

# Calidad de vida relacionada con la salud y respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con antecedente de nacer pequeños para la edad gestacional

Health-related quality of life and response to growth hormone treatment in adult patients born SGA

Marta Vara Callau<sup>1</sup>, Anunciación Beisti Ortego<sup>2</sup>, María Teresa García Castellanos<sup>3</sup>, Marta Ferrer Lozano<sup>1</sup>, José Ignacio Labarta Aizpún<sup>1</sup>, Antonio de Arriba Muñoz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Fundación Hospital Calahorra. Calahorra, La Rioja (España)

<sup>3</sup> MIR Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)

## Resumen

**Antecedentes.** El tratamiento con hormona de crecimiento (GHRh) en nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tiene distintos efectos a nivel de crecimiento, desarrollo y calidad de vida.

**Objetivos.** Valorar la respuesta al tratamiento con GHRh en una cohorte de pacientes nacidos PEG y analizar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) descrita tras finalizar el tratamiento.

**Métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes adultos con antecedente de nacer PEG que recibieron tratamiento con GHRh de forma aislada o combinada con análogos de gonadotropinas (aGnRH). Se analizaron datos auxológicos y clínicos, desde el nacimiento hasta la talla adulta. Han cumplimentado dos cuestionarios de calidad de vida. Se ha considerado una significación de  $p < 0,05$ .

**Resultados.** Muestra de 116 pacientes con inicio con GHRh a los  $9,3 \pm 3$  años y duración media de  $7 \pm 3$  años los varones y  $4,8 \pm 2,4$  años las mujeres. Se objetiva normalización de la talla final ( $-1,61 \pm$

$0,78$  desviaciones estándar [DE]), similar a su genética, con respuesta positiva tanto con la GHRh aislada ( $-1,56 \pm 0,69$  DE; 72%) como con el tratamiento combinado ( $-1,82 \pm 0,94$  DE; 28%). La talla adulta se relaciona con la genética y la duración, y la ganancia en el primer año se comporta como factor predictor del resultado final ( $r = 0,406$ ;  $p = 0$ ).

La CVRS se pudo evaluar en el 25% ( $N = 30$ ) de la muestra total a los  $22,4 \pm 3,2$  años y pasados  $8,4 \pm 3,4$  años tras finalizar el tratamiento; con el *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults* se obtuvo una puntuación de  $6,63 \pm 5,83$ , comparable a la población general y que mejora el resultado de afectos de déficit de hormona del crecimiento no tratados. Con el cuestionario *Short Form-36 Health Survey*, las puntuaciones superan el percentil 95 para la población general. Los resultados de ambos cuestionarios se correlacionan entre sí ( $r = -0,675$ ;  $p = 0$ ).

**Conclusiones.** La talla final en PEG tratados con GHRh +/- aGnRH se relaciona con la talla genética y la duración del tratamiento. Los adultos tratados presentan una buena CVRS respecto a la población general.

**Palabras clave:** Pequeño para la edad gestacional (PEG), Hormona de crecimiento humana recombinante (GHRh), talla, pubertad, calidad de vida relacionada con la salud.

## Correspondencia:

Marta Vara Callau  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza,  
Zaragoza, España  
E-mail: mvara@salud.aragon.es

## Abstract

**Background.** rhGH treatment of SGA has effects on growth, puberty, metabolism and Health-Related Quality of Life (HRQoL).

**Objetives.** To analyse the response to rhGH treatment in a cohort of SGA patients and to evaluate their HRQoL once treatment is discontinued.

**Methods.** A retrospective observational study of a sample of small-for-gestational-age patients who had received growth hormone treatment in the past. Collection of auxological and clinical data from clinical records and two questionnaires of Health-Related Quality of Life were performed.  $p < 0.05$  significance was considered.

**Results.** 116 patients with initiation of rhGH at  $9.3 \pm 3$  years and a duration of  $7.0 \pm 3$  years for men and  $4.8 \pm 2.4$  years for women. Final height  $-1.61 \pm 0.78$  SD, similar to their genetics, with a positive response with isolated rhGH ( $-1.56 \pm 0.69$  SD; 72%) or combined with aGnRH ( $-1.82 \pm 0.94$  SD; 28%). Adult height is related to genetic height and duration, with gain in the first year acting as a predictor of the final result ( $r = 0.406$ ,  $p = 0.000$ ).

HRQoL was evaluated in 25% ( $N = 30$ ) of the total sample at  $22.4 \pm 3.2$  years of age and  $8.4 \pm 3.4$  years after ending treatment. With QoL-AGHDA a score of  $6.63 \pm 5.83$  was obtained, which is similar to the general population and represented an improvement on the result of untreated GHD. SF-36 questionnaire scores exceeded p95 for the general population. Results of both questionnaires were correlated with each other ( $r: -0.675$   $p: 0.000$ ).

**Conclusions.** Final height after rhGH treatment in SGA is related to genetic height and duration of the treatment. Treated adults have a good HRQoL compared to the general population.

**Key words:** *Small for gestational age (SGA), Recombinant human growth hormone (rhGH), Height, Puberty, Health-related quality of life.*

## Introducción

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) pueden presentar una serie de patologías que pueden condicionar su salud y calidad de vida, como baja talla con crecimiento subóptimo; suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, y en la edad adulta alcanzan una talla por debajo de la talla genética y aproximadamente una desviación estándar (DE) menor de la media <sup>(1,2)</sup>.

