

## Somatropina y talla final en población pediátrica mexicana con deficiencia de hormona de crecimiento

### Somatropin and final height in Mexican paediatric population with growth hormone deficiency

Rivera-Hernández Aleida<sup>a</sup>, Sánchez-García Fernanda<sup>a</sup>,  
Zurita-Cruz Jessie<sup>b,c</sup>, Balcázar-Hernández Lourdes<sup>a,c,d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Unidad de Investigación en Nutrición. Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

<sup>c</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Autónoma de México, Ciudad Universitaria. Ciudad de México, México.

<sup>d</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

Recibido: 1 de abril de 2021; Aceptado: 7 de febrero de 2022

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El tratamiento con somatropina incrementa el crecimiento lineal y es efectiva para la mejoría de la talla final en niños con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH). La información disponible sobre estos resultados es escasa en la población Latina.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La somatropina permite normalizar la velocidad de crecimiento y alcanzar la talla final dentro del potencial genético en niños mexicanos con DAGH. La talla final está asociada con la talla objetivo genética y la dosis de somatropina

#### Resumen

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, o somatropina, incrementa el crecimiento lineal y es efectiva en la mejoría de la talla final en niños con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH), sin embargo, la información disponible sobre estos resultados es escasa en la población Latina. **Objetivo:** evaluar el efecto de somatropina sobre la velocidad de crecimiento y talla final en niños mexicanos con DAGH, así mismo, determinar los factores asociados con la talla final. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en 50 niños con deficiencia aislada y severa de GH tratados con somatropina. Se evaluaron las características auxológicas antes de somatropina y al alcanzarse la talla final. Se incluyeron solo pacientes con deficiencia severa de GH, con valor pico de GH por debajo de 5 µg/L. **Resultados:** 40% (n = 20) fueron niñas. El Z-score para la talla basal fue de  $-2,6 \pm 0,4$  vs Z-score para la talla final de  $-1,6 \pm 0,7$ , con un Z-score de ganancia de talla de  $1 \pm$

#### Palabras clave:

Somatropina;  
Talla Baja;  
Hormona de Crecimiento;  
Deficiencia Aislada de Hormona de Crecimiento

0,6. El 92% (n = 46) alcanzó su potencial genético; la dosis de somatropina fue de  $33 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , con una duración del tratamiento de  $4,16 \pm 1,5$  años; la mayor velocidad de crecimiento se observó durante el primer año. En el análisis multivariado se observó la asociación entre la talla final, talla objetivo genética ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,03$ ,  $\beta = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ) y dosis de somatropina ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,001$ ,  $\beta = 0,30$ ;  $p = 0,028$ ). **Conclusiones:** El tratamiento con somatropina permite la normalización del crecimiento lineal y el logro del potencial genético de la talla en la mayoría de niños mexicanos con DAGH. La talla final esta asociada con la talla objetivo genética y dosis de somatropina, datos que apoyan la importancia del potencial genético y el efecto dosis-respuesta de somatropina al establecer el pronóstico de talla.

## Abstract

Treatment with recombinant growth hormone, or somatropin, increases linear growth and is effective in improving final height in children with isolated growth hormone deficiency (IGHD), however, the available information of these results in the Latin population is scarce. **Objective:** To evaluate the effect of somatropin on growth velocity and final height in Mexican children with IGHD, as well as to determine the factors associated with final height. **Patients and Method:** A retrospective study was conducted in 50 children with isolated and severe growth hormone deficiency treated with somatropin. Auxological characteristics were assessed before somatropin and at final height. Only patients with severe GH deficiency, with a peak GH value  $< 5 \mu\text{g}/\text{L}$ , were included. **Results:** 40% (n = 20) were girls. The basal height Z-score was  $-2.6 \pm 0.4$  vs final height Z-score  $1.6 \pm 0.7$ , with a Z-score of height increase of  $1 \pm 0.6$ . Ninety-two percent (n = 46) reached their genetic potential; somatropin dose was  $33 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ , with a treatment duration of  $4.16 \pm 1.5$  years. The highest growth velocity was observed during the first year. In the multivariate analysis, the association between final height, mid-parental target height ( $r = 0.30$ ;  $p = 0.03$ ,  $\beta = 0.7$ ;  $p = 0.001$ ), and somatropin dose ( $r = 0.63$ ;  $p = 0.001$ ,  $\beta = 0.30$ ;  $p = 0.028$ ) was observed. **Conclusions:** Somatropin treatment allows normalization of linear growth and the achievement of genetic height potential in most Mexican children with IGHD. Final height is associated with mid-parental height and somatropin dose, highlighting the importance of genetic potential and the dose-response effect of somatropin in establishing height prognosis.

