



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

DEPARTAMENTO DE POSGRADOS

Especialidad en Pediatría

**“Evolución del tratamiento del déficit de hormona de
crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta Externa
endocrinológica del Hospital José Carrasco Arteaga. Febrero
2017 – Febrero 2018”**

Tesis previa a la obtención del título de Especialista en Pediatría

Autora: Md. María Fernanda Argudo Chicaiza

Director: Dra. Katerine Estévez Abad

Cuenca- Ecuador

2018

DEDICATORIA

A Dios por su infinita sabiduría al brindarme salud, vida y de esta manera lograr mis objetivos.

A mis padres, por su ejemplo de perseverancia y constancia para salir siempre adelante pese a las adversidades, junto con su apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mí esposo Jhon por su amor, paciencia y apoyo constante.

AGRADECIMIENTO

De manera especial por su apoyo académico y calidez humana a mi Directora de tesis **Dra. Katerine Estévez Abad**, no solo durante la elaboración del presente trabajo sino también a lo largo de estos tres años de especialización.

Al Dr. Oswaldo Muñoz, por su paciencia y conocimientos impartidos.

Así también a todos aquellos quienes formaron parte de este periodo de especialización como tutores de posgrado **Dra. Karina Merchán, Dr. Fernando Córdova, Dr. Carlos Ordoñez. Dra. Lupita Mora, Dr. Vicente Vélez.**

De manera especial a la **Dra. Mónica Juma** quien no solo me brindó apoyo académico sino también consejos y enseñanzas para la vida.

También debo agradecer a la Institución que me ha acogido durante no sólo los años de mi especialización, sino también durante mi desarrollo profesional a lo largo de estos 5 años, el Hospital José Carrasco Arteaga.

¡Infinitas gracias!

RESUMEN

Este estudio descriptivo prospectivo determinó la evolución del tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en niños de consulta externa endocrinológica del Hospital José Carrasco durante el periodo febrero 2017 – febrero 2018, con muestra de 38 pacientes. El resultado fue del 47,36% de niños con déficit de hormona de crecimiento de sexo masculino y 52,63% femenino sin mayor influencia. El diagnóstico se basó en criterios auxológicos y de laboratorio. El tratamiento con hormona de crecimiento determinó un incremento de talla con promedio de 7,64cm; no se evidenció mayores efectos adversos así como alteración de pruebas de laboratorio de control.

Palabras clave:

Déficit de hormona de crecimiento, criterios clínicos, criterios de laboratorio, talla pre tratamiento, talla post tratamiento, somatotropina exógena.

Abstract

This prospective and descriptive study determined the evolution of the treatment for growth hormone deficit in children from the endocrinology outpatient clinic at José Carrasco Hospital during the period from February 2017 to February 2018. A sample of 38 patients was taken. The results showed that 47.36% of the children with growth hormone deficiency were male, and 52.63% were female without significant influence. The diagnosis was based on auxological and laboratory criteria. The treatment with growth hormone determined an increase in height with an average of 7.64cm. No major adverse effects or alterations in the control laboratory tests were evidenced.

Keywords:

Growth hormone deficiency, clinical criteria, laboratory criteria, pre-treatment height, post-treatment height, exogenous somatotropin.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Resumen:	iv
Abstract.....	v
Índice de contenidos.....	vi
Índice de tablas y anexos	vii
Introducción.....	
Capítulo 1: Materiales y Métodos.....	0
Capítulo 2: Resultados	1
1. Aspectos Generales:	1
2. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento.....	2
2.1 Criterios Clínicos	2
3. Pruebas de laboratorio del Déficit de Hormona de Crecimiento	2
3.1 Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1)	2
3.2 Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina:	2
3.3 Test de Clonidina a los 60 minutos.	3
4. Imagenología en Déficit de Hormona de Crecimiento	3
5. Tratamiento del Déficit de Hormona de Crecimiento	3
5.1 Somatotropina Exógena.....	3
5.2 Tiempo de tratamiento con Somatotropina Exógena.	3
5.3 Efectos adversos en el tratamiento con Somatotropina Exógena.....	3
6. Efectos del tratamiento	3
6.1 Clínicos	3
6.2 Modificación de pruebas de laboratorio	4
5.3 Efectos adversos en el tratamiento con Somatotropina Exógena.....	3
Capítulo 3: Discusión.....	6
Conclusiones	9
Referencias Bibliográficas	20

ÍNDICE DE TABLAS Y ANEXOS

Tabla 1. Talla pre tratamiento con hormona de crecimiento de pacientes pediátricos. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.....	1
Tabla 2: Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1) en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.	2
Tabla 3: Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.....	2
Tabla 4: Test de clonidina a los 60 minutos en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.....	3
Tabla 5: Talla post tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.....	4
Tabla 6: Incremento de talla en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018....	4
Anexos	23

