



11/23/72
Deje.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACIÓN NACIONAL



**UTILIDAD DEL FACTOR LIBERADOR DE HORMONA
DE CRECIMIENTO Y DE LA CLONIDINA
EN EL DIAGNÓSTICO DEL NIÑO CON TALLA BAJA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. CECILIA AGUILAR ESPINOSA

MÉXICO, D.F.

1994



PEMEX

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

HOJA DE FIRMAS	2
ASESOR DE TESIS	3
MARCO TEORICO	4
PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	20
OBJETIVOS	20
HIPOTESIS	21
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	25
DISCUSION	29
BIBLIOGRAFIA	31



**DR. ALFREDO JUAREZ CRUZ
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE. PEMEX.**



**DR. FERNANDO ROMERO FERNANDEZ
JEFE DEL DPTO. DE ENSEÑANZA
HOSPITAL CENTRAL NORTE. PEMEX**



**DRA. ROSA REYNA MOURINO PEREZ
JEFE DEL DPTO. DE INVESTIGACION
HOSPITAL CENTRAL NORTE. PEMEX**

**OFICINA COORDINADORA
DE ENSEÑANZA**

HOSPITAL CENTRAL

~~ASESOR DE TESIS:~~

~~DR. ARTURO PEREA MARTINEZ
MEDICO INTERNISTA PEDIATRA
HOSPITAL CENTRAL NORTE. PEMEX.~~

AGRADECIMIENTOS:

A MI ASESOR DE TESIS DR. ARTURO PEREA MARTINEZ

Por brindarme siempre su sabiduría .
Por todo su apoyo en la realización de esta tesis
Gracias por contribuir a mi formación profesional.

**A TODOS LOS MEDICOS ADSCRITOS DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
MUY ESPECIALMENTE A:**

AL DR. JUAREZ CRUZ

AL DR. ROGELIO URIBE

AL DR.FCO. JAVIER ZAMORA

AL DR. VICTOR FUENTES

Por todas sus enseñanzas.
Por permitir mi formación como profesionista.
Gracias por compartir conmigo estos 3 años de Residencia.

A LA DRA. ROSA MOURIÑO:

Por su apoyo en la realización de esta tesis.

DEDICATORIAS:

DEDICO CON MUCHO CARIÑO ESTA TESIS A MIS PADRES:

A TI PAPI:

Por ser la base de nuestra familia y haberme enseñado toda tu sabiduría.

Por que siempre has sido un ejemplo de orgullo para mí. y has forjado en mí el deseo de superación

Por todo tu cariño. Gracias por ser como eres, pues sin tí no hubiera logrado ocupar el lugar que ahora tengo.

A TI MAMI:

Que siempre me has apoyado y ofrecido tu cariño en todo momento.

Gracias por todos tus sacrificios y creer en mí

Puedes estar muy orgullosa de lo que he logrado ,todo es influencia tuya y ha nacido de tí.

MUY ESPECIALMENTE A TI PEDRO:

Por ser mi esposo y el compañero de mi vida

Gracias por estar siempre a mi lado en todos los momentos buenos y malos.

Gracias por haberme brindado todo tu amor y comprensión.

Por lo que significas en mi vida. Por ser la base de nuestra nueva familia

Por que siempre estemos juntos.

A NUESTRO BEBE: QUE ESTA POR NACER

Por que deseamos que ya estés con nosotros

Por lo que representas en nuestras vidas y por quien debemos luchar y superarnos.

A MI HERMANA NORMA CON CARIÑO:

Por ser una persona muy importante en mi vida y estar siempre a mi lado en todo momento.

Por compartir conmigo tus alegrías y tristezas.

Por que siempre estemos juntas.

Gracias por ser mi amiga y ser como eres, tú vales mucho como persona

A MIS HERMANOS CON MUCHO CARIÑO Y AMOR:

Victor., Bertha., Octavio., Pepe.

Muy especialmente a Cesar y a Irma por haberme brindado momentos tan agradables y por apoyarme siempre Por lo que representan en mi vida.

A MIS COMPAÑEROS DE PEDIATRIA

Muy especialmente a Alvarado. Caballero y Escorcía.

Por todos los momentos que compartimos juntos. y por sus consejos y su ayuda en momentos muy especiales. Por haber compartido estos tres años de Residentes juntos.

MARCO TEÓRICO.

El síndrome de talla baja en la edad pediátrica, es un problema que a lo largo del tiempo ha motivado preocupación en los padres y en los médicos. La necesidad de conocer la causa de este trastorno y por supuesto de sus posibilidades terapéuticas es en consecuencia una obligación para el médico que atiende un pequeño con este problema.

El síndrome de talla baja, puede presentarse como una variante normal del crecimiento de un individuo ó bien como expresión única o acompañante de un padecimiento orgánico a distintos niveles de la economía, que tendrán efecto directo sobre el eje regulador del ciclo neuroendócrino de la hormona de crecimiento y sus efectores.

El desarrollo del ser humano asociado a su crecimiento son condiciones características del niño. El crecimiento como un fenómeno que una vez iniciado no se detiene, está regulado y determinado por la combinación de efectos de distinto origen que incluyen a los genéticos, endocrinos, nutricionales, psicosociales, etc., expresándose como el incremento de las partes de un organismo a expensas de multiplicaciones celulares, responsables de sus modificaciones en longitud, volumen y peso. El crecimiento depende siempre de la actividad de la hormona de crecimiento y algunos efectores periféricos como las somatomedinas.

Desde 1921 en que se descubrió la actividad estimulante del crecimiento de extractos del lóbulo anterior de las hipófisis bovinas pasaron 25 años hasta que Li logró aislar el compuesto responsable de tal efecto. Desde entonces se han sucedido rápidamente mayores conocimientos sobre la hormona de crecimiento, su síntesis, su regulación y sus efectos tanto biológicos como metabólicos. (1-2-16-17).

La hormona de crecimiento (HC) es sintetizada en las células cosinófilas de la zona lateral de la anterohipófisis. En condiciones normales estas células contienen de 5 a 10 mgs del producto activo cuya resistencia post mortem hizo posible su uso durante algunos años con fines terapéuticos, hasta nuestro tiempo en que es obtenida por biosíntesis a través de ingeniería genética. (9).

Desde un punto de vista bioquímico, la hormona es un compuesto polipeptídico constituido por 191 aminoácidos dispuestos en una sola cadena con dos puentes disulfuros que unen a las cisteínas de las posiciones 53 y 182 con las ubicadas en la 165 y 189 respectivamente. Es una estructura de 22650 daltons y existen algunas variantes estructurales de las que aún se ignoran sus efectos biológicos. La HC es transportada en el plasma por dos proteínas conocidas como big HC y big- big HC. Tiene una vida media de 25 minutos y además presenta una tasa de secreción diaria de 1 a 2 mgs.

Las acciones biológicas de la HC se resumen en su efecto sobre el metabolismo, es considerada como anabolizante, lipolítica y diabetogénica. Acciones las anteriores que se integran para lograr el efecto final de crecimiento o para atender las regulaciones metabólicas nutricionales del organismo. Por otra parte, el efecto anabolizante a través de su acción de neosíntesis proteica, lipólisis y su efecto diabetogénico, se cree que juega un papel importante en la regulación de los niveles plasmáticos de colesterol y de triglicérido .

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

En la actualidad existen evidencias de que la secreción hipofisaria de la HC depende de la acción concentrada a nivel pituitario de dos péptidos hipotalámicos, el factor liberador de la hormona de crecimiento (FLHC) y de somatostatina (SS), que por la circulación portal alcanzan la glándula, estimulando (por FLHC) o inhibiendo.(por SS) la secreción de la HC . Aunque este eje es ya evidente en la etapa fetal, se conoce que tras el nacimiento existe un patrón ultradiano de secreción espontánea de HC con episodios de liberación brusca que en nuestra especie aparecen desde 4 hasta 8 en 2145 hrs. Existe por tanto un ritmo de secreción endógena cuya máxima amplitud se alcanza en la primera fase del sueño, es decir en la fase de ondas lentas. La amplitud y frecuencia de estas bolsas rítmicas de secreción se incrementan en la pubertad y disminuyen en la senectud.

El origen de este patrón de liberación fue determinado por Plotsky en 1985 como dependiente del FLHC y de SS. Finalmente parece existir una razón en la forma de liberación de la HC como ocurre con la hormona luteinizante, y es que los órganos blanco tienen mayores efectos a los estímulos intermitentes que los continuos. (3-4).

FACTOR LIBERADOR DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (F.L.H.C)

Sustancia que bioquímicamente pertenece a la familia de los péptidos glucagon-secretina. Estructuralmente es semejante al péptido histidina- isoleucina conocido a nivel gastrointestinal. Se detecta en la semana 18 de gestación a nivel hipotalámico, presentándose en dos formas moleculares, una de 40 y otra de 44 aminoácidos, con actividad biológica semejante. Parece que los cuerpos neuronales productores de este elemento tienen una localización medio basal a nivel hipotalámico, particularmente en los núcleos arcuato y ventromedial quienes a través de una densa red de proyecciones axónicas vierten al factor a nivel de la eminencia media de donde se descarga al sistema vascular hipotalámico-hipofisario.

Dentro de su mecanismo de acción se conoce que el FLHC parece ser sumamente específico para liberación hipofisaria de HC, pero también para estimular la transcripción del gen de la hormona, los procesos de diferenciación de las somatotropas primarias y del factor mitótico de las células que fabrican aquella. Pone en marcha sus acciones biológicas al ligarse a un receptor de membrana, probablemente a una proteína 26 K. Receptores para el FLHC se encuentran no solo en las células somatotropas, sino también en el páncreas exócrino donde el péptido estimula la secreción de alfaamilasa. La actividad biológica del FLHC reside en sus primeros 29 aminoácidos, esta es la razón por la que se han desarrollado péptidos sintéticos (GRF 1 - 29) que poseen la misma potencia que las fórmulas naturales.(8-12-14).

SOMATOSTATINA.

A finales de los sesentas durante la investigación del FLHC . McCann y cols. comunicó que en extractos de hipotálamo existía una fracción capaz de inhibir la liberación de HC en cultivos hipofisarios, 5 años más tarde Guillemín consiguió aislar y secuenciar el factor

responsable, un péptido de 14 aminoácidos al que se denominó *hormona inhibidora de la liberación de HC* ó Somatostatina (SS).

Simultáneamente se identificó un papel inhibitor en la secreción endo y exocrina de TSH, insulina, glucagon, renina, HLC., alfaamüasa, etc., estudios subsecuentes radioinmunológicos demostraron que el péptido se encontraba ampliamente distribuido en el organismo a nivel neuronal, endocrino y digestivo, en consonancia a sus múltiples efectos endocrinos, neurológicos y modulador paracino.

Bioquímicamente se presenta bajo dos formas de 14 (SS-14) y 28 (SS-28) aminoácidos y si bien se ha sugerido que la segunda puede ser un intermediario de biosíntesis, la comprobación de una producción cuantitativa de ambas lo hace dudar, además de que ambas se liberan hacia el sistema vascular hipotálamo-hipófisis. Ambos además proceden de la pre-somatostatina que después de ser liberada del retículo sarcoplásmico se modifica en prosomatostatina en el sistema de Gli. Posteriormente en los gránulos de secreción es liberada como péptidos de 14 y 28 aminoácidos. La mayor concentración de cuerpos neuronales que la producen se encuentra en el núcleo paraventricular y de ahí a través de conexiones axónicas vierten su contenido a nivel de la eminencia media.