También se ha descrito una mayor frecuencia de adrenarquia y pubertad adelantada de rápida progresión con escaso brote de crecimiento; diferentes grados de afectación neurocognitiva, entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad <sup>(1,3)</sup> y menores puntuaciones de cociente intelectual; tendencia al sobrepeso/obesidad; hiperandrogenismo ovárico; y síndrome metabólico (hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, obesidad abdominal, hipertensión), entre otros <sup>(4)</sup>.

La mayoría de los niños PEG (75-85%) presentan un *catch-up* o crecimiento recuperador, más intenso en los primeros 6-12 meses de vida, recuperándose generalmente primero el peso y después la talla; sin embargo, a los 2 años, un 15% presenta longitud por debajo de  $-2$  DE <sup>(2,5)</sup>. Estos nacidos PEG sin recuperación posnatal son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento (GHRh) desde el año 2003. Este tratamiento puede prolongarse muchos años, con distintos efectos beneficiosos a nivel de crecimiento y desarrollo, metabólico y de calidad de vida.

Se considera una respuesta adecuada al tratamiento una mejoría en torno a 1 DE en la talla tras el primer año de tratamiento, aunque la respuesta es muy variable entre pacientes y existe un porcentaje hasta de un 24% de no respondedores, tomando como criterio un incremento de talla  $< 0,5$  DE <sup>(6)</sup>. La edad de inicio precoz, el déficit de talla individual corregido por la talla diana y una mayor dosis de GHRh son los factores predictores de una respuesta favorable <sup>(6)</sup>. A pesar de que se recomienda el inicio de la GHRh a los 4 años, la edad media de comienzo del tratamiento frecuentemente se retrasa, con una media de inicio en ocasiones entre los 7 y los 9 años <sup>(6)</sup>, lo que se asocia a una significativa reducción en el grado de respuesta al mismo <sup>(1,6)</sup>, por lo que en pacientes PEG en período puberal se ha postulado asociar análogos de gonadotropinas (aGnRH) al tratamiento con GHRh, a efectos de retrasar la pubertad y mejorar la talla adulta, aunque su indicación debe ser individualizada <sup>(7,8)</sup>.

Por otra parte, el tratamiento con GHRh puede asociar mejoría en la tensión arterial sistólica, el perfil lipídico y la composición corporal <sup>(2)</sup>; además, disminuye la grasa subcutánea, aumenta la masa muscular y normaliza la densidad mineral ósea.

En cuanto al desarrollo neurocognitivo, el tratamiento mejora los resultados en el grupo de los no recuperadores, pero sin llegar a alcanzar los valores obtenidos por los que han experimentado un *catch-up* <sup>(1)</sup>.

Por último, también se ha relacionado el tratamiento con GHRh con la calidad de vida <sup>(9)</sup>; de hecho, la bibliografía científica recoge que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mejora en niños

PEG con baja estatura prepúberes y puberales durante el tratamiento con GHRh y que el tratamiento adicional con aGnRH no tiene efectos adversos sobre la ganancia de CVRS; y también que los cuestionarios específicos para trastornos son apropiados para evaluar la CVRS en niños tratados por baja talla <sup>(10)</sup>.

En el presente estudio se ha valorado la respuesta al tratamiento con GHRh en una cohorte de pacientes adultos nacidos PEG y se ha analizado la CVRS descrita tras finalizar el tratamiento.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de una muestra de pacientes adultos con antecedente de haber nacido PEG que recibieron tratamiento con GHRh aislada o combinada con aGnRH y fueron controlados en las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital terciario. Previo contacto con ellos y de la obtención del consentimiento informado, se recogió de forma sistemática información a partir de la historia clínica y, además, se realizaron unas encuestas de forma telemática.

Se incluyó a los pacientes con antecedente de haber nacido PEG y no haber presentado crecimiento recuperador espontáneo que hubieran recibido el tratamiento con GHRh y otorgado su consentimiento para el uso de los datos contenidos en su historia clínica, mientras que se excluyó a los que tenían enfermedades crónicas, defectos hormonales (hipofisario, tiroideo, pancreático, suprarrenal o gonadal),

secuelas graves, displasias óseas o síndromes genético-malformativos, eran obesos (índice de masa corporal > percentil 97), casos con talla genética desconocida y/o ausencia de datos antropométricos neonatales, pacientes con deficiente adherencia al tratamiento, nacidos con edad gestacional menor de 34 semanas y los que no cumplían los criterios de inclusión.

La muestra estudiada (Figura 1) comprende un total de 152 pacientes con edades en el inicio del seguimiento comprendidas entre los 3 y los 14 años que han sido controlados en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet por baja talla asociada a haber nacido PEG y que precisaron tratamiento con GHRh, recibiendo bajo esta indicación concreta o por déficit de hormona del crecimiento (DGH) asociado, por ser anteriores a la aprobación de la GHRh para los PEG en España. De los 152 pacientes, 116 formaron, finalmente, parte del análisis estadístico, 112 seguidos hasta la talla adulta, y se excluyó a los 36 pacientes restantes, como se puede ver en la figura 1; también se puede observar la existencia del subgrupo que recibió tratamiento combinado con aGnRH.