Md. María Fernanda Argudo Chicaiza

Trabajo de Graduación

Dra. Katherine Leonor Estévez Abad

Septiembre 2018

“Evolución del tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta Externa endocrinológica del Hospital José Carrasco Arteaga. Febrero 2017 – Febrero 2018”

INTRODUCCIÓN

La talla baja (TB) es uno de los principales motivos de consulta en endocrinología pediátrica. El crecimiento es un proceso complejo en el cual intervienen múltiples factores, es por ello que su evaluación requiere una estrecha relación entre el pediatra y el subespecialista. Entre una de las múltiples causas descritas para TB, se encuentra el déficit de hormona de crecimiento, la cual ocurre cuando la hipófisis deja de producir la cantidad necesaria para mantener un adecuado crecimiento.

La hormona de crecimiento es esencial para un crecimiento lineal óptimo, fortaleza muscular, ósea y distribución de grasas normales, ayuda a regular el nivel de glucosa y lípidos del cuerpo. ^{1,2}

El déficit de hormona de crecimiento caracterizado por la ausencia parcial o total de ésta, da lugar a la desaceleración del crecimiento durante la infancia y reducción de la talla final, su gravedad depende de la causa y extensión de su deficiencia.² Constituye una de las causas de baja estatura en los pacientes pediátricos, con una prevalencia de 1 en 3500 y 1 en 4000 niños e incidencia de 1: 4000 a 1: 10000.^{3,4,5.}

El diagnóstico se basa en evaluación auxológica, descarte de otras causas de déficit de hormona de crecimiento y posteriormente exámenes específicos como determinación de edad ósea (carpograma), niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), pruebas de estimulación de hormona de crecimiento, resonancia magnética cerebral en busca de tumores o alteraciones a nivel de pituitaria.

Por más de 50 años se encuentra disponible la hormona del crecimiento para el tratamiento de la baja estatura ligada con la deficiencia de la hormona del crecimiento, por otro lado la hormona del crecimiento humano recombinante derivada del ADN (rhGH) está disponible desde 1985. ^{4,6}

El tratamiento exógeno del DHC puede generar un crecimiento de hasta 10 cm durante el primer año de tratamiento, siendo la dosis de hormona de crecimiento regulada según dosis respuesta. ⁷Los efectos adversos que se han observado son variados siendo los más agudos la cefalea e incremento de presión intracraneana, además puede observarse reacciones en sitios de punción. ^{8,9}

El déficit de hormona de crecimiento constituye un trastorno que se presenta con una incidencia de 1:4000 a 1: 10.000 niños⁹. En Ecuador oes estudios son limitados. La importancia de establecimiento del diagnóstico de esta patología es imperiosa para el rápido inicio del tratamiento con hormona de crecimiento y así prevenir tres aspectos importantes como: evitar deterioro y alejamiento de los estándares de referencia para una adecuada talla al final de la pubertad, además de repercusiones psicológicas y autoestima. Impedir complicaciones metabólicas a largo plazo como pobre mineralización ósea, acúmulo excesivo de tejido adiposo a expensas de la masa magra, incremento de lípidos plasmáticos, etc. ^{10,11}

El Hospital José Carrasco Arteaga, al tratarse de un centro de tercer nivel, que brinda atención multidisciplinaria al paciente pediátrico, es prioritario establecer diagnóstico temprano de déficit de hormona de crecimiento e iniciar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones a largo plazo.

CAPITULO 1. MATERIALES Y MÉTODOS.

Descripción del objeto de estudio

Sitio de estudio: la investigación se realizó en el Servicio de Consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital “José Carrasco Arteaga, centro médico docente de tercer nivel de atención.

Universo: El universo está integrado por pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento del servicio de consulta externa de endocrinología pediátrica entre febrero de 2017- febrero 2018.

Tipo de estudio: Es un estudio descriptivo prospectivo.

Grupo de estudio: 38 pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento del servicio de consulta externa de endocrinología entre febrero de 2017- febrero 2018, con tratamiento a base de hormona de crecimiento

Trabajo de campo:

- La información fue obtenida de la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento y tratamiento.
- La técnica que se utilizó para la recolección de datos fue el llenado de un formulario, diseñado de acuerdo a los objetivos del estudio.
- El llenado del formulario se realizó con la información obtenida en las historias clínicas, del sistema AS400 utilizado en el Hospital José Carrasco Arteaga.
- El análisis de los datos se realizó mediante el software SPSS Y Excel, y las medidas estadísticas con las que se analizaron los datos fueron frecuencias, tasas y medidas de tendencia central.
- Se desarrolla el informe correspondiente.
- La difusión de los resultados se realizará mediante revistas médicas.