## Keywords:

Somatropin;  
Short Stature;  
Growth Hormone;  
Isolated Growth  
Hormone Deficiency

## Introducción

La talla baja es uno de los principales motivos de consulta en pediatría, aunado a ser una de las patologías más frecuentes en endocrinología pediátrica. La talla baja puede ser una variante normal (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo), o estar relacionada con alteraciones primarias o secundarias del crecimiento. La deficiencia de hormona del crecimiento (GH) es una causa rara de talla baja, con una prevalencia estimada de 1:4000 niños<sup>1</sup>. El diagnóstico de deficiencia de GH en la infancia requiere la conjunción de aspectos clínicos, auxológicos, bioquímicos (evaluación del eje hipotálamo-hipofisario GH- IGF-1) y radiológicos.

La deficiencia de GH puede ser aislada o coexistir con múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo<sup>2</sup>. La deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH) es la deficiencia hormonal hipofisaria más común, cuyas causas son congénitas o adquiridas, sin embargo, la mayoría es idiopática. Se han descrito mutaciones en el gen de la hormona de crecimiento (GH1) o del receptor de la hormona liberadora de GH (GHRHR) o en otros ge-

nes: *BTK*, *RNPC3*, *GHSR*, *SOX3*<sup>3,4</sup>. Diferentes estudios han evidenciado que el tratamiento con GH recombinante humana, o somatropina, es efectivo para el logro de una adecuada talla final, sin embargo, existe poca información de estos resultados en población Latina con DAGH.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el efecto de somatropina sobre la velocidad de crecimiento y talla final en niños mexicanos con DAGH, así mismo, determinar los factores asociados con la talla final.

## Pacientes y Método

Estudio retrospectivo en niños con deficiencia severa de GH en tratamiento con somatropina, atendidos entre el año 2000 y 2019 en el departamento de endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo SXXI (CMN SXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social (sector público), Ciudad de México. El Hospital de Pediatría CMN SXXI brinda atención médica de tercer nivel a más de 5,5 millones de niñas y niños de la zona sur de la Ciudad de México, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Veracruz y Tlaxcala<sup>5</sup>.

Los datos fueron obtenidos a través de la revisión

del expediente electrónico de cada participante. Se incluyeron pacientes escolares, con deficiencia de GH, cuyo diagnóstico auxológico se definió como: 1) talla por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) respecto a la media; 2) talla por debajo de 1,5 DE respecto a la talla objetivo genética (TOG); 3) talla por debajo de 2 DE respecto a la media y velocidad de crecimiento (VC) a lo largo de 1 año por debajo del percentil 25 o una disminución por debajo del percentil 10 durante 6 meses respecto a la edad cronológica en niños mayores de 2 años y de edad ósea retrasada al menos dos desviaciones estándar de la esperada para su edad cronológica. La deficiencia de GH se diagnosticó de acuerdo a las recomendaciones internacionales, utilizando los criterios auxológicos previamente comentados, aunado a criterios bioquímicos y radiológicos<sup>2</sup>. Dentro de los criterios bioquímicos se incluyeron: 1) la determinación de valores por debajo de 2 DE del Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) y 2) un pico de GH por debajo de 10 µg/L en el test de estimulación de GH a través de la prueba de tolerancia a la insulina. En el presente estudio, se incluyeron solo pacientes con deficiencia severa de GH, la cual fue definida por un valor pico de GH por debajo de 5 µg/L posterior al test de tolerancia a la insulina. La DAGH fue definida como la presencia de deficiencia aislada de GH sin otras deficiencias hipofisarias<sup>6</sup>. Dentro de los criterios de exclusión se encontraron: niños con alteración estructural en la región hipotálamo-hipofisaria, antecedentes de radiación intracraneal, traumatismo craneoencefálico severo, presencia de neuroinfección, enfermedades infiltrativas o neoplásicas, niños pequeños para la edad gestacional, niños con síndromes dismórficos, cromosomopatías, displasia esquelética, enfermedades sistémicas o crónicas, desnutrición, sobrepeso, obesidad, pubertad precoz, deficiencia parcial de GH (pico de GH entre 5 y 10 µg/L después del test de tolerancia a la insulina), niños que perdieron seguimiento, pacientes con inadecuado apego terapéutico (adherencia terapéutica < 85%) o que desarrollaron reacciones adversas medicamentosas (hiperglucemia, hipersensibilidad, miositis, hipertensión intracraneal). El porcentaje de adherencia terapéutica se calculó con la fórmula: (días administrados de la dosis prescrita/días prescritos) × 100. No se contó con métodos más sensibles y específicos para evaluar la adherencia terapéutica (ej.: dispositivos digitales).

