

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRIA**

SECRETARIA DE SALUD



**Tesis de posgrado**

**COMPLICACIONES DE LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON HIPOGLUCEMIA PARA  
DIAGNOSTICO DE DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL INP DEL 1  
DE SEPTIEMBRE DEL 2011 AL 29 DE FEBRERO DEL 2020.**

Para obtener el diploma de

**SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

**Presenta**

Dra. Mayra del Carmen Silva Camarena

**Tutor de Tesis**

Dra. Lissette Arguinzoniz Valenzuela

**Asesor Metodológico**

Dra. Luisa Díaz García

**Ciudad de México, 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



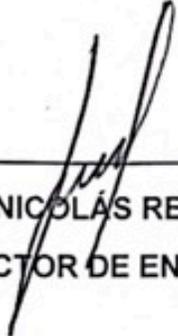
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

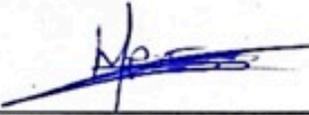
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

COMPLICACIONES DE LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON  
HIPOGLUCEMIA PARA DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE HORMONA  
DEL CRECIMIENTO EN EL INP DEL 1 DE SEPTIEMBRE DEL 2011 AL 29 DE  
FEBRERO DEL 2020.



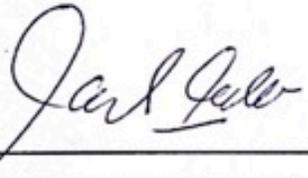
---

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



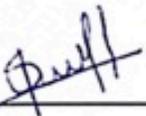
---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



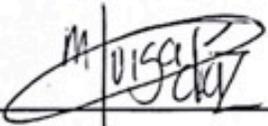
---

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



---

DRA. LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA  
TUTOR DE TESIS



---

DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS

## **INDICE**

<b>1. RESUMEN ESTRUCTURADO</b>	<b>4</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b>	<b>6</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>3.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.</b>	<b>8</b>
<b>3.2 DEFINICIONES:</b>	<b>8</b>
<b>3.2.1 Hormona de crecimiento</b>	<b>8</b>
<b>3.3 DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHD)</b>	<b>12</b>
<b>3.4 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>3.5 CLÍNICA</b>	<b>14</b>
<b>3.5.1 Presentación neonatal</b>	<b>15</b>
<b>3.5.2 Presentación en la infancia y niñez</b>	<b>15</b>
<b>3.6 DIAGNOSTICO</b>	<b>16</b>
<b>3.6.1 Criterios auxiológicos</b>	<b>16</b>
<b>3.6.2 Estudio bioquímico</b>	<b>16</b>
<b>3.7 COMPLICACIONES DEL TTI</b>	<b>21</b>
<b>3.8 TRATAMIENTO:</b>	<b>21</b>
<b>3.9 PRONÓSTICO:</b>	<b>22</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:</b>	<b>23</b>
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>23</b>
<b>6. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>23</b>
<b>7. OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>7.1 OBJETIVO GENERAL</b>	<b>24</b>
<b>7.2 OBJETIVOS PARTICULARES</b>	<b>24</b>
<b>8. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>25</b>
<b>9. MÉTODOS</b>	<b>25</b>
<b>10. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>25</b>
<b>11. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>26</b>
<b>12. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>26</b>
<b>13. VARIABLES DEL ESTUDIO</b>	<b>27</b>
<b>14. UBICACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>33</b>

<b>15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS</b>	<b>33</b>
<b>16. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>33</b>
<b>17. RECURSOS</b>	<b>34</b>
<b>17.1 MATERIALES</b>	<b>34</b>
<b>17.2 HUMANOS</b>	<b>34</b>
<b>18. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>35</b>
<b>19. FINANCIAMIENTO</b>	<b>35</b>
<b>20. CONFLICTO DE INTERESES</b>	<b>35</b>
<b>21. CÁLCULO DE LA MUESTRA</b>	<b>36</b>
<b>22. RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>23. DISCUSIÓN</b>	<b>44</b>
<b>24. CONCLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>23. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>47</b>
<b>24. ANEXOS</b>	<b>50</b>

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de tesis	Complicaciones de la prueba de estimulación con hipoglucemia para diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento en el INP del 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.
Autor y Tutor	Autor: Dra. Mayra del Carmen Silva Camarena Tutor: Dra. Lissete Arguinzoniz Valenzuela
Introducción	El diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) requiere de la examinación cuidadosa de la historia clínica del paciente y criterios clínicos posteriormente se corroborará bioquímicamente, para ello existen múltiples pruebas dinámicas que difieren en cuanto a los riesgos que implica administración del medicamento para la estimulación de la secreción de hormona de crecimiento (GH), la sensibilidad y especificidad que tienen para el diagnóstico de GHD.
Planteamiento del problema	El correcto diagnóstico de GHD imperativo, un falso positivo en la prueba diagnóstica puede someter la paciente a un tratamiento muy costoso de por vida, al que no tienen acceso todos los pacientes. Por otro lado, un falso negativo puede privar al paciente de la sustitución hormonal que además de la deficiencia en talla que ocasionara, incrementara el riesgo de morbi-mortalidad. Por lo anterior es muy importante que la prueba que se use para el diagnóstico sea la que tiene una mejor sensibilidad y especificidad, esta es la prueba de estimulación con hipoglucemia (TTI), la cual ha entrado en desuso en muchos centros por los reportes de efectos asociados a ella.
Justificación	Es la prueba más utilizada en nuestro centro, por lo que la importancia de la realización de este estudio es conocer si las ventajas que ofrece como prueba diagnóstica (bajo costo, alta sensibilidad y especificidad) no son opacadas por las graves complicaciones asociadas a ella que se han reportado a nivel internacional.
Objetivo general y específicos	<b>General:</b> Describir las complicaciones y la frecuencia de cada una, asociadas a la prueba de estimulación con hipoglucemia para diagnóstico de GHD. <b>Específicos:</b> Describir el género, edad, edad, características de la somatometría de los pacientes evaluados con TTI. Determinar en qué tiempo se presenta el nadir de hipoglucemia y las características de la misma, describir en que tiempo se presenta el pico máximo de GH y sus características. Identificar si hay relación entre la dosis de insulina utilizada y la frecuencia de complicaciones. Describir cuántos pacientes tuvieron una prueba compatible con diagnóstico de GHD.
Tipo de estudio	Estudió observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, retrolectivo y analítico.
Criterios de selección	<b>Criterios de inclusión:</b> Expedientes de pacientes pediátricos que cuenten con curva de GH con prueba de hipoglucemia para

	<p>diagnóstico de GHD, del Instituto Nacional de Pediatría desde 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Expedientes de pacientes que no cuenten con información clínica suficiente que permita el análisis de las complicaciones o que no se cuente con el reporte de los resultados de la prueba.</p>
Análisis estadístico	<p>Se realizará una base de datos en Excel, será exportada al paquete estadístico SPSS V.21 se conformará un análisis descriptivo, se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cuantitativas se obtendrá media y desviación si cuentan con distribución normal; en caso contrario se obtendrá mediana con mínima y máxima y se representarán gráficamente mediante histogramas o cajas y bigotes.</p> <p>Para las variables cualitativas se resumirán mediante frecuencias y proporciones; cuyos datos serán presentados en tablas y gráficas de barras. Para realizar en análisis de comparación se harán pruebas de normalidad de los datos (Kolmogórov-Smirnov) si satisfacen las condiciones de normalidad, se buscarán las diferencias entre los pacientes que presentaron complicaciones en la prueba de hipoglucemia y los que no las presentaron, y si no se satisface se utilizará estadística no paramétrica.</p>
Resultados	<p>Se incluyeron 134 pacientes, distribución similar de sexo con una relación Hombre:Mujer 1.5: 1. Edad media de los pacientes fue de 8 años 3 meses, el 94% con Tanner prepuberal. En la somatometría se encontró que la media de talla fue de 111.6 cm que corresponde con una puntuación Z media de -3.09DE, el 66.4% de los pacientes tenían normopeso en base al IMC y el 20.1 sobrepeso u obesidad.</p> <p>En el resultado de TTI el nadir de glucosa se presentó en el 64% en el minuto 15 de la prueba, la media de pico de GH fue de 4.51 ng/ml, el 69% de los pacientes tuvo resultado compatible con GHD. Solo el 16% de los pacientes presentaron alguna complicación asociada a la prueba, siendo la mas frecuente sudoración en el 6.5% de los pacientes, no se reportaron decesos. No se encontró relación entre la dosis, tipo de insulina o IMC y la frecuencia de complicaciones durante la prueba.</p>
Conclusiones	<p>La complicación más frecuente del TTI es la sudoración.</p> <p>La muerte es una complicación rara del TTI.</p> <p>El TTI es una prueba segura, que muestra una frecuencia de complicaciones similar a otros tests para diagnóstico de GHD.</p> <p>La dosis ponderal de insulina no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.</p> <p>El IMC del paciente no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.</p> <p>La cifra nadir de glucosa no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.</p>

## 2. ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
AGHD	Deficiencia aislada de hormona del crecimiento
ALS	Unidad acido lábil
DCHH	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
DE	Desviaciones estándar
GH	Hormona de crecimiento
GHP	Proteína transportadora de GH
GHD	Deficiencia de hormona de crecimiento
GHR	Receptor de GH
GHRH	Hormona liberadora de hormona de Crecimiento
GRB2	Receptor del factor de crecimiento 2
i.m.	intramuscular
I.V.	Intravenoso
IGF1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IGFBP	Proteína transportadora de IGF1
IRS	Substratos del receptor de insulina
JAK2	Kinasa Janus 2
kD	Kilo daltons
MAPK	Proteína kinasa activada por mitógeno
Max	maximo
NaCL	Cloruro de sodio
ng/dl	Nanogramos /decilitro
ng/ml	Nanogramos /mililitro
NHE	Neurohipófisis ectópica
PC	Peso corporal
PI3K	Kinasa fosfatidilinositol 3

<b>RIA</b>	Radioinmunoensayo
<b>s.c.</b>	subcutaneo
<b>sct</b>	superficie corporal total
<b>SOD</b>	Displasia septo-óptica
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides.
<b>TTI</b>	Test de tolerancia con insulina
<b>ug/l</b>	microgramos por litro
<b>W/kg</b>	relación peso potencia