CAPÍTULO 2. RESULTADOS

Los resultados obtenidos representan el diagnóstico, tratamiento y evolución del tratamiento del déficit de hormona de crecimiento.

1- ASPECTOS GENERALES:

Se estudiaron 38 pacientes de los cuales el 47,36% corresponden al sexo masculino y 52,63% al femenino.

La edad cronológica entre 0 – 2 años es de 2,6%, entre 3 – 5 años de 18,4%, entre 6 – 8 años de 23,6%, entre 9 – 11 años de 18,4%, entre 12- 14 años de 23,6%, entre 15 – 16 años de 13,1%.

La edad ósea entre 0 – 2 años es de 13,1%, entre 3 – 5 años de 23,6%, entre 6 – 8 años de 21%, entre 9 – 11 años de 31,5%, entre 12- 14 años y 15 – 16 años de 5,2%.

La talla pre tratamiento entre 80 – 90 cm es de 7,8%, entre 91 – 100cm de 10,5%, entre 101 – 110 cm de 18,4%, entre 111 – 120 cm de 15,7%, entre 121 – 130 cm de 10,5%, entre 131 – 140 y 141 – 150 cm de 18,4%.

Tabla 1. Talla pre tratamiento con hormona de crecimiento de pacientes pediátricos. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.		
Talla inicial	Número	Porcentaje
80 – 90 cm	3	7,8
91 – 100 cm	4	10,5
101 – 110 cm	7	18,4
111 - 120 cm	6	15,7
121 – 130 cm	4	10,5
131 – 140 cm	7	18,4
141 – 150 cm	7	18,4
Total	38	100

La talla diana entre 140 – 150 cm es de 5,2%, entre 150,1 – 160 cm de 36,8%, entre 160,1 – 170 cm de 34,2%, entre 170,1 – 180 cm de 21%, entre 180,1 – 190 cm de 2,6%.

El promedio de peso pre tratamiento de los pacientes de sexo femenino es de 28,34 kg y del masculino 28,72 kg.

2. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

2.1 Criterios Clínicos

La talla baja menor a 2 desvíos estándar para edad y sexo tienen todos los niños estudiados con un promedio de 119,29 cm y desvío estándar de 18,92cm entre 100,37cm y 81,45 cm.

La talla baja menor a 1,5 desvío estándar en relación a talla diana corresponde al 100% de niños con un promedio de 163,05 cm y desvío estándar de 9,03cm entre 154,02 y 144,99 cm

3. PRUEBAS DE LABORATORIO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

3.1 Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1)

El promedio de valor sérico de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1) es de 44,97ng/ml entre 0 – 5 años, 92,12ng/ml entre 6 – 10 años, 225,33ng/ml entre 11 – 15 años y 150ng/ml en mayores de 15 años.

Tabla 2. Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1) en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.		
Edad cronológica	Número	Promedio IGF1 Valor sérico
0- 5 Años	8	44,97ng/ml
6 – 10 años	14	92,12ng/ml
11- 15 años	15	225,33ng/ml
Mayor a 15 años	1	150ng/ml

3.2 Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3)

El valor sérico de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) tiene un promedio de 3,49ng/ml entre 0 – 5 años, 3,93ng/ml entre 6 – 10 años, 3,95ng/ml entre 11 – 15 años y 2,18ng/ml en mayores de 15 años.

Tabla 3. Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.		
Edad cronológica	Número	Promedio IGFBP3 Valor sérico
0- 5 Años	8	3,49ng/ml
6 – 10 años	14	3,93ng/ml
11- 15 años	15	3,95ng/ml
Mayor a 15 años	1	2,18ng/ml

3.3 Test de clonidina a los 60 minutos

El valor sérico de test de clonidina a los 60 minutos presentó un promedio de 3,55ng/ml en todos de los pacientes, el 39,47% con un pico entre 4 – 7ng/ml y promedio de 4,95ng/ml; el 60,52% un pico menor a 4ng/dl con un promedio de 2,65ng/ml.

Tabla 4. Test de clonidina a los 60 minutos en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.			
Test de clonidina	Número	Promedio Valor sérico	Porcentaje
60 minutos	38	3,55ng/ml	100
4-7ng/ml	15	4,95ng/ml	39,47
Menor 4ng/ml	23	2,65ng/ml	60,52

4 IMAGENOLOGÍA EN DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La tomografía axial computarizada de Cerebro no se realizó en ninguno de los pacientes.