Dentro de las características basales se incluyeron: edad cronológica, edad ósea (de acuerdo al método de Greulich-Pyle), talla (cm) (estadiómetro de Harpenden), Z-score de talla, TOG [calculada como (talla de la madre + talla del padre) / 2 ± 6,5 cm] y Z score de TOG al diagnóstico de DAGH. Se utilizaron las tablas de crecimiento propuestas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. To-

dos los niños fueron pre púberes (estadio Tanner 1) al inicio del tratamiento. La talla final fue definida como la talla alcanzada al corroborarse una VC por debajo de 2 cm/año durante el tratamiento con somatropina y una edad ósea de 13 años en niñas y 14 años en niños. El potencial genético de la talla fue definido como la TOG ± 1., DE, representando el objetivo de talla final. El efecto de somatropina fue evaluado a través de la talla final, Z score de la talla, ganancia total de talla y ΔzTOG-zTF (diferencia entre TOG y talla final). La VC se evaluó de manera anual a lo largo del tratamiento con somatropina. Los parámetros basales y la talla final fueron comparados de acuerdo al sexo. La somatropina administrada formó parte del cuadro básico de medicamentos que otorga el Instituto Mexicano del Seguro Social a sus derechohabientes. La dosis inicial de somatropina fue de 25-50 µg/kg/día de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la Sociedad de Endocrinología y la Sociedad de Investigación de GH<sup>6</sup>. Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud No. 3603 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con folio R2018-3603-006.

**Mediciones hormonales:** Las concentraciones de GH e IGF-1 se determinaron mediante quimioluminiscencia (Diasorin-Liaison). Se utilizó el estándar internacional WHO/NIBSC 95/574 para calibrar el ensayo de GH fue y WHO/NIBSC 02/254 para el ensayo de IGF-1.

**Análisis estadístico:** Las variables categóricas fueron reportada en proporciones y frecuencias. Las variables cuantitativas fueron descritas en media ± DE o mediana y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo a su distribución. Las variables cuantitativas fueron analizadas utilizando T-Student, Mann-Whitney U, o Wilcoxon. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman para la evaluación de asociaciones de acuerdo al tipo de variable y se realizó regresión lineal para corroborar asociación. Se determinó significancia estadística ante un valor p < 0,05 y se utilizaron los programas estadísticos SPSS v.24 y STATA v.13 para el análisis.

## Resultados

De un total de 306 pacientes con deficiencia de GH y tratamiento con somatropina, 112 tuvieron el diagnóstico de DAGH severa. Durante el seguimiento, 36 pacientes abandonaron el estudio (debido a cambio de domicilio a otra región del país o por pérdida de seguridad social en la institución); 18 pacientes no tuvieron una adecuada adherencia terapéutica y 6 pacientes presentaron reacciones adversas medicamentosas (hiperglucemia). Un total de 50 pacientes con deficiencia severa de GH fueron vigilados hasta alcanzar la talla final, los cuales fueron incluidos en el análisis.

### Características auxológicas y demográficas

El 40% (n = 20) de los pacientes fueron niñas; todos se encontraron en estadio Tanner I antes del inicio de somatropina. La edad cronológica al diagnóstico de DAGH fue de  $10,3 \pm 2$  años, la edad ósea de  $8,3 \pm 2$  años y la talla de  $126,6 \pm 9,5$  cm (Z-score  $-2,6 \pm 0,4$ ). La TOG fue de  $161 \pm 7,1$  cm (Z-score  $-1,15 \pm 0,81$ ); en niños fue de  $165,7 \pm 4,1$  cm, mientras que en niñas fue de  $153,9 \pm 4,2$ . En el 20% (n = 10) de los casos se evidenció talla baja familiar. Los valores de GH post-test de estimulación y de IGF-1 basal para el diagnóstico de deficiencia severa de GH fueron de  $0,20 \mu\text{g/L}$  (RIC  $0,03-0,4$ ) y  $118 \text{ ng/mL}$  (RIC  $80,3-130$ ), respectivamente.

