

## ORIGINAL

## Respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con secreción suficiente<sup>☆</sup>



Rafaela María Úbeda Trujillo\*, Pablo Escribano Sanz,  
María Teresa García Castellanos, Antonio de Arriba Muñoz, Marta Vara Callau  
y José Ignacio Labarta Aizpún

Hospital Universitario Materno-infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 9 de noviembre de 2021; aceptado el 6 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 25 de junio de 2022

### PALABRAS CLAVE

Disfunción  
neurosecretora;  
Hormona del  
crecimiento;  
Test de secreción  
nocturna

### Resumen

**Introducción:** Existen situaciones de talla baja con test de estímulo para hormona del crecimiento (GH) normal, pero secreción nocturna disminuida, en las que podría existir un beneficio con el tratamiento con GH.

**Objetivo:** Evaluar la talla adulta y la ganancia de talla en pacientes con diagnóstico de disfunción neurosecretora tratados con GH.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional con 61 pacientes tratados con GH tras diagnóstico de disfunción neurosecretora que han alcanzado la talla adulta. Se evaluaron variables como la ganancia de talla adulta, la velocidad de crecimiento, la variación del pronóstico de crecimiento y la evolución de IGF-1 e IGFBP-3. También han sido calculadas variables de buena respuesta en el primer año, mediante el uso del *index of responsiveness*.

**Resultados:** Hubo una mejoría en la talla y en la velocidad de crecimiento. Se observó un incremento de talla adulta respecto a talla inicial de  $1,15 \pm 0,60$  DE, de talla respecto a talla genética de  $-0,015 \pm 0,62$  DE y de talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial de  $0,74 \pm 1,13$  DE. El *index of responsiveness* en el primer año se asocia con un mayor incremento de talla en el primer año ( $p=0,001$ ), una mayor talla adulta ( $p<0,001$ ) y una mayor ganancia de talla adulta respecto a su talla inicial ( $p<0,039$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes diagnosticados de disfunción neurosecretora muestran una buena respuesta al tratamiento con GH: se observa una ganancia de talla similar a su talla genética y una mejora de su pronóstico de crecimiento inicial.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Este trabajo se presentó como póster en octubre de 2020 en el Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en Zaragoza y como trabajo fin de máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo en la Universidad de Zaragoza, en el curso académico 2019-2020.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rafaubedatru@gmail.com](mailto:rafaubedatru@gmail.com) (R.M. Úbeda Trujillo).

**KEYWORDS**

Neurosecretory dysfunction;  
Growth hormone;  
Nocturnal secretion test

**Response to growth hormone treatment in patients with sufficient secretion****Abstract**

**Background:** There are situations of short stature, with a normal stimulus test for GH, but decreased nocturnal secretion in which there could be a benefit with GH treatment.

**Objetives:** To assess adult height and height gain in patients with neurosecretory dysfunction diagnosis treated with growth hormone.

**Material y methods:** Longitudinal, retrospective and observational study including 61 patients treated with growth hormone after diagnosis of neurosecretory dysfunction who have already reached adult height. Variables such as adult height gain, growth rate, growth prognosis variation and IGF-1 and IGFBP-3 were evaluated. Variables related to a good response in the first year have also been calculated, using the index of responsiveness.

**Results:** GH treatment produces an improvement in growth rate and height, observing an increase in adult height with respect to initial height of  $1.15 \pm 0.60$  SD, height with respect to genetic height of  $-0.015 \pm 0.62$  SD and adult height with respect to the initial growth prognosis  $0,74 \pm 1,13$  DE. The index of responsiveness in the first year is associated with a greater increase in height in the first year ( $P < 0.001$ ), with a greater adult height ( $P < 0.001$ ) and with a greater gain in adult height compared to its initial height ( $P = 0.039$ ).

**Conclusions:** Patients with growth delay due to neurosecretory dysfunction of GH show a good response to treatment with rhGH, observing a significant height gain in their genetic size and improving their initial growth prognosis.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La talla baja es un motivo muy frecuente de consulta y preocupación en pediatría. Una de las causas puede ser la disfunción neurosecretora, caracterizada por obtener un resultado normal en los test de estímulo de hormona de crecimiento (GH), niveles de IGF-1 normales o altos, pero con test de secreción nocturna (media de 21 determinaciones) alterado; es un criterio diagnóstico una media  $\leq 3$  ng/ml<sup>1</sup>.