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.**

La hormona de crecimiento (GH) se aisló por primera vez de una glándula hipofisaria humana en 1985 por Li y Papkoff en California y Raben en Massachusetts, su estructura bioquímica se descifró hasta 1972. En 1960 se observó que los niños con deficiencia de GH se beneficiaban del tratamiento con GH extraída de otras hipófisis. <sup>(1)</sup>

La prueba de estimulación con hipoglucemia se ha considerado el estándar de oro para diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento en adultos (GHD), no hay consenso en niños sobre la prueba de primera elección para diagnóstico de GHD en niños. <sup>(2)</sup>

#### **3.2 DEFINICIONES:**

##### **3.2.1 Hormona de crecimiento**

###### **3.2.1.1 Estructura química**

En humanos el gen de la familia de la GH se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, consiste en 5 genes; hormona de crecimiento placentaria (GH-V), hormona coriónica somatomotropina (CSH1), hormona coriónica somatomotropina (CSH2) y un pseudo gen llamado hormona coriónica similar a somatomotropina. A diferencia de la GH-V que se puede producir en la placenta y en sincitiotrofoblasto la GH solo se produce en la hipófisis. <sup>(3)</sup>

Se compone de 191 aminoácidos, tiene un peso molecular de 22kd. La molécula contiene cuatro hélices alfa que están orientados en sentido antiparalelo de arriba hacia abajo, en el asa pequeña de la molécula se ubica el extremo carboxiterminal. <sup>(3)</sup>

###### **3.2.1.2 Secreción**

La hormona de crecimiento se produce en las células somatotropas que se localizan en la adenohipófisis y su secreción está influenciada por múltiples factores como la nutrición, sueño, ejercicio, múltiples hormonas y péptidos hipotalámicos. <sup>(3)</sup>

El patrón pulsátil de secreción característico de la GH es resultado del balance entre la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina. La grelina también participa en este sistema tripartita al facilitar la liberación de GH. <sup>(4)</sup>

La GHRH se sintetiza en el núcleo arcuato y ventromedial del hipotálamo, en el somatotropo se une a su receptor de membrana lo que ocasiona un aumento en los niveles intracelulares de AMPc, lo que inicia la transcripción del gen de GH y además favorece la liberación de la misma al aumentar los niveles del calcio intracelulares. <sup>(4)</sup>

La somatostatina se sintetiza en el núcleo paraventricular llega al somatotrofo a través de la circulación portal hipotálamo-hipofisario donde tiene efectos mixtos, inicialmente inhibe la liberación de calcio con subsecuente hiperpolarización de la membrana, aumento de la permeabilidad al potasio y finalmente bloqueo en la secreción de GH. De manera subaguda sensibiliza a las células para que presenten una respuesta más acentuada a GHRH. <sup>(4)</sup>

La secreción de GH también se modifica por diversas hormonas no peptídicas como los andrógenos, estrógenos, tiroxina y glucocorticoides. De manera práctica el hipotiroidismo y el exceso de glucocorticoides disminuye la secreción tanto espontánea como estimulada de la GH. Los esteroides sexuales son los responsables del incremento de GH en la pubertad. <sup>(5)</sup>

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos, se expresa de manera predominante en el estómago, pero pequeñas cantidades se producen en el páncreas, intestino, riñón, sistema inmune, placenta, hipófisis, testículos, ovario e hipotálamo. Su administración intravenosa, intracerebro-ventricular e intraperitoneal en modelos animales estimula la ingesta de comida e incrementa las concentraciones de GH. Mutaciones en el receptor de la grelina se han identificado en casos de talla baja idiopática y déficit de GH. <sup>(5)</sup>

El mecanismo de secreción de GH consta de un ciclo de cinco etapas:

1.- Cuando las concentraciones de GH son altas y las de GHRH bajas se estimulan los receptores de SSTR-2 en el hipotálamo que inducen secreción de somatostatina y se bloquea la exocitosis de GH. <sup>(4)</sup>

2.- En el hipotálamo se alcanzan las concentraciones máximas de somatostatina y hay un descenso de GH, a nivel sistemático e hipotalámico-hipofisario. <sup>(4)</sup>

3.- Despolarización de la membrana y liberación de GHRH. <sup>(4)</sup>

4.- En los somatotropos hay estimulación por GHRH y ante concentraciones bajas de somatostatina se produce la liberación de GH. <sup>(4)</sup>

5.- Posteriormente cuando en el núcleo arcuato coexistan concentraciones muy bajas de somatostatina y elevadas de GH, se bloquea la secreción de GHRH y se suprime la inhibición del receptor SSTR-1 con lo que se facilita la secreción de somatostatina. <sup>(4)</sup>

Entonces el papel de la somatostatina es bloquear de manera total la secreción de GHRH una vez que se produjo el pulso secretor de GH y prepara la hipófisis para un nuevo episodio. <sup>(4)</sup>

La GH se puede identificar en la sangre fetal al final del primer trimestre de la gestación. Al nacimiento la concentración normal de GH es alrededor de 40 ng/ml, disminuye gradualmente en las primeras semanas de vida a 10 ng/ml. Durante la adolescencia la producción fisiológica de GH consta de una secreción aguda con pulsos cada 3 a 4

horas. La máxima secreción de GH ocurre durante la noche, especialmente al inicio de la fase de sueño de onda lenta durante los estadios III y IV del sueño profundo. <sup>(5)</sup>

Los varones tienen picos de secreción de mayor altitud y amplitud y entre ellos se observan concentraciones nasales muy cercanas a 0 ng/dl, a diferencia de las mujeres donde los picos tienen menor altitud y amplitud, pero son más frecuentes y entre ellos se mantiene concentraciones basales constantemente elevadas. <sup>(4)</sup>

En individuos que su estatura genética se sitúa en las centellas poblacionales altas se ha observado que su secreción integrada de 24 horas de GH es mayor comparado con los individuos que tienen talla final en las ventilas inferiores, lo que sugiere que la estatura genética de un sujeto depende de la capacidad de secreción diaria de HC. <sup>(4)</sup>

### **3.2.1.3 Proteínas transportadoras de GH**

Se han identificado dos proteínas transportadoras (GHBP), una que tiene gran afinidad y transporta del 40 al 50% de la GH, está constituida por 239 a 246 aminoácidos y otra de menor afinidad con peso molecular de 165 kD, transporta 5 - 8 % de la GH circulante. La GHBP se reproduce por proteólisis específica de la fracción extracelular del receptor para la GH. <sup>(4)</sup>

La GHBP se encarga de aumentar la vida media de la GH de siete a veintisiete minutos. Ciertas patologías pueden cursar con valores bajos como la cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus tipo I, desnutrición, enfermedades agudas, síndrome de Laron, en contraparte los pacientes con obesidad cursan con valores aumentados. <sup>(4)</sup>

### **3.2.1.4 Receptor de GH**

El receptor de la GH (GHR) se sintetiza como un péptido de 638 aminoácidos, posteriormente se procesa a un péptido maduro de 620 aminoácidos. El dominio extracelular contiene 246 aminoácidos, es seguido de un dominio simple de membrana y un dominio citoplasmático de 350 aminoácidos. <sup>(5)</sup>

El gen de GHR se localiza en el cromosoma 5p13.1-p12. El complejo GH-GHBP es un agonista más afectivo de GHR que la GH sola. <sup>(5)</sup>

La unión de GH a su receptor en sus órganos electores, fundamentalmente hígado y músculo esquelético ocasiona un cambio conformacional en el receptor con reposicionamiento de los dominios intracelulares y Box1 asociada a la Kinasa Janus (JAK2). Como resultado JAK2 se autofosforila y se activa lo que conduce a la fosforilación cruzada de los residuos dislatos de tirosina del GHR, lo que permite que las moléculas del dominio SH2 se acoplan a estos sitios. <sup>(5)</sup>

Stat5a y Stat5b contienen dominios SH2 y se unen a los sitios fosforilados, lo que por consecuencia las fosforila, una vez sucedido esto se dimerizan y trastocan al núcleo donde se unen a ADN y activan genes blancos. <sup>(5)</sup>

La activación de la vía JAK-STAT ocurre minutos después de la estimulación por GH, pero es transitoria por la regulación negativa de esta activación, que se produce a múltiples niveles: internalización del GHR, supresión de las proteínas tirosin fosfatasa, y las proteínas inhibitorias de las STATs activadas. <sup>(5)</sup>

Otras vías que son activadas mediante la unión de GH a su receptor son:

- Vía Ras/MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno): la unión de JAK2 con la proteína Shc produce fosforilación de JAK2, que interactúan con el ligando del receptor del factor de crecimiento 2 (GRB2) que posteriormente interactúa con SOS. Finalmente, la GH activa RAS GTPasa, RAF Kinasa y MAP. -ERK kinasa. Esta vía también puede activar las proteínas STAT. <sup>(6)</sup>
- La GH también activa los substratos del receptor de insulina (IRS) 1 y 2, que activa la vía RAS-MEK y activan la quinasa fosfatidilinositol 3 (PI3K) que induce la translocación del GLUT 4. <sup>(6)</sup>

El resultado final de la transducción de la señal de GH es la transcripción de un conjunto de genes que dan lugar a la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1). Algunos de los estudios sugieren que la formación de la unidad ácido lábil (ALS) y las proteínas transportadoras de IGF1 (IGFBP) también es resultado de la vía de STAT activada por GH. <sup>(6)</sup>

### **3.2.1.5 Acciones de la GH**

Las acciones fisiológicas de la GH son pleiotrópicas e involucran múltiples órganos y sistemas, produce efectos mediados por IGF1 y efectos directos en diversos órganos diana. <sup>(7)</sup>

Se ha propuesto que el principal órgano diana de la GH es el músculo esquelético donde promueve la captación de aminoácidos y por ende aumento de la masa muscular. <sup>(7)</sup>

También reduce la masa grasa, mediante el incremento el incremento de glicerol y ácidos grasos libres en el adiposito al aumentar la lipolisis. Disminuye el colesterol LDL al regular la 7 alfa hidroxilasa, además disminuye las concentraciones de triglicéridos circulantes y aumenta el colesterol HDL. <sup>(7)</sup>

Disminuye la necesidad de degradar proteínas ya que en el periodo postprandial estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis, disminuye la captación de glucosa dependiente de insulina en los tejidos periféricos, por lo que incrementa la resistencia a la misma. <sup>(7)</sup>