De acuerdo al sexo, solo se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la TOG (niños  $165,7 \pm 4,1$  vs niñas  $153,9 \pm 4,2$  cm; p = 0,001). En la tabla 1 se muestran las características auxológicas del total de pacientes incluidos, aunado a las características de acuerdo al sexo.

### Efectos de somatropina sobre las características auxológicas al alcanzar la talla final

La talla final fue de  $155,5 \pm 8,6$  cm, con un Z-score de  $-1,6 \pm 0,7$  (niños:  $159,7 \pm 7,1$  cm, Z score  $-1,5 \pm 0,68$ ; niñas:  $149,1 \pm 6,4$  cm, Z-score  $-1,8 \pm 0,73$ ). La edad a la que alcanzaron la talla final fue de  $14,8 \pm 1,2$  años. El 92% (n = 46) de los casos alcanzó su potencial genético de talla, con un Z-score de ganancia de talla de  $1 \pm 0,6$  cm (ganancia total de talla de  $28,7 \pm 10,3$

cm). El tiempo de tratamiento para alcanzar la talla final fue de  $4,1 \pm 1,5$  años. El 4% (n = 2) alcanzó la talla final al primer año del tratamiento con somatropina, 22% (n = 11) al segundo año, 22% (n = 11) al tercer año, 42% (n = 21) al cuarto año, 6% (n = 3) al quinto año y 4% (n = 2) al sexto año. La dosis requerida de somatropina para lograr la talla final fue de  $33 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/día}$ . Durante el seguimiento, la edad cronológica y ósea avanzaron de manera similar. Al alcanzar la talla final, no hubo diferencia entre la edad cronológica y ósea [edad cronológica  $14,9$  ( $14,6-15,4$ ) vs edad ósea  $14,1$  ( $13,7-15,1$ ) años; p = 0,75].

De acuerdo al sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la edad a la que se logró la talla final (niños:  $15,3 \pm 1$  vs niñas:  $14 \pm 1,1$  años; p = 0,001), la ganancia total de talla (niños:  $31,4 \pm 10,8$  vs niñas:  $24,7 \pm 8,1$  cm; p = 0,001) y la talla final (niños:  $159,7 \pm 7,1$  vs niñas:  $149,1 \pm 6,4$  cm; p = 0,001), sin embargo, no se evidenció diferencia en el Z-score para la talla. En la tabla 1 se muestran las características auxológicas al alcanzarse la talla final. La mejor VC se observó durante el primer año del tratamiento. En la tabla 2 se presenta la VC anualizada de acuerdo a la talla y al Z score para la talla durante el tratamiento.

Por otra parte, la VC en el primer año del tratamiento se correlacionó de manera positiva con la talla inicial (r = 0,49; p = 0,001) y el Z score de la talla inicial (r = 0,67; p = 0,001), asociación que fue corroborada con el modelo de regresión lineal (talla inicial  $\beta = 0,27$ ; p = 0,032 y Z score de talla final;  $\beta = 0,47$ ; p = 0,001).

Tabla 1. Características auxológicas de los pacientes incluidos en el análisis (n = 50)

	Total (n = 50)	Niños (n = 30)	Niñas (n = 20)
<i>Características auxológicas basales</i>			
Edad cronológica (años)	$10,3 \pm 2$	$10,6 \pm 2,1$	$10 \pm 1,8$
Edad ósea (años)	$8,3 \pm 2$	$8,2 \pm 2,2$	$8,3 \pm 1,8$
Talla basal (cm)	$126,6 \pm 9,5$	$128,3 \pm 9,8$	$124 \pm 8,7$
Z-score para la talla (cm)	$-2,6 \pm 0,4$	$-2,5 \pm 0,5$	$-2,8 \pm 0,5$
Talla objetivo genética (cm)	$161 \pm 7,1$	<b><math>165,7 \pm 4,1^*</math></b>	<b><math>153,9 \pm 4,2^*</math></b>
Z score para la TOG	$-1,15 \pm 0,8$	$-1,08 \pm 0,8$	$-1,26 \pm 0,7$
<i>Características auxológicas a alcanzar la talla final</i>			
Edad cronológica (años)	$14,8 \pm 1,2$	<b><math>15,3 \pm 1^*</math></b>	<b><math>14 \pm 1,1^*</math></b>
Talla (cm)	$155,5 \pm 8,6$	<b><math>159,7 \pm 7,1^*</math></b>	<b><math>149,1 \pm 6,4^*</math></b>
Z score para la talla	$-1,6 \pm 0,7$	$-1,5 \pm 0,68$	$-1,8 \pm 0,73$
$\Delta z$ TOG-zTF	$0,12 \pm 0,8$	$-0,17 \pm 0,7$	$-0,28 \pm 0,9$
Dosis de somatropina ( $\mu\text{g/kg/día}$ )	$33 \pm 0,5$	$33 \pm 0,5$	$33 \pm 0,4$
Ganancia de talla (cm)	$28,7 \pm 10,3$	<b><math>31,4 \pm 10,8^*</math></b>	<b><math>24,7 \pm 8,1^*</math></b>
Tiempo para llegar a la talla final (años)	$4,2 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1$	$4 \pm 1,2$