El mecanismo de acción se conoce en la siguiente forma: la SS tras ligarse a receptores de membrana específicos, inhibe la liberación hipofisaria de HC tanto basal como tras la estipulación de aquel neuropéptido. Dicho efecto se postula se deba bien a la inhibición de los movimientos del calcio, por la hiperpolarización de la membrana celular tras el incremento de la permeabilidad del ion potasio ó por inhibición del sistema adenilato ciclasa.(5-6-7).

NEUROTRANSMISORES Y SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

Dada la ubicación de los mecanismos que regulan la liberación de HC, es lógico pensar que existen efectos de los distintos neurotransmisores, sobre este sistema. (8-15-19).

A continuación se describen los efectos más conocidos para cada uno de aquellos

NORADRENALINA

Es aceptado que la noradrenalina (NA), actúa positivamente sobre la secreción de HC.

La administración de alfaadrenérgicos que pueden actuar a nivel central como la clonidina y la guanfacina, llevan a la liberación de la hormona, mientras que el bloqueo alfaadrenérgico inhibe la respuesta de HC a una serie de estímulos clásicos como el ejercicio, stress e hipoglucemia. Sobre los datos anteriores se han sentado las bases de utilización de clonidina como test diagnóstico en el enanismo hipofisario, incluso como arma terapéutica en determinados enanismos de origen hipotalámico.

El efecto ejercido parece ocurrir al estimular la liberación de FLHC hecho comprobado por la inhibición de liberación de hormona de crecimiento por clonidina tras la administración de suero anti FLHC. Por otra parte también se aduce la posibilidad de que la clonidina inhibe la liberación de somatostatina favoreciendo con ello la liberación de HC.

DOPAMINA

Con la evidencia del incremento en la liberación y en su respuesta al FLHC tras la administración de agonistas dopaminérgicos, se ha comprobado el efecto de la dopamina sobre la liberación de HC, sin embargo este mecanismo no es único, existen evidencias que hacen contradictoria la acción de la dopamina en el eje, pues si bien favorece la respuesta al FLHC, también favorece la liberación de SS, por lo que sus efectos definitivos son aun cuestionables.

ACETILCOLINA

En los últimos años este neurotransmisor ha adquirido un papel preponderante en el control de la HC, postulándose que por muchos años como parte de la vía final común para una serie de estímulos que inducen a la secreción de la hormona. El mecanismo por el que la acetilcolina actúa parece ser a expensas de inhibir la secreción de SS. De esta forma la administración de un estimulante colinérgico como la piridostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa potencia la secreción basal de HC, y su respuesta al FLHC exógeno durante el día, pero no durante la noche, cuando presumiblemente el tono de la SS es baja.

SEROTONINA:

Potencialmente este neurotransmisor al que se asocia con la fase de sueño de ondas lentas, podría cumplir un importante papel en el control de la HC, ocurre precisamente en aquel periodo. Sin embargo los estudios con manipulación farmacológica, ofrecen resultados contradictorios, quizá por la falta de especificidad, con estas drogas, y aun con precursores o disminuyendo la tasa de producción de este neurotransmisor, no han definido claramente sus efectos.

GABA :

Aunque aun cuestionables sus efectos, se acepta en general que la administración de GABA o sus agonistas parecen estimular la secreción de la hormona, al parecer a través del bloqueo a nivel vascular portal de SS.

REGULACION HORMONAL DE LA LIBERACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Partiendo de la base de integración que existe entre distintas hormonas que componen el sistema endócrino, es lógico entender los efectos que algunas hormonas tienen sobre la liberación y función de la HC.(3-4).

Hormonas Tiroideas.

Característicamente los niños hipotiroideos muestran un retraso marcado de crecimiento que tiende a normalizarse con la terapia hormonal substitutiva. Las causas básicas de ello radican en la afectación de la síntesis y secreción de HC, consecuencia de la falta de T3.

Lo anterior es fácilmente comprobable a través de la estimulación insulínica y con FLHC en niños hipotiroideos que revela una respuesta nula de liberación de HC.

Glucocorticoides:

Aún cuando las observaciones clínicas en niños con hipercortisolismo y/o tratados con esteroides ofrecen la presencia de un efecto negativo de estas hormonas sobre el crecimiento, in vitro, los efectos de los esteroides muestran efectos de liberación y mayor síntesis de HC, la explicación al respecto ofrece un resultado final inhibitorio, pues si bien es cierto que en un estímulo inicial existe mayor liberación de HC en forma crónica, el efecto de los esteroides es de una estimulación constante de somatostatina y consecuentemente de "pobre ganancia estatural.

Esteroides Sexuales :

La secreción espontánea de HC, está sujeta a una marcada dependencia de los niveles de esteroides sexuales. En el ser humano el patrón rítmico espontáneo de secreción no es constante, existe un dimorfismo sexual en esta secreción, de forma que la pulsación episódica tanto basal como la asociada a sueño es más frecuente en mujeres. El dimorfismo sexual parece depender de la secreción de SS, adicionalmente la mayor disponibilidad de FLHC en el hombre y el que la testosterona potencie la síntesis hipofisaria de HC explicaría el mayor número y amplitud en los pulsos de liberación de hormona de crecimiento en el hombre.

En el hombre el patrón intermitente y sostenido de la liberación de HC ofrece mayores efectos en el crecimiento que la liberación constante de la HC en la mujer.(9-10-13).

Otras hormonas:

En la actualidad otras hormonas además de las anteriores han demostrado sus efectos sobre la secreción de la HC., dentro de éstas destacan neuropéptidos como la bombesina, VIP, y más recientemente la galanina y opioides endógenos.

La administración de opioides produce una liberación rápida de HC bloqueable por naloxona, sin embargo el mecanismo claro de dicho efecto es aún desconocido.

La galanina, neuropéptido descubierto en 1983 en el intestino porcino y que también se encuentra en altas concentraciones en el hipotálamo, tras su inyección intravenosa produce una liberación de HC en el hombre.

Parece que dicho efecto lo logra a través de la inhibición en hipotálamo de la liberación de somatostatina. Otros péptidos como la bombocina, CCK, e incluso CRF, no han sido comprobados como reguladores de la liberación de HC.

HORMONA DE CRECIMIENTO Y SISTEMA DE RETROALIMENTACION

El mecanismo a través del cual la HC regula su propia liberación parece depender de un efecto inhibitorio de la liberación de FLHC y a su vez una estimulación de la síntesis y liberación de SS constituyendo el sistema de feed-back negativo corto. (15-18-19).

FACTORES METABOLICOS Y SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

Dada su cualidad de regulador metabólico no es extraño también saber que los componentes básicos del metabolismo regulan su secreción.

GLUCOSA.- En términos generales un organismo normal con elevación aguda e importante de la glucemia inhibirá la secreción de HC, mientras que su descenso en el plasma llevará a un efecto estimulante en la secreción de HC.

ACIDOS GRASOS.- El cambio que los niveles circulantes de los ácidos grasos tienen sobre la secreción de la HC, es el mismo efecto cualitativo que las variaciones de la glucemia. Así el aumento de AG, inhibe y su disminución estimula la liberación de HC. El efecto claro no es bien conocido, inicialmente se consideró que los niveles elevados de AG favorecerían la síntesis de HC, sin embargo en la actualidad se cree que puedan ejercer un efecto directo a nivel hipofisario.

AMINOACIDOS.- Aunque no todos los aminoácidos se muestran activos en la regulación de la secreción de la hormona, algunos como la arginina y ornitina, fundamentalmente son potentes estimuladores de la secreción de hormona, y aunque no se conoce claramente su efecto se considera viable que sea a través de la estimulación en la liberación de FLHC en donde hace sus efectos.

CONTROL CENTRAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO.

Es probable que un control primario en SNC de la secreción de HC resida en áreas extra o supratálamicas. Con carácter circadiano demostrado en la predominante liberación de HC durante la noche en el sueño profundo (fase de ondas lentas) y aproximadamente una hora y media después del sueño se sugiere una relación con el ritmo luz-oscuridad, regulado por el núcleo supraquiasmático. Independientemente del efecto real y definitivo, el cuadro de niños que presentan la llamada disfunción neurosecretora en la que la pulsación nocturna de HC es escasa y es una buena muestra del posible efecto regulador central.

SOMATOMEDINAS

En 1957 Salomon y Daughday estudiando las acciones de la HC, encontraron que in vitro la hormona no estimulaba el crecimiento del cartilago, lo que si ocurría cuando al cultivo se le agregaba plasma normal. Por lo anterior se postuló la existencia de un factor plasmático responsable que sería diferente de HC pero dependiente de ésta. La acción básica de este factor sería la de estimular la incorporación de sulfato a los proteoglicanos del cartilago por lo que fue denominado factor de sulfatación. Pronto se vio que era capaz de producir varias actividades metabólicas, pasando entonces a ser conocido como Somatomedina (Sm), término que expresa su actividad mediadora en el crecimiento somático. (1-3-4).

Estructura y Distribución

En la actualidad se sabe que las llamadas somatomedinas guardan una similitud estructural y funcional con la insulina, por lo que se propuso el término de Insulin Growth factors I y II, resaltando su similitud con la hormona pancreática y su efecto sobre el crecimiento. Desde un punto de vista estructural el IGF I ó SmC péptido compuesto por 70 aminoácidos y de peso molecular 7469 daltons, presenta una secuencia de aminoácidos semejante a la proinsulina.

El IGF II SmA compuesto por 67 aminoácidos tiene un peso molecular cercano a la neutralidad, es también muy similar a la proinsulina. No parecen existir en forma concentrada en ningún órgano especial, sin embargo es a nivel hepático en donde parece ser el principal centro de producción y fuente de IGF circulante. En el plasma solo el 1% de la SM total, circula en forma libre, el 99% restante lo hace ligada a proteínas transportadoras de dos péptidos de la SMPB 150 K dependiente de HC y de la SMBP 35 independiente de la HC. Además de ser transportadores funcionan como reservorios plasmáticos que mantendrían constantes los niveles de la SM libre que es la que tiene actividad funcional. Durante la pubertad los niveles de la IFG aumentan, mientras que los de la proteína SMBP 35 K disminuyen, que ofrecería una posibilidad de mayor SM libre en suero

ASPECTOS CLINICOS DEL SINDROME DE TALLA BAJA.

Definición. Se considera que un niño es portador de talla baja, cuando su estatura se encuentra por debajo de la percentila 3 para su edad y sexo. Sin embargo es también aceptado el concepto de que un paciente es portador del síndrome, cuando se encuentra dos desviaciones standar por debajo para su curva de crecimiento.

ETIOLOGIA.

La talla baja de un niño, puede ser consecuencia de una variante normal de su crecimiento o bien consecuencia de un padecimiento sistémico que se refleja en su estatura.(9-16-17-18).

CLASIFICACION.

Se ha clasificado acorde con su causa de la siguiente forma:

- I. Variantes normales:
 - Talla baja familiar.
 - Talla baja constitucional.
- II. Variantes anormales:
 - a. Proporcionadas :
 - Desnutrición.
 - Cardiopatías.
 - Nefropatías.
 - Endocrinopatía.
 - Enanismo psicossocial.

Neuropatías.
Otras.

b. Desproporcionadas.

Displasias óseas.
Raquitismo.

Hipotiroidismo no tratado.

Por su frecuencia es importante describir las características generales de las variantes normales y por otra parte las variantes anormales secundarias a un trastorno en el eje neuroendócrino que regula la secreción y funciones de la hormona de crecimiento y sus efectores.

TALLA BAJA FAMILIAR:

ASPECTO CLINICO. antecedente familiar positivo. Crecimiento a una misma velocidad. No hay enfermedad de fondo.