El crecimiento es un proceso complejo en el que intervienen factores genéticos, endocrinos, autocrinos-paracrinos y también factores permisivos como son la nutrición, la situación psicosocial y otros factores ambientales<sup>2</sup>. Por lo tanto, es un proceso sensible a las condiciones desfavorables, por lo que es un buen indicador de salud<sup>3</sup>. La secreción de GH presenta un patrón pulsátil y de predominio nocturno, pero aún se trata de un proceso en gran medida desconocido a nivel fisiológico y fisiopatológico en lo que respecta al patrón de secreción y de las vías a través de las cuales los distintos factores lo modifican y modulan. En el caso de la disfunción neurosecretora existe un patrón de secreción nocturna alterado, a expensas de una disminución en el número y amplitud de los pulsos de secreción.

No todos los autores encuentran correlación entre talla o velocidad de crecimiento y secreción espontánea de GH. Se trata de un tema muy estudiado en la bibliografía<sup>1,4,5</sup>. Ya en 1984, Blatt et al. observaron, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que habían recibido tratamiento con radioterapia craneal profiláctica, una alteración en la secreción espontánea de GH y una respuesta normal a los test de estímulo, con disminución en la velocidad de crecimiento. Esto era similar a lo que sucedía en pacientes

no irradiados con alteración del crecimiento: así se postuló la idea de la existencia de anomalías en la neuroregulación de la secreción de GH<sup>6</sup>.

La talla baja toma una especial importancia en la población: es la primera causa de consulta en los servicios de endocrinología por las consecuencias psicológicas que esto conlleva. Se define como talla baja aquella: 1) talla situada por debajo del percentil 3 o de  $-2$  DE respecto a la curva normal para la misma edad y sexo de la población a la que pertenece; 2) con una velocidad de crecimiento menor al P<sub>25</sub> ( $-1$  DE) para la edad y sexo, mantenida, al menos, durante 2 años, independientemente de la talla actual; 3) talla que, estando dentro del  $\pm 2$  DE de la curva correspondiente a su población, se encuentra por debajo de  $-2$  DE respecto a su talla diana y 4) una predicción de talla adulta por debajo de  $-2$  DE respecto a su talla diana<sup>7</sup>.

La talla baja se clasifica en 2 grupos fundamentales, la talla baja idiopática y la talla baja patológica (trastornos primarios del crecimiento o secundarios a enfermedades, como pueden ser enfermedades digestivas, oncológicas, renales crónicas, etc.)<sup>8,9</sup>. La talla baja idiopática (80% de los casos) engloba a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos su causa y en las que, además, se cumplen los siguientes criterios: 1) longitud y peso al nacimiento normal para la edad gestacional; 2) proporciones corporales normales; 3) ausencia de enfermedad endocrina, cromosomopatía, trastornos psicoafectivos graves, enfermedad crónica orgánica; 4) nutrición adecuada y 5) tiempo de maduración que puede ser normal o lento. Con todo esto, podemos decir que la talla baja idiopática es un diagnóstico de exclusión<sup>10</sup>.

Desde las consultas médicas, se debe hacer una adecuada aproximación diagnóstica, elaborar en primer lugar una adecuada anamnesis y después una exploración física

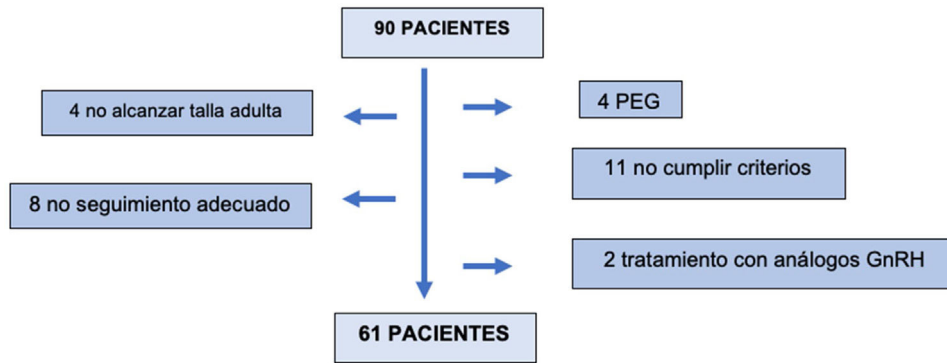


Figura 1 Proceso de selección de los pacientes.

exhaustiva. Según estos datos, se harán las pruebas complementarias que se consideren oportunas para descartar así las causas de talla baja patológica y, solo si se descartan estas, hablar de talla baja idiopática.

Dentro de las pruebas complementarias encontramos los test de estímulo de GH, los cuales presentan limitaciones en la reproducibilidad, lo que cuestiona su validez real como instrumento para el estudio de la secreción de GH hipofisaria. Peso a ello, continúan empleándose en la mayoría de los países para el diagnóstico de la deficiencia y resistencia de GH. No obstante, su valor debe ser considerado en el contexto clínico, auxológico, de estudios de imagen y moleculares, cuando proceda<sup>11</sup>.