Variables cuantitativas reportadas en media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución.  
\*p < 0,001 entre niños y niñas. TOG: talla objetivo genética. TF: talla final.

**Tabla 2. Velocidad de crecimiento anualizada, talla y Z-score para la talla durante el tratamiento con somatropina**

Años de tratamiento	n	Velocidad de crecimiento anualizada (cm)	Talla (cm)	Z-score para la talla
1º año	50	9 ± 3,8	135,6 ± 10,8	-2,1 ± 0,6
2º año	48	7,1 ± 2,9	142,3 ± 10,4	-1,76 ± 0,1
3º año	37	7 ± 2,3	146,1 ± 9	-1,66 ± 0,8
4º año	26	6,9 ± 3	150,6 ± 9,2	-1,49 ± 0,8
5º año	5	8,5 ± 7,6	153 ± 4,4	-0,82 ± 1,4
6º año	2	6,1 ± 4,3	160 ± 7	-0,06 ± 2,5

Variables cuantitativas reportadas en media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución

Al inicio del estudio, todos los casos se encontraron en estadio prepuberal. La edad de inicio de pubertad fue 13,9 años (12,9-15,8). Se evidenció el inicio de la pubertad en 6% (n = 3) de los pacientes al primer año del tratamiento con somatropina, con una frecuencia acumulada de 24% (n = 12) al segundo año, 62% (n = 31) al tercer año, 84% (n = 42) al cuarto año, 96% (n = 48) al quinto año y 100% (n = 50) al sexto año. Todos los pacientes iniciaron la pubertad antes de alcanzar la talla final.

En nuestro estudio, evidenciamos una correlación positiva de la talla final con la TOG (r = 0,30; p = 0,03) y la dosis de somatropina (r = 0,63; p = 0,001), asociación que fue corroborada con el modelo de regresión lineal (TOG  $\beta$  = 0,71; p = 0,001 y dosis de somatropina  $\beta$  = 0,30; p = 0,028).

En nuestra serie, no encontramos correlación entre la talla final y el pico de GH post-test de hipoglucemia inducida (r = 0,1; p = 0,89) o IGF-1 al diagnóstico de DAGH (r = 0,5; p = 0,39), ni entre la dosis de somatropina y el pico de GH post-test de estimulación (r = 0,11; p = 0,41) o IGF-1 al diagnóstico de DAGH (r = 0,2; p = 0,74).

#### Características auxológicas y bioquímicas de acuerdo al logro del potencial genético de talla

Las características auxológicas de los cuatro pacientes que no lograron el potencial genético de talla se muestran en la tabla 3. En los 4 casos se corroboró una adecuada adherencia terapéutica. Al comparar las características auxológicas y bioquímicas de estos pacientes contra las de aquellos que lograron el potencial genético de talla, se evidenciaron diferencias en la talla objetivo genética [161,5 (159,5-167,5) vs 153 (147-158) cm; p = 0,05], la talla final [159 (156-162) vs 152 (145,2-156,2) cm; p = 0,04], el Z score para la talla (-1,2 vs -2,23; 0,001), el  $\Delta z$ TOG-zTF {0,01 (-0,24-0,16) vs -3,4 [-3,5 - (-2,8)]; p = 0,001} y el tiempo para llegar a la talla final [3,5 (2-5) vs 5 (5-6) años; p = 0,001] (tabla 3).