En el riñón activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y estimula la actividad ATPasa de la bomba Na-K, lo que aumenta la retención de agua, potasio y fósforo. <sup>(4)</sup>

En los precondrocitos estimula el crecimiento y la diferenciación celular. <sup>(5)</sup>

Además de estimular la producción hepática de IGF1, la GH también estimula la producción autocrina y paracrina en otros tejidos fundamentalmente en hueso y músculo. <sup>(7)</sup>

La GH estimula la producción de IGF1 en los precondrocitos esta a su vez promueve la expansión clonal y maduración de los condrocitos, lo que deriva en crecimiento. <sup>(8)</sup>

### **3.3 DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHD)**

La talla de un individuo es la culminación de un proceso complejo que resulta de la interacción de genes, el estado nutricional, factores ambientales y sistemas hormonales. El crecimiento postal consta de tres etapas. <sup>(3)</sup>

La primera en la infancia, el crecimiento es rápido y tiene un desaceleramiento brusco, el crecimiento en esta etapa es dependiente de la nutrición y factores endocrinos como el eje de la GH-IGF. Un crecimiento bajo puede ser una manifestación de cualquier enfermedad, alguna variedad genética, y algunas condiciones patológicas donde una de las causas es la deficiencia de GH. <sup>(3)</sup>

A los 4 años de edad la velocidad de crecimiento disminuye a 7 cm/año, posteriormente baja a 5 cm/año a los 8 años, el inicio de la etapa de la niñez ocurre desde los 6 meses y se traslapa con la etapa anterior, el crecimiento en esta etapa depende principalmente de la GH y las hormonas tiroideas. <sup>(3)</sup>

La tercera fase de crecimiento es la fase puberal, depende además de la secreción de GH de los esteroides sexuales. <sup>(3)</sup>

La GHD puede presentarse de forma aislada o en combinación con otros déficits de hormonas hipofisarias. Puede presentarse tanto en niños como en adultos. <sup>(2)</sup>

### **3.4 EPIDEMIOLOGIA**

La incidencia de GHD depende del método utilizado para establecer el diagnóstico. La forma congénita aislada se reporta en 1:4000 a 1:10,000 nacimientos. 25% de los niños diagnosticados con GHD son de causa orgánica como trauma, tumores, inflamación, radiación, anomalías anatómicas de la glándula (tabla 1 y 2). La etiología más común es idiopática. <sup>(3)</sup>

<b>CONGENITAS</b>	<b>ADQUIRIDAS</b>
<b>Genéticas</b> -Deficiencia aislada de GH -Déficits combinados de hormonas hipofisarias	<b>Trauma</b> -Trauma perinatal -Trauma postnatal
<b>Defectos cerebrales estructurales</b> -Agenesia del cuerpo calloso -Displasia septo-optica -Holoprocencefalia -Encefalocele -Hidrocefalia	<b>Tumores de sistema nervioso central</b> -Craneofaringioma -Germinoma -Histiocitosis
	<b>Infección</b> -Meningitis -Encefalitis
<b>Asociada a defectos de línea media</b> -Labio-paladar hendido -Incisivo central unico	<b>Transitoria</b> -Peripuberal -Deprivación psicosocial -Hipotiroidismo
	<b>Radiación a craneo</b>
	<b>Quimioterapia</b>
	<b>Infarto hipofisario</b>

**Tabla1.**Causas de GHD Adaptado de Kyriaki S, Mehul T. Growth hormone deficiency in children.En: Jameson J, De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p 418-440.

GEN	FENOTIPO	MODO DE HERENCIA
HESX1	Variable: SOD, CDHH, AGHD con NHE.	Dominante o recesivo
SOX3	AGHD o CDHH con retraso mental, usualmente NHE.	Ligado al X
SOX2	Hipogonadismo hipogonadotropo, en casos raros GHD, anomalías oculares (anoftalmia, microftalmia) se asocia con diplegia espástica, retraso en el desarrollo, atresia de esófago.	Dominante
OTX2	DCHH o AGHD, el fenotipo ocular es variable incluida anoftalmia.	Dominante
LHX3	GH, TSH, deficiencia de gonadotropinas con hipoplasia hipofisiaria Deficiencia de ACTH Talla baja, rigidez de espina cervical, limitación de la rotación, sordera	Recesivo
LHX4	Hipoplasia leve de la adenohipofisis	Dominante
PROP1	Deficiencia de GH, TSH, prolactina, y gonadotropinas. Hipofisis de mayor tamaño con posterior involucro.	Recesivo
POU1F1	Hipoplasia de la hipófisis anterior, deficiencia de GH, TSH y prolactina.	Dominante o recesiva
GHRHR	Deficiencia de GH con hipoplasia de la adenohipofisis.	Recesiva
GH1	Deficiencia de GH.	Dominante o recesiva

**Tabla 2.** Genes implicados en la GHD aislada y combinada con otros déficits hormonales adaptado de Kyriaki S, Mehul T. Growth hormone deficiency in children. En: Jameson J, De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p 418-440. ACTH, Hormona Adrenocorticotropa; DCHH, Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; NHE, Neurohipofisis ectópica; AGHD, Deficiencia aislada de hormona del crecimiento; SOD, Displasia septo-óptica; TSH, Hormona estimulante de la tiroides.

### 3.5 CLÍNICA

Como ya se comentó la GH juega un papel diferente de acuerdo a la etapa de la vida del individuo, por lo que la clínica dependerá igualmente de la etapa en la cual se presente. <sup>(3)</sup>

### **3.5.1 Presentación neonatal**

El crecimiento es normal, aunque se ha observado una discreta disminución del peso y la talla al nacimiento en contraste con la deficiencia de IGF1 in útero que causa severa restricción del crecimiento intrauterino. <sup>(3)</sup>

Los neonatos pueden cursar con hipoglucemia, y es más frecuente cuando hay otros déficits hormonales asociados especialmente cuando hay déficit de ACTH. <sup>(3)</sup>

La presencia concomitante de déficit de gonadotropinas cursa con microcefalia, criptorquidia e hipoplasia escrotal. <sup>(3)</sup>

En pacientes con DCHH los pacientes típicamente cursan con ictericia prolongada por hiperbilirrubinemia conjugada y colestasis. Se debe considerar el diagnóstico de DCHH en cualquier neonato especialmente si fue con nacimiento a término que presente hipoglucemia, criptorquidia, micropene e hiperbilirrubinemia conjugada. Los hallazgos asociados que pueden indicar otras alteraciones (defectos de línea media, incisivo central único, nistagmus, hipoplasia de nervio óptico) deben buscarse de manera dirigida y completar el abordaje con una resonancia magnética. <sup>(3)</sup>

### **3.5.2 Presentación en la infancia y niñez**

Después del periodo perinatal, el hallazgo definitivo en la GHD es falla para crecer. Durante los primeros 6 meses de vida puede observarse un crecimiento esquelético disminuido, pero de los 6 a los 12 meses se presenta invariablemente. <sup>(3)</sup>

La velocidad de crecimiento usualmente está entre -2 y -5 desviaciones estándar (DE) y esto ocasiona una caída progresiva en la centila de la talla. En pacientes con GHD adquirida el hallazgo crítico es el cambio en la velocidad de crecimiento, por lo tanto, un niño que ha estado creciendo en la centila 75 y que cambia a la centila 25 requiere evaluación, aunque su talla esté dentro de lo normal. <sup>(3)</sup>

La edad ósea frecuentemente está retrasada, pero esto puede no presentarse cuando la GHD es adquirida. En pacientes con tumores intracraneales hay casos donde puede presentarse con edad ósea adelantada si existe una pubertad acelerada asociada. Otros de los hallazgos esqueléticos son hipoplasia de los huesos faciales, puente nasal deprimido, abombamiento del frontal, retraso en el cierre de las suturas craneales. La circunferencia cefálica usualmente está en el límite inferior normal. <sup>(3)</sup>

En la medición de pliegues cutáneos se observa incremento en la adiposidad particularmente a nivel central. <sup>(3)</sup>

El crecimiento genital previo al inicio de la pubertad usualmente es proporcional a la talla. La pubertad puede retrasarse, pero en ausencia de otros déficits hormonales es normal. <sup>(3)</sup>

Los resultados de estudios de adultos con GHD que no recibieron tratamiento (22 hombre y 14 mujeres) reportan que la media de talla final se encuentra en -4.7 DE. <sup>(3)</sup>

### **3.6 DIAGNOSTICO**

Para efectuar el diagnóstico se requiere de un proceso meticuloso que implica evaluar cuidadosamente la historia clínica, los criterios auxiológicos, datos bioquímicos y la contribución de los hallazgos de imagen y estudios genéticos. <sup>(9)</sup>

#### **3.6.1 Criterios auxiológicos**

Se debe evaluar a un niño con talla baja para descartar GHD cuando cumpla con los siguientes criterios:

- 1.- Talla menos de 3DE para la media poblacional. <sup>(9)</sup>
- 2.-Talla menos de 1.5 DE de la talla blanco familiar. <sup>(9)</sup>
- 3.-Talla menos de 2DE para la media poblacional y velocidad de crecimiento menor a 1DE para la edad cronológica por más de un año o disminución de más de 0.5 DE de la talla en niños de 1 a 2 años de edad. <sup>(9)</sup>
- 4.- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento menor a -2DE por 1 año o menor a -1.5DE por 2 años. <sup>(9)</sup>
- 5.-Signos que indiquen lesión intracraneal. <sup>(9)</sup>
- 6.-Signos de DCHH. <sup>(9)</sup>
- 7.-Signos o síntomas en el periodo neonatal de GHD. <sup>(9)</sup>

#### **3.6.2 Estudio bioquímico**

La síntesis hepática de estos dos factores es dependiente de la acción de la GH. La ventaja de la determinación basal de ambas radica en que se mantienen en niveles circulantes constantes durante las 24 horas. La desventaja es que las concentraciones varían de acuerdo a la edad, el sexo y desarrollo puberal, los valores son más bajos en la etapa neonatal y se presenta un aumento importante en la pubertad. <sup>(10)</sup>