Como ya se ha explicado, el uso de los test de estímulo de GH sigue siendo un tema controvertido, al no establecerse unos límites definidos de normalidad y, además, al tratarse de estudios poco reproducibles. Muchas veces se encuentran valores considerados como normales en pacientes con tallas bajas graves y bajas velocidades de crecimiento.

Nuestro objetivo con este estudio es evaluar la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con GH normal en test de estímulo, diagnosticados de disfunción neurosecretora, tratados hasta alcanzar la talla adulta.

## Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en el que se incluye a 61 pacientes controlados en las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital terciario tratados con GH tras diagnóstico de disfunción neurosecretora, que han alcanzado la talla adulta en el momento del estudio. El uso de GH fue financiado por el sistema de salud de la comunidad autónoma. Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad.

Los criterios de inclusión fueron:

- Talla menor de  $-2$  DE al diagnóstico.
- Test de estímulo de GH  $>10$  ng/ml.
- Test de secreción nocturna: media de 21 determinaciones menor de 3 ng/ml.
- Haber recibido tratamiento sustitutivo con rhGH.
- Haber nacido con peso y longitud adecuados para la edad gestacional.

- Haber alcanzado la talla adulta (aquella alcanzada en la última consulta, un estadio de Tanner V y edad ósea  $>14$  años en mujeres y  $>16$  años en varones).

Los criterios de exclusión fueron:

- Existencia de enfermedades intercurrentes que afecten al crecimiento (nacer pequeño para la edad gestacional, síndromes, displasias óseas...).
- Falta de continuidad del tratamiento durante el seguimiento.
- No haber finalizado el crecimiento en el momento del estudio.
- Haber recibido tratamiento concomitante con análogos de gonadotropinas (GnRH).

## Pacientes

Se seleccionó a 90 pacientes, de los cuales 61 formaron finalmente parte del estudio. Fueron excluidos 29 pacientes: 4 por no haber alcanzado la talla adulta en la última visita, 8 por seguimiento inadecuado, 4 pacientes por ser pequeños para la edad gestacional, 11 por no cumplir los criterios de inclusión en el test de estímulo o secreción nocturna y 2 por recibir tratamiento concomitante con análogos de GnRH (fig. 1).

Durante el estudio se han evaluado variables antropométricas y analíticas en distintos momentos del estudio (previo al tratamiento, al inicio del tratamiento, a los 4 meses de tratamiento, al inicio de la pubertad, al año de tratamiento, a los 2 años de tratamiento y en la última consulta). Uno de los parámetros estudiados fue el *index of responsiveness* (IoR), índice utilizado en pacientes con déficit de GH para estimar si será un buen respondedor al tratamiento con GH. Dicho índice es calculado mediante la siguiente fórmula:

IoR primer año =  $(\text{velocidad de crecimiento en el primer año } 12,41 - 0,36 \times \text{edad al comienzo de GH} + 0,47 \times \text{peso al nacimiento DE} + 1,54 \times (\log(3 \times \text{dosis al inicio de GH (mg/kg/semana)})) - 0,6 \times (\text{talla en el primer año DE} - \text{talla genética DE}) + 0,28 \times \text{peso primer año DE}) / 1,72$ .

IoR segundo año =  $(\text{velocidad de crecimiento en el segundo año} - (5,69 - 0,09 \times \text{edad al inicio de GH} + 0,63 \times (\log(3 \times \text{dosis de GH al inicio (mg/kg/semana)})) + 0,24 \times \text{peso en el segundo año})$

DE +0,31 × velocidad de crecimiento en el primer año))/1,19.

Se han analizado también parámetros de buena respuesta en el primer año de tratamiento, evaluándose el incremento de talla  $\geq 0,5$  DE respecto a la previa, incremento de talla  $\geq 0,3$  DE respecto a la previa, incremento de la velocidad de crecimiento  $> 3$  cm/año respecto a la previa y velocidad de crecimiento  $> 1$  DE respecto a la previa.

Por otro lado, se evaluaron variables de respuesta final, como son la diferencia entre la talla adulta y la talla al inicio del tratamiento con GH. También se calculó la diferencia entre la talla adulta y la talla genética y la diferencia entre la talla adulta y el pronóstico de crecimiento al inicio del tratamiento.