La resonancia nuclear magnética de cerebro se realizó en el 10,5% de niños que corresponden a 4 pacientes, con reporte normal.

5 TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

5.1 Somatotropina exógena

La dosis de inicio de somatotropina exógena tiene un promedio para la media de peso del sexo femenino de 0,85mg/kg/día y para el masculino de 0,86mg/kg/día.

5.2 Tiempo de tratamiento con somatotropina exógena

El tiempo de tratamiento con somatotropina exógena en los pacientes es de 39,4% menor a 12 meses y 60,5% mayor a 12 meses.

5.3 Efectos adversos en el tratamiento con somatotropina exógena

Los efectos adversos que se presentaron en orden de frecuencia fueron artralgias, cefalea, alteración de la glucosa en el 5,2% de pacientes. Otros efectos como mialgias, resistencia insulínica, escoliosis, deformaciones en extremidades y reacciones en sitios de punción no fueron descritos en los pacientes.

6 EFECTOS DEL TRATAMIENTO

6.1 Clínicos

- **Talla post tratamiento**

La talla luego del tratamiento con somatotropina exógena fue entre 90 – 100cm del 7,8%, entre 101 – 110 cm del 15,7%, entre 111- 120 cm del 18,4%, entre 121 – 130 cm del 13,1%,

entre 131 – 140 cm del 18,4%, entre 141 – 150 cm del 15,2%, entre 151 – 160 cm del 13,1 %, entre 161 – 170 cm del 2,6%.

Tabla 5. Talla post tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.		
Talla actual	Número	Porcentaje
90 – 100 cm	3	7,8
101 – 110 cm	6	15,7
111 - 120 cm	7	18,4
121 – 130 cm	5	13,1
131 – 140 cm	7	18,4
141 – 150 cm	4	15,2
151 – 160 cm	5	13,1
161 – 170	1	2,6
Total	38	100%

- **Incremento de talla**

El aumento de talla en los pacientes luego del tratamiento con somatotropina exógena corresponde a 26,3% de 1 a 5 cm, 57,8% de 5,1 – 10 cm, 7,8% de 15,1 – 20 cm; con un promedio general de 7,64cm en todos los pacientes.

Tabla 6. Incremento de talla en pacientes pediátricos con tratamiento con hormona de crecimiento. Consulta Endocrinológica. Hospital José Carrasco Arteaga 2017 – 2018.		
Aumento de talla	Número	Porcentaje
1-5cm	10	26,3
5,1 -10cm	22	57,8
10,1 - 15cm	3	7,8
15,1 - 20cm	3	7,8
Total	38	100

6.2 Modificación de Pruebas de laboratorio

- **Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1) luego del tratamiento**

El valor sérico de Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1) luego del tratamiento con somatotropina exógena tiene un promedio de 154ng/ml entre 0 – 5 años, 198,70ng/ml entre 6 – 10 años, 209,26ng/ml entre 11 – 15 años y 205ng/ml en mayores de 15 años

- **Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) luego del tratamiento.**

El promedio del valor sérico de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) luego del tratamiento, es de 4,40ng/ml entre 0 – 5 años, 4,31ng/ml entre 6 – 10 años, 3,95ng/ml entre 11 – 15 años y 3,9ng/ml en mayores de 15 años.

- **Glucosa pre y post tratamiento**

El valor sérico de la glucosa pre tratamiento encontrado en los pacientes tiene un promedio de 81,06mg/dl y luego del tratamiento de 85,03 mg/dl.

- **Insulina pre y post tratamiento**

El valor sérico de la insulina pre tratamiento en los pacientes observado tiene un promedio de 9,88U/ml y luego del tratamiento de 9,51 U/ml.

- **Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) pre y post tratamiento.**

El valor sérico de la hormona estimulante de tiroides pre tratamiento de los pacientes tiene un promedio de 2,42mUI/L y luego del tratamiento de 2,66mUI/L

- **Tiroxina (FT4) pre y post tratamiento**

El promedio del valor sérico de la hormona tiroxina pre tratamiento es de 1,15ug/dl y luego del tratamiento 1,47ug/dl

- **Proteínas Totales pre y post tratamiento**

El valor sérico de las proteínas totales pre tratamiento tiene un promedio de 7,01gr/dl y luego del tratamiento de 7,02 gr/dl

CAPÍTULO 3. : DISCUSIÓN

El déficit de hormona de crecimiento es un trastorno poco común en el que el cuerpo no produce suficiente hormona de crecimiento a partir de la glándula pituitaria, tiene como resultado final un hipocrecimiento armónico y fenotipo ya definido en los múltiples estudios realizados con seguimiento clínico. El tratamiento de esta patología tiene como objetivo el mantener una talla final adecuada y así evitar repercusiones psicológicas dentro del contexto y desarrollo de los pacientes que la padecen.