ASPECTO RADIOLOGICO. edad ósea igual a la cronológica (más menos 6 meses).

LABORATORIO. hormona de crecimiento normal.

TRATAMIENTO ninguno

TALLA FINAL . baja.

TALLA BAJA CONSTITUCIONAL:

ASPECTO CLINICO. antecedente ò no de talla baja familiar. Antecedente en los padres de aceleración. Talla al nacimiento normal. Fase de desaceleración al año de edad y aceleración en la adolescencia. No hay enfermedad de fondo.

ASPECTO RADIOLOGICO. edad ósea retardada 2 a 3 años.

LABORATORIO. hormona de crecimiento normal.

TRATAMIENTO ninguno

TALLA FINAL. normal

TALLA BAJA PATOLOGICA PROPORCIONADA.

ASPECTO CLINICO. antecedente ò no de talla baja familiar. ò constitucional. Talla al nacimiento normal ò no. Franca desaceleración del crecimiento longitudinal. Hay enfermedad causal.

ASPECTO RADIOLOGICO. edad ósea retardada más de 3 años

LABORATORIO. hormona de crecimiento normal ò baja

TRATAMIENTO dependerá de la enfermedad de fondo.

TALLA FINAL. dependerá de la etiología, así como de la oportunidad y respuesta al tratamiento específico.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la causa del síndrome de talla baja se basa en la evaluación clínica apoyada por diferentes estudios de laboratorio y gabinete. (9-16-17).

En primer lugar, el examen clínico completo de un niño obliga a realizar una somatometría adecuada y completa al paciente. Determinar los siguientes parámetros es suficiente para orientar adecuadamente los estudios de laboratorio y gabinete a efectuar. Medición del peso, talla, segmento superior, segmento inferior, relación de segmentos y diferencia de brazada-talla son los datos a registrar. Así mismo la evaluación integral es obligatoria como en cualquier otro padecimiento. Los datos anteriores son suficientes para definir los siguientes puntos:

Talla baja real. Es decir, efectivamente el paciente es portador de talla baja acorde con las curvas de normalidad de estatura para su edad y de su curva normal de crecimiento.

Talla baja proporcionada. Cuando la relación de segmentos resulta en los siguientes parámetros de normalidad:

1.7 para el r.n.

1.3 para los 7 años.

1 para niños mayores de 7 años.

Además de los siguientes parámetros para la diferencia brazada-talla:

-3 para el r.n.

0 para los 7 años.

+ 1 para la mujer y + 3 ó +4 en el hombre, en mayores de 14 años.

Talla baja desproporcionada. Cuando tanto la relación de segmentos como la diferencia brazada-talla no cumple con los parámetros anteriores.

El apoyo paraclínico se basa en los siguientes estudios.

Biometría hemática completa.

Química sanguínea.

Examen General de Orina.

Perfil hormonal tiroideo (T3, T4, TSH)

Coproparasitoscopico seriado (3 muestras)

Pruebas de estimulación de la secreción de hormona de crecimiento.

Radiografía de cráneo AP y lateral, además de Rx de silla turca.

Edad ósea radiológica. Con radiografía de la mano no dominante con marco de referencia en las tablas de Greulich-Pyle.

Como parte del diagnóstico, para el objetivo de este estudio, queremos describir las diferentes pruebas que existen para la estimulación de la secreción de hormona de crecimiento:

PRUEBAS DINAMICAS DE ESTIMULACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Las concentraciones de HC en el plasma no distinguen entre un sujeto normal y un paciente con retraso de talla por déficit de HC. Es axioma de la semiología endocrina que para diagnosticar una hipofunción hormonal deben realizarse pruebas de estimulación.

La elección de una prueba para descartar o confirmar un déficit de HC debe de realizarse según los siguientes criterios:

- Escaso número de falsos negativos en sus resultados
- Carencia de efectos secundarios importantes
- Facilidad de realización, de preferencia sin ingreso hospitalario.

La obtención de muestras para determinar HC ha de ser siempre en ayunas y en condiciones basales de reposo, realizando posteriormente el estímulo adecuado.

La respuesta de HC a estímulos se considera normal si el valor máximo obtenido es igual o superior a 10 ng/ml (20 mU/l), según la mayoría de los autores (Thorner y cols 1983; Schaff- Blass y cols., 1984; Pertzlan y cols., 1985), aunque en algunas referencias basta con cifras iguales o superiores a 7.5 ng/ml (Milner y Burns 1982; Preece, 1982; Ross y cols 1987). (18-33).

Cifras de respuesta de HC al estímulo inferiores a 5 ng/ml en dos pruebas convencionales son consideradas patológicas, correspondiendo a un déficit total de HC. El déficit parcial de HC estaría indicado por una escasa respuesta de la HC a los estímulos con cifras que oscilarían entre 5 y 10 ng/ml.

Esta aparente rigidez de criterios terapéuticos tendría justificación en la época previa a la más amplia disponibilidad de HC. Hoy en día la abundancia de HC biosintética y el mejor conocimiento de situaciones susceptibles de beneficiarse de la administración de HC exógena, hacen de estos criterios un concepto histórico, susceptible de revisión.

A) PRUEBAS FISIOLÓGICAS DE ESTIMULACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El mejor conocimiento actual de la fisiología de la secreción de la HC, la importancia de su secreción pulsátil y de la liberación nocturna estimulada por el sueño profundo, de gran importancia, sobre todo en etapas de crecimiento rápido, ha revalorizado la importancia de los test fisiológicos de estimulación.

La determinación de la HC a lo largo de las 24 horas del día o durante la noche, coincidiendo con esta etapa de mayor secreción de la hormona, se comenta en relación al concepto de disfunción neurosecretora de HC ya que para confirmar o descartar este diagnóstico es imprescindible su realización.

El ejercicio como estímulo de HC es preferido por algunos autores ya que carece de efectos secundarios prácticamente en su totalidad (Seip y cols., 1990). (18-21) Debe de realizarse de forma estandarizada, utilizando por ejemplo una bicicleta estática con ergómetro incorporado, adaptado a las distintas edades del sujeto. Una extracción sanguínea a los 30 min. de haber efectuado 10 min. de pedaleo es suficiente para detectar cifras de HC superiores a 10 ng/ml, aunque solo es positivo en el 70% de los casos normales.

Un inconveniente es su difícil realización en niños menores de 7 años (García- Ruiz y cols., 1989) (18-20-). En pacientes de menos de 2 años de edad puede ser suficiente el estrés causado por el llanto provocado por la extracción sanguínea, para excluir, ya solo con esta primera muestra, un déficit de HC como causa de retraso de crecimiento.

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS DE ESTIMULACIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La ventaja de estas pruebas es su gran reproductibilidad y la potencia controlada de estimular HC.

desventajas serían los efectos secundarios no deseados, y sobre todo, la artificialidad que suponen al no ser reflejo de circunstancias fisiológicas.

La valoración de la capacidad secretora de HC se basaba clásicamente en la manipulación farmacológica de los factores que modulan la interacción somatostatina- FLHC endógenos.

Su forma de actuación es mediante la estimulación de FLHC endógeno o mediante una inhibición de la somatostatina endógena, aunque ambos mecanismos, hipotéticos en la mayoría de los casos, pueden combinarse. La elevación de FLHC endógeno determinado en plasma, después de la realización del estímulo con L-dopa y clonidina, induciría a admitir el primer mecanismo en estos casos (Donnadieu y cols 1985) (10-12-18). como responsable de la HC. Igual ocurriría en otros estímulos dopaminérgicos en los que se observa un aumento del FLHC hipotalámico (Diéguez y cols 1987).

(22).La hipoglucemia insulínica podría actuar estimulando la HC mediante la inhibición de la somatostatina endógena (Jordán y cols 1986). Ejerce además un efecto aditivo al administrarla concomitantemente con FLHC (Page y cols., 1987).(19)

La arginina estimula la liberación de HC sin mediación previa del FLHC, suprimiendo la somatostatina endógena (Alba- Roth y cols., 1988).(23).

La HC se eleva hacia los 20- 60 min. de la administración del estímulo farmacológico.

La prueba de estimulación de HC más utilizada actualmente es la clonidina, estimulante alfa 2 adrenérgico que actúa a nivel central sobre la secreción de HC . Su efecto secundario principal es la somnolencia. El descenso de cortisol durante la prueba, indicado por algunos autores, no ha sido confirmado en todos los pacientes.

La guanfacina, fármaco que actúa por idéntico mecanismo, fue propuesto por algunos autores como alternativa, (Rodríguez - Arnao y cols ., 1984) (18-24).y su eficacia es similar a la de la clonidina, careciendo de efectos secundarios. Cabe destacar la total ausencia de somnolencia, lo que hace de éste estimulante alfa-2-adrenérgico el agente ideal para el estudio de la reserva hipofisiaria de HC. Su dosis es de 1 mg/m², oral produciendo un pico máximo de secreción de HC algo más retrasado que la clonidina hacia los 60 - 90 minutos.

PRUEBAS DE ESTIMULACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1.- EJERCICIO

10 minutos de pedaleo, ergómetro adecuado.

Edad superior a 7 años. extracción a más de 30 minutos

2.- CLONIDINA

0.15 mg /m2 oral.

Tomar muestras a los 0 - 60- 90 minutos.

Somnolencia, no hipotensión significativa. No afecta el cortisol. Muy potente.

3.- GUANFACINA

1 mg /m2 via oral

Tomar muestras a los 0 - 90- 120 minutos

No somnolencia. Tan potente como clonidina

4.- INSULINA.-

0.1 U.I./kg IV Utilizar 0.5 U.I. /kg IV si se sospecha panhipopituitarismo

Tomar muestras a los 0 - 20 - 30 - 45- 60 minutos

Necesario glucemia a menos de 40 mg/dl ò glucemia inferior a 50% de la basal.

Adecuada para administrar cortisol/ACTH. Contraindicada en convulsiones y angor.

Muy potente, importantes efectos secundarios (hipoglucemia). Administrar en emergencia glucosa hipertónica e hidrocortizona IV.

5.- ARGININA.-

Arginina al 5 ò 10% 0.5 g/kg IV Infundir en 30 min. máximo 30 gr.

Tomar muestras a los 0 - 30 - 60 - 90 min.

Peligro febricitis . Adecuada para determinar cortisol/ACTH.

6.- ARGININA MAS INSULINA.-

Administrar insulina al terminar arginina

Tomar muestras a los 0 - 30 - 45 - 60 - 75 - 90 minutos

7.- ORNITINA.-

Ornitina hidrocloreto al 6.25% IV infundir en 30 minutos

Tomar muestras a los 0- 30- 45 - 60 - 75 y 120 minutos

Util para determinar cortisol. Palidez, vómitos.

8.- L- DOPA

0.5 gr/ 1.75 m2 de superficie via oral.

Náuseas, vómitos. Tomar muestras a los 30 y 40 minutos.

9.- PROPANOLOL.-

0.75 mg/kg via oral más otros estímulos.

Contraindicado en asma, hipoglucemias ò reserva cardíaca disminuida.

10.- GLUCAGON .-

30 a 100 mcg/kg IM máximo 1 mg

Tomar muestras a los 0 - 30 - 60 - 90 - 120 - 150 minutos

Náuseas y vómitos. Adecuado para determinar cortisol. Puede producir choque anafiláctico..

11.- PRIMACION ANDROGENO

100 mg de testosterona (enantato) I.M.

En varones de edad superior a 11 años , realizar prueba elegida 3 días después de su administración.

12.- PRIMACION ESTROGENOS.-

Étínil- estradiol 100 mcgr oral tres noches consecutivas.