Numerosos estudios han mostrado que concentraciones bajas de IGF1 se encuentran en GHD y espero eso que se puede usar como herramienta diagnóstica. Existen algunas limitaciones ya que en niños pequeños de manera fisiológica las concentraciones de IGF1 se encuentran bajas por lo que existen referencias por edad (Anexo 1). <sup>(11)</sup> Otra dificultad es que existe interferencia entre la IGFBPs y la IGF1 en los radios inmunoensayos (RIA) por lo que hay una tendencia a sobreestimar concentraciones bajas de IGF1, incluso en los antisueros de alta afinidad. De un 40-50% de los niños con talla baja idiopática que no tienen déficit de GH tienen concentraciones bajas de IGF1. <sup>(12)</sup>

Las concentraciones de IGFBP3 también se han utilizado como parámetro para el diagnóstico de GHD, ya que en niños pequeños se encuentran valores más altos de IGFBP3, se considera que es mejor parámetros diagnóstico que IGF1 en menores de 8 años. <sup>(12)</sup>

Por lo que se sugiere que en un paciente con talla baja no es posible descartar GDH por los datos obtenidos en la historia clínica, la exploración o los datos auxiológicos la determinación de GH e IGFBP3 deben ser el primer tamizaje de laboratorio. <sup>(12)</sup>

En conclusión, los niveles bajos aislados de IGF-1 e IGFBP3 nunca podrán por sí solos establecer el diagnóstico de GDH, ya que se ven influenciados por múltiples factores y pueden encontrarse bajos en otras patologías no endocrinas como insuficiencia hepática, desnutrición, malabsorción, sepsis, trauma severo y en patologías endocrinas como hipotiroidismo. Es entonces que se utilizan las pruebas dinámicas. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.1 Test de secreción de GH**

Algunos investigadores están en contra de la realización de dichos test ya que argumentan que existen riesgos grandes al realizar dichas pruebas y que los resultados son poco reproducibles, proponen que para el diagnóstico de GHD se deben emplear los criterios auxiológicos y complementarse con técnicas de neuroimagen de alta resolución, determinación de IGFs y test genéticos. No obstante, debe enfatizarse que el diagnóstico de GHD se basa en la secreción disminuida de GH y esto requiere evidencia bioquímica que solo puede obtenerse mediante los test dinámicos. <sup>(12)</sup>

Previo a realizar el test deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones; se requiere reducir al máximo los estímulos externos, debe realizarse entre las 8:30 y las 10 de la mañana, el paciente debe encontrarse en posición supina, se debe insertar una cánula en una vena al menos 30 minutos antes de realizar la prueba, la vena debe mantenerse permeable con solución salina ( nunca con solución glucosada), el estrés debe mantenerse al mínimo en el sujeto de la prueba para evitar una secreción prematura de GH. <sup>(12)</sup>

Existe una variación interindividual en la magnitud de la respuesta de secreción de GH a los diversos estímulos que se utilizan en los test. La interpretación del test se basa en el máximo nivel de GH obtenido. En las últimas décadas el punto de corte para diagnóstico de GHD ha variado entre 5 a 10 ug/l. Algunos investigadores usan el término déficit severo de GH para referirse a concentraciones menores de 5 ug/l. Actualmente con la implementación de test para determinación de GH que utilizan anticuerpos monoclonales se ha mejorado la sensibilidad del ensayo detectando concentraciones hasta 40% por debajo de lo reportado por métodos de RIA antiguos. Aún no se define un punto de corte exacto para estos nuevos ensayos, pero se ha sugerido que el punto debería ajustarse a 7ng/ml. <sup>(13)</sup> En el caso específico de nuestra

unidad el punto de corte utilizado es 10 ng/ml por el tipo de RIA con el que se determina GH.

Entre las pruebas de estímulo de secreción de GH se encuentran las siguientes:

### **3.6.2.2 Prueba de ejercicio**

Los mecanismos entre los cuales el ejercicio produce secreción de GH es por estimulación adrenérgica. <sup>(12)</sup> La latencia entre el inicio del ejercicio y el pico de GH depende del nivel de actividad que se realice, lo más frecuente es que el pico se presente después de 15- 20 minutos de haber iniciado, la sensibilidad de esta prueba es del 90% y la especificidad del 11% de acuerdo a lo reportado por Donaubauer y colaboradores. <sup>(14)</sup> El test tiene la ventaja de ser seguro y poco costoso. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.3 Test de tolerancia con arginina**

La administración intravenosa de arginina estimula la secreción de GH a través de la estimulación de los receptores alfa- adrenérgicos y en consecuencia se libera GHRH. Usualmente el pico de GH se alcanza a los 60 min después del inicio de la infusión de arginina. La exactitud de una sola prueba para predecir GHD va del 86 al 75% dependiendo del punto de corte de HC. Prácticamente este test no tiene efectos adversos. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.4 Test de clonidina**

Es un agonista selectivo del receptor alfa- adrenérgico, causa al igual que arginina secreción de GH a través de la secreción de GHRH. La respuesta de GH es dosis dependiente. La exactitud de una sola prueba para predecir GHD es del 80% utilizando un punto de corte de 10 ug/l. Los efectos adversos reportados son sueño y disminución de la presión arterial. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.5 Test de glucagón**

El pico máximo de GH en esta prueba se presenta a los 120 min. Entre los efectos adversos de la administración intramuscular de glucagón están náusea, vómito y dolor abdominal. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.6 Test de estimulación con L-Dopa**

Estimula la secreción de GH al estimular la GHRH. El pico de respuesta se presenta entre los 30 a 120 min, la exactitud de un solo test para predecir GHD va del 81 al 56% dependiendo del punto de corte de GH utilizado. Un tercio de los pacientes cursa con náusea, también se reportan otros efectos adversos menos frecuentes como vómito, vértigo, fatiga y dolor de cabeza. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.7 Test de estimulación con GHRH**

Existen 3 diferentes análogos de GHRH: GHRH 1-40, GHRH 1-44 y GHRH 1-29ng3, los tres han mostrado una potencia equivalente. La magnitud de respuesta de GH depende de la dosis de GHRH administrada, la respuesta tiene variabilidad dependiendo del sexo y la edad. En niños normales el pico máximo posterior a la administración del medicamento se alcanza a los 30 minutos, mientras que en pacientes con GHD se observa a los 45 min. <sup>(12)</sup>

Cuando se utiliza una concentración de GH entre 7 y 10 ng/ml como punto de corte la especificidad de la prueba es >95% y la sensibilidad del 30%, por lo que una respuesta subnormal es altamente sugestiva de GHD, mientras que una respuesta normal no excluye el diagnóstico. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.8 Test combinado de piridostigmina y GHRH**

La piridostigmina es una anticolinesterasa que suprime somatostatina, cuando se combina con GHRH resulta en un estímulo mayor para la secreción de GH. La piridostigmina se administra vía oral en una dosis única de 60mg, 60 minutos antes de administrar GHRH. El límite normal para diagnóstico de GHD en niños es mayor a 20 ug/L. Como efectos adversos pueden presentarse náusea, atonía intestinal, y espasmo bronquial. <sup>(12)</sup>

### **3.6.2.9 Prueba de estimulación con hipoglucemia o Test de tolerancia con insulina (TTI)**

El mecanismo por el cual este test conduce a la secreción de GH es complejo e involucra la supresión de GHRH, así como mecanismos que bloquean los receptores alfa adrenérgicos. Se requiere de una disminución mínima de 30 mg/dl de la glucemia basal para provocar la liberación de GH. Para considerar que el estímulo fue adecuado se recomienda una reducción del 50% de la glucemia basal. <sup>(12)</sup>

Mientras que el nadir de glucosa se observa usualmente a los 15-30 min, las concentraciones máximas de GH se observan alrededor de los 60 min. Este test se ve influenciado por el peso, se observan respuestas menores en niños con obesidad. La precisión de que un solo test prediga de manera positiva GHD va del 100% (usando un punto de corte de 3 ug/l) a 85% (con un punto de corte de 10 ug/l). <sup>(12)</sup>

El test puede inducir hipoglucemia e hipocalcemia con datos clínicos claros. Debido a esto el TTI se ha prohibido en algunos países. <sup>(12)</sup> En contraste sigue considerándose el estándar de oro para el diagnóstico de GHD en adultos. <sup>(15)</sup>

En la tabla 3 se describe el procedimiento realizado en cada prueba.

<b>Estimulo</b>	<b>Dosis y procedimiento</b>	<b>Tiempo de toma de muestras de GH (min)</b>
<b>Ejercicio</b>	Subida forzada de escalones en un cicloergómetro 2W/kg PC (10 min)	0, 15-20 después del inicio
<b>Arginina</b>	0.5g/kg PC (Max. 30 g), infundir i.v. 10% arginina en NaCL al 0.9% a una velocidad constante por 30 min.	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120
<b>Insulina</b>	0.1-0.05 UI/kg PC i.v.	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120
<b>Clonidina</b>	0.15mg/m <sup>2</sup> sct vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150
<b>Glucagón</b>	0.1mg/kg PC (i.m. o s.c.)	-30, 0, 60, 90, 120, 150, 180
<b>L-Dopa</b>	<15kg PC: 125mg <35kg PC: 250mg >35kg PC: 500MG, vía oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120,
<b>GHRH</b> <b>(1-40)</b> <b>(1-44)</b> <b>(1-29)NH<sub>2</sub></b>	1ug/kg PC i.v. en bolo	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120

Tabla 3. Pruebas dinámicas para diagnóstico de GHD y su procedimiento para llevarla a cabo adaptado de Collett-Solberg P, Ambler G, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller B, Boguszewski M et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Hormone Research in Paediatrics. 2019;92(1):1-14.

PC, peso corporal ;sct, superficie corporal total; W/Kg, relación peso potencia; Max., Máximo; i.v., intravenoso; NaCL., Cloruro de sodio; I.m. , intramuscular; s.c., subcutáneo.