La respuesta al tratamiento durante el seguimiento se valoró en forma de ganancia de talla en centímetros y en DE al año y a los dos de tratamiento, y en cuanto a la eficacia final se valoró la talla adulta alcanzada en centímetros y la DE respecto a la población de nuestro medio y a su talla diana.

La valoración del nivel socioeconómico de los pacientes se realizó mediante el test de Graffar <sup>(11)</sup>, que

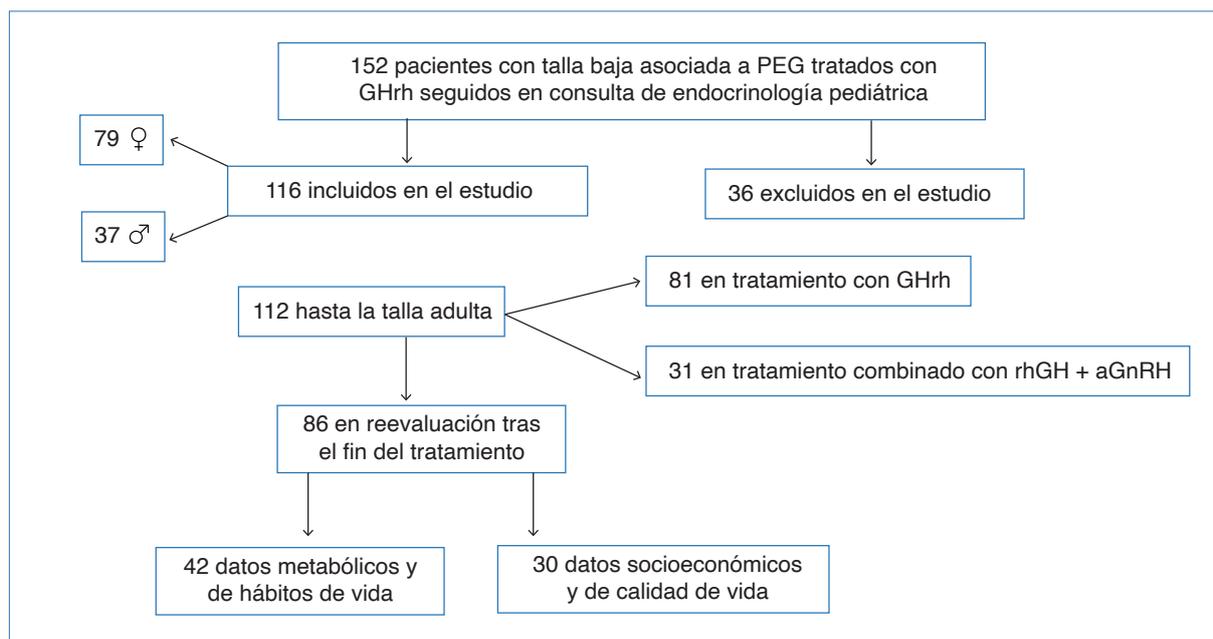


Figura 1. Algoritmo de la selección muestral.

agrupa en diferentes clases sociales (I-V), ordenándolas de mayor a menor nivel socioeconómico.

La valoración de la calidad de vida se realizó tanto a pacientes tratados con GHRh de forma aislada como combinada con aGnRH, y para ello se emplearon los cuestionarios *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults* (QoL-AGHDA)<sup>(12)</sup> y *Short Form-36 Health Survey* (SF-36)<sup>(13)</sup>. El QoL-AGHDA es un instrumento de medida de la CVRS específico para pacientes adultos con déficit de hormona del crecimiento que ha sido utilizado para el seguimiento de pacientes tratados con GHRh. La versión final es un cuestionario sencillo y autoadministrable que contiene 25 preguntas con respuestas de tipo sí/no y para cuya cumplimentación son necesarios entre cinco y siete minutos. La respuesta afirmativa a cada uno de los ítems se valora como un punto. Los puntos se suman para dar un único índice, que va desde 0 a 25, y una puntuación más alta indica una peor CVRS.

El cuestionario SF-36 es un instrumento para evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental. Consta de 36 ítems que se agrupan en ocho escalas: funcionamiento físico (10 ítems), rol físico (cuatro ítems), dolor (dos ítems), salud general (cinco ítems), vitalidad (cuatro ítems), funcionamiento social (dos ítems), rol emocional (tres ítems) y salud mental (cinco ítems). Las ocho escalas se agrupan, a su vez, en dos medidas sumarias: salud física y salud mental. Las escalas de la medida sumaria salud física son: funcionamiento físico, rol físico, dolor, salud general y vitalidad. Las escalas que forman la medida sumaria salud mental son: salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental. Los ítems se puntúan con escalas de Likert de rango variable, desde dos valores hasta seis. Es una escala autoaplicada que proporciona un perfil de calidad de vida, con puntuaciones en las ocho escalas, y también proporciona dos medidas sumarias: la física y la mental. Todas las puntuaciones que se obtienen oscilan entre 0 y 100. No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mejor calidad de vida.

Respecto al estudio estadístico, se realizó inicialmente un estudio de normalidad para aplicar test paramétricos o no y, posteriormente, en función de las variables que se iban a analizar, considerando una significación de  $p < 0,05$ . El tratamiento estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 22 para Windows. Para su realización, se obtuvo la aprobación del comité de ética.