En mujeres de edad ósea superior a 10 años realizar la prueba elegida al día siguiente de terminar la dosis.

13.- GENERACION DE SOMATOMEDINAS.-

Administrar HC exógena 0.1 a 0.2 U / Kg a.c. durante 5 días

Muestra para Sm C basal y 24 hrs después de la última administración.

14.- HC NOCTURNO.-

Precisa ingreso hospitalario .

Muestras para HC a los 60 y 120 minutos después de sueño profundo ó cada 20 ó 30 min. durante 6 a 12 hrs.

15.- FLHC

1 a 2 mcg /Kg IV

Tomar muestras a los 0 - 30 - 60 - 90 min.

Especifica máxima potencia.

16.- FLHC MAS PIRIDOSTIGMINA

1 a 2 mcg /Kg IV más piridostigmina 60 mg oral a menos de 60 min

Tomar muestras a los 0 - 30 - 60 - 90 min-.

CLONIDINA

La clonidina es un agente alfa 2 adrenérgico que actúa a nivel del hipotálamo, estimulando la secreción de FLHC y como consecuencia de HC

Fue sintetizada en la década de 1960..

Su acción sobre el centro vasomotor induce una prolongada inhibición de la actividad simpática y un predominio vagal, responsable del efecto hipotensor. También produce disminución de la frecuencia cardíaca. Entre los efectos secundarios destacan la somnolencia que a veces es intensa, sequedad de boca, estreñimiento, etc.

La dosis utilizada como prueba terapéutica es de 0.15 mg/m² sc por vía oral.

La concentración pico plasmático es en una hora .

Su vida media es de 6 a 24 hs.

FACTOR LIBERADOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO (FLHC)

La existencia de este factor hipotalámico estimulador de la síntesis y liberación de HC fue postulada por Seymour Reichlin ya en 1960, pero solamente se consiguió su identificación en noviembre de 1982. Su purificación fue realizada de forma independiente y simultánea por los grupos de Roger Guillemin y Wille Vale estudiando tumores pancreáticos que segregaban una substancia estimuladora de la HC hipofisiaria. Este péptido ectópico fue identificado en el tumor precedente de una paciente con síndromes de Turner y acromegalia de la clínica de Michael Thoner, como un péptido de 40 aminoácidos((hpGRF 1-40) (Rivier y cols 1982) y en un tumor enviado por Ghenevieve Sassolas como péptidos de 44 - 40 y 37 a.a. (hpGRF 1-44; I-40; Y 1-37) .(Guillemin y cols 1982.). (25). con idéntica secuencia de aminoácidos en todos ellos.

Estos péptidos fueron posteriormente identificados en el hipotálamo humano (FLHC) (Ling y cols 1984) y son estimuladores de la síntesis y liberación de la HC tanto in vitro como in vivo de forma específica. El FLHC es un potente estimulador de la HC en humanos y son equipotentes las tres formas descritas. Interacciona con los receptores de membrana existentes en la célula somatotropa hipofisiaria. Estudios de relación estructura función así como nuestros propios datos y los de la literatura muestran que el fragmento GNRH 1-29 NH2 posee actividad completa comparable con las formas anteriores y su menor número de aminoácidos facilita su síntesis y obtención (Gómez- Pan y Rodríguez Arnao 1983- 1986).(26).

La síntesis y liberación de HC es dependiente de otros factores hormonales y metabólicos. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para ello y así los pacientes hipotiroideos presentan una respuesta de HC disminuida a los estímulos convencionales y un retraso de crecimiento en la etapa infanto- juvenil. Se requiere igualmente una función tiroidea normal para obtener una respuesta adecuada de HC al estímulo con FLHC los pacientes hipotiroideos presentan una respuesta abolida al estímulo con FLHC, que se normaliza con el tratamiento sustitutivo con tiroxina (Valcavi y cols 1986). (27)

La hiperglucemia tanto administrando glucosa oral como glucosa intravenosa, bloquea la respuesta de HC al FLHC (Sharp y cols 1984, Davies y cols 1984), (28), indicando que su acción es ejercida a nivel hipofisiario.

El aumento de los ácidos grasos libres circulantes inhibe igualmente la respuesta de HC al estímulo con FLHC (Imaki y cols 1985). (29)

Estas observaciones son de gran interés ya que indican que es imprescindible realizar la prueba de estimulación de HC como FLHC en ayunas.

Del mismo modo, en caso de ser utilizado terapéuticamente, el FLHC debe administrarse alejado del periodo postprandial.

La disponibilidad actual del FLHC permite valorar la reserva hipofisiaria de HC, introduciendo un importante factor en el diagnóstico diferencial de los pacientes con retraso de talla y déficit de HC, anteriormente denominado de origen ideopático. En estos casos como ya describió Merimee en 1972 y se ha confirmado por métodos inmunohistoquímicos (Schechter y cols. 1984),

(30) la hipófisis contiene células somatotropas con gránulos de secreción en estado de reposo, capaces de almacenar HC con el estímulo del FLHC exógeno.

La estimulación de la HC producida por FLHC es específica y carece de efectos secundarios importantes, siendo el más frecuente un rubor facial transitorio que ocurre aproximadamente en un 28% de casos y que incluso pasa desapercibido por el propio paciente.

El FLHC puede utilizarse como test diagnóstico de reserva hipofisiaria de HC en cualquiera de sus formas, habiendo sido empleados más frecuentemente los de 44, 40 y 29 aa.. A las dosis de 1 a 2 microgramos por kg IV, produciendo un estímulo muy potente de la HC, con valores superiores a los 30 ng/ml y un pico máximo en la mayoría de los casos a los 30 minutos de su administración. La respuesta es de gran variabilidad, incluso interpersonal, debido a las variaciones del tono somatostatinérgico endógeno que puede, según su intensidad, modular la respuesta de HC al FLHC.

Se considera respuesta normal de HC al FLHC superior a 10 ng/ml (Evans y Thorner 1989 para revisión).(31).

En la literatura se menciona que fue estudiado un grupo de 200 niños con retraso de talla, con velocidad de crecimiento inferior a 4.5 cm/año ò inferior al percentil 10 de Tanner, la respuesta de HC al estímulo con FLHC 1-44 y 1- 29 - NH2. De este grupo 16 casos correspondían a un déficit ideopático de HC con respuesta de la HC a estímulos farmacológicos habituales inferior a 5 ng/ml. Los restantes pacientes presentaban una respuesta normal de HC a estímulos convencionales, siendo clasificados en retrasos de talla constitucional y / ò familiares, ò disfunción neurosecretora de HC, según las otras pruebas complementarias realizadas.

La respuesta de HC al estímulo con FLHC 1-29 NH-2 fue similar empleando dosis de 1 mcg/kg IV 50 ò 100 mcgr IV ò empleando FLHC 1- 44 a dosis de 2 mcg/kg IV ., en los pacientes con retraso de talla con hormona de crecimiento normal, según la respuesta a pruebas convencionales, obteniéndose el pico de máxima respuesta en el minuto 30 de la prueba , tras la administración del FLHC.

En 5 pacientes con respuesta de HC normal al estímulo con clonidina, se observò ausencia de respuesta al test de FLHC, empleando en este grupo FLHC 1- 44 dosis de 2 mcg/kg IV.

La negatividad de esta prueba se interpretò como debida a un elevado tono somatostatínérgico endògeno en el momento de realizarse , ya que la respuesta fue normal al ser efectuada en otra ocasiòn.

En el grupo de pacientes con déficit ideopático 5 casos no respondieron a la administración aguda de FLHC y persistieron sin responder después de la administración repetida del péptido (ver cebamiento con FLHC), los restantes 9 casos presentaron una respuesta de HC al estímulo con FLHC superior a 10 ng/ml, indicando el origen suprahipofisiario del problema. (5-14-15-18)

Es importante comentar que los sujetos con déficit de HC que responden al test de FLHC indican que el déficit es de origen hipotalámico ò suprahipofisiario con reserva hipofisiaria de HC normal. En ellos la respuesta de HC al FLHC es de igual intensidad que en los sujetos normales. Estos pacientes no pueden por tanto ser diagnosticados solamente por la prueba de FLHC, ya que esta prueba no discrimina entre sujetos normales y pacientes con déficit total ò parcial de HC. La inclusión matemática, estadística de todos los sujetos respondedores ò no a la prueba de FLHC produce unos valores medios inferiores al considerarlos como grupo, pero este resultado no es individualizable. Las pruebas fisiológicas ò farmacológicas que estudian la secreción de la HC, deben por tanto continuar para efectuar el correcto diagnóstico de un paciente con retraso de talla por déficit de HC y no son reemplazables por el test de FLHC.

Al disponer del test de FLHC , conocemos que actualmente el 85% de los déficit de HC ideopáticos son en realidad de origen hipotalámico ò suprahipofisiario, ya que responden al FLHC exògeno. Este síndrome debería ser denominado "déficit ò insuficiencia de FLHC ", indicando la falta de FLHC endògena ò el exceso de somatostatina endògena en estos pacientes. Este diagnóstico abre expectativas terapéuticas , por ejemplo con FLHC ò con sus análogos de larga duración, actualmente en etapas experimentales.

PRUEBA DIAGNOSTICA CON FLHC SUBCUTANEO

El FLHC es activo al ser administrado por vía subcutánea (s.c.), aunque precisa dosis de 3 a 10 veces superiores a las administradas por vía IV para obtener una respuesta similar. El pico máximo de HC se obtiene tras FLHC a los 15 minutos de la prueba en la mayoría de los casos de forma precoz, lo que indica la rápida metabolización del péptido por esta vía.

Esto se ha comprobado, estudiando un grupo de 35 niños con retraso de talla, en los que tras recibir FLHC a dosis de 5 mcg/kg subcutánea el pico máximo de respuesta fue igualmente encontrado a los 15 minutos de la prueba en 30 de ellos. (85.7%)

Puede utilizarse la administración de FLHC por vía s.c. para prueba de reserva hipofisaria de HC en niños con retraso de talla. Una única determinación de HC a los 15 minutos de la inyección subcutánea de FLHC 1-29 NH₂ (5 mcg/kg) es suficiente en la mayoría de los casos para conocer la respuesta de HC a este estímulo.

CEBAMIENTO O PRIMING CON FLHC

El tiempo transcurrido entre el comienzo de la lesión hipotalámica que origina un déficit de HC y la prueba de estimulación con FLHC, administrado de forma aguda como test diagnóstico, condiciona la intensidad de la respuesta de HC. Así se ha demostrado en sujetos ya adultos, diagnosticados en su infancia de déficit ideopático de HC y que responden a la administración de FLHC exógeno de forma negativa, respuesta de HC que se normaliza tras la administración de forma repetida de FLHC priming o cebamiento.

Igual ocurre en los pacientes con una lesión localizada en el tiempo, como son los que han recibido por diversos motivos radioterapia craneal: se les ha originado un déficit de FLHC endógeno y responden al FLHC estimulando su crecimiento solo después de varias administraciones (Ahmed y Shalet 1984; Blacklay y cols. 1986.).(32).

El estímulo repetido con FLHC se empleará en pacientes con déficit de HC que no responden al test agudo de FLHC. Puede realizarse tras la infusión pulsátil de este péptido a dosis de 0.33 mcg/kg / 3 hs., intravenoso pero se facilita utilizándolo en dosis única diaria por vía subcutánea, empleando en este caso 5 a 10 mcg/kg / día durante 7 días repitiendo posteriormente la prueba del test de FLHC agudo (iv o subcutáneo) (Grossman y cols 1984, Moreno y cols 1989) (18-34). y en caso de respuesta positiva de HC, se diagnostica una etiología suprahipofisaria del déficit de HC.