Posteriormente, se realizó un estudio estadístico descriptivo en los distintos puntos del estudio. Para cada variable se calcularon las medidas centrales y de dispersión (media aritmética, desviación estándar, máximo y mínimo) para las distribuciones que cumplieran la distribución normal. Para comprobar la normalidad de cada variable cuantitativa se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar medias de variables cuantitativas se aplicó el test t de Student para muestras apareadas. También se determinó el grado de correlación existente entre 2 variables cuantitativas, calculándose para ello el coeficiente de correlación de Pearson. Por último, el análisis de los datos fue realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 25; se consideraron como resultados estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

El estudio incluye a 61 pacientes diagnosticados de disfunción neurosecretora (78,7% mujeres, 21,3% varones) tratados con GH, que habían alcanzado la talla adulta. A todos ellos se les hizo test de estímulo de GH y se obtuvo una media de  $12,55 \pm 8,16$  ng/ml. Una vez descartado el déficit de GH, se realizó el test de secreción nocturna, con una media de  $1,98 \pm 0,62$  ng/ml. En el estudio de los antecedentes personales nos encontramos con una muestra en la que el peso, la longitud y el perímetro cefálico eran normales para su edad gestacional. Respecto a los antecedentes familiares no existía talla baja y la talla genética era de  $-1,14 \pm 0,71$  DE (tabla 1).

Al inicio del tratamiento la edad cronológica media de los pacientes fue de  $10,17 \pm 2,13$  años (varones  $10 \pm 2,61$  años y mujeres  $10,09 \pm 2,01$  años) con una talla de  $-2,53 \pm 0,39$  DE, con un pronóstico de crecimiento de  $-2,15 \pm 0,71$  DE. Al analizar el estadio puberal al inicio, encontramos que el 65,6% presentaban un estadio prepuberal (Tanner I), mientras que el 34,4% había iniciado la pubertad (24,6% Tanner II y 9,8% Tanner III).

La edad media en el primer año de tratamiento fue de  $11,20 \pm 2,16$  años, con una talla de  $-2,07 \pm 0,48$  DE y una velocidad de crecimiento de  $2,60 \pm 2,74$  DE. Se analizaron datos de buena respuesta en el primer año y se obtuvo que el 78,7% incrementó su talla en  $DE \geq 0,5$ , el 80,3% mostró un incremento en la talla en  $DE \geq 0,3$ , el 37,7% presentó un incremento en su velocidad de crecimiento  $> 3$  cm/año y el 72,1% incrementó su velocidad de crecimiento  $> 1$  DE.

**Tabla 1** Antecedentes familiares, personales y talla diana

	N	Media $\pm$ DE
<i>Antecedentes familiares</i>		
Talla del padre		
Centímetros	59	$170,09 \pm 5,64$
DE	59	$-1,11 \pm 0,91$
Talla de la madre		
Centímetros	59	$156,96 \pm 5,45$
DE	59	$-1,18 \pm 0,91$
Talla genética		
Centímetros		
Varones	13	$169,27 \pm 4,91$
Mujeres	46	$157,23 \pm 4,62$
DE	59	$-1,14 \pm 0,71$
<i>Antecedentes personales</i>		
Edad gestacional (semanas)	58	$38,02 \pm 1,96$
Peso		
kg		
Varones	13	$3,17 \pm 0,44$
Mujeres	45	$2,77 \pm 0,48$
DE	58	$-0,30 \pm 0,93$
Longitud		
Centímetros		
Varones	11	$48,97 \pm 1,64$
Mujeres	44	$48,04 \pm 2,01$
DE	55	$-0,28 \pm 0,72$
Perímetro cefálico		
Centímetros		
Varones	4	$33,62 \pm 1,79$
Mujeres	18	$32,86 \pm 1,29$
DE	22	$-0,59 \pm 0,76$

DE: desviaciones estándar; kg: kilogramos; N: número de pacientes.

A los 2 años de tratamiento la edad media fue de  $12,18 \pm 2,14$  años, con una talla de  $-1,80 \pm 0,57$  DE, una velocidad de crecimiento de  $2,01 \pm 2,46$  DE y un pronóstico de crecimiento  $-1,25 \pm 0,71$  DE.

Por último, al alcanzar la talla adulta, la edad media fue de  $15,71 \pm 1,32$  años con una talla de  $-1,18 \pm 0,63$  DE (tabla 2), situándose en su talla genética ( $-1,14 \pm 0,71$  DE;  $169,27 \pm 4,91$  cm para varones  $157,23 \pm 4,62$  cm en mujeres) (tabla 2).

Los pacientes recibieron tratamiento con GH una media de  $4,71 \pm 2,15$  años, con una dosis media de GH estable a lo largo de los años de tratamiento (inicio  $26,93 \pm 3,87$  mcg/kg al día; primer año  $26,6 \pm 4,07$  mcg/kg al día; segundo año  $27,15 \pm 3,84$  mcg/kg al día).