## Resultados

Se obtuvo una muestra de 116 pacientes, de los cuales 79 eran mujeres (68,1%) y 27 varones

(31,9%). La edad gestacional media en el nacimiento resultó de 39 semanas (rango: 34-42); y, en cuanto a la auxología neonatal, el peso medio de recién nacido fue  $2.382 \pm 462$  g ( $-2,02 \pm 0,9$  DE), y la longitud,  $45,03 \pm 2,1$  cm ( $-2,57 \pm 0,9$  DE).

Se inició tratamiento con GHRh a una edad media de  $9,3 \pm 3$  años, con la talla de los varones en  $-2,66$  DE y la de las mujeres en  $-2,55$  DE, y sus velocidades de crecimiento en  $-0,8$  y  $-0,7$  DE, respectivamente. En ese momento estaban en estadio de Tanner I (prepuberal) la mayoría de ellos, tanto varones como mujeres (31 varones y 44 mujeres); en Tanner II, cinco varones y 23 mujeres; en Tanner III, 12 mujeres y ningún varón; y en Tanner IV, uno de los varones.

Aunque todos los pacientes cumplían los criterios de nacer PEG, los tratamientos se suministraron bajo la indicación PEG en 24 de ellos (el 21% de la muestra) y bajo DGH o equivalentes en 92 (79%), por ser anteriores a la aprobación de la indicación de PEG en nuestro país.

La dosis media inicial de GHRh fue de  $0,031 \pm 0,01$  mg/kg/día, y la dosis media de GHRh fue superior en el subgrupo de tratamiento combinado,  $0,036 \pm 0,02$  mg/kg/día, frente a la del de GHRh aislada,  $0,029 \pm 0,01$  mg/kg/día.

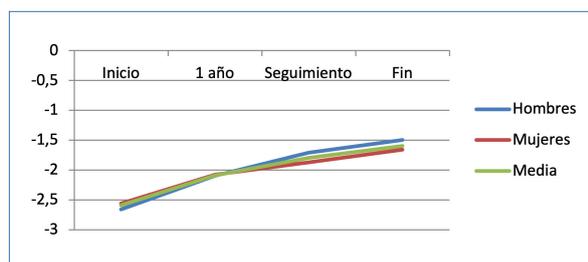
La edad media de inicio puberal en los varones fue de  $12,4 \pm 1,2$  años y en las mujeres de  $10,8 \pm 1,3$  años, con  $2,9 \pm 1,2$  años de media hasta la menarquía ( $13,7 \pm 0,78$  años). Recibieron tratamiento combinado con aGnRH 31 pacientes, un 28,2% del total de la muestra, y, si lo subdividimos por sexos, en el caso de las mujeres lo recibieron 27 (35,1%), y en el de los varones, cuatro (12,1%), con un inicio a una edad media de  $9,6 \pm 2,7$  años en las mujeres y de  $10,9 \pm 3,1$  en los varones; con unas DE de talla y velocidades de crecimiento iniciales en el caso de las mujeres de  $-2,4 \pm 1,1$  y  $-0,11 \pm 1,96$ ; y en el de los varones, de  $-1,8 \pm 0,8$  y  $-0,52 \pm 2,4$ .

En cuanto a la eficacia (Tabla 1 y Figura 2) con el tratamiento, en el primer año se observó una mejoría en la talla de 0,5 DE hasta situar la talla media en  $-2,09$  DE, con un aumento de la velocidad de crecimiento medio hasta  $7,9 \pm 1,6$  cm/año y un incremento medio de  $2,6 \pm 2,2$  cm/año (varones:  $-2,1$  DE, con ganancia media de 8,5 cm; mujeres:  $-2,08$  DE, con ganancia media de 7,72 cm).

La duración media del tratamiento se extendió durante  $7 \pm 3$  años en el caso de los varones y  $4,8 \pm 2,4$  años en el de las mujeres, alcanzando la muestra en conjunto una talla adulta normalizada, situada en  $-1,61 \pm 0,78$  DE, similar a su talla genética ( $-1,29 \pm 0,78$  DE), con diferencia media entre ellas de  $-0,27 \pm 1$  DE, y la respuesta fue positiva tanto si recibieron GHRh de forma aislada ( $-1,56 \pm 0,69$  DE;

**Tabla 1.** Evolución de la talla en la desviación estándar (DE) durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

	Inicio del tratamiento	Tras 1 año de tratamiento	Tras 2 años de tratamiento	Final del tratamiento
N	116	116	112	112
Edad (años)	9,3	11,1	11,9	15,9
Talla (DE)	-2,59	-2,09	-1,8	-1,6
Talla (DE) en las mujeres	-2,56	-2,08	-1,87	-1,66
Talla (DE) en los hombres	-2,66	-2,1	-1,71	-1,5



**Figura 2.** Evolución de la talla durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

72% pacientes) o en combinación con análogos de gonadotropinas ( $-1,82 \pm 0,94$  DE; 28%).

Esta talla adulta final se relaciona con la talla genética ( $r = 0,645$ ;  $p = 0$ ), y el resultado a largo plazo, con la duración tratamiento ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,011$ ) y el inicio de éste en la etapa prepuberal (talla final prepuberal,  $-1,51 \pm 0,78$  DE, frente a pospuberal,  $-1,79 \pm 0,76$  DE;  $p = 0,038$ ), comportándose la ganancia lograda en el primer año como un factor predictor del resultado final ( $r = 0,406$ ;  $p = 0$ ).