### 3.7 COMPLICACIONES DEL TTI

En 1991 después de múltiples muertes en Reino Unido, el departamento de salud realizó una circular sobre los riesgos de la TTI refiriendo que “la TTI no debe usarse en niños cuando sólo necesite examinar la reserva de GH”. Desde esa publicación muchos centros pediátricos han abandonado el uso de TTI para evaluar GHD en niños. <sup>(16)</sup>

Debido a las complicaciones asociadas a la prueba existen contraindicaciones absolutas para no utilizarla para evaluación de GHD:

- Niños con historia de epilepsia o arritmias cardíacas.
- Niños con hipoadrenalismo severo no suplementado.
- Niños con alteraciones en el depósito de glucógeno. <sup>(17)</sup>

Las complicaciones pueden variar desde síntomas leves asociados a hipoglucemia como somnolencia, sudoración, malestar general, temblor, taquicardia, hasta efectos graves que requieren de intervención médica como hipoglucemia grave, pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas, arritmia cardíaca, hipotermia. <sup>(16), (18)</sup>

La frecuencia de las complicaciones varía de acuerdo al estudio, Galloway y colaboradores evaluaron 550 TTI realizadas en niños, no encontraron ningún evento adverso serio, la desventaja de su estudio es que no evaluaron la presencia de síntomas asociado a hipoglucemia. <sup>(16)</sup>

Lo anterior difiere de lo encontrado en el estudio de Jones y colaboradores, ellos examinaron 161 TTI realizadas en adultos, y reportaron 1 crisis convulsiva secundaria a hipoglucemia severa que requirió administración de glucosa intravenosa e hidrocortisona. <sup>(19)</sup>

Al igual que el estudio de Galloway y colaboradores en el 2002 la revista “European Journal of Endocrinology” encontró que en una muestra de 255 ITT, no se presentó ningún efecto adverso grave y solo el 5% presentó efectos adversos menores. <sup>(20)</sup>

### 3.8 TRATAMIENTO:

El tratamiento consiste en administración de GH humana recombinante, la cual se administra vía subcutánea, en una dosis única al día, la dosis recomendada es de 25-50 ug/kg al día, aunque en circunstancias especiales se pueden requerir dosis más altas. <sup>(9)</sup>

### **3.9 PRONÓSTICO:**

Depende de la edad a la que se establezca el diagnóstico, ya que un diagnóstico más temprano maximizará el pronóstico de talla. <sup>(9)</sup> Otro factor que contribuye al pronóstico de respuesta es la diferencia entre la talla blanco familiar y la talla actual (entre más pequeño es el paciente, hay mejor respuesta). <sup>(3)</sup>

Existen modelos de predicción de respuesta, pero ninguno ha evaluado su eficacia de manera formal mediante un estudio randomizado.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

En México existe una guía nacional de práctica clínica sobre el abordaje y seguimiento del paciente con talla baja en la edad pediátrica sin embargo no existe una guía nacional del algoritmo de evaluación cuando se sospecha de GHD, de igual forma en la literatura internacional no hay un consenso sobre cuál es la prueba de estimulación de elección para diagnóstico de GHD en niños, a diferencia de la población adulta donde es muy claro que el estándar de oro es la TTI.

A pesar de que la ITT es la prueba con mejor sensibilidad y especificidad para diagnóstico de GHD, los reportes aislados de efectos adversos durante la misma, creó una tendencia a abandonar su uso en los países europeos incluso cuando estudios posteriores con muestras significativas no han mostrado que los efectos adversos graves durante la prueba sean frecuentes. En nuestra unidad la TTI se usa como prueba de primera elección para diagnóstico de GHD (excepto cuando existe alguna de las contraindicaciones absolutas) por lo que es de nuestro interés conocer cuál es la frecuencia de efectos adversos asociados a la misma y generar información que permita tanto a nivel local como internacional vulnerar el desconocimiento que existe sobre la frecuencia de complicaciones que se presentan en la prueba.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones en la prueba de estimulación con hipoglucemia para diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, en la población atendida en el Instituto Nacional de pediatría?

#### **6. JUSTIFICACIÓN**

El correcto diagnóstico de GHD cuando se evalúa a un paciente pediátrico es imperativo, un falso positivo en la prueba diagnóstica puede someter la paciente a un tratamiento muy costoso de por vida, al que no tienen acceso todos los pacientes ya que nuestro sistema de salud pública solo lo entrega de forma gratuita en 3 instituciones. Además del costo en salud que esto implica, la vía de administración genera gran molestia en los pacientes al grado de abandonar tratamiento.

Por otro lado, un resultado falso negativo puede privar al paciente de la substitución hormonal que además de la deficiencia en talla que ocasionará, incrementa el riesgo de morbi- mortalidad.

Por lo anterior es muy importante que la prueba que se use para el diagnóstico sea la que tiene una mejor sensibilidad y especificidad, como ya se mencionó esta es la TTI, la cual ha entrado en desuso en muchos centros por los reportes de efectos asociados a ella.

En la población pediátrica solo existen 3 estudios que han evaluado los riesgos de TTI. Aunque en nuestro hospital es el test más usado nunca se han evaluado las complicaciones que se han presentado durante la prueba o la frecuencia de las mismas. Por lo que es importante conocer si las ventajas que ofrece como prueba diagnóstica (bajo costo, alta sensibilidad y especificidad), opacadas por las graves complicaciones que se han reportado a nivel internacional.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las complicaciones y la frecuencia de cada una, asociadas a la prueba de estimulación con hipoglucemia para diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.

### **7.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- Identificar cuáles son las complicaciones que se presentan durante la TTI.
- Describir cuál es la frecuencia de cada complicación presentada en la TTI.
- Describir la distribución por género y edad de la población de estudio.
- Describir las características de la somatometría cuando se realizó la TTI (peso, talla, IMC, puntuación Z de la talla).
- Describir el estadio puberal de los sujetos cuando se realizó la TTI.
- Determinar en qué tiempo de la prueba se presentó el nadir de glucemia y cuál fue la cifra del nadir.
- Determinar en qué tiempo de la prueba se presentó el pico máximo de GH y cuál fue la cifra del mismo.

- Describir el criterio auxiológico más frecuente por el cual se indicó realizar la TTI.
- Describir el tipo y dosis de insulina utilizado para la prueba.
- Identificar si existe relación entre la dosis de insulina utilizada y la frecuencia de complicaciones.
- Describir el porcentaje de pacientes que tuvieron una prueba compatible con diagnóstico de GHD.

## **8. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

## **9. MÉTODOS**

Para llevar a cabo esta investigación se diseñará de manera específica una hoja de recolección de datos en Excel, que nos permitirá recabar la información que corresponda a las variables del estudio (descritas detalladamente en los cuadros N.1 – 7 ). Los datos para el llenado de la hoja de recolección provendrán de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos que se les realizó TTI del 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020 en el INP . Esta se realizará a través de un conjunto de médicos e investigadores los cuales previamente homologaran los criterios para la recolección de esta información. Posteriormente se procederá a la exportación de la información en una base de datos, para su ulterior análisis estadístico de tipo descriptivo.

## **10. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes pediátricos que cuenten con curva de GH con prueba de hipoglucemia para diagnóstico de GHD, del Instituto Nacional de Pediatría desde 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.

## **11.CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Para la realización de este estudio los criterios de inclusión serán:

1) Expedientes de pacientes pediátricos que cuenten con curva de GH con prueba de hipoglucemia para diagnóstico de GHD, del Instituto Nacional de Pediatría desde 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.

## **12.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1) Expedientes de pacientes que no cuenten con información clínica suficiente que permita el análisis de las complicaciones o que no se cuente con el reporte de los resultados de la prueba.

### 13.VARIABLES DEL ESTUDIO

En el presente estudio las variables y sus características que se utilizaron son descritas en los siguientes cuadros.

#### Definición operacional de las variables

Cuadro 1. Características personales				
Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Edad en la prueba de GH</b>	Referencia del tiempo transcurrido desde el nacimiento del ser vivo hasta la fecha en que se realizó la prueba de hipoglucemia.	Cuantitativa continua	Intervalo	Meses
<b>Sexo</b>	Clasificación de un ser vivo de acuerdo a las características de sus genitales externos.	Cualitativa discreta	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
<b>Edad al diagnóstico de Talla baja</b>	Referencia del tiempo transcurrido desde el nacimiento del ser vivo hasta la fecha en que se realizó el diagnóstico de talla baja.	Cuantitativa continua	Intervalo	Meses

Cuadro 2. Características antropométricas y exploración física al diagnóstico				
Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Peso</b>	Cantidad de masa expresada en gramos que posee un individuo.	Cuantitativa continua	Intervalo	G
<b>Talla</b>	Longitud de un individuo medida desde el talón al vértice de la cabeza.	Cuantitativa continua	Intervalo	Cm
<b>IMC</b>	Razón matemática que resulta de dividir el peso de un individuo entre su talla en centímetros al cuadrado.	Cuantitativa continua	Intervalo	kg/m <sup>2</sup>

<b>Talla en puntuación Z</b>	Desviación estándar en que se ubica la talla para la edad cronológica.	Cuantitativa continua	Intervalo	Número
------------------------------	--	-----------------------	-----------	--------

**cm.** Centímetros. **g.** Gramos. **IMC.** Índice de Masa Corporal. **kg.** Kilogramos. **m<sup>2</sup>.** Metros cuadrados.

<b>Cuadro 3. Características antropométricas y exploración física (2)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Estadio de Tanner Pubico</b>	Escala que describe los cambios físicos que se observan en los genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos.	Cualitativa	Nominal	1. I
<b>Estadio de Tanner Mamario</b>				2. II
<b>Estadio de Tanner Gonadal</b>				3. III
				4. IV
				5. V
				6. VI

**Tanner Puberal Femenino.** II: Pelo mínimamente recio, pigmentado principalmente sobre los labios (9-13.4 años). III: Pelo recio, considerablemente más oscuro, rizado, extendido por el monte de Venus (9.6-14.1 años). IV: Pelo con calidad de adulto, sin extenderse hasta el cruce del muslo medial con el periné (10.4-14.8 años). V: Similar al del adulto en calidad y tipo, con distribución en patrón horizontal (13.2-15.5 años).

**Tanner Puberal Masculino.** II: Pelo mínimamente recio, pigmentado en la base del pene (9.9-14 años). III: Pelo recio, considerablemente más oscuro, rizado, extendido por el pubis (11.2-15 años). IV: Pelo con calidad de adulto, sin extenderse hasta el cruce del muslo medial con el periné (12-15.8 años). V: Similar al del adulto en calidad y tipo, con distribución en patrón horizontal (14.1-16.2 años). VI: Se extiende hasta la línea alba ("escudo del varón").

**Tanner Mamario.** II: Botón mamaria; esbozo de las mamas palpables, aumento de la aréola (8.9-12.9 años). III: Elevación del contorno del pecho, aumento de la aréola y de la mama (9.9-13.9 años). IV: La aréola y la papila forman un montículo secundario en la mama (10.5-15.3 años). V: Etapa de madurez; proyección únicamente del pezón como resultado de la retracción de la areola para formar el contorno general de la mama (13.5-17 años).