El IoR en el primer año se correlaciona de forma positiva con la talla adulta en DE ( $r = 0,454$ ;  $p < 0,001$ ) y con el incremento de talla en DE en el primer año ( $r = 0,482$ ;  $p < 0,001$ ). También se correlaciona de forma positiva con la diferencia de talla adulta en DE respecto a la talla al inicio de tratamiento ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,039$ ). Sin embargo, no se asocia con la diferencia de la talla adulta DE respecto a la talla genética en DE ni con la diferencia de la talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento al inicio en DE; tampoco con el incremento de velocidad de crecimiento en el primer año (tabla 3).

**Tabla 2** Evolución de datos antropométricos durante el estudio

	Talla genética	Pretratamiento	1.º año de tratamiento	2.º año de tratamiento	Inicio de pubertad	Última consulta
N	59	61	61	61	61	61
Media ± DE	-1,14 ± 0,71 DE					
Edad (años ± DE)		9,22 ± 2,15	11,20 ± 2,16	12,18 ± 2,14	11,68 ± 1,33	15,71 ± 1,32
Talla (media ± DE)		-2,51 ± 0,39 ( <i>p</i> < 0,001)*	-2,07 ± 0,48	-1,80 ± 0,57	-1,94 ± 0,48	-1,18 ± 0,63
Velocidad de crecimiento (media ± DE)		-0,11 ± 1,90	2,60 ± 2,74	2,01 ± 2,46		
Edad ósea (años ± DE)		8,10 ± 2,58	10,15 ± 2,38	11,31 ± 2,26	10,86 ± 1,19	14,60 ± 1,04
Pronóstico de crecimiento (media ± DE)		-2,15 ± 0,71	-1,54 ± 0,62	-1,25 ± 0,71	-1,71 ± 0,87	-1,23 ± 0,72 ( <i>p</i> < 0,001)*
IGF-1 ng/ml		175,28 ± 101,20	409,26 ± 171,29	444,39 ± 193,89		400,61 ± 112,75
IGFBP-3 mcg/ml		3,79 ± 1,03	5,2 ± 1,42	5,87 ± 1,41		8,8 ± 4,10
Dosis de GH mcg/kg al día (media ± DE)		26,93 ± 3,87	26,6 ± 4,07	27,15 ± 3,84		Sin tratamiento

DE: desviación estándar; N: tamaño muestral.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre la talla final y los distintos puntos del estudio.

**Tabla 3** Cálculo del *index of responsiveness* en el primer año

	IoR		
	N	r	p
Talla adulta DE	61	0,454	<0,001
Diferencia de la talla adulta DE respecto a la talla al inicio de tratamiento DE	61	0,277	0,039
Diferencia de la talla adulta DE respecto a la talla genética DE	61	0,099	0,466
Diferencia de la talla adulta DE respecto al pronóstico de crecimiento al inicio en DE	49	-0,253	0,08
Incremento de talla en DE en el primer año	58	0,482	<0,001
Incremento en la velocidad de crecimiento en cm/año en el primer año	59	0,171	0,196
Incremento en la velocidad de crecimiento en DE en el primer año	59	0,487	<0,001

DE: desviación estándar; IoR: *index of responsiveness*; N: tamaño muestral; r: coeficiente de correlación de Pearson.

Los pacientes de media quedaron a  $-0,015 \pm 0,62$  DE de su talla diana, mejoraron  $1,15 \pm 0,60$  DE de talla respecto a la talla al inicio del tratamiento,  $0,74 \pm 1,13$  DE respecto al pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento y  $0,78 \pm 0,63$  DE respecto al pronóstico de crecimiento al inicio de la pubertad (fig. 2).

En el ámbito bioquímico, tanto los niveles de IGF-1 como de IGFBP-3 aumentaron durante los 2 primeros años (siempre dentro de intervalos de normalidad) para después disminuir tras la finalización del tratamiento.