En lo referente a la seguridad del tratamiento, dos pacientes presentaron alteraciones transitorias en el metabolismo hidrocarbonado (dos varones con índice de masa corporal normal que recibieron tratamiento con GHRh de forma aislada en una dosis de 0,034 y 0,035 mg/kg/día respectivamente) y en un paciente se produjo un empeoramiento de una escoliosis ya presente previamente al inicio del tratamiento y que llevó a su suspensión. En el 97,4% de la muestra no se registró la aparición de ningún evento adverso.

Presentan un perfil metabólico normal sin desarrollo de sobrepeso-obesidad con índices de masa corporal medios de adultos de  $20,8 \pm 2,4$  kg/m<sup>2</sup> para los varones y  $19,9 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup> para las mujeres. El metabolismo lipídico e hidrocarbonado tras la finalización del tratamiento mostró unas cifras medias tanto de colesterol total como de sus fracciones y de triglicéridos dentro de valores considerados nor-

males para la población general; lo mismo sucedió en el caso de la glucemia basal, la insulinemia y la hemoglobina glucosilada.

En cuanto a los hábitos de vida considerados factor de riesgo cardiovascular recogidos, consumo de tabaco y alcohol, se obtuvieron datos de 42 pacientes (el 37,5% de los que alcanzaron talla adulta). De ellos, un 16,7% fumaba y un 73,8% consumía alcohol. Su nivel socioeconómico se evaluó con el test de Graffar, y resultó la siguiente distribución entre las diferentes categorías sociales: un 11,1% de las familias pertenecía a la clase social I; un 25,9%, a la II; un 40,7%, a la III; un 14,8% a la IV; y un 7,4%, a la V.

La CVRS se pudo evaluar en el 25% (N = 30; 76%, mujeres, y 24%, varones) de los pacientes de la muestra. Veintiuno de ellos habían recibido GHRh aislada y nueve pertenecían al subgrupo que recibió tratamiento combinado con aGnRH. La evaluación se realizó cuando tenían una edad media de  $22,4 \pm 3,2$  años y transcurridos  $8,4 \pm 3,4$  años tras finalizar el tratamiento. Con el cuestionario QoL-AGHDA se obtuvo una puntuación de  $6,63 \pm 5,83$  (intervalo de confianza [IC]: 4,44-8,82), con una puntuación mínima de 0/25 y una máxima de 21/25. Desglosado por sexos, en el caso de los hombres,

**Tabla 2.** Puntuación obtenida con el cuestionario SF-36 y su división en las medidas sumarias salud física y mental.

	SF-36	Salud física	Salud mental
<b>N</b>	30	30	30
<b>Media</b>	80,26	83,06	73,27
<b>Desviación estándar</b>	14,44	11,77	19,04
<b>Mínimo</b>	40,25	47,2	35,6
<b>Máximo</b>	97,5	99	96

la media fue de 7,6/25, y en el de las mujeres, de 6,4/25 puntos. Con el cuestionario SF-36, las puntuaciones medias superan el percentil 95 para población general de 18-24 años tanto de forma global como en las medidas sumarias salud física y salud mental (Tabla 2); y, si lo analizamos por sexos, en el grupo de los varones, la media de CVRS general es ligeramente inferior a la de las mujeres (79,2/100 frente a 80,6/100), con valores similares en la medida sumaria salud física (83,1/100 y 83,05/100, respectivamente), pero notablemente inferiores en la medida sumaria salud mental (69,4/100 puntos para los varones y 74,3/100 para las mujeres). Sin embargo, no se han obtenido diferencias en la CVRS en función de la talla adulta, ni por el sexo o el nivel socioeconómico. Sí quedaría probada la correlación significativa entre las puntuaciones obtenidas con el cuestionario QoL-AGHDA y el SF-36, entre las que existe una asociación lineal moderada-fuerte ( $r = -0,675$ ;  $p = 0$ ).

## Discusión

El tratamiento con GHRh en pacientes nacidos PEG sin recuperación del peso y la talla posnatal tiene impacto a nivel de crecimiento y desarrollo, metabólico y de calidad de vida.

Para la evaluación de estos efectos se reunió una muestra formada por 116 pacientes con peso medio de recién nacido en  $-2,02$  DE y longitud media de recién nacido en  $-2,57$  DE. Estos datos sugieren que la mayor afectación del crecimiento longitudinal frente al ponderal se relaciona con una menor probabilidad de alcanzar una talla normal, como recogen algunas fuentes <sup>(4,6)</sup>, al no producirse adecuadamente el *catch up* en los primeros años de vida, aumentando la probabilidad de precisar tratamiento con GHRh en la infancia.

En el momento de iniciar el tratamiento, persiste una mayor afectación antropométrica longitudinal con la media de las DE de la talla en  $-2,66$  DE y del peso en  $-1,49$  DE para los hombres; y en  $-2,56$  DE para la talla y en  $-1,33$  DE para el peso en las mujeres. La velocidad de crecimiento también era inferior a 0 DE en ambos casos,  $-0,8$  y  $-0,71$ , respectivamente; todos estos datos son similares a los obtenidos por el grupo de trabajo para el estudio del paciente PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica en 2017 <sup>(6)</sup>.