Entre los niños que alcanzaron el potencial genético de talla (n = 46; niños n = 29; niñas n = 17), se evidenció una diferencia estadística significativa en la talla objetivo genética [niños 165,5 (163,5-168,5) vs niñas 153,5 (150,5-156) cm; p = 0,001] y en la talla final [niños 161,6 (155-165) vs niñas 152 (146,5-154,1) cm; p = 0,001] de acuerdo al sexo.

Entre los pacientes que no alcanzaron el potencial genético de la talla, también se encontró una correlación positiva entre talla final y la TOG (r = 0,80; p = 0,020), sin evidenciar correlación con el resto de las variables incluidas en la tabla 3.

#### Discusión

Diferentes estudios han reportado el efecto de somatropina sobre las características auxológicas en niños con deficiencia de GH, independientemente de su causa. El tratamiento con somatropina ha demostrado mejorar la VC y la talla final en pacientes con DAGH de diferentes poblaciones alrededor del mundo<sup>7-16</sup>, sin embargo, la información sobre estos resultados es escasa en poblaciones latinoamericanas. Existen múltiples dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH en Latinoamérica, dentro de las que destacan la ausencia de gráficas nacionales actualizadas para la evaluación del crecimiento, la falta de accesibilidad a estudios de laboratorio para la evaluación del eje GH-IGF-1 y las limitaciones para iniciar y mantener el tratamiento con somatropina<sup>17</sup>. En nuestro estudio, corroboramos que el tratamiento con somatropina mejora la VC y la talla baja en niños mexicanos con DAGH.

El principal objetivo al iniciar el tratamiento con somatropina es lograr el potencial genético de la talla. El porcentaje de niños con DAGH que lo logra va del 65 al 83%<sup>7-16</sup>, dependiendo de la población estudiada. En nuestra población, este es el primer estudio publicado que reporta el porcentaje de niños con DAGH

**Tabla 3. Características auxológicas y bioquímicas de acuerdo al logro del potencial genético de talla**

	Logro del potencial genético de talla (n = 46)	Sin logro del potencial genético de talla (n = 4)	p
<i>Características auxológicas basales</i>			
Edad cronológica (años)	12,2 (9,1-13)	11,1 (10,5-11,7)	0,42
Edad ósea (años)	10 (7-12)	8 (7,5-12)	0,69
Talla basal (cm)	131,8 (121-134,9)	131,5 (121,3-136)	0,76
Z-score para la talla (cm)	-2,5 [-2,78 - (-2,34)]	-2,3 [-2,8 - (-2,0)]	0,31
Talla objetivo genética (cm)	Total: 161,5 (159,5-167,5) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 165,5 (163,5-168,5) Niñas (n = 17): 153,5 (150,5-156)	Total: 153 (147-158) De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): 167 Niñas (n = 3): 155 (152,3-157,5)	0,05*
Pico de GH post-prueba de estimulación	0,20 (0,05-0,30)	0,35 (0,17-1,0)	0,39
IGF-1 basal	118 (109-129)	123 (113,5-130)	0,59
<i>Características auxológicas a alcanzar la talla final</i>			
Edad cronológica (años)	15,4 (15-15,5)	14,9 (15,1-15,3)	0,49
Edad ósea (años)	14,3 (13,9-15,2)	14,4 (13,8-15,0)	0,70
Edad de inicio de pubertad	14,9 (14,2-15,7)	14,6 (14,1-16)	0,29
Talla (cm)	Total: 159 (156-162) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 161,6 (155-165) Niñas (n = 17): 152 (146,5-154,1)	Total: 152 (145,2-156,2) De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): 155 Niñas (n = 3): 144,5 (142,2-145,1)	0,04*
Z score para la talla	Total: -1,2 [-1,25 - (-0,85)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): -1,5 [-2,0 - (-1,03)] Niñas (n = 17): -1,6 [-1,9 - (-1,1)]	Total: -1,5 [-2,1 - (-0,3)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): -2,6 Niñas (n = 3): -2,9 [-3,0 - (-2,7)]	0,001*
$\Delta$ zTOG-zTF	Total: 0,01 (-0,24 - 0,16) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 0,06 [-0,3 - 0,34] Niñas (n = 17): 0,11 [-0,24 - 0,34]	Total: -3,4 [-3,5 - (-2,8)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): -1,33 Niñas (n = 3): -1,72 [-2,14 - (-1,12)]	0,001*
Dosis de somatropina ( $\mu$ g/kg/día)	42 (39-42)	31 (29-34)	0,93
Tiempo para llegar a la talla final (años)	3,5 (2-5)	5 (5-6)	0,001*

Variables cuantitativas reportadas en media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución. \*Significancia estadística  $p < 0,001$ . TOG: talla objetivo genética. GH: hormona de crecimiento. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1. TF: talla final.

que logran alcanzar el potencial genético de talla ante el tratamiento con somatropina, con una frecuencia similar a la reportada en otras poblaciones (92%)<sup>7,16</sup>.