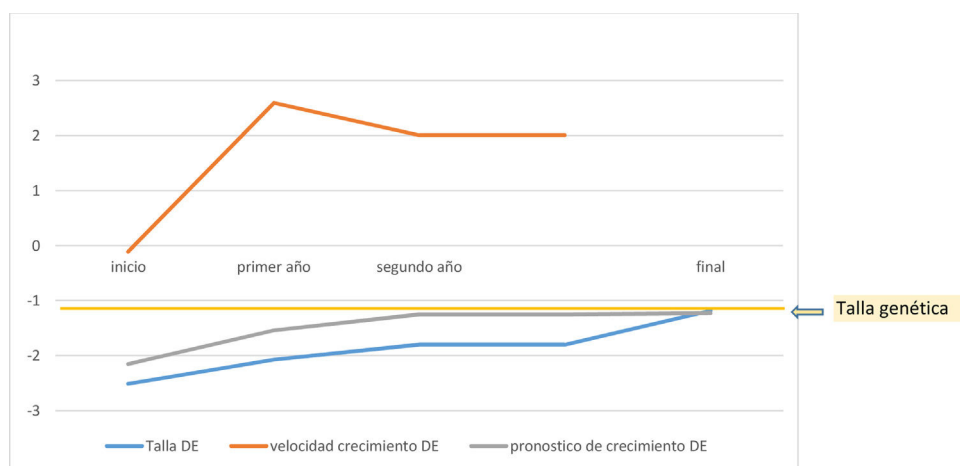
No se han registrado efectos adversos importantes en el estudio. Únicamente en uno de los 61 pacientes analizados se constató cefalea con fondo de ojo normal que precisó suspensión temporal de GH, que se reinició posteriormente sin incidencias.

## Discusión

El estudio incluye a 61 pacientes (78,7% mujeres) controlados en las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital terciario tratados con GH tras diagnóstico de disfunción neurosecretora, que han alcanzado la talla adulta en el momento del estudio; el 65,6% presentaba un estadio prepuberal al inicio del tratamiento. Los pacientes consiguieron alcanzar su talla genética y mejoraron su pronóstico de crecimiento inicial.

Al inicio del tratamiento, la edad cronológica media de los pacientes fue de  $10,17 \pm 2,13$  años con una talla de  $-2,53 \pm 0,39$  DE. Quizá parezca tardío el inicio del tratamiento, pero esto puede deberse a que la disfunción neurosecretora suele aparecer en momentos peripuberales.





**Figura 2** Evolución de la talla DE, velocidad de crecimiento DE y pronóstico de crecimiento DE con relación a la talla genética durante el seguimiento.

Esto puede explicar que en nuestra muestra encontremos un mayor porcentaje de pacientes puberales respecto a estudios previos, como es el de Villafuerte et al.<sup>12</sup>, estudio retrospectivo de pacientes con déficit de GH, en el que solo el 6,3% habían iniciado la pubertad al iniciar el tratamiento. Esto puede explicar que las predicciones de talla adulta sean ligeramente más favorables en dicho estudio, ya que en el momento de iniciar el tratamiento presentaban un mayor potencial de crecimiento. Comparando los datos, vemos como el pronóstico de crecimiento previo al inicio de tratamiento con GH en nuestra muestra fue de  $-2,15 \pm 0,71$  DE, es decir,  $164,19 \pm 5,37$  cm en varones y  $150,90 \pm 4$  cm en mujeres, mientras que en dicho estudio se obtuvo un pronóstico de crecimiento de  $-1,74 \pm 0,99$  DE. La velocidad de crecimiento previa al inicio del tratamiento fue de  $-0,11 \pm 1,9$  DE. Estudios previos muestran datos similares respecto a la edad de inicio de tratamiento, talla en DE al inicio del estudio y pronóstico de talla adulta en DE<sup>13-17</sup>.

Tras el primer año de tratamiento, los pacientes presentaban una talla de  $-2,07 \pm 0,48$  DE con un pronóstico de crecimiento de  $-1,54 \pm 0,62$  DE y una velocidad de crecimiento de  $2,60 \pm 2,74$  DE. Datos similares en el primer año de tratamiento fueron observados por Avilés et al.<sup>15,18</sup> sobre la talla alcanzada en el primer año en pacientes con talla baja idiopática y sobre la velocidad de crecimiento. Spiliotis et al.<sup>19</sup> ya realizaron una comparación entre pacientes con déficit de GH y con disfunción neurosecretora, en la que observaron un aumento en la velocidad de crecimiento, duplicando su velocidad en el primer año, similar a lo que ocurre en nuestra muestra.

Respecto a la valoración de la buena respuesta en el primer año de tratamiento con GH, se obtuvo un incremento de talla en DE  $\geq 0,5$  en el 78,7%; en el 80,3% se observó un incremento de talla en DE  $\geq 0,3$ ; el 37,7% incrementó la velocidad de crecimiento  $>3$  cm/año y el 72,1% incrementó la velocidad de crecimiento  $>1$  DE. Los datos obtenidos en diversos estudios<sup>18-23</sup>, realizados en pacientes con diagnóstico de déficit de GH, muestran un porcentaje similar de buenos respondedores a los obtenidos en nuestra

muestra. En dicho estudio el 74% presentaba un incremento de talla en DE  $> 0,5$ , el 88% presentó un incremento de talla  $>0,3$  DE, el 81% presentó un incremento en la velocidad de crecimiento  $>1$  DE, lo que podría reflejar que la respuesta en esta entidad es similar a la respuesta en pacientes con déficit de GH.