Posteriormente, se analizó su eficacia y seguridad. En lo referente a la eficacia a corto plazo, se constató una aceptable respuesta terapéutica en la mayoría de los casos desde el primer año de tratamiento, y se observó una ganancia en la talla de  $+0,5$  DE, lo que algunos autores consideran actualmente el límite inferior de respuesta positiva <sup>(6)</sup>; si bien hay

que tener en cuenta que la dosis media recibida,  $0,031$  mg/kg/día, fue inferior a la de la indicación para PEG, ya que muchos de los tratamientos fueron suministrados bajo otra indicación, por ser previos a su aprobación en nuestro país; y, según el modelo de Ranke et al <sup>(14)</sup>, la dosis de GHRh es el principal predictor de la respuesta el primer año, aunque la ganancia final de talla es menos dependiente de la dosis a largo plazo que a corto <sup>(15)</sup>, y la duración del tratamiento y la talla media parental son los principales condicionantes del resultado. Sin embargo, este incremento fue suficiente para situar ya desde el primer año de tratamiento la talla media en el límite de la normalidad, en  $-2,09$  DE al año de recibir GHRh. Si consideramos una adecuada respuesta al tratamiento aquella en la que el niño PEG consiga una velocidad de crecimiento recuperadora por encima de  $+1$  DE, ésta se constataría en un 75% de los pacientes, y se identificó un 25% de malos respondedores, dato que coincide con el 24% que recogen Rial et al en 2017 <sup>(6)</sup>.

En cuanto a los factores determinantes de la respuesta a largo plazo, la bibliografía <sup>(1,6,14,16)</sup> recoge que el grado de respuesta depende de la dosis, la duración del tratamiento, la edad de inicio (mayor respuesta en más jóvenes) y el déficit de talla individual corregido por la talla diana.

Al estudiar la influencia de la dosis, se categorizó la muestra en dos, inferior o superior a  $0,035$  mg/kg/día, ya que es el límite inferior de la dosificación para la indicación PEG y no se halló asociación estadísticamente significativa que relacione una mayor o menor dosis con las DE de la talla final, por lo que el resultado final en este estudio particular, en el que hay que tener en cuenta el diagnóstico de DGH asociado en muchos de los casos, parece no haberse visto afectado, por lo que los resultados en la talla adulta podrían no depender tanto de la dosis administrada y verse más influidos por la duración del tratamiento, como refieren algunos autores <sup>(15,17,18)</sup>.

Sí se pudo confirmar que la talla final media alcanzada se sitúa dentro de los valores considerados normales para población general, en  $-1,5$  y  $-1,66$  DE de media para los varones y las mujeres, respectivamente, lo que probaría la eficacia a largo plazo del tratamiento, logrando normalizar la talla adulta en un 77% de la muestra, al igual que refieren otros autores <sup>(16,18)</sup>, que sitúan la talla final como normal en entre el 47 y el 85% de los pacientes con incrementos de talla de entre  $0,5$  y  $2$  DE ( $4-15$  cm); además, la talla se asocia linealmente y de forma significativa a la talla genética, y se alcanzan tallas finales similares a la talla diana <sup>(6,19,20,21)</sup>.

Lo mismo ocurre con la duración del tratamiento, con una relación lineal directa: a mayor duración del tratamiento, mejor talla final (los mejores resultados

se obtienen con ocho años o más de terapia)<sup>(17)</sup>; y con el inicio de éste en estadio infantil<sup>(5,22)</sup>. Hay modelos de predicción de respuesta que relacionan la edad cronológica y ósea en el inicio con un mejor resultado final al iniciar el tratamiento en sujetos más jóvenes<sup>(19,20,21)</sup> y, sobre todo, prepuberales, lo que pondría de manifiesto el beneficio del tratamiento con GHRh en los años previos al inicio del brote puberal, ya que la ganancia de talla lograda antes del comienzo de la pubertad se mantendría en la talla final<sup>(21)</sup>, ya que, aunque en los niños PEG de ambos sexos el crecimiento puberal estaría ligeramente acortado, es el hipocrecimiento prepuberal el mayor determinante de la talla baja adulta<sup>(22)</sup>.

Además, se pudo constatar que la talla final expresada en forma de DE se correlaciona de forma significativa a las DE que presenta ésta al año de tratamiento con GHRh, por lo que este valor podría ser útil en modelos de predicción de la respuesta.

En cuanto a los efectos secundarios, ha quedado patente su seguridad, ya que en la mayoría (97,4%) no se registró la aparición de ningún evento adverso, lo que coincide con las fuentes bibliográficas, que inciden en su buena tolerancia<sup>(17)</sup> y seguridad a largo plazo con las dosis recomendadas<sup>(1)</sup>.

Boonstra et al<sup>(23)</sup> analizaron el desarrollo puberal en niños nacidos PEG y tratados con GHRh y determinaron que el tratamiento no tuvo ningún efecto sobre el inicio y la progresión de la pubertad, la edad de la menarquia y el intervalo entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia. La ganancia de altura puberal fue mayor en los niños que eran más jóvenes, más bajos y tenían un mayor retraso en la edad ósea en el inicio de la pubertad<sup>(16,18,23)</sup>.