**Tanner Gonadal.** II: Testículos agrandados, 4 mL o eje mayor > 2.5 cm; el escroto crece, su piel se enrojece y cambia de textura; hay poco o ningún agrandamiento del pene (9.5-13.5 años). III: Testículos de 12 mL o eje mayor de 3.6 cm; agrandamiento del pene, al inicio principalmente en longitud (11.5-16.5 años).

**Cuadro 4. Parámetros de laboratorio**

Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Glucosa (0 minutos)</b>	Cantidad de glucosa en sangre cuantificada en mg/dl al inicio, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	Mg/dl
<b>Glucosa (15 minutos)</b>				
<b>Glucosa (30 minutos)</b>				
<b>Glucosa (45 minutos)</b>				
<b>Glucosa (60 minutos)</b>				
<b>Glucosa (90 minutos)</b>				
<b>Glucosa (120 minutos)</b>				
<b>HC (0 minutos)</b>	Cantidad de HC en sangre cuantificada en ng/ml al inicio, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	ng/ml
<b>HC (15 minutos)</b>				
<b>HC (30 minutos)</b>				
<b>HC (45 minutos)</b>				
<b>HC (60 minutos)</b>				
<b>HC (90 minutos)</b>				
<b>HC (120 minutos)</b>				

DE. Desviación estándar **Mg/dl.** Miligramos /decilitro **ng/ml.** Nanogramos /mililitro

**Cuadro 5. Prueba de hipoglucemia**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Criterio Axiológico</b>	Criterio axiológico por el cual se indicó realizar la prueba de hipoglucemia.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. VC &lt;p25</li> <li>2. Talla -3DE de la poblacional</li> <li>3. Talla -1.5 DE de la familiar</li> <li>4. Talla -2DE de la poblacional + VC - 1DE</li> <li>5. Tamizaje por sospecha de lesión intracraneal o signos de DCHH</li> <li>6. Síntomas neonatales de GHD</li> </ol>
<b>Tiempo de hipoglucemia</b>	Periodo de tiempo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de hipoglucemia.	Cuantitativa continua	Intervalo	min
<b>Tiempo de nadir hipoglucemia</b>	Periodo de tiempo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de la glucemia más baja reportada en toda la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	min
<b>Nadir de Hipoglucemia</b>	Cifra más baja de glucemia reportada en mg/dl durante la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	Mg/dl
<b>Tiempo máxima concentración de GH</b>	Periodo de tiempo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de la concentración de GH mas alta reportada en toda la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	min
<b>Máxima cifra de GH</b>	Cifra más alta de GH reportada en ng/ml durante la prueba.	Cuantitativa continua	Intervalo	ng/ml

<b>Tipo de hipoglucemia</b>	Se refiere a si en la hipoglucemia se presentaron síntomas: sudoración, temblor, somnolencia, etc.	Cualitativa	Nominal	1.- Sintomática 2.- Asintomática
<b>Tipo de insulina</b>	Se refiere a el tipo de insulina respecto a su efecto de acción.	Cualitativa	Nominal	1.- Rápida 2.-Ultrarrápida
<b>Dosis total de insulina</b>	Cantidad total de unidades de insulina administradas.	Cuantitativa continua	Intervalo	UI
<b>Dosis ponderal de insulina</b>	Razón de unidades de insulina administrada entre el peso del paciente en kilogramos.	Cuantitativa continua	Intervalo	UI/kg

**min.** Minutos    **DE.** Desviación estándar    **UI.** Unidades internacionales    **kg.** Kilogramos. **Mg/dl.** Miligramos /decilitro

**Cuadro 6. Complicaciones prueba de hipoglucemia**

Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Crisis convulsivas</b>	Descargas eléctricas neuronales anormales con representación clínica durante la prueba.	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No
<b>Pérdida del estado de alerta</b>	Ausencia de conciencia de sí mismo y del medio que lo rodea durante la prueba.			
<b>Hipotermia</b>	Temperatura corporal periférica menor a 35°C durante la prueba.			
<b>Taquicardia</b>	Frecuencia cardiaca arriba del rango normal para la edad durante la prueba. (Anexo 2)			
<b>Temblor</b>	Contracción muscular involuntaria y rítmica que provoca movimientos agitados o sacudidas en una o más partes del cuerpo durante la prueba.			
<b>Sudoración</b>	Secreción de líquido por las glándulas apocrinas durante la prueba.			
<b>Hipoglucemia grave</b>	Requerir administración de glucosa intravenosa para corregir la hipoglucemia.			

**Cuadro 7. Resultados de la prueba de hipoglucemia**

Nombre de la Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Diagnóstico de GDH</b>	Presentar en cualquier punto de la prueba una cifra de HC igual o mayor a 10ng/dl.	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No

#### **14. UBICACIÓN DE ESTUDIO**

Esta investigación se realizará en base a los expedientes de pacientes que acudieron al INP, a los cuales se les realizó curva de hormona de crecimiento con prueba de hipoglucemia.

#### **15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS**

Se realizará una base de datos en Excel el cual será exportada al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se conformará un análisis descriptivo, se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cuantitativas se obtendrá media y desviación si cuentan con distribución normal; en caso contrario se obtendrá mediana con mínima y máxima y se representarán gráficamente mediante histogramas o cajas y bigotes.

Para las variables cualitativas se resumirán mediante frecuencias y proporciones; cuyos datos serán presentados en tablas y gráficas de barras.

Para realizar en análisis de comparación se harán pruebas de normalidad de los datos (Kolmogórov-Smirnov) si satisfacen las condiciones de normalidad, se buscarán las diferencias entre los pacientes que presentaron complicaciones en la prueba de hipoglucemia y los que no las presentaron, y si no se satisface se utilizara estadística no paramétrica.

#### **16. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La información obtenida de los expedientes será resguardada para mantener la confidencialidad de estos datos, sin agregar información. Dichos datos serán manejados con el único propósito de generar información que nos permita concluir el objetivo descrito en este proyecto.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

## **17.RECURSOS**

### **17.1MATERIALES**

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Laboratorio

Las determinaciones de GH reportadas en el expediente se realizaron en el laboratorio de endocrinología de este hospital con el sistema de inmunoensayo IMMUNULITE 1000. Los resultados se expresan en ng/ml, el rango informable va de 0.05-40ng/ml, tiene una sensibilidad de 0.01ng/ml. Tiene una reactivada cruzada para la forma de GH de 20kDa del 63%.

### **17.2 HUMANOS**

- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio. Así como recolección de datos clínicos, realización y análisis de la base de datos

## **18.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

- Se solicitará la base de datos de las curvas de hormona de crecimiento desde el 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020, en el Instituto Nacional de pediatría.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio.
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS 20.00

## **19.FINANCIAMIENTO**

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

## **20.CONFLICTO DE INTERESES**

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

## **21.CÁLCULO DE LA MUESTRA**

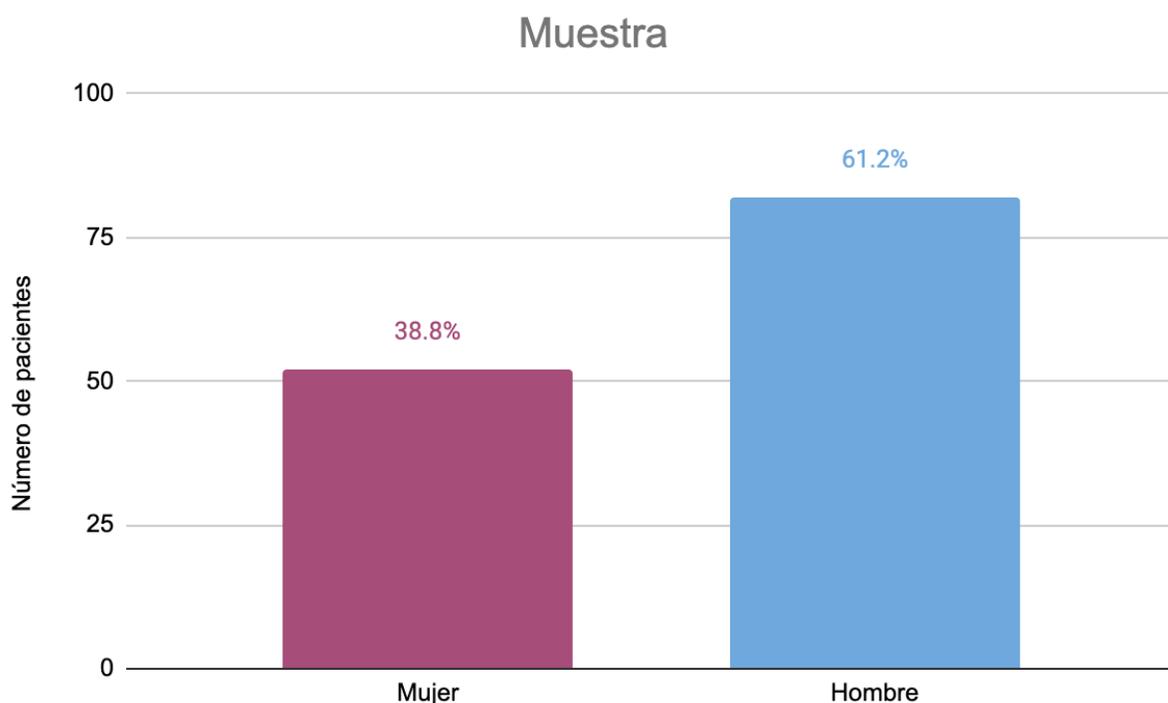
La prueba de hipoglucemia para diagnóstico de GHD es un estudio que se realiza a una población muy específica que cumple con criterios axiológicos para sospechar de dicha patología, por lo que el tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes a los que se les hubiera realizado la prueba en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre del 2011 al 29 de febrero del 2020.

## 22. RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo con expedientes de pacientes pediátricos que contaban con curva de GH con estímulo de hipoglucemia, en el Instituto Nacional de Pediatría; en el periodo comprendido entre septiembre del año 2011 al 29 de febrero del 2020.