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.

El síndrome de talla baja constituye en gran parte, un problema de elevada resolución diagnóstica, sin embargo, se ha hecho de manejo exclusivo del endocrinólogo pediatra. El padecimiento es la primera causa por la cual los padres y pediatras envían a un niño a esta especialidad. En la consulta externa de pediatría, el crecimiento y el desarrollo son las características principales que deben ser supervisadas, el crecimiento lento ó deficiente obliga al médico a conocer un abordaje diagnóstico adecuado que le permita conocer la causa del trastorno y desde luego las posibilidades terapéuticas.

La justificación de esta investigación es precisamente la necesidad que el pediatra tiene de entender, analizar y ofrecer un tratamiento al paciente con síndrome con talla baja sin requerir de interconsultar al subespecialista ya que como se describe en el marco teórico está dentro de las posibilidades teórico-prácticas del pediatra general.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el abordaje diagnóstico del niño con síndrome de talla baja.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Evaluar la utilidad del factor liberador de hormona de crecimiento en el diagnóstico del niño con síndrome de talla baja.

Evaluar la utilidad de la clonidina en el diagnóstico del niño con síndrome de talla baja.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Identificar las variantes clínicas en los niños con talla baja que se detectan en la consulta externa de Pediatría y Endocrinología del Hospital Central Norte.

Evaluar las dificultades técnicas para el desarrollo de las pruebas con factor liberador de hormona de crecimiento y clonidina en el diagnóstico del síndrome de talla baja.

Evaluar el costo de las pruebas con factor liberador de hormona de crecimiento y clonidina en el diagnóstico del síndrome de talla baja.

Evaluar los efectos secundarios de las pruebas con factor liberador de hormona de crecimiento y clonidina en el diagnóstico de talla baja.

HIPOTESIS

1.- Si la clonidina a través de inhibir la actividad de somatostatina favorece a la liberación de FLHC, entonces su administración producirá la síntesis y liberación de HC en caso de integridad del eje neuroregulador de dicha hormona.

2.- Si el FLHC exógena es útil, entonces su administración producirá la síntesis y liberación de HC en caso de integridad funcional hipofisiaria en el eje neuroregulador de la HC.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

EXPERIMENTAL

PROSPECTIVO

TRANSVERSAL

COMPARATIVO

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, transversal y comparativo, teniendo como universo a los niños con diagnóstico clínico de Talla Baja evaluados en la consulta externa de los servicios de pediatría y endocrinología del HCN DE PEMEX de Enero de 1991 a Diciembre de 1993.

METODOLOGIA

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de talla baja, considerándose como base para dicho diagnóstico, una estatura por debajo de la percentila 3 para la edad y sexo, acorde con las gráficas de talla normal en niños mexicanos, elaborado por el Dr. Ramos Galván en 1975.

A todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios clínicos, de laboratorio y de gabinete:

- 1.- Historia clínica completa con especial orientación en los siguientes puntos:
 - a) Antecedentes de la talla de los abuelos por ambas ramas, de los padres, de los tíos y primos de primera línea y de los hermanos.
 - b) Medición de talla
 - c) Medición de segmentos superior e inferior, así como de su proporción.
 - d) Medición de la brazada y su diferencia con la talla para determinar la proporción entre ambas.
- 2.- Edad ósea radiológica acorde con las tablas de Greulich - Pyle
- 3.- Radiografía de cráneo AP y lateral.
- 4.- Biometría hemática completa
- 5.- Examen general de orina
- 6.- Coproparasitoscópicos
- 7.- Perfil tiroideo
- 8.- Prueba con clonidina.
- 9.- Prueba con factor liberador de hormona de crecimiento

UNIVERSO:

Todos los pacientes con diagnóstico de Talla Baja evaluados en la Consulta Externa de pediatría y endocrinología derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

MUESTRA:

La muestra fue de 60 niños estudiados, en el periodo comprendido de enero de 1991 a diciembre de 1993 con edad de 3 a 15 años.

Se excluyeron del estudio 15 niños los que no reunían las características de los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Se incluyeron todos los pacientes portadores de síndrome de talla baja.
- 2.- Pacientes de ambos sexos.
- 3.- De todas las edades dentro del grupo pediátrico
- 4.- Pacientes evaluados integralmente con los estudios clínicos, radiológicos y de laboratorio solicitados para dicho estudio: historia clínica completa, BH, EGO, CPS, Perfil tiroideo, Rx de cráneo, edad ósea, etc.
- 5.- Aquellos pacientes en quienes se contó con la autorización de los padres, aceptando las condiciones de investigación a realizar (descripción de las técnicas de diagnóstico).
- 6.- Pacientes a los que se les realizó Test con clonidina y Test con FLHC.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Pacientes con talla baja desproporcionada
- 2.- Pacientes que solo se les haya realizado una prueba diagnóstica (con clonidina ò con FLHC)
- 3.- Pacientes portadores de alguna patologia que modifique los resultados de las pruebas realizadas por ejemplo hipotiroidismo.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

- 1.- Síndrome de Talla Baja
- 2.- Síndrome de Talla Baja Proporcionalada
- 3.- Síndrome de Talla Baja Desproporcionalada.
- 4.- Prueba positiva para clonidina.
- 5.- Prueba positiva para FLHC
- 6.- Prueba negativa para clonidina
- 7.- Prueba negativa para FLHC.

1.- Síndrome de Talla Baja.-

Se considera talla baja de un individuo una estatura por debajo de la percentila 3 para su edad y sexo , acorde con las gráficas de talla normal .

2.- Síndrome de Talla Baja Proporcionalada.-

Se considera talla baja proporcionalada de un individuo cuando la medición de segmentos superior e inferior es normal acorde con la edad, los valores son los siguientes.

1.7 en el Recién Nacido

1.3 a los 3 años.

1 después de los 7 años

El segmento inferior se mide desde la sínfisis del pubis hasta el suelo.

El segmento superior se obtiene restando el inferior de la talla total.

Otro de los parámetros que debe tomarse en cuenta para clasificarse como talla baja proporcionalada es la relación brazada talla y es aquella que se obtiene restando la braza menos la talla.

Los valores normales son los siguientes :

menos 3 los primeros 7 años

0 de 8 a 12 años

Mayores de 14 años : más uno para niñas y más 4 para niños.

La brazada es la medición del niño con los brazos extendidos en posición horizontal de la punta de dedo medio a la punta de dedo medio de la mano contralateral.

Ejemplos de talla baja patológica proporcionalada tenemos trastornos endocrinos como hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipogonadismo etc.

Otros ejemplos enanismo psicosocial, desnutrición, enfermedades gastrointestinales como fibrosis quística, defectos de mala absorción etc., enfermedades cardiopulmonares como cardiopatías congénitas, asma bronquial, anemias hemolíticas etc., enfermedades renales disgenesia renal, cistinosis, glomerulonefritis etc. Otros ejemplos anomalías cromosómicas como síndrome de Turner, síndrome de Down etc.

3.- Síndrome de Talla Baja Desproporcionada.-

Se considera talla baja desproporcionada de un individuo cuando la medición de segmentos superior e inferior, así como la relación de la medición de brazada talla no es normal acorde con la edad y sexo.

Los ejemplos más comunes de este tipo de talla desproporcionada corresponde a las displasias esqueléticas ejemplo acondroplasia y otro ejemplo es el raquitismo.

4.- Prueba positiva para Clonidina.-

Se realiza mediante la administración por vía oral de este medicamento a dosis de 0.15 mg por m² de superficie corporal, el paciente debe encontrarse en ayuno y se toman cuatro muestras de sangre del niño, una basal a los 0 minutos, otra muestra a los 30 minutos, la tercera a los 60 minutos y la cuarta a los 120 minutos, un promedio de 3 a 5 ml de sangre, la cual posteriormente se centrifuga y se obtiene el suero el cual por medio de radioinmunoanálisis se determina la cantidad de Hormona de Crecimiento en cada una de las muestras, con reporte de concentración de dicha hormona en nanogramos.

Valores normales de 0 a 7 nanogramos por ml.

Se considera positiva la prueba cuando se reportan valores de hormona de crecimiento mayores de 10 nanogramos sobre todo en la tercera y cuarta muestra a los 60 y 120 minutos que es cuando se obtiene su pico máximo de liberación.

5.- Prueba positiva para FLHC :

Se debe encontrar al paciente en ayuno, se realiza con la administración intravenosa del medicamento a dosis de 1 a 2 mcg por kg por día y tomando también cuatro muestras de sangre (de 3 a 5 ml), las muestras tomadas es en el mismo intervalo de tiempo que en la prueba anterior, es decir a los 0 - 30 - 60 y 120 minutos.

Se centrifugan las muestras y el suero obtenido por medio de radioinmunoanálisis se determinan los valores de concentración de Hormona de Crecimiento en cada una de las muestras. Los valores normales son de 0 a 7 nanogramos por mililitro

Se considera positiva esta prueba cuando a los 30 minutos que es el pico máximo esperado se reporten valores superiores de 10 o incluso hasta 30 nanogramos de HC.

6.- Prueba negativa para Clonidina:

Cuando se realiza la prueba y los valores obtenidos de laboratorio se encuentran con cifras menores de 7 nanogramos en cada una de las muestras, sobre todo en la segunda y tercera muestra, que es donde se espera un pico máximo de liberación de la hormona de crecimiento.

7.- Prueba negativa para FLHC.

Cuando se realiza la prueba administrando el medicamento y se encuentra con resultados de laboratorio con cifras menores a 7 nanogramos por ml en las muestras segunda y tercera, es decir a los 30 y 60 minutos.

Su pico máximo esperado es a los 30 minutos.

RESULTADOS:

Los pacientes estudiados en total fueron 60, de los cuales se encontraban en edades de 3 a 15 años. De los 60 se eliminaron 15 pacientes.

De los cuales 14 fueron excluidos por haberse realizado solo una prueba farmacológica para liberación de hormona de crecimiento. 8 de estos pacientes se les realizó prueba diagnóstica única con clonidina y 6 pacientes prueba diagnóstica única con factor liberador de hormona de crecimiento.

Un paciente de los 15 se excluyó por ser portador de displasia ósea (acondroplasia), y por tanto ser de talla baja desproporcionada.

Nuestro estudio incluyó en total 45 pacientes con edades de 3 a 15 años y de los cuales 20 fueron del sexo masculino y 25 pacientes fueron del sexo femenino.

Todos con talla baja proporcionada y la relación de segmentos superior e inferior, así como la brazada y talla acorde a la edad y sexo de cada niño.

1.- EDAD

La distribución por edad se hizo en tres grupos de los cuales tenemos:

de 0 a 5 años encontramos 5 pacientes que corresponde a un 11.2%

de 6 a 10 años fueron 18 niños que corresponde a un 40%

de 11 a 15 años fueron 22 niños que corresponde a un 48.8% de casos.

2.- SEXO:

La distribución por sexo fue:

del sexo femenino se estudiaron 25 pacientes que corresponde a un 55.5%

del sexo masculino se estudiaron 20 pacientes que corresponde a un 44.5%

3.- ANTECEDENTES FAMILIARES:

De los 45 niños estudiados encontramos:

43 pacientes con antecedentes familiares positivos de talla baja con un porcentaje de 95.6%

1 paciente sin antecedentes familiares positivos de talla baja con un porcentaje de 2.2%

1 paciente del cual se ignoraban los antecedentes por ser hijo adoptivo con un 2.2%.