Gjipopulli y cols han reportado un porcentaje menor de pacientes con DAGH que logran el potencial genético de la talla (55%)<sup>12</sup>. A diferencia de este estudio, en nuestra serie el inicio de somatropina fue a una menor edad, tanto cronológica como ósea, se incluyeron únicamente pacientes con adecuada adherencia terapéutica y la dosis de somatropina y duración del tratamiento fueron mayores.

Como un hallazgo similar al reportado en otras poblaciones<sup>7-16</sup>, el Z-score para la TOG en nuestros pacientes se encontró dentro de las 2 DE respecto a la media poblacional, con un Z-score corregido dentro de -1,5 DE para la TOG.

La dosis y duración del tratamiento con somatropina para lograr el potencial genético de la talla en nuestro estudio fue similar a lo recomendado en consensos internacionales; la mayoría de los niños fueron tratados por 4 años, a una dosis de  $33 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$ , destacado la importancia del tratamiento continuo y a largo plazo para lograr el efecto terapéutico de somatropina.

La mayor VC y ganancia de talla evidenciada en este estudio fue durante el primer año del inicio de somatropina, con un segundo pico al quinto año. La VC mostró una asociación positiva con la talla inicial y su Z score, por lo que estos parámetros se podrían considerar posibles predictores de la respuesta terapéutica en nuestra población. Es importante destacar que la mayor parte de los niños que alcanzaron la talla final al 5º año del tratamiento iniciaron pubertad en este

periodo, por lo que no descartamos una relación del pico puberal con la aceleración de la VC, aunado a que estos pacientes ya habían presentado una aceleración del crecimiento dentro del primer año del tratamiento. Durante el tratamiento, la edad ósea y cronológica avanzaron de manera similar hasta alcanzar la talla final.

A pesar de las diferencias en la TOG, talla final, edad cronológica y ganancia total de talla de acuerdo al sexo, no se encontró diferencia en el Z-score de la talla final, lo que indica que, independientemente del sexo, el tratamiento con somatropina permite alcanzar una talla final óptima.

Dentro de los factores asociados con la talla final en niños con deficiencia de GH tratados con somatropina se incluyen: el peso<sup>8,14</sup>, la longitud al nacer<sup>6</sup>, la talla al inicio del tratamiento<sup>8,14</sup>, la TOG, la VC durante el primer y segundo año del tratamiento<sup>8</sup>, el índice de masa corporal y la dosis y duración de somatropina<sup>14</sup>. En nuestro estudio, evidenciamos que la TOG y la dosis de somatropina están asociadas con la talla final, lo cual confirma la importancia del potencial genético y el efecto dosis-dependiente para alcanzar el pronóstico de talla final.

A pesar de que somatropina se considera un fármaco efectivo<sup>18</sup>, existen pacientes que no logran alcanzar el potencial genético de la talla, en nuestro caso, en un porcentaje bajo (8%). En nuestro país existe una alta prevalencia de talla baja, relacionada principalmente a condiciones de vida desfavorables<sup>19</sup>. Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue la coexistencia de talla baja familiar y DAGH en una quinta parte de la población incluida. De estos pacientes, 3 de 4 no alcanzaron su potencial genético de talla. Los pacientes que no alcanzaron el potencial genético de talla tuvieron una TOG menor en comparación con aquellos que si lo alcanzaron, destacando que no sólo no lograron su potencial genético, sino que también su talla final quedó muy por debajo de la predicha.

La TOG fue uno de los factores asociados con la talla final en nuestro estudio, siendo un posible predictor de respuesta al tratamiento, aunado a que respalda la importancia del potencial genético en el pronóstico de talla.