De los resultados obtenidos se evidencia que de 38 pacientes el 47,36% corresponden al sexo masculino y 52,63% al femenino sin mayor predominio de ninguno, a diferencia con lo observado por Arciniegas (2015) siendo más común el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento en el sexo masculino 63% (n=41).¹²

La edad cronológica de mayor presentación se encuentra entre 6 – 8 y 12 a 14 años con 23,6%, seguido de 3 – 5 y 9 - 11 años con 18,4%; mientras que la edad ósea más frecuente fue entre 9 – 11 años (31,5%) seguida del grupo entre 3 – 5 años (23,6%) evidenciándose que existe una diferencia importante entre edad ósea y cronológica de alrededor de uno o dos años de retraso en el 85,1% de todos los pacientes, lo cual se corresponde con lo descrito por Lavaredas (2013).¹¹ En contraste con lo observado por Sánchez (2014) identificando 12,6% de niños con déficit de hormona de crecimiento que no mostraban retraso madurativo de la edad ósea, acuñando dicho hallazgo a una posible interpretación inadecuada de la radiografía de carpo.¹³

El diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento es clínico basándose en criterios auxológicos y se confirma con datos de laboratorio.

Con criterios clínicos se determinó que todos los niños tienen talla baja menor a dos desvíos estándar para sexo y edad con promedio de 119,29 cm, desvío estándar (DE) de 18,92cm con un máximo de 100,37 cm y mínimo de 81,45cm; además de menos de 1,5 desvío estándar en relación a talla diana con un promedio de 163,05 cm, desvío estándar de 9,03cm con un máximo de 154,02cm y mínimo de 144,99cm siendo similar en estudios de Ranke (2007) y Carrascosa (2013)^{14,15}

En los criterios de laboratorio existe falta de homogeneidad en los valores, ya que estos dependen del laboratorio, sin embargo existe un rango relativo en los valores de IGF-1/IGFBP3, cabe destacar que las diferencias inclusive entre los laboratorios sobre los valores absolutos de IGF-1, no son tan marcados que puedan generar variaciones sustanciales.

En general se conoce que la concentración plasmática de IGF-1 es dependiente de la edad, siendo más baja en los niños < de 5 años y su valor puede estar inclusive menor en ciertas patologías como malnutrición, enfermedad hepática.

Se ha informado que valores de IGF-1 por debajo de -1DE junto con la exclusión de otras causas de enfermedad crónica así como de IGFBP3 solo por debajo de la media son indicativos de diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento y cuando se consideran en conjunto la sensibilidad para diagnosticar deficiencia de hormona de crecimiento es de 86% y la especificidad de 76%.^{6,16}

El promedio de IGF-1 así como de IGFBP3 obtenido en todos los pacientes se encuentra por debajo de su media para rango de edad por lo que es altamente determinante junto con los criterios auxológicos ya descritos de diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento. Sin embargo en el 2011 y 2013 Carrascosa et al, informan en dos estudios que el estado secretor de GH no se relaciona con el grado de retraso de crecimiento del paciente, con el retraso de edad ósea o con los niveles basales de IGF-1.^{15,17} Al respecto del test de estímulo de clonidina considerado como anormal al pico menor a 7ng/ml a los 60 minutos,^{4,18} se evidenció en todos los niños un promedio general de 3,55ng/ml, Castro et al. (2003) determina picos menores a 3ng/ml en dos pacientes con déficit hormonal múltiple y menores o iguales a 5ng/ml en niños con déficit aislado de hormona de crecimiento.

Por todo lo señalado, la utilidad clínica de la determinación de parámetros de laboratorio es limitada y resulta necesario establecerse niveles internacionales para la determinación, por lo que la clínica seguirá siendo el criterio puntual para descartar o confirmar déficit de hormona de crecimiento.

El estudio imagenológico en el déficit de hormona de crecimiento se fundamenta en criterios que son la tomografía axial computarizada (TAC) que sirve para descartar tumores o alteraciones óseas y la resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro que permite descartar alteraciones estructurales comunes en el panhipopituitarismo (93%); así también es predictora en cuanto a establecer un déficit de hormona de crecimiento permanente como se observó en un estudio en donde los niños con anomalías hipotalámicas-pituitarias congénitas observadas en RNM presentaron un déficit de hormona de crecimiento permanente.^{4,15} Sin embargo en todos los pacientes no se realizó tomografía axial computarizada y sólo en el 10,5% (n=4) de niños se realizó RNM de cerebro con reporte de normalidad.