4.- ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

De los 45 niños estudiados encontramos lo siguiente:

36 pacientes sin patología alguna correspondiendo a un 80% de los casos

9 pacientes con patología que corresponde a un 20% de casos.

De las patologías encontradas fueron las siguientes:

- 2 pacientes con síndrome de Turner
- 1 paciente con síndrome de Down
- 1 paciente con hipotiroidismo
- 1 paciente post operada de cardiopatía congénita CIA CIV y PCA.
- 2 pacientes con adenoma hipofisario
- 1 paciente con síndrome de Mcane Albright
- 1 paciente con enfermedad de VonRielenhausen.

5.- PRUEBA CON CLONIDINA:

Esta prueba se realizó en los 45 pacientes y en la segunda y tercera muestra se obtuvo pico máximo, es decir a los 30 y 60 minutos .

A los 30 minutos se reportó una liberación máxima hasta de 30 nanogramos por ml.

A los 60 minutos se reportó una liberación máxima hasta de 35.42 nanogramos por ml.

- A) Primera muestra a los 0 minutos basal:
- | | | |
|--------------------------|--------------|------|
| 0 a 5 nanogramos por ml. | 30 pacientes | 66% |
| 6 a 10 nanogramos | 11 pacientes | 24% |
| más de 11 nanogramos | 4 pacientes | 8.8% |
- B) Segunda muestra a los 30 minutos
- | | | |
|----------------------|--------------|-------|
| 0 a 5 nanogramos | 13 pacientes | 28.8% |
| 6 a 10 nanogramos | 9 pacientes | 20% |
| más de 11 nanogramos | 23 pacientes | 51.2% |
- C) Tercera muestra a los 60 minutos:
- | | | |
|----------------------|--------------|-------|
| 0 a 5 nanogramos | 15 pacientes | 33.3% |
| 6 a 10 nanogramos | 10 pacientes | 22.2% |
| más de 11 nanogramos | 20 pacientes | 44.5% |
- D) Cuarta muestra a los 120 minutos:
- | | | |
|----------------------|--------------|-------|
| 0 a 5 nanogramos | 20 pacientes | 44.4% |
| 6 a 10 nanogramos | 12 pacientes | 26.6% |
| más de 11 nanogramos | 13 pacientes | 28.8% |

6.- PRUEBA CON FACTOR LIBERADOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO:

A los 45 pacientes se les realizó la prueba obteniendo un valor máximo de concentración de hormona de crecimiento en la segunda muestra a los 30 minutos con una liberación hasta de 30 nanogramos por ml y en la tercera muestra a los 60 minutos con liberación máxima hasta de 25.8 nanogramos por mililitro.

La distribución de las muestras fue de la siguiente manera:

A) Primera muestra a los 0 minutos (basal):		
De 0 a 5 nanogramos por ml.	29 pacientes	64.5%
de 6 a 10 nanogramos	9 pacientes	20%
más de 11 nanogramos	7 pacientes	15.5%
B) Segunda muestra a los 30 minutos:		
De 0 a 5 nanogramos por ml	6 pacientes	13.3%
de 6 a 10 nanogramos	7 pacientes	15.5%
más de 11 nanogramos	32 pacientes	71.2%
C) Tercera muestra a los 60 minutos:		
De 0 a 5 nanogramos	8 pacientes	17.7%
de 6 a 10 nanogramos	13 pacientes	28.8%
más de 11 nanogramos	24 pacientes	53.3%
D) Cuarta muestra a los 120 minutos:		
De 0 a 5 nanogramos	27 pacientes	60%
de 6 a 10 nanogramos	13 pacientes	28.8%
más de 11 nanogramos	5 pacientes	11.2%

7.- EDAD OSEA.

De los 45 pacientes estudiados se encontró normal en 26 pacientes que corresponde a 57.8%
Se encontró retardada en 19 pacientes que corresponde a un 42.2% de los casos.

8.- PERFIL TIROIDEO.

Se encontró normal en 44 pacientes que corresponde a un 97.7%
Se encontró disminuido en un caso que corresponde a un 2.3% de los casos estudiados.

9.-DIAGNOSTICO CLINICO.

Se realizó en base a las pruebas solicitadas, incluyendo antecedentes familiares, personales, estudios de laboratorio como biometría hemática, perfil tiroideo, examen general de orina etc, así como los estudios de gabinete edad ósea, radiografía de cráneo etc. , para establecer el diagnóstico clínico no se tomó en cuenta las pruebas farmacológicas de liberación de hormona de crecimiento.

Talla baja familiar	15 pacientes	33.3%
Talla baja constitucional	5 pacientes	11.2%
Talla baja mixta	16 pacientes	35.5%
Talla baja patológica	9 pacientes	20%

10.- DIAGNOSTICO INTEGRAL.

Se realizó tomando en cuenta todos los datos de nuestros pacientes incluyendo las pruebas farmacológicas de liberación de hormona de crecimiento

Deficiencia hipotalámica	5 pacientes	11.1%
Deficiencia hipofisaria	3 pacientes	6.7%
Talla baja familiar	15 pacientes	33.3%
Talla baja constitucional	4 pacientes	8.9%
Talla baja mixta	13 pacientes	28.9%
Talla baja patológica	5 pacientes	11.1%

11.- TRATAMIENTO:

De los 45 pacientes estudiados los cuales fueron evaluados en forma conjunta por los servicios de pediatría y endocrinología y con todos los estudios realizados se ofreció tratamiento en algunos casos , sin tratamiento 22 casos y con tratamiento 23 pacientes.

Sin tratamiento	22 pacientes	48.8 %
Tratamiento clonidina	9 pacientes	20%
Tratamiento FLHC	3 pacientes	6.6%
Tratamiento hormona de crec.	11 pacientes	24.

DISCUSION:

El síndrome de talla baja es un problema muy frecuente en la práctica diaria en las consultas de pediatría y endocrinología. La hormona de crecimiento es la principal determinante del crecimiento lineal durante la infancia y la pubertad, aunque para este fenómeno son también requeridos otros factores, nutricionales, genéticos y ambientales, así como la normalidad de otras hormonas (tiroideas, adrenales, gonadales), para lograr una talla final normal en la edad adulta.

Aunque la etiología de la talla baja es multifactorial el diagnóstico de un posible déficit de hormona de crecimiento es necesario en los retrasos de talla, por lo cual el pediatra general tiene que entender, analizar, estudiar y ofrecer un tratamiento al paciente con síndrome de talla baja sin requerir interconsultar al subespecialista.

En nuestro estudio nos enfocamos al abordaje diagnóstico del niño con talla baja, utilizando dos pruebas de estimulación farmacológica para determinar valores de hormona de crecimiento.

La prevalencia actual del déficit de hormona de crecimiento no está bien estudiada, pero en las distintas series publicadas oscila entre 1 de 3700 a 1 de 3000 nacidos vivos, sin embargo la población en la que se sospecha el déficit de hormona de crecimiento, es mucho más numerosa y el problema fundamental que se nos plantea es el poder disponer de pruebas diagnósticas prácticas y seguras en su realización, carentes de efectos secundarios importantes y, a ser posible sin precisar ingreso hospitalario para poder identificar o descartar un déficit de hormona de crecimiento y realizar un diagnóstico clínico adecuado en forma integral en cada uno de nuestros pacientes para poder ofrecer un tratamiento adecuado.

En el estudio realizado los resultados encontrados fueron los ya mencionados con lo que concluimos que: en relación a la edad y sexo no hubo diferencia significativa en relación a lo reportado en la literatura. En casi todos nuestros pacientes encontramos datos positivos de talla baja familiar y además encontramos patología acompañante en 9 casos.

En la prueba con Clonidina.

se reportó una liberación máxima hasta de 35.4 nanogramos por ml. a los 60 minutos (tercera muestra), que corresponde al pico máximo de liberación de hormona de crecimiento, que es lo esperado en relación a lo que se reporta en la literatura.

Fue positiva la prueba con clonidina en 20 de los 45 pacientes que corresponde a un porcentaje de 44.5% de los casos y posteriormente se observó un descenso importante de la concentración del medicamento a los 120 minutos.

En relación a las ventajas de la prueba diagnóstica con clonidina tenemos en primer lugar que se trata de un medicamento que puede ser administrado en forma fácil, por vía oral, es económico y fácil de conseguir; es específico para establecer diagnóstico de deficiencia hipotalámica.

En relación a las desventajas lo observado en nuestros pacientes fueron efectos secundarios como son somnolencia, mareos e hipotensión arterial, lo que hace necesario su vigilancia estrecha durante la duración de la prueba (2 horas), en ninguno de nuestros pacientes estudiados fue necesaria su hospitalización por efectos secundarios, pero se reporta en la literatura que puede ameritar en alguno de los casos. Otra desventaja de la utilización de la prueba con clonidina es que no descarta enanismo hipofisario, solo valora deficiencia hipotalámica.

En la prueba con Factor Liberador de Hormona de Crecimiento.

Se encontró el mayor pico de liberación de hormona de crecimiento en la segunda muestra, es decir a los 30 min, que es lo esperado según lo que reporta la literatura, a diferencia de la clonidina, su liberación es más rápida.

Se reportó una liberación máxima hasta de 30 nanogramos por mililitro, con prueba positiva en un porcentaje alto, de los 45 pacientes estudiados en 32 fue positiva lo que correspondió a un 71.2%, y el descenso en la curva de liberación de hormona de crecimiento es más rápida, de tal manera que a los 120 minutos casi ya no existe concentración de la hormona.

Las ventajas de la utilización del FLHC como prueba diagnóstica son varias, de las principales, es que no hay efectos secundarios a su administración, es una prueba específica para diagnóstico de enanismo hipofisario, permite valorar la reserva hipofisaria de hormona de crecimiento, introduciendo un importante factor en el diagnóstico diferencial de los pacientes con retraso de talla y déficit de hormona de crecimiento, anteriormente denominado de origen ideopático y que actualmente es posible clasificar si se trata de origen hipotalámico ó hipofisario. No se requiere la hospitalización del paciente para realizar esta prueba diagnóstica.

Las desventajas de la utilización de FLHC como prueba diagnóstica en primer lugar es de que su administración es intravenosa, el costo del medicamento es elevado y en ocasiones es difícil de conseguir en el mercado, es necesario que se mantenga en refrigeración, para su conservación.

En nuestro estudio no observamos reacciones secundarias en la administración del medicamento en ninguno de nuestros pacientes.

Las dos pruebas diagnósticas son complementarias como ya se mencionó y su utilidad es importante para establecer el diagnóstico diferencial en los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y poder clasificar si se trata de deficiencia hipotalámica ó hipofisaria.

Los resultados obtenidos en el presente estudio en cuanto al diagnóstico fue 5 pacientes con deficiencia hipotalámica y 3 pacientes con deficiencia hipofisaria, estableciendo así el tipo de deficiencia específica y poder ofrecer un tratamiento adecuado específico, sin haber realizado estas pruebas diagnósticas, se habían catalogado (en el diagnóstico clínico), como talla baja mixta.

Consideramos que es necesario el conocimiento de el abordaje del niño con talla baja por el pediatra general y poder ofrecer así un tratamiento específico en cada paciente.

En nuestro estudio, como ya se mencionó en resultados fue posible ofrecer manejo casi al 55% de los casos, en 3 pacientes el manejo específico fue con FLHC por deficiencia hipofisaria, en 9 pacientes se ofreció clonidina y en 11 casos el manejo fue con hormona de crecimiento. No corresponde a este estudio la evaluación terapéutica, que es otro rubro muy importante en la evaluación del niño con talla baja, por lo que se requiere que se continúe con la realización de la investigación en este campo.

