096055
 66. Tseretopoulou X, Mushtaq T. How to interpret IGF-1 and growth hormone stimulation tests. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2020:edpract-2019-318466.
 doi:10.1136/archdischild-2019-318466
 67. RABEN MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(8):901-903. doi:10.1210/jcem-18-8-901
 68. Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr.* 2012;79(1):87-91.
 doi:10.1007/s12098-011-0609-4
 69. Carel JC, Ecosse E, Landier F, 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):416-425. doi:10.1210/jc.2011-1995
 70. Child CJ, Quigley CA, Cutler GB, et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr.* 2019. doi:10.1159/000500087
 71. Shaikh A Al, Daftardar H, Alghamdi AA, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency

- (IGHD), small for gestational age (SGA) and turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020;91(1):29-40. doi:10.23750/abm.v91i1.9182
72. Hou L, Liang Y, Wu W, Lin HH, Luo XP, Ying YQ. Comparison of the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating idiopathic short stature and growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res.* 2020;53-54(June):101331. doi:10.1016/j.ghir.2020.101331
73. Bang P, Faisal Ahmed S, Argente J, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):169-181. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x
74. 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):804-810. doi:10.1210/jc.2006-2017
75. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome are dose-dependent. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(8):1097-1105. doi:10.1515/jpem-2001-0805
76. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kriström B, et al. GH Dose Reduction Maintains Normal Prepubertal Height Velocity after Initial Catch-Up Growth in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(3):835-844. doi:10.1210/jc.2018-01006
77. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kriström B, Halldin M, Dahlgren J. Decreased GH dose after the catch-up growth period maintains metabolic outcome in short prepubertal children with and without classic GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(3):407-415. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04386.x
78. Simon H. The New England Journal of Medicine . No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1993;29(328 (17)):1230-1235.
79. Reeves GD, Doyle DA. Growth hormone treatment and pseudotumor cerebri: Coincidence or close relationship? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(SUPPL. 2):723-

730. doi:10.1515/jpem.2002.15.s2.723
80. Martín-Begué N, Mogas E, Dod CW, et al. Growth Hormone Treatment and Papilledema: a Prospective Pilot Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;0(0):0-0. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0007
81. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: New guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):466-471. doi:10.1097/MOP.0000000000000505
82. Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminiscent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):654-664. doi:10.1515/CCLM.2004.112
83. 00019616-199707030-00003.pdf.
84. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: Observational follow up study of the French population based registry. *Br Med J.* 2002;325(7355):70-73. doi:10.1136/bmj.325.7355.70
85. Ariza Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Efficacy and safety of replacement treatment in isolated growth hormone deficiency. *An Pediatr.* 2019;90(5):285-292. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.012
86. Pilar M, Ramos S, Jesús M, Merillas A, Andrés NL. Diagnóstico de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital provincial secundario. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):9-17.
87. Grimberg A, Feemster KA, Pati S, et al. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. *Pediatrics.* 2011;127(4):696-702. doi:10.1542/peds.2010-1563
88. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr.* 2018;89(3):144-152. doi:10.1016/j.anpedi.2017.11.018
89. Rosenbloom AL. Fisiología del crecimiento. *Ann Nestlé (Ed española).*

- 2008;65(3):99-110. doi:10.1159/000151261
90. Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr*. 2005;146(2):212-216. doi:10.1016/j.jpeds.2004.09.009
 91. Edad D, Hasta P, Adulta T. Ariadna Campos Martorell.
 92. Indexes BM, Children HNM. Barcelona Longitudinal Growth Study 1995 - 2017. 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016418301058?via%3Di%3Dhub>.
 93. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219-251. doi:10.1210/er.2006-0039
 94. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005;57(2):216-222. doi:10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81
 95. 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):3584-3590. doi:10.1210/jc.2002-021172
 96. Arriba Muñoz D, Bosch Muñoz A, Cabanas Rodríguez J, et al. *Guía de Práctica Clínica Para El Seguimiento de Los Niños PEG PEG GRUPO DE LA SEEP PARA EL ESTUDIO DEL NIÑO NACIDO PEG*. www.clubaulamedica.es.
 97. 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). doi:10.1542/peds.2004-1934
 98. Straetemans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018(1):1-10. doi:10.1186/s13633-018-0064-3
 99. Renes JS, Van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):15-27. doi:10.1159/000502739

100. Akazawa Y, Yamazaki S, Obinata H, et al. Decreased Circulating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Are Associated with Cardiac Diastolic Dysfunction in Small for Gestational Age Infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(12):1178-1185. doi:10.1055/s-0038-1642060
101. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, et al. Personalized approach to growth hormone treatment: Clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):257-270. doi:10.1159/000351025
102. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine*. 2019;66(3):614-621. doi:10.1007/s12020-019-02057-x
103. Südfeld H, Kiese K, Heinecke A, Brämshwig JH. Prediction of growth response in prepubertal children treated with growth hormone for idiopathic growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2000;89(1):34-37. doi:10.1111/j.1651-2227.2000.tb01183.x
104. Dauber A, Meng Y, Audi L, et al. A Genome-Wide Pharmacogenetic Study of Growth Hormone Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):1-12. doi:10.1210/clinem/dgaa443
105. Ranke MB, Lindberg A. 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):259-266. doi:10.1159/000289570
106. Rapaport R, Saenger P, Wajnrajch MP, et al. Predictors of first-year growth response to a fixed-dose growth hormone treatment in children born small for gestational age: Results of an open-label, multicenter trial in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(5):411-422. doi:10.1515/JPEM.2008.21.5.411
107. Blethen SL, Rosenfeld RONG, August P, Johanson ANN. Deficiency. 2015;76(3).
108. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. 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(2):229-237. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01701.x
109. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-

- year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68(2):53-62. doi:10.1159/000098707
110. Kriström B, Lundberg E, Jonsson B, Albertsson-Wikland K. IGF-1 and growth response to adult height in a randomized GH treatment trial in short non-GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2917-2924. doi:10.1210/jc.2014-1101
111. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. 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):2089-2098. doi:10.1210/jc.2009-2139
112. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observatio. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):1-8. doi:10.1186/1687-9856-2012-22