A pesar de controlar la inclusión de pacientes sin enfermedades coexistentes a la DAGH y corroborar una adecuada adherencia terapéutica (con la limitación de métodos más sensibles y específicos de farmacovigilancia), un factor que no se pudo descartar fue la presencia de anticuerpos contra GH, mismo que puede limitar el efecto terapéutico de somatropina.

La principal fortaleza de nuestro estudio fue la inclusión de una población específica (niños con DAGH), sin comorbilidades, lo cual disminuyó la posibilidad de sesgos derivados del efecto directo de

otras patologías sobre el crecimiento lineal y la talla final. Dentro de las limitaciones incluimos el carácter retrospectivo del estudio, el tamaño de muestra relativamente pequeño (derivado de nuestros criterios de selección y exclusión), así como la limitación de recursos para la realización de estudios moleculares y genéticos. Los puntos de corte utilizados en nuestro estudio para el diagnóstico de deficiencia de GH se basaron en las recomendaciones internacionales establecidas por la Sociedad de Endocrinología y Sociedad de Investigación de la GH<sup>6</sup>, sin embargo, recomendaciones recientes proponen utilizar puntos de corte de GH post test de estimulación < 7 µg/L (incluso < 5 µg/L) para el diagnóstico de deficiencia de GH y < 3 µg/L para deficiencia severa<sup>20</sup>, por lo que estas consideraciones deben tomarse en cuenta durante la práctica clínica. Proponemos continuar la realización de estudios prospectivos en pacientes latinos con deficiencia de GH, con la aplicación de puntos de corte de GH post test de estimulación más estrictos, aunado a la farmacovigilancia, seguridad y eficacia del tratamiento con somatropina a largo plazo, con miras a disminuir las limitaciones de este estudio y aumentar el conocimiento en esta población poco estudiada.

En conclusión, el tratamiento con somatropina permite normalizar la VC y alcanzar la talla final dentro del potencial genético en la mayoría de niños mexicanos con DAGH. La somatropina induce un aumento de la VC en particular durante el primer año. La talla final esta asociada con la TOG y la dosis de somatropina, destacando la importancia del potencial genético y el efecto dosis-respuesta de somatropina al establecer el pronóstico de talla.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.002.
- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3 doi:10.1210/jcem.85.11.6984
- Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update. *Nature* 2010;6:562-676. doi: 10.1038/nrendo.2010.147.
- Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, et al. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:602. doi: 10.3389/fendo.2019.00602.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, centro de referencia nacional en el tratamiento de cáncer infantil: Zoé Robledo. <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202001/032>; última visita 10-09-2021
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab;*85:3990-3 <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
- Cutfield W, Lindberg A, Albertson-Wikland K, et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: The KIGS experience. KIGS international Board. *Acta Paediatr.* 1999;88(suppl 428):72-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14356.x
- Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res.* 2001;55(2):88-94. doi: 10.1159/000049976
- 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. *BMJ* 2002;325:70.
- Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. 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. doi: 10.1210/jc.2005-2284
- Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007;68(5):236-43. doi: 10.1159/000101427
- Gjikopulli A, Grimci L, Kollçaku L, et al. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency treated with Growth Hormone: Albanian experience. *Curr Health Sci J.* 2015;41(1):22-8. doi: 10.12865/CHSJ.41.01.03.
- Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, et al. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(2):106-16. doi: 10.1159/000448098
- Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1221-6. Doi: 10.1111/jpc.14061
- Pfäffle R, Land C, Schönau E, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):169-80. doi: 10.1159/000492397
- Child CJ, Quigley CA, Cutler GB Jr, 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;91(4):241-51. doi:10.1159/000500087.
- Lanes R, Boguszewski CL, Calzada R, et al. Growth hormone deficiency: transition from adolescence to adulthood. Highlights from a Latin-American Sero Symposium International Foundation Conference. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(3):225-33. doi: 10.1515/jpem.2010.23.3.225
- Backeljauw P, Miller BS, Levy R, et al. PATRO children, a multi-center, non-interventional study of the safety and effectiveness of Omnitrope® (somatotropin) treatment in children: update on the United States cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(4):431-40. doi: 10.1515/jpem-2020-0360.
- Castro-Porrás LV, Rojas-Russell ME, Aedo-Santos Á, et al. Stature in adults as an indicator of socioeconomic inequalities in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2018;42:e29. doi: 10.26633/RPSP.2018.29.
- Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101(1):96-100. doi: 10.1136/archdischild-2014-307228.