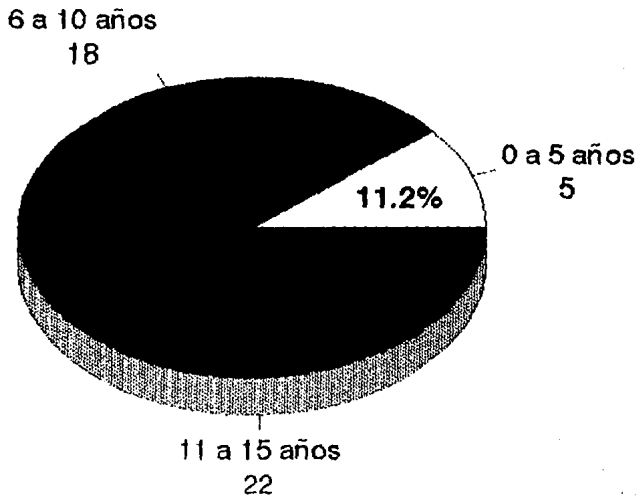
BIBLIOGRAFIA

- 1.-Elders JM, Wingfield BS., McNutt ML et al :Somatomedin and regulation of skeletal growth . Ann Clin Sci 5:440-448. 1985.
- 2.-Tanner JM, Davies PSW: Clinical y longitudinal standards for heights and height velocity for north american children.J.Pediatric. 107:317-325.1985.
- 3.-Rimon DL, Horton WA: Short stature .Part I. J. Pediatric 92: 523.-528 1978.
- 4.- Rimon DL, Horton WA: Short stature. Part II J. Pediatric 92 : 697.-699 1978
- 5.- Rudman D, Kutner MH, Blackstoa RD. et al: Normal variant short stature.Subclassification based on responses to exogenous human growth hormone.J.Clin. Endocrinology y MEtabolismo 49:92-98-.1979.
6. Crowne EC., Shalet SM., Wallace WH., Eminson DM , Price DA.. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty.Archives of Disease in Child 65:65: 1109-112.1990.
- 7.- James R., Kemigan M, Rogol D.The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence .Endocrine reviuws.13:281-397.1992.
- 8.- Kari C., Moore BA., Donaldson MD., et.al. Clinical diagnoses of children with extremely short stature and their response to growth hormone.The Journal of Pediatrics : 122-5,Part I 687-692. 1993.
- 9.- Mahoney P., Dennis E., Carey MD., Carlton E. et. al.Valoración del niño de estatura corta. Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Vol.4 885-911. 1987.
- 10.- Brooke.C.G., Hindmarsh P. et.al. Tests for growth hormone secretion.Archives of Disease in Childhood :66.85-87 1991.
- 11.-Butler G.E.,Mekie M., Ractliffe S.G, The cyclical nature of prepubertal growth. Ann.Hum.Biol. 17: 177-198.1990.
12. Douglas S.,Frasier M., A reviw of growth hormone stimulation tests in children .PediatricsVol.53-6. 929-934.1974.
- 13.-Gordon M., Croutharnel C.,Richman R., Psychosocial aspects of constitutional short stature: social competence, behaviour problems,self esteem and family functioning. Journal of Pediatrics 101:477-480 1982.
- 14.-William B.,Wehrenberg, Giustina.A. Basic counterpoint.Mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion.Endocrine Reviws Vol.13 -2:299-308. 1992.
- 15.- Underwood L.E.,et.al, Plasma immunoreactive somatomedin C/1 GF-1 in the evaluation of short stature insulin-like factors ,somatomedins.235-254. 1982.
- 16.-Loredo A. et.al.Medicina Interna Pediátrica. Segunda Edición. Talla baja 41-61 .1990.
- 17.- Salas M., Ramirez J.. et.al. Síndromes Pediátricos .Tercera edición .El niño de talla baja. 336-354.1992.

- 18.- Moreno E, Tresguerras J.A. et.al. Retrasos del Crecimiento. Fisiopatología. Universidad Complutense. Madrid. 1991.
- 19.- Page M.D., Kopeschaar H., Edwards, Dieguez et.al. Additive effects of GRF and insulin hypoglycaemia on growth hormone release in man. *Clin. Endocrinology* 26: 589-595. 1987.
- 20.- Garcia Ruiz.ML, Rodriguez-Arno MD., Navarro L., Rico M. Valoración de la hormona de crecimiento: comparación entre un estímulo fisiológico, ejercicio y estímulos farmacológicos (clonidina-guanfacina. *Anal Esp. Pediatr.* 30:163-165. 1989.
- 21.- Seip R, Weltman A., Goodman D., Rogol A. Clinical utility of cyclic exercise for the physiologic assessment of growth hormone release in children. *A.J. Diseases Children* 144:998-1000. 1990.
- 22.- Dieguez C., Valcavi R. et.al. Dopa releases GH via a GRF dependent mechanism in normal human subjects whereas arginine, clonidine and adrenalin plus propranolol do not. *J. Endocrinol. Invest* 10 37-39. 1987.
- 23.- Alba Roth Shalet S., Arginina estimulates growth hormone secretion by supressing endogenous somatostatin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67: 1186-1189. 1988.
- 24.- Rodriguez Arno M., Lazareno N., Mancheño N. Estimulación alfa adrenergica de la hormona de crecimiento. Comparación clonidina-guanfacina. Libro Abstracts 17: 209 1984.
- 25.- Guillemin R., Brazeau P., Bohlen et.al. Growth hormone releasing factor from a pancreatic tumour that caused acromegaly. *Science.* 218:545-587. 1982.
- 26.- Gómez Pan, Rodriguez Arno. Somatostatin and growth hormone releasing factor: Síntesis location, metabolism and function. *Clin. Endocrinol. Metab.* 12:469-507. 1983.
- 27.- Valcavi R., Jordan D., Dieguez C., Manicardi E., Partoli I., et.al. Growth hormone responses to GRF 1-29 NH2 in patients with primary hypothyroidism before and during replacement therapy with thyroxine. *Clin. Endocrinol* 24:693-698. 1986.
- 28.- Sharp P., Foley K., Cahal P., Khoner E., The effect of plasma glucose on the growth hormone response to human pancreatic growth hormone releasing factor in normal subjects. *Clin. Endocrinol.* 20:497-501. 1984.
- 29.- Imaki T., Shibasaki T., Shizume K., the effect of free fatty acids on growth hormone releasing factor mediated growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60:290-293. 1985.
- 30.- Shenclier J., Kovacks K., Rimón. Isolated growth hormone deficiency immunocytochemistry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59:798-801. 1984.
- 31.- Evans W., Thorner M. Clinical implications of growth hormone releasing factor. De Groot (ed) *Endocrinology* W.B. Saunders Co. Philadelphia 192-201. 1989.
- 32.- Ahmed S. Shalet S. Hypotalamic growth hormone releasing factor deficiency following cranial irradiation. *Clin. Endocrinol* 21: 483-488. 1984
- 33.- Thorner M., Cronin M., Growth hormone releasing factor. Clinical and basic studies. *Neuroendocrine perspectives*. Elsevier. Amsterdam 95-144. 1985.
- 34.- Grossman A., Savage M., Preece R. et.al. Responses to analogues of growth hormone releasing hormone in normal subjects and in growth hormone deficient children and young adults. *Clin. Endocrinol.* 21: 321-334. 1984