Respecto a la talla final alcanzada, diversos estudios muestran datos similares<sup>12,14</sup>, mientras que otros muestran una talla final mejor que la obtenida en nuestra muestra. En estos últimos, la población estudiada presentaba menor edad al inicio del estudio, con un mayor porcentaje de prepuberales y, además, con una talla genética más alta<sup>15</sup>. Por otro lado, el tiempo medio de tratamiento con GH fue algo mayor, con una media de 5,4 años<sup>12,15,24</sup>, lo que podría relacionarse con el inicio más precoz del tratamiento (tabla 4).

Durante el tratamiento con GH, los pacientes mejoraron  $1,15 \pm 0,60$  DE su talla respecto a la del inicio del tratamiento y  $0,74 \pm 1,13$  DE respecto al pronóstico de crecimiento previo al tratamiento. La ganancia de talla respecto a la talla inicial y respecto al pronóstico de crecimiento inicial fue similar a la encontrada en estudios previos<sup>12,13,15</sup>.

Respecto a la dosis de rhGH, en estudios previos la dosis utilizada de GH era mayor, con una media de 31 mcg/kg al día<sup>15</sup>, mientras que en nuestra muestra se utilizó una dosis media de GH estable a lo largo de los años de tratamiento (inicio  $26,93 \pm 3,87$  mcg/kg al día; primer año  $26,6 \pm 4,07$  mcg/kg al día; segundo año  $27,15 \pm 3,84$  mcg/kg al día).

Finalmente, respecto a efectos adversos, estos son infrecuentes y escasos<sup>22</sup>. En nuestro estudio una paciente precisó suspensión temporal de GH por cefalea con fondo de ojo normal, si bien pudo reiniciar posteriormente el tratamiento.

Por todo lo comentado, los pacientes tratados con rhGH por el diagnóstico de disfunción neurosecretora presentan una buena respuesta, hasta lograr una talla final similar a la de los pacientes tratados por déficit de GH, y esta buena respuesta ya es objetivable desde el primer año<sup>22,23</sup>.

**Tabla 4** Tabla comparativa. Estudios analizados

Autor	N	DGH/TBI	Talla genética (media y DE)	Edad inicio de tratamiento	Talla inicio tratamiento (media y DE)	Estadio puberal al inicio del tratamiento en %	Pronóstico de crecimiento al inicio de tratamiento (media y DE)	Talla primer año de tratamiento	Velocidad de crecimiento en primer año DE	Talla final DE	Ganancia de talla respecto a talla inicial DE	Ganancia de talla respecto a pronóstico de crecimiento inicial DE	Duración de tratamiento con GH (años)
Úbeda et al.	61	TBI	-1,14 ± 0,71	10,17 ± 2,13	-2,53 ± 0,39	65,6 prepuberal 34,4 puberal	-2,15 ± 0,71	-2,07 ± 0,48	2,60 ± 2,74	-1,18 ± 0,63	1,15 ± 0,60	0,25 ± 0,82	4,71 ± 2,15
Villafuerte et al. <sup>12</sup>	89	DGH	-0,61 ± 0,66	10,5 ± 3,41	-2,46 ± 0,86	88 prepuberal 12 puberal	-1,68 ± 1,04	-1,91 ± 0,91	4,33 ± 3,53	-0,81 ± 0,87	1,65 ± 1,43		6,14 ± 2,87
Avilés et al. <sup>14</sup>	47	TBI	-1,43 ± 0,88	11,6 ± 1,2	-2,1 ± 0,85		-1,94 ± 0,8	-1,64 ± 0,69		-1,28 ± 0,62			1,56 ± 0,65
Straetemans, et al. <sup>16</sup>	120	DGH	-0,82 ± 0,92	6,7 ± 2,9	-3,17 ± 0,83	Prepuberal		-2,35 ± 0,75	2,7 ± 2,03		0,83 ± 0,59		
Carrascosa et al. <sup>17</sup>	318	TBI	-0,97 ± 0,78	6,9 ± 2,1	-3,40 ± 0,86	Prepuberal		-2,44 ± 0,88	3,90 ± 1,64		0,96 ± 0,8		
Ranke et al. <sup>13</sup>	509	DGH	-0,8 ± 1,2	7,5 ± 0,3	-2,5 ± 0,8	Prepuberal		-1,9 ± 0,8	3,8 ± 2,1		0,6 ± 0,4		
De Ridder et al.	342	DGH	-0,97 ± 0,96	9,0 ± 3,3	-3,40 ± 1,01	Prepuberal 60		-2,69 ± 0,95		-1,71 ± 0,91	1,72 ± 1,10		7,9 ± 3,3
			-0,90 ± 0,87	14,0 ± 2,0	-2,92 ± 1,14	Puberal 40		-2,34 ± 1,13		-1,68 ± 0,94	1,18 ± 1,16		3,3 ± 1,2

DE: desviación estándar; DGH: déficit de hormona de crecimiento; N: tamaño muestral; TBI: talla baja idiopática.