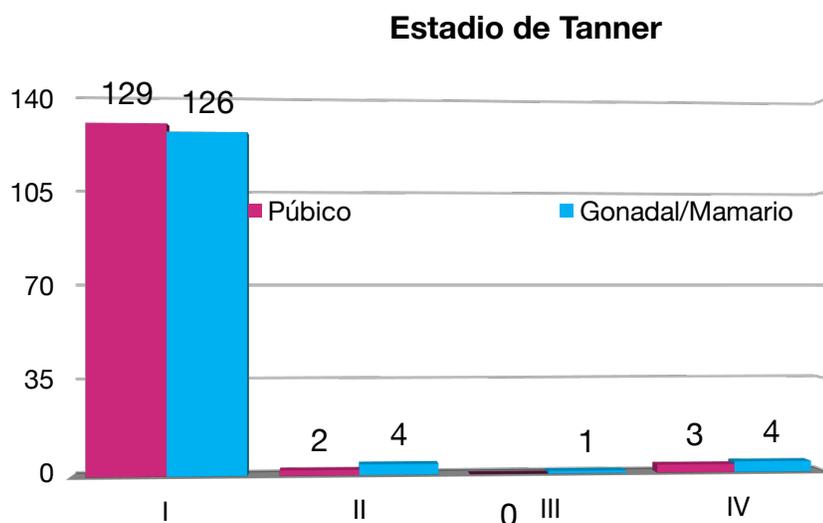
Se incluyeron en el estudio 134 expedientes, inicialmente se evaluaron las características generales de la población y posteriormente se dividió en dos grupos de estudio: pacientes que presentaron complicaciones y los que no las presentaron.

La distribución de sexo es similar, se recabaron datos de 52 expedientes de mujeres y 82 expedientes de hombres. (Gráfico 1)



**Gráfico 1.** La columna de color magenta representa la población femenina del estudio y la columna de color azul representa al número de pacientes masculinos.

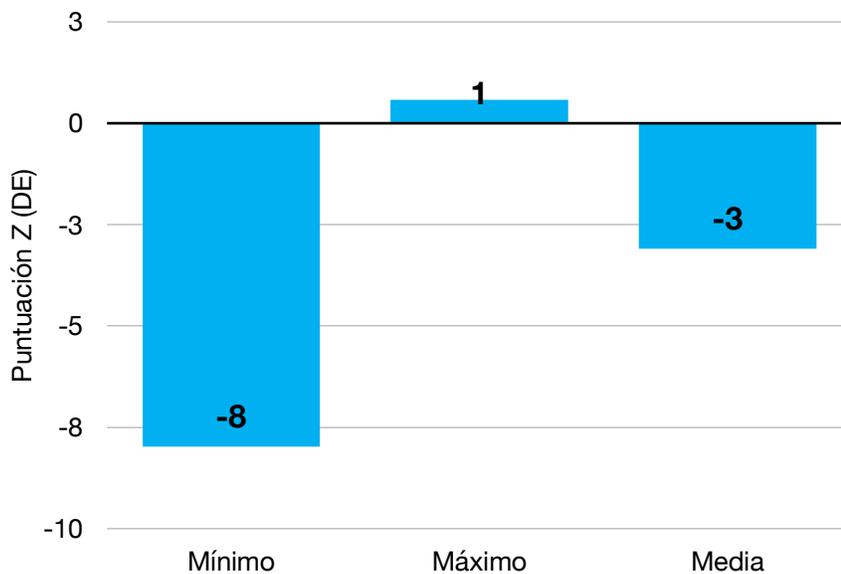
La media de edad al momento de realizar la curva de GH fue de 8 años 3 meses (rango: 1 año 11 meses - 17 años). Respecto a la etapa de desarrollo púberal la mayoría de los pacientes (94%) se encuentran eran prepuberes de acuerdo a los estadios de Tanner, lo cual concuerda con la edad promedio de los pacientes y la condición promedio de tiempo de desarrollo púberal para el paciente pediátrico en México (Gráfico 2), con un rango que va de los 11.2 a los 15.7 años.



n = 135	Prepuberal	Puberal	Postpubertad
Púxico	129 (96.3%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Gonadal/Mamario	126 (94%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)

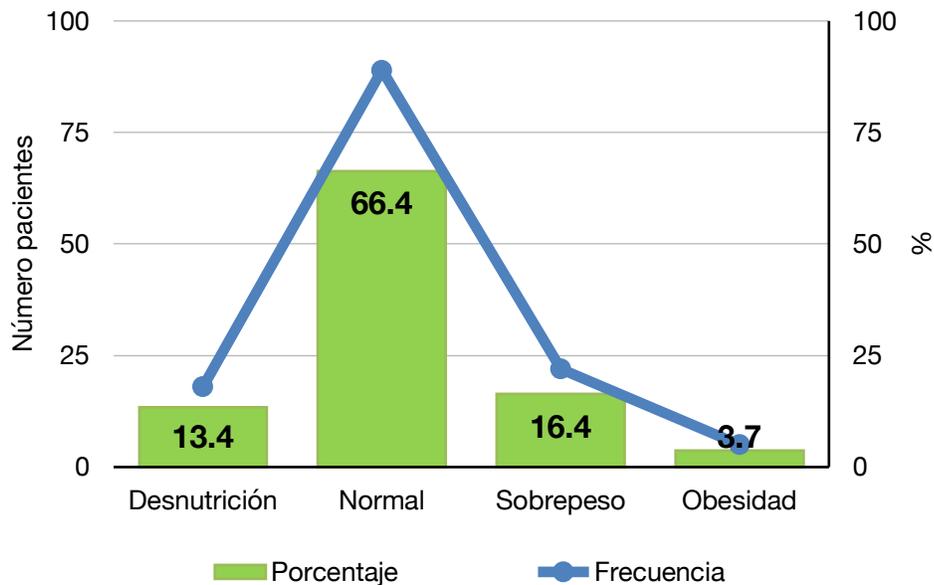
**Gráfico 2.** Frecuencia de estadios de Tanner. Los números en el eje horizontal hacen referencia al número del estadio y los números en el eje vertical representan la frecuencia. En la tabla inferior se distribuyó a la población como prepuberal (Tanner I), puberal (Tanner II-III) y postpuberal (Tanner IV).

En cuanto a las características de la somatometría se encontró que la media de la talla fue de 111.6cm (rango 70-165.6) que corresponde a una puntuación Z media de -3.09 DE (Gráfico 3). La media de peso fue de 21.8kg (rango 6.8 - 60.6).



**Gráfico 3.** Puntuación Z de la talla en DE, de la población.

Con los datos anteriores se obtuvo el IMC y puntuación Z del mismo, con media de 16.69 y -0.19 DE respectivamente. Se encontró que el 66.4% de la población tenía normopeso, el 20.1% sobrepeso u obesidad y el 13.4% restante peso bajo (Gráfico 4).



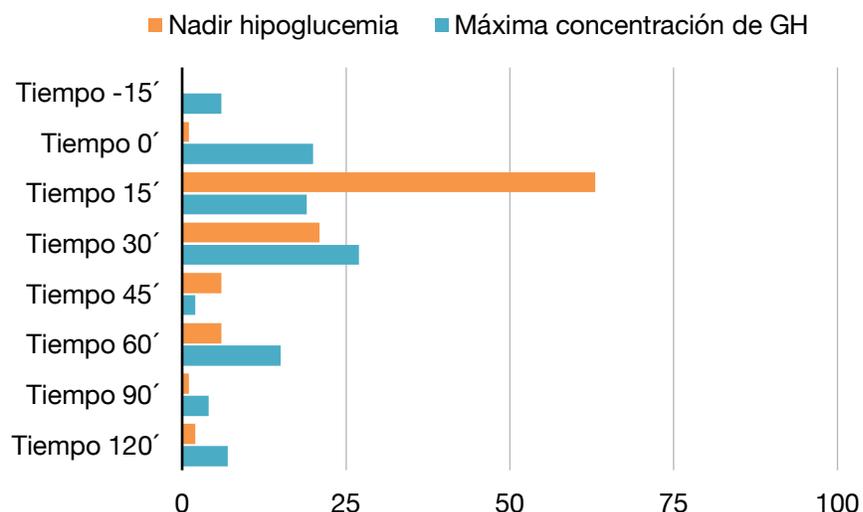
**Gráfico 4.** Frecuencia y porcentaje del estado nutricional de los pacientes.

En las pruebas analizadas el nadir de glucemia se presentó en el minuto 15 en el 64% (gráfico 5) de la población y el rango de glucemia fue de 15 a 45mg/dl (tabla 4). La media de GH fue de 4.51 ng/ml, la cifra máxima se presentó con mayor frecuencia en el tiempo 30' (28%), seguido del tiempo 0' (20%).

En la tabla 4 observamos el promedio de dosis de insulina utilizada expresada en unidades totales y en unidades por kilo de peso, siendo la dosis máxima 0.2 UI/Kg. En el 90% de los pacientes se utilizó insulina Lispro, y en el porcentaje restante insulina rápida.

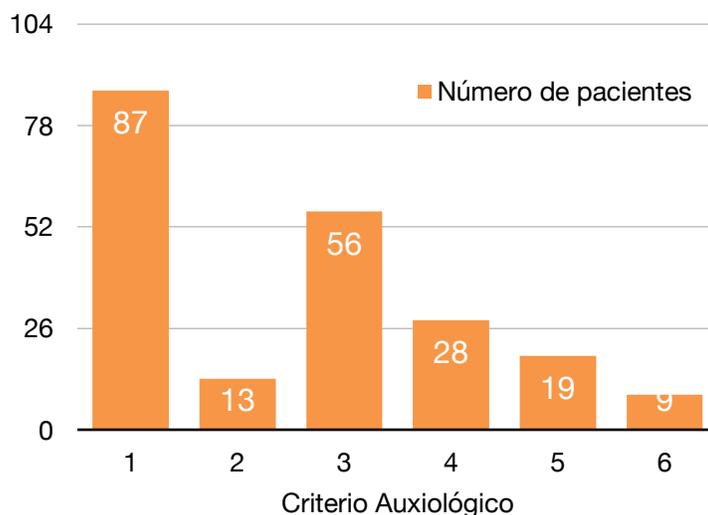
n 134	Media	Rango
<b>Nadir de hipoglucemia (mg/dl)</b>	36.7	15 - 45
<b>Máxima cifra de GH (ng/ml)</b>	4.51	0.05 - 40
<b>Dosis total de insulina (UI)</b>	2.21	0.2 - 6
<b>Dosis ponderal de insulina (UI/kg)</b>	0.1	0.02 - 0.2

**Tabla 4.** Media y rango de la dosis de insulina utilizada en la prueba, y los resultados de las concentraciones de GH y glucosa.