El tratamiento se efectúa con hormona de crecimiento, la dosis difiere de la guía que se aplique así: EEUU (0,025 y 0,05 mg/kg/día), Japón (0,025 mg/kg/día) y la Unión Europea (0,025 a 0,035 mg/kg/día).^{20,21,22} En el estudio el promedio de dosis de inicio con somatotropina exógena para la media de peso del sexo femenino es de 0,85mg/kg/día (28,34 kg) y para el masculino de 0,86mg/kg/día (28,72 kg).

El tiempo de tratamiento con somatotropina exógena en los pacientes fue de 39,4% menor a 12 meses y 60,5% mayor a 12 meses, siendo éste de consenso internacional que se mantenga hasta el final del crecimiento o hasta que el crecimiento se mantenga <2cm/año, se ha establecido que los factores predictores de buena respuesta son el retardo de la edad

ósea al inicio del tratamiento y la velocidad de crecimiento dentro de los primeros 12 meses. Además uno de los parámetros para cuantificar la evolución y el tratamiento con somatotropina/somatropina/hormona de crecimiento es la medición de la talla durante el tratamiento, su ganancia en tiempo y su recuperación de acuerdo a su talla medio parental.

Los efectos adversos observados en orden de frecuencia fueron artralgias, cefalea, alteración de la glucosa (5,2%). Otros efectos como mialgias, resistencia insulínica, escoliosis, deformaciones en extremidades y reacciones en sitios de punción no fueron descritos en los pacientes. Darendeliler et al. (2007) indican que menos del 3% de niños presenta efectos adversos, la mayoría con poca relevancia siendo los más comunes reacciones en el sitio de inyección, hipertensión intracraneal benigna, edema, artralgias, epifisiolisis femoral, agravamiento de escoliosis preexistente, ginecomastia, hiperglucemia y resistencia a la insulina. Souza et al. (2011) indican que la incidencia y edad en el momento del diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1 durante el tratamiento y las tasas de leucemia de novo en pacientes no japoneses sin ningún factor de riesgo y en terapia de reemplazo no son mayores que las esperadas para la población general.^{23,24}

La evolución del tratamiento demostró una talla posterior al tratamiento en orden de frecuencia entre 111- 120 cm y 131- 140cm (18,4%); 141 – 150 cm (15,2%) con una media general de incremento de talla de 7,64 cm, siendo un incremento de talla favorable, sin embargo el 78,9% de los niños se encuentran aún por debajo del rango medio de talla para edad y sexo. En un estudio de Castro (2003) se observa que los niños con déficit de hormona múltiple tienen una ganancia mayor en cuanto a talla, incluso superior a la talla diana seguidos de los diagnosticados de déficit aislado de hormona de crecimiento que alcanzan tallas similares a la esperada genéticamente. Ranke (2007) indica una ganancia en altura de 1.1 desvíos estándar a una edad promedio de 17.2 años con un tiempo de tratamiento de un año.^{19,25}

Los valores séricos de IGF1 e IGBP3 posteriores al tratamiento tienen una media para rango de edad normal, lo cual indicaría el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

La modificación de pruebas de laboratorio previas y posteriores al tratamiento, estableció rangos de glucosa, insulina, hormona estimulante de tiroides, tiroxina y proteínas totales sin alteración alguna siendo normales.

El presente análisis y estudio en pacientes que reciben hormona de crecimiento brinda información complementaria a la que existe en la literatura, pero también es limitada debido a la inexistencia de evidencia local, y tal vez una de las limitaciones de este trabajo es el bajo número de pacientes, por lo que se requieren estudios que evalúen a largo plazo, un tiempo mayor a 12 meses y que permitan además cuantificar tallas finales reales.

CONCLUSIONES

Luego del análisis y discusión de los resultados se establecen las siguientes conclusiones más importantes:

- No existe diferencia en cuanto a presentación del déficit de hormona de crecimiento en un determinado sexo.
- En relación a edad ósea y edad cronológica existe retraso madurativo de uno a dos años, como se ha descrito en la literatura.
- El diagnóstico establecido fue basado en criterios clínicos auxológicos con talla baja por debajo de dos desvíos estándar para edad y sexo así como menor a 1.5 desviaciones estándar en relación a talla diana, conjuntamente con criterios de laboratorio con valores de IGF-1 e IGFBP3, test de clonidina menores para rango de edad y edad ósea retrasada superior a 12 meses.
- La valoración imagenológica fue realizada únicamente en 4 niños, a pesar de ser considerada de suma importancia para el descarte de alteraciones estructurales o presencia de neoplasias y aún más como predictor del pronóstico de la patología.
- El tratamiento fue realizado con hormona de crecimiento con dosis base según la guía europea de (0,035mg/kg/día), con una duración variable en este estudio con un mínimo de 5 meses y máximo de 24 meses.
- Los efectos adversos posteriores al tratamiento fueron cefalea (n=2), artralgias (n=2) y alteración de glucosa (n=2) en un pequeño porcentaje, sin embargo cabe acotar que el tiempo de tratamiento de los pacientes en este estudio fue variable por lo que no se puede asegurar que la administración de hormona de crecimiento no determine la presencia de otros efectos adversos o que los mismos se presenten en mayor frecuencia.
- La talla posterior al tratamiento se determinó con un promedio de incremento de talla general de 7,64 cm, siendo un aumento que está dentro de los parámetros indicados en la literatura de hasta 10 cm en un año de tratamiento con somatotropina exógena.
- En cuanto a parámetros de laboratorio post tratamiento, los valores séricos de IGF1, IGBP3, glucosa, insulina, hormona estimulante de tiroides, tiroxina y proteínas totales se encuentran dentro de rango normal para la edad. En el caso de glucosa, insulina, hormona estimulante de tiroides, tiroxina y proteínas totales cabe hacer énfasis a cerca del tiempo de tratamiento ya que no se puede asegurar que la administración de hormona de crecimiento no provoque alteración de las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldberg L, Rogol A, Sonksen P. Hormona del crecimiento: Uso y abuso. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volumen 94, Issue 6, 1 2009. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] <https://academic.oup.com/jcem/article/94/6/E1/2596359>
2. Audi L., Bueno M., Calzada R., Cassaola F., Diguez C., Ferrandez A., et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo 4º edición Mc Graw-Hill Interamericana. 174-180.
3. Human growth hormone for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188; 2010. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/resources/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-pdf-82598502860485>
4. Richmond E, Rogol A. Diagnosis of growth hormone deficiency in children. Up to date. Febrero 2018.
5. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Diciembre 2014. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Reporte%20Somatropina.pdf>.
6. Calzada R., Dorantes L., Barrientos M. Mexican society for pediatric endocrinology's recommendations for the use of human biosynthetic growth hormone in children and adolescents Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.5 México sep./oct. 2005. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000500011
7. Castro L, Dorothy A, Shulman I, Deficiencia en la hormona del crecimiento en niños. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 12, 1 December 2011. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] <https://academic.oup.com/jcem/article/96/12/A36/2996429>
8. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Comité asesor para la hormona de crecimiento del ministerio de sanidad de consumo; Madrid. 2004. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/CriteriosHCNinos230905.pdf>
9. Rogol A, Richmond E, TREATMENT of growth hormone deficiency in children. Up to date. Febrero 2018.
10. Lechuga J, Nieto J, Pombo M. Tratamiento con hormona de crecimiento del déficit de hormona de crecimiento. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. [En línea]

- [Citado el: 1 de marzo del 2018] <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap03.pdf>
11. Lavaredas A., De la Puerta R., Álvarez del Vayo C. Programme review of somatropin deficit in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío. *Farm Hosp.* vol.37 no.2 Toledo mar./abr. 2013. [En línea] [Citado el: 1 de marzo del 2018] http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432013000200011&script=sci_arttext&lng=p
 12. Arciniegas L. Evaluación de la velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años, con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, pequeño para la edad gestacional, síndrome de Prader Willi y síndrome de Turner tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en la ciudad de Quito - Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014. [Tesis doctoral] Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2015. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018] <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/9657/VELOCIDAD%20DE%20CRECIMIENTO%20EN%20NINOS%20DE%201%20A%2013%20ANOS%20DESPUES%20DE%20UN%20ANO%20DE%20TTO%20CON%20HC2.pdf?sequence=1>
 13. Sánchez J. Estudio sobre tratamiento con hormona de crecimiento en la comunidad valenciana en niños con déficit de GH y en pequeños para la edad gestacional. [Tesis doctoral] Valencia: Universidad de Valencia. 2014. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018] <http://roderic.uv.es/handle/10550/39988>
 14. Ranke MB., Reiter EO., Price DA. Idiopathic Growth Hormone Deficiency in KIGS: Selected Aspects. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS.* Karger; 2007:116-144.
 15. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Pædiatrics.* 2013;79:145-156
 16. Lopera M., Campuzano G., Balthazar V., Alfaro J. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina y Laboratorio* 2009; 15: 511-531. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018] <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl0911-12b.pdf>
 17. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Pædiatrics.* 2011;75(2):106-114. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018] <https://europepmc.org/abstract/med/20975249>
 18. Granada L., Gómez C., Moreno F., Audí L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento – factor de crecimiento insulinoide tipo I). *RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.*175 [En línea] [Citado el:

25 de septiembre del 2018]
http://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulo&idarticulo=175&idlangart=ES&preproduccion=&in_window=1.