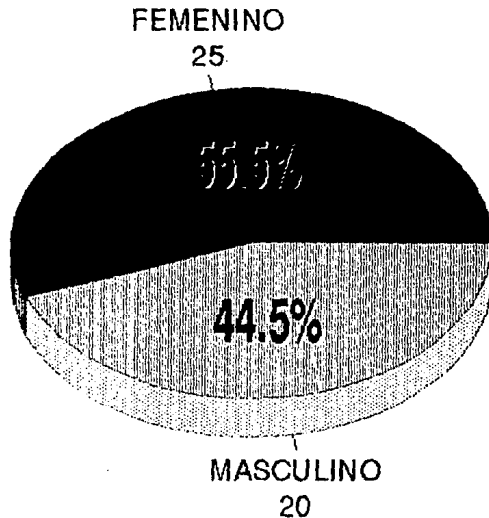
TALLA BAJA

DISTRIBUCION POR EDAD



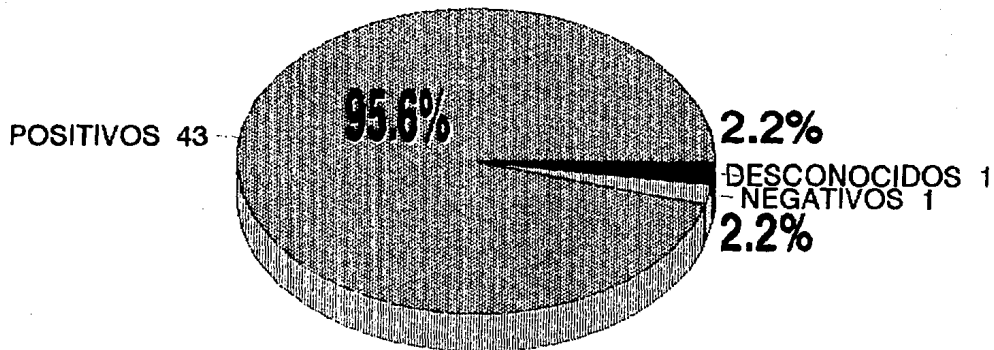
TALLA BAJA

DISTRIBUCION POR SEXO



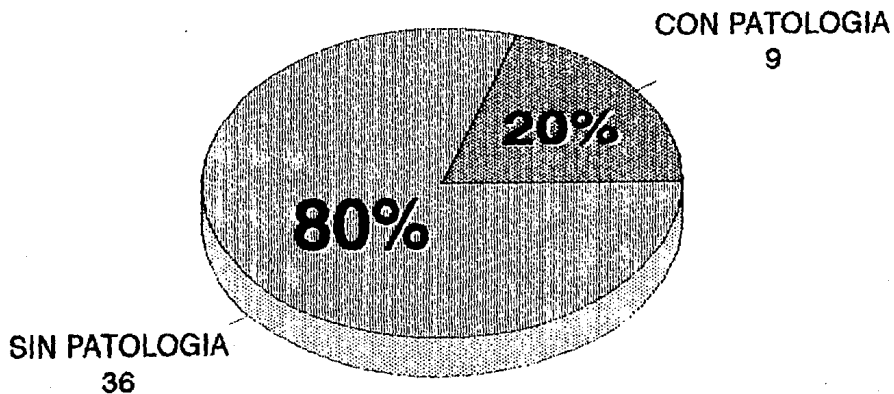
TALLA BAJA

ANTECEDENTES FAMILIARES



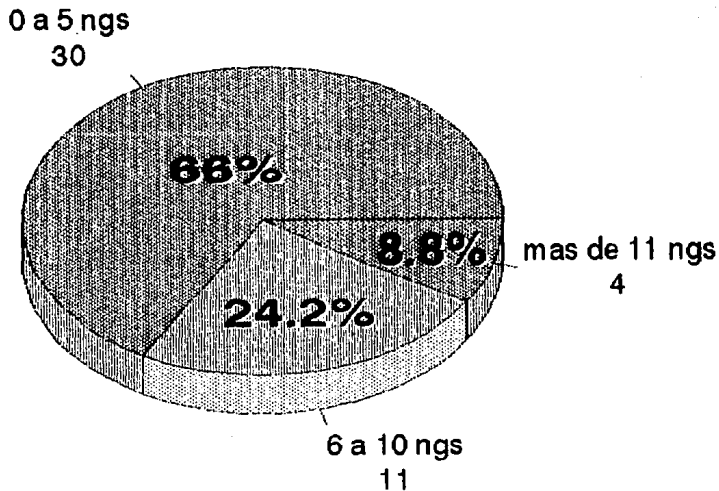
TALLA BAJA

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS



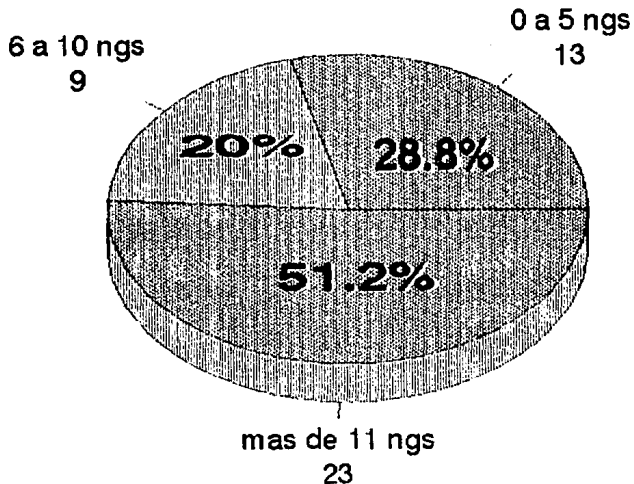
TALLA BAJA

CLONIDINA 1 MUESTRA 0 MINUTOS



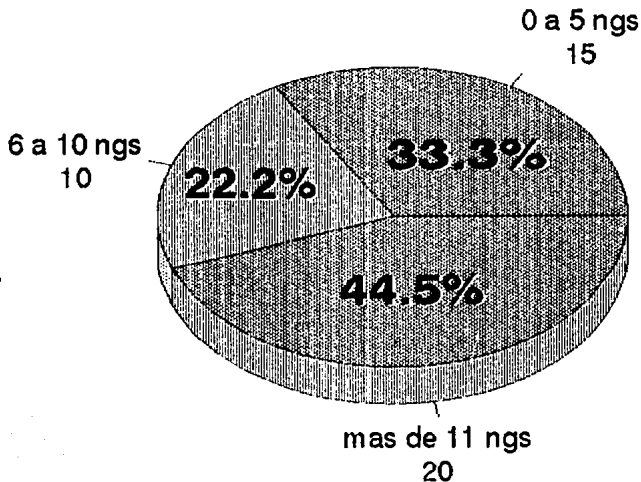
TALLA BAJA

CLONIDINA MUESTRA 2 30 MINUTOS



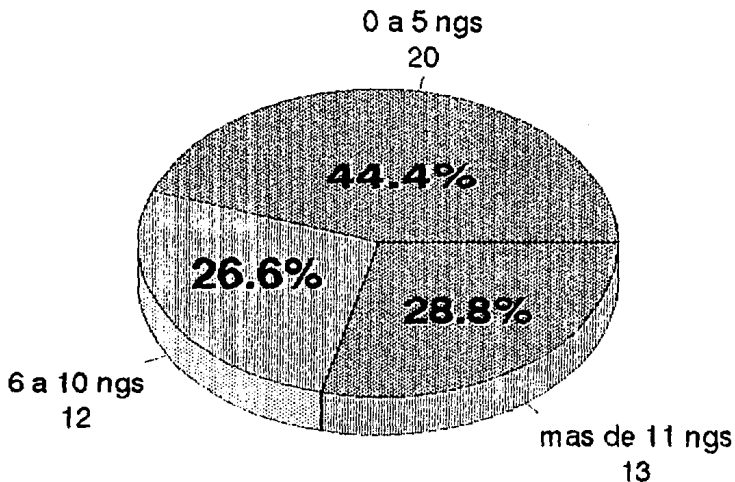
TALLA BAJA

CLONIDINA MUESTRA 3 60 MINUTOS



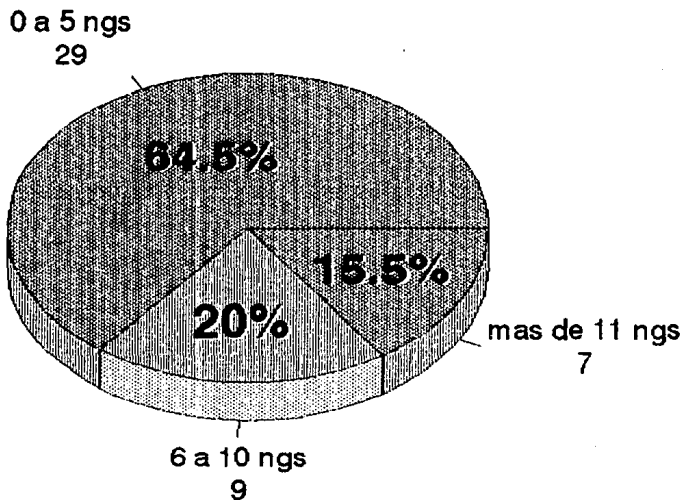
TALLA BAJA

CLONIDINA MUESTRA 4 120 MINUTOS



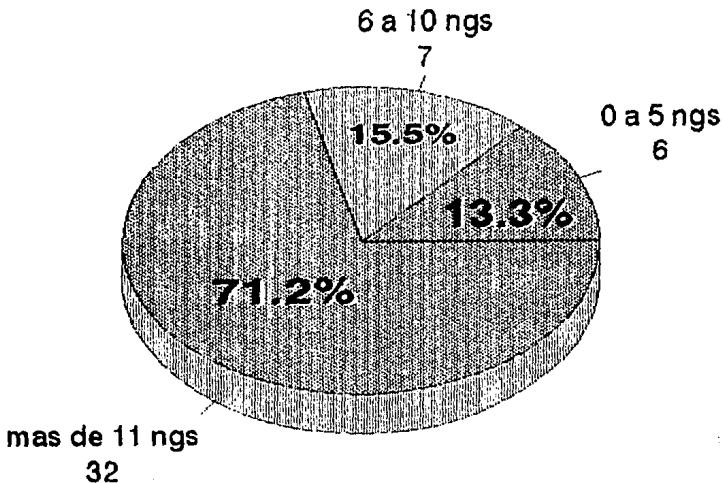
TALLA BAJA

FACTOR LIBERADOR MUESTRA I 0 MINUTOS



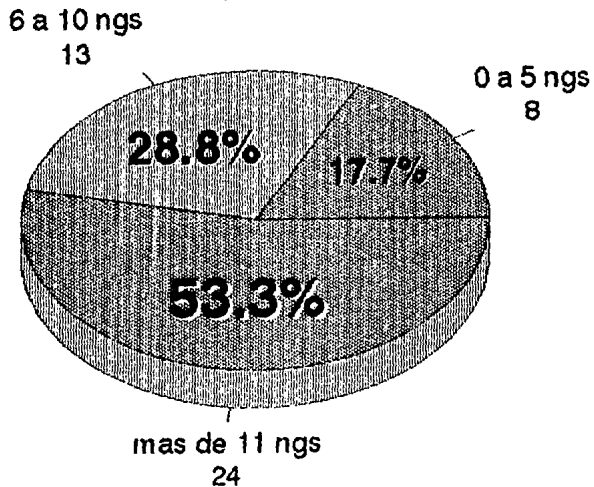
TALLA BAJA

FACTOR LIBERADOR MUESTRA 2 30 MINUTOS



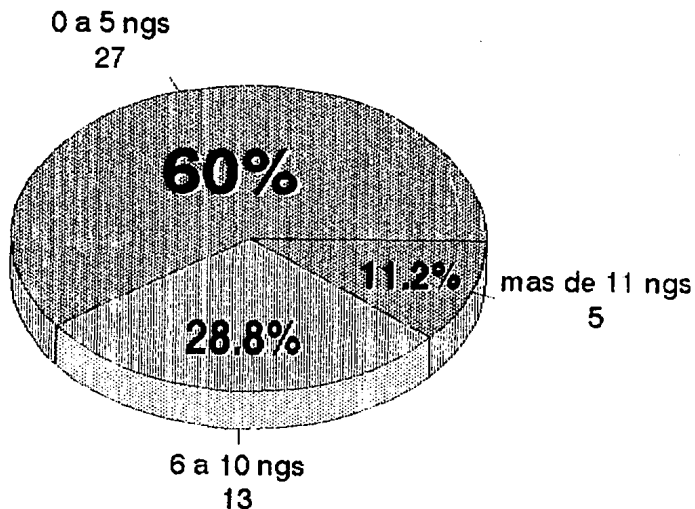
TALLA BAJA

FACTOR LIBERADOR MUESTRA 3 60 MINUTOS



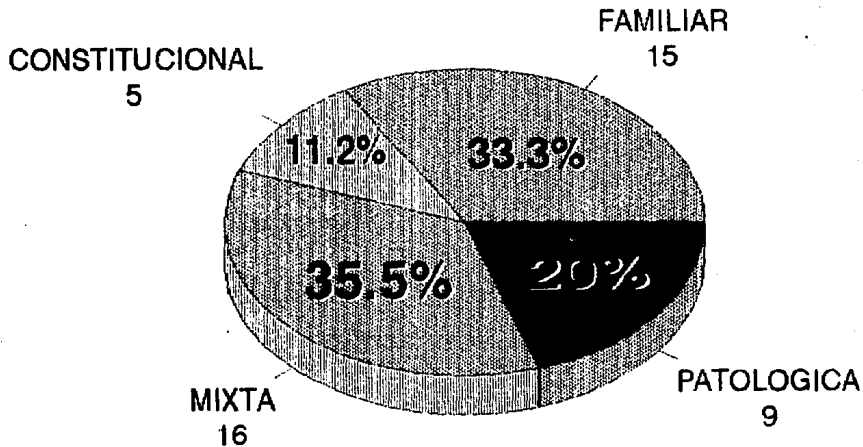
TALLA BAJA

FACTOR LIBERADOR MUESTRA 4 120 MINUTOS



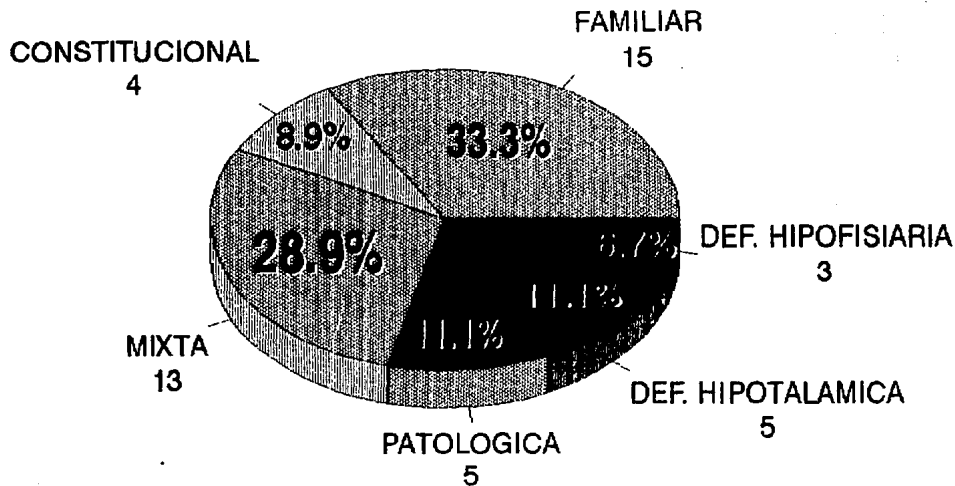
TALLA BAJA

DIAGNOSTICO CLINICO



TALLA BAJA

DIAGNOSTICO INTEGRAL



TALLA BAJA

TRATAMIENTO