Como conclusiones del estudio cabe reseñar que los pacientes con retraso de crecimiento y test de estímulo de GH normales diagnosticados de disfunción neurosecretora muestran una buena respuesta al tratamiento con rhGH, similar a la de los pacientes afectados de déficit de GH, ya que consiguen alcanzar su talla genética y mejoran su pronóstico de crecimiento inicial. Al igual que sucede en el déficit de GH, el IoR durante el primer año permite valorar a los pacientes que serán buenos respondedores al tratamiento. Los niveles de IGF-1 e IGF-1R3 presentan unos valores normales antes del tratamiento con rhGH y se elevan tras su inicio, con niveles mantenidos dentro de la normalidad en todo momento. Por todo ello, nos planteamos la duda de la obligatoriedad de 2 test de estímulo para el diagnóstico de déficit de GH, así como la exclusión de recibir tratamiento en los pacientes con talla baja y test normales, ya que puede resultar beneficioso, como se demuestra con este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Pozo J. Formas no clásicas de hormona de crecimiento. *Bol Pediatr.* 1991;32:239–53.
- Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Boutheliere R, Pombo Arias. Talla baja idiopática: definición y tratamiento. *An Pediatr.* 2006;64(4.):360–4.
- Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Boutheliere R, López Sigüero JP, Pombo Arias, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr.* 2011;75(3.), 204.el-204.e11.
- Binder G, Heidenreich L, Schnabel D, Dunstheimer D, Oeverink R, Kiess W, et al. Biological significance of anti-GH antibodies in children treated with rhGH. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):17–24.
- Binder G, Hähnel J, Weber K, Schweizer R. Adult height after treatment of neurosecretory dysfunction and comparison to idiopathic GHD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021. Oct 13. doi: 10.1111/cen.14608.
- Blatt J, Bercu B, Gillaan JC, Mendelson WB, Poplack DG. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children following therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr.* 1984;104:182–6.
- Albiach Mesado VJ. El crecimiento. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed España: McGraw Hill/Interamericana de España; 2009. p. 145–74.
- Guerrero-Fernández J, Cartón Sanchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría.* 6.ª edición. España: Panamericana.; 2017. p. 687–97.
- Rogol A. Causes of short stature. En: Snyder PJ, Geffner ME, Hoppin AG, editores. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2018.
- Cassorla F, Eyzaguirre F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo Arias M, Audí L, Bueno M, Calzada R, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. España: McGraw Hill; 2009. p. 174–80.
- Cañete Estrada R, Gil Campos M. Déficit de hormona de crecimiento. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. España: McGraw Hill/Interamericana de España; 2009. p. 24.
- Villafuerte B, Barrio R, Martín-Frias M, Alonso M, Roldán B. Auxological characteristics of pediatric patients with permanent or transient isolated growth hormone deficiency. Response to treatment and final height. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(6):368–75.
- Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, 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;68:53–62.
- Avilés Espinoza C, Bermúdez Melero C, Martínez Aguayo A, García Brice H. Adult height of children with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(1):37–42.
- Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: Analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047–54.
- Straetmans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J. BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: A comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2018;2018(1):9.
- Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5): 335–45.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Pediatrics.* 2013;79: 145–56.
- Spiliotis BE, Papadimitriou DT, Alexandrides TK, Karistianos C, Nikiforidis G, Vassilakos P, et al. Combined growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide-6 test for the evaluation of growth hormone secretion in children with growth hormone deficiency and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Horm Res.* 2008.
- Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albusu MA, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2): 106–14.
- Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertini MG, et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2900–5.
- Sánchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernández Abadía R, Arlabán Carpintero L, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, et al. Growth hormone deficit: Does the first year of treatment influence adult height? *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021;S2530-0164(21):00048–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.012>. Epub ahead of print. PMID: 33771505.
- Sánchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernández Tejedor C, García Ventura M, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, et al. Déficit de hormona de crecimiento: influencia de la



pubertad en la respuesta al tratamiento [Growth hormone deficit: Influence of puberty on the response to treatment]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;S1695-4033(21):00171-175, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.003>. Epub ahead of print. PMID: 33994327.

24. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2007;68(5):236-43.