19. Castro L., Peinó R., Lage M., Quinteiro C., Barreiro J., Cabanas P., Diéguez C., Casanueva F., Pombo M. Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *An Pediatr (Barc)* 2003;58 Supl 2:3-11 - Vol. 58
20. Cohen, P., Bright, G. M., Rogol, A.D., Kappelgaard, A. M., Rosenfeld, R. G. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002;87(1):90-8. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788629>
21. Cohen, P., Rogol, A. D., Deal, C. L., Saenger, P., Reiter, E. O., Ross, J. L. et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2008;93(11):4210-7. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
<http://www.ghresearchsociety.org/files/ISS%20consensus.pdf>
22. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.55-64. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
https://www.aepap.org/sites/default/files/hcrecimiento_evidencias.pdf
23. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KING'S database. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:41-47. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174706>
24. Souza, F., Paulo Ferrez. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 559-565. 2011. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
<https://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800009>
25. Ranke M., Lindberg A., Price D., · Darendeliler F., Albertsson-Wikland K., · Wilton P., ·Reiter E. Age at Growth Hormone Therapy Start and First-Year Responsiveness to Growth Hormone Are Major Determinants of Height Outcome in Idiopathic Short Stature. *Res* 2007;68:53–62. [En línea] [Citado el: 25 de septiembre del 2018]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228181>

ANEXOS

FORMULARIO N°1

UNIVERSIDAD DEL AZUAY

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

“Evolución del tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta Externa Endocrinológica del Hospital José Carrasco Arteaga. Febrero 2017 – Febrero 2018”

1.- Datos generales

- 1.1 Sexo: Masculino ____ Femenino ____
 1.2 Edad cronológica ____ años
 1.3 Edad ósea ____ años
 1.4 Talla: ____ cm Desvío Estándar: ____
 1.5 Peso: ____ Kg Desvío Estándar: ____
 1.6 TMP (talla diana o medio parental): ____

2. Diagnóstico

2.1 Criterios clínicos:

- 2.1.1 Talla: ____ cm
 < 2DE en curva de crecimiento por edad y sexo

SI NO

<1.5 DE en relación TMP
 SI NO

2.2 Criterios de laboratorio:

2.2.1 Determinación de IGF1. Valor sérico: ____ ng/ml

2.2.2 Determinación de IGFBP3. Valor sérico: ____ ng/ml

2.2.3 Test de clonidina para valoración de Déficit de Hormona de Crecimiento (pico anormal < 7ng/ml a los 60 minutos de test)

Valor: ____ ng/ml

2.2.4 RMN o TAC si es preciso

SI NO

Resultado: _____

3. Tratamiento

3.1 Uso de somatotropina exógena. Dosis de inicio: ____ mg/día

3.2 Tiempo de tratamiento: Meses: ____

3.3 Efectos Adversos:

3.3.1 Artralgias

- 3.3.2 Mialgias
- 3.3.3 Cefalea
- 3.3.4 Incremento o resistencia insulínica
- 3.3.5 Glucosa
- 3.3.6 Escoliosis o deformidades extremidades
- 3.3.7 Reacciones en sitio de punción
- 3.3.8 Otros: Cual: _____

4. Criterios de evolución del tratamiento:

4.1 Clínicos:

4.1.1 Aumento de talla:

Talla inicial: ____ cm

Talla actual: ____ cm

Aumento de talla: ____ cm

Talla normal para la edad: ____ cm

4.2 De laboratorio:

4.2.1 IGF-1. Valor sérico.

IGF1	Pre tratamiento	Post tratamiento
ng/dl		

4.2.2 IGFBP3- Valor sérico.

IGFBP3	Pre tratamiento	Post tratamiento
ng/dl		

4.2.3 Glucosa

Glucosa	Pre tratamiento	Post tratamiento
mg/dl		

4.2.4 Insulina:

Insulina	Pre tratamiento	Post tratamiento
U/ml		

4.2.5 TSH:

TSH	Pre tratamiento	Post tratamiento
mUI/l		

4.2.6 FT4:

FT4	Pre tratamiento	Post tratamiento
ug/dl		

4.2.7 Proteínas totales:

Proteínas totales	Pre tratamiento	Post tratamiento
mg/dl		