En España, según el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza, 1982-2002)<sup>(24)</sup>, la pubertad se inicia a una media de 10,6 años en las niñas, lo que coincide con el valor medio de inicio de la muestra, que fue de 10,79 años; y la menarquia se produce a los 12,3 años de media en nuestro medio y de 13,7 en la muestra, si bien se produjo a una edad media más tardía en aquéllas que recibieron tratamiento frenador de la pubertad (14,11 en el combinado frente a 13,56 en el aislado). En el caso de los niños de la muestra, la edad media de inicio del desarrollo se situó en 12,4 años, coincidiendo también con la media de 12,3 años del estudio de la Fundación Andrea Prader. Esto pone de manifiesto que, en los sujetos de la muestra, el inicio puberal tuvo lugar a una edad cronológica normal para la población de nuestro medio y la duración de la pubertad tampoco fue menor a la de la media española. En cuanto al tratamiento combinado con análogos de GnRH, a pesar de que éste podría reducir la velocidad de crecimiento, la evidencia sugiere que la GHRh y los aGnRH combinados

pueden mejorar la estatura adulta en niños PEG con menores tallas en el comienzo de la pubertad (<140 cm) y con baja expectativa de talla adulta. Estos niños también podrían necesitar una dosis más alta de GHRh<sup>(25)</sup>.

En el grupo con tratamiento aislado con GHRh, la mejoría en la talla durante el primer año fue de +0,56 DE, mientras que el grupo que recibía tratamiento combinado por presentar pubertad precoz o adelantada con pobre pronóstico de crecimiento mejoró la talla de forma más discreta, en +0,34 DE, presentando un menor aumento de la velocidad de crecimiento inicial, aunque finalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las DE de la talla final con la utilización combinada con aGnRH respecto al uso de GHRh de forma aislada, lo que probaría su eficacia tanto para frenar la pubertad como para mejorar la talla, si bien la dosis media de GHRh que se precisa para lograrlo fue superior en el subgrupo de tratamiento combinado frente al de GHRh aislada, dato que también coincide con lo descrito en la bibliografía<sup>(25)</sup> mientras que la duración del tratamiento fue similar en ambos grupos: 5,1 y 5,4 años, respectivamente.

Una vez alcanzada la talla final, se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular y el perfil metabólico. La bibliografía científica<sup>(26,27)</sup> recoge al respecto que, durante el tratamiento con GHRh, los niveles de glucosa generalmente permanecen dentro de los límites normales y, aunque se puede observar una elevación en los niveles de insulina, estos revierten tras la interrupción del tratamiento; y que los cambios en el perfil de lípidos tampoco son significativos.

Por último, la CVRS se ha valorado después de haber concluido el tratamiento, comparando con población general. La CVRS después del tratamiento con GHRh en la infancia depende principalmente de la indicación subyacente para éste. Pacientes con deficiencia aislada de GHRh, baja talla idiopática o enfermedades o síndromes asociados, tienen tras la misma CVRS que la de la población general<sup>(28)</sup>.

Teniendo en cuenta que el impacto de una enfermedad o de un tratamiento sobre la vida de los pacientes puede estudiarse evaluando su CVRS mediante la utilización de cuestionarios específicos, para estudiar la repercusión del déficit de GHRh en la CVRS se han utilizado principalmente el *Nottingham Health Profile* y el *Psychological General Well-Being Schedule*, y, en general, se ha demostrado que los pacientes con DGH tienen peor CVRS que los sujetos de la población general. También, los individuos con DGH perciben su salud como peor que los del grupo de control, y el tratamiento con GHRh mejora significativamente la CVRS<sup>(28,29)</sup>. El cuestionario QoL-AGHDA es un instrumento para medir la CVRS

específico para pacientes con DGH que se ha utilizado en tres estudios en España: uno de seguimiento durante un año de pacientes con DGH no tratado, otro transversal en población general, y un tercero de seguimiento de pacientes tratados con GH. Las puntuaciones del QoL-AGHDA de los pacientes con DGH no tratado fueron de 9,4 (IC: 8,4-10,4) inicialmente y de 10 (IC: 8,8-11,0) a los 12 meses de seguimiento, y la de la población de referencia fue de 5,49 (IC: 5,27-5,71), lo que evidencia la existencia de peor CVRS en los pacientes con DGH <sup>(27)</sup>. En nuestro estudio hemos obtenido una puntuación media en el cuestionario de 6,6 (IC: 4,44-8,82) puntos en pacientes adultos tratados con GHrh, comparable a la puntuación obtenida por población general, 5,49 (IC: 5,27-5,71), y que mejora el resultado de pacientes afectados de DGH no tratados, 9,4 (IC: 8,4-10,4).

En cuanto al análisis obtenido a partir de las respuestas dadas con el cuestionario SF-36, la puntuación media obtenida por los sujetos en las medidas sumarias salud física y salud mental supera el percentil 95 para la población general de entre 18 y 24 años, con una media de 83,1 puntos en salud física (percentil 95: 61,52) y de 73,3 puntos en salud mental (percentil 95: 60,13); lo mismo ocurre tanto en el caso de los varones como en el de las mujeres, donde los percentiles 95 de salud física son 61,23 para los varones y 61,85 para las mujeres, con medias de 83,05 y 83,1, respectivamente. En el caso de la salud mental, las medias de los hombres y las mujeres fueron de 69,4 y 74,3 puntos, respectivamente, con el percentil 95 en 60,13 puntos para ambos sexos según los valores de referencia publicados para España <sup>(30)</sup>.

La bibliografía científica recoge que la CVRS mejora en niños PEG con baja estatura prepúberes y puberales durante el tratamiento con GHrh y que el tratamiento adicional con aGnRH no tiene efectos adversos sobre la ganancia de CVRS <sup>(10,31)</sup>; y también que los cuestionarios específicos para trastornos son apropiados para evaluar la CVRS en niños tratados por baja talla <sup>(10)</sup>. Sí ha quedado patente la correlación entre las respuestas obtenidas con el cuestionario QoL-AGHDA y el SF-36. Sin embargo, no hemos podido probar que esta mejora en la CVRS se deba o se relacione significativamente con el resultado en la talla final alcanzada ni que dependa de factores como el sexo ni la clase socioeconómica a la que se pertenezca. Tampoco se ha podido realizar un estudio comparativo para probar la mejoría descrita en la CVRS con el tratamiento, al carecer de datos en el inicio de éste; para ello sería necesaria la implementación de un estudio de tipo prospectivo en el que se incluya la cumplimentación sistemática de cuestionarios de CVRS, como *Quality of Life in Short Stature Youth for Children* (QoLISSY), previamente a iniciar el tratamiento con GHrh.

Todo lo anteriormente descrito pone de manifiesto la importancia de que todos estos aspectos se caractericen adecuadamente en la población de pacientes PEG tratados para permitir en el futuro mejorar su asistencia y seguimiento.

## Conclusiones

El estudio permitió determinar que el tratamiento con GHrh en pacientes PEG presenta muy buena eficacia y se relaciona con la talla genética y la duración del tratamiento, así como con su inicio en la etapa prepuberal; y que, en general, no se observan alteraciones en el desarrollo puberal ni de tipo metabólico. Los pacientes adultos con antecedente de tratamiento con GHrh por PEG presentan una buena CVRS respecto a la población general.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. Grupo de la SEEP para el estudio del recién nacido PEG. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. Documento actualizado en 2016. Revisión actualizada de la guía editada y publicada en: *Anales Pediatría (Barc)* 2012; 76: 104.e1-104.e7.
2. Cañete Estrada R, Cañete Vázquez MD, van Donkelaar EL. Tratamiento de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional con hormona de crecimiento. Desde el período prenatal hasta la adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 95-7.
3. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 104.e1-104.e7.
4. Díez López I. Conclusiones acerca del niño nacido PEG. Desde el período prenatal hasta la adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 112.

5. De Arriba Muñoz A. El niño nacido pequeño para la edad gestacional. Evolución y comorbilidades. Saarbrücken. Editorial Académica Española; 2014.
6. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al, en representación del Grupo de trabajo para el estudio del paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86: 249-54.
7. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomised, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096-105.
8. Van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koélega AC. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2005-12.
9. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Ferrandez A. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6: 358-70.
10. Lem AJ, Jobse I, Van der Kaay DCM, De Ridder MAJ, Raat H, Hokken-Koelega ACS. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 170-9.
11. Graffar M. Une méthode de classification sociale d'échantillons de population (a method of social classification of population samples). *Couurier VI* 1956; 6: 445-59.
12. McKenna SP. Cuestionario de salud para el déficit de hormona de crecimiento. *Qual Life Res* 1999; 8: 373-83.
13. Alonso J. Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.
14. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, Reiter EO, Wilton P, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 125-31.
15. 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: e458-62.
16. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587-93.
17. García García E, Vázquez López M, Bonillo Perales A. Tratamiento con hormona del crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional al nacer. Efecto en la talla adulta. *An Pediatr Contin* 2009; 7: 224-7.
18. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after longterm, 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: 3584-90.
19. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. 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: 804-10.
20. De Ridder MAJ, Stijnen TH, Hokken-Koelega ACS. Prediction model for adult height of SGA children at start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 477-83.
21. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57: 216-222.
22. Boguszewski MC, Boguszewski CL. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 792-9.
23. Boonstra V, Van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5753-8.
24. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento

hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.

25. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 69-77.
26. Willemsen RH, Willemsen SP, Hokken-Koelega AC. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3449-54.
27. Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 254-61.
28. Sommer G, Gianinazzi ME, Kuonen R, Bohlius J, l'Allemand D, Hauschild M, et al. Health-related quality of life of young adults treated with recombinant human growth hormone during childhood. *PLoS ONE* 2015; 10: e0140944.
29. Lucas A, Gilsanz A, Leal A, Badia X, Herdman M, Ulie MA. Propiedades de medición y utilidad clínica de la versión española del QoL-AGHDA: un instrumento de medida de la calidad de vida específico para pacientes adultos con déficit de hormona del crecimiento. *Endocrinol Nutr* 1999; 46: 282.
30. Vilagut G, Valderasa JM, Ferrera M, Garina O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 726-35.
31. Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I, et al. Quality of life of short-statured children born small for gestational age or idiopathic growth hormone deficiency within 1 year of growth hormone treatment. *Front Pediatr* 2019; 7: 164.