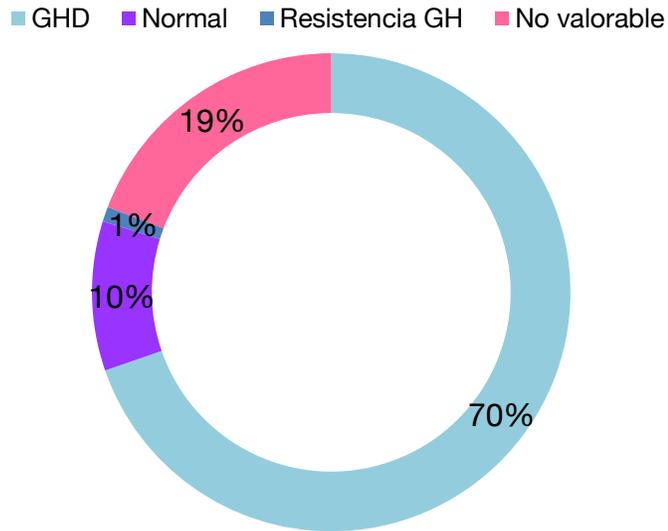
**Gráfico 5.** Muestra el porcentaje de pacientes que presento la máxima concentración de GH y el nadir de hipoglucemia en cada tiempo de la TTI.

La indicación de la prueba se analizó en 104 pacientes ya que el resto no contaba con datos suficientes en el expediente, de los cuales el más prevalente fue la talla -3DE de la poblacional presentándose en el 83%, el menos prevalente fue la presencia de signos o síntomas neonatales de GHD encontrándose solo en 9 pacientes que corresponde al 8.6% de la muestra (Gráfico 6).



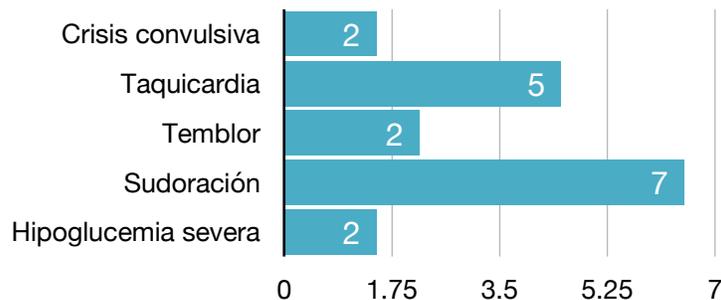
**Gráfico 6.** Número de pacientes que presentaron cada criterio auxiológico como indicación para realizar la TTI.

Del total de pacientes a los que se les realizó la TTI el 69% se catalogó como GHD, el 19% la prueba se consideró no valorable ya que no presentaron hipoglucemia durante la prueba. En un paciente el pico de GH fue de 40ng/ml por lo que se catalogó como probable insensibilidad a GH (Gráfico 7).



**Gráfico 7.** Porcentaje de pacientes con resultado de TTI compatible con GHD, y en quienes se obtuvieron resultados normales.

Del total de la muestra solo 22 pacientes (16%) presentaron las siguientes complicaciones: crisis convulsiva, taquicardia, temblor, sudoración e hipoglucemia severa. De las cuales la mas frecuente fue sudoración (Gráfico 8).



**Gráfico 8.** Porcentaje de pacientes que presento cada complicación durante la TTI.

Por último se utilizó el test de Chi cuadrado para determinar si existía relación entre la dosis, tipo de insulina utilizada en la TTI, índice de masa corporal y la presentación o no complicaciones, sin encontrar significancia estadística.

## 23. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar las complicaciones asociadas a la TTI y la frecuencia de cada una. Como ya se mencionó anteriormente en la población pediátrica existen pocos estudios al respecto; uno de los primeros estudios en reportar las complicaciones asociadas al test se publicó en 1992 por la revista "Clinical Endocrinology", se incluyeron los expedientes de 135 pacientes, el estudio solo evaluó efectos adversos graves, de los cuales solo 1 paciente presentó crisis convulsiva, lo cual es similar a lo encontrado por nuestro estudio donde en una muestra de 134 pacientes solo 2 presentaron crisis convulsiva. Lo anterior corresponde al 0.007% y 0.01% respectivamente el porcentaje de pacientes en ambos estudios que presentan efectos adversos graves.

En otro estudio más reciente realizado en población pediatra por Galloway y cols., en el que realizaron una revisión de 10 años de las TTI realizadas en su hospital, en la cual no se reportó ningún efecto adverso serio, de los cuales además de crisis convulsivas ellos buscaron pérdida del estado de alerta, o requerir aporte de glucosa intravenoso para corregir la hipoglucemia. En nuestro estudio de igual forma ningún paciente presentó pérdida del estado de alerta.

Las muestras de los estudios anteriores son similares a nuestro estudio, no obstante en ellos no se evaluaron las complicaciones menores como sudoración, taquicardia, temblor ya que algunos autores consideran que al tratarse de síntomas propios de la hipoglucemia no deberían considerarse como tal complicaciones pesar de esto existe un reporte de caso de el año 2004 donde una paciente femenina de 8 años presentó una arritmia asociada a la TTI, por lo que en nuestro hospital la taquicardia se considera un efecto adverso ya que podría no ser únicamente una manifestación de la hipoglucemia. Como se puede ver en nuestro estudio la taquicardia solo se presenta en el 4.5% de los pacientes por lo que de presentarse sería importante solicitar un electrocardiograma para corroborar que solo es un dato asociado a la hipoglucemia.

Algunos estudios han evaluado diversos factores asociados a la frecuencia de complicaciones en la TTI, Lange y cols. en 2002 analizaron la relación entre la dosis de

insulina utilizada y el nadir de glucosa y la presencia de complicaciones, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los dos, lo cual es similar a lo encontrado en nuestro estudio donde además se analizaron otras variables como el índice de masa corporal de los pacientes y tipo de insulina sin encontrar tampoco significancia estadística.

En el marco teórico de nuestro trabajo se menciona la relevancia que tiene este test para el diagnóstico de GHD ya que respecto a los otros test existentes es el que cuenta con la mejor sensibilidad y especificidad, pero como ha sido relegado por la mayoría de los centros por el riesgo de muerte que se asoció con él, secundario al reporte de dos casos en 1991, no obstante en los siguientes estudios; Galloway y cols. con 550 pacientes, Lange y cols. con 255 pacientes, Waqaar y cols. con 168 pacientes en ninguno se reportó muerte como efecto adverso, al igual que en nuestro estudio donde en casi 10 años de uso del test en nuestro centro no se ha reportado ninguna muerte, por lo que se debería revalorar el considerarlo un test que pone en riesgo la vida.

En cuanto a los resultados del test el porcentaje de pacientes en que se diagnosticó GHD fue de 69%, lo cual es similar a lo reportado por Waqaar y cols., donde el 66% presento GHD, 31.3% un resultado normal y 0.6% datos de insensibilidad a GH, siendo la única diferencia que en nuestro estudio el 19% de las TTI fueron no valorables ya que los pacientes no presentaron hipoglucemia.

Por último al igual que otros estudios se observó que el nadir de glucosa se presentó en la mayoría de los individuos en el minuto 15 y 30 de la prueba y las máximas concentraciones de GH alcanzaron el punto máximo en la mayoría (27%) en el tiempo 30.

## 24. CONCLUSIONES

- La complicación más frecuente del TTI es la sudoración.
- La muerte es una complicación rara del TTI.
- El TTI es una prueba segura, que muestra una frecuencia de complicaciones similar a otros tests para diagnóstico de GHD.
- La dosis ponderal de insulina no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.
- El IMC del paciente no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.
- La cifra nadir de glucosa no se asocia con la frecuencia de presentación de complicaciones en TTI.

### **23.BIBLIOGRAFIA**

1. Ayyar V. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocr Metab.* 2011;15(7):162-5.
2. Gabreanu G. An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. *Discoveries.* 2018;6(1): 1-8.
3. Kyriaki S, Mehul T. Growth hormone deficiency in children. En: Jameson J, De Groot L. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p 418-440.
4. Calzada R. El sistema de la hormona de crecimiento. En: Calzada R. *Identificación y manejo del niño con talla baja.* 1st ed. México, D.F.: Intersistemas; 2007. p 29-53.
5. Kopchick J, List E, Frohman L. Growth Hormone: structure, function, and regulation of secretion. En: Sperling M. *Pediatric endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p 325-358.
6. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6(9): 515–525.
7. Rosenbloom A. Fisiología del crecimiento. *Ann Nestlé [Esp].* 2007;65(3):99-110.
8. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu J, Butler A. The Somatomedin Hypothesis: 2001. *Endocrine reviews* 2001;22(1): 53-74.
9. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3990-3993.
10. Audí L, Granada M. Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3. *An Pediatr.* 2004; 60(Supl 2):1-8.
11. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2014;174(4):419-427.

12. Ranke M. Growth hormona deficiency: diagnostic principles and practice. En: Ranke M, Mullis P. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents, 4th ed. Suiza: Basel Karger; 2011. p 157–182 .
13. Collett-Solberg P, Ambler G, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller B, Boguszewski M et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
14. Donaubauer J, Kratzsch J, Fritsch C, Stach B, Kiess W, Keller E: The treadmill exhausting test is not suitable for screening of growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2001;55 (3):137–140.
15. Lange M, Svendsen O, Skakkebaek N, Muller J, Juul A, Schmiegelow M et al. An audit of the insulin-tolerance test in 255 patients with pituitary disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;147 (1): 41-47.
16. Galloway P, McNeil E, Paterson W. Safety of the insulin tolerance test. *Arch Dis Child.* 2002; 87(4):354-356.
17. Tetlow L, Hird B, Jopling H, Banerjee I, Clayton P, Mughal Z et al. Endocrine dynamic function test protocols for use in neonates & children. 2020 Ene. Manchester; NHS foundation trust;2020. p 22-31.
18. Binder G, Bosk A, Gass M, Ranke M, Heidemann P. Insulin tolerance test causes hypokalaemia and can provoke cardiac arrhythmias. *Horm Res.* 2004;62(2):84-87.
19. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass J, Besser G, Grossman A. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41 (1):123–128.
20. Lange M, Svendsen O, Skakkebaek N, Muller J, Juul A, Schmiegelow M et al. An audit of the insulin-tolerance test in 255 patients with pituitary disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;147 (1):41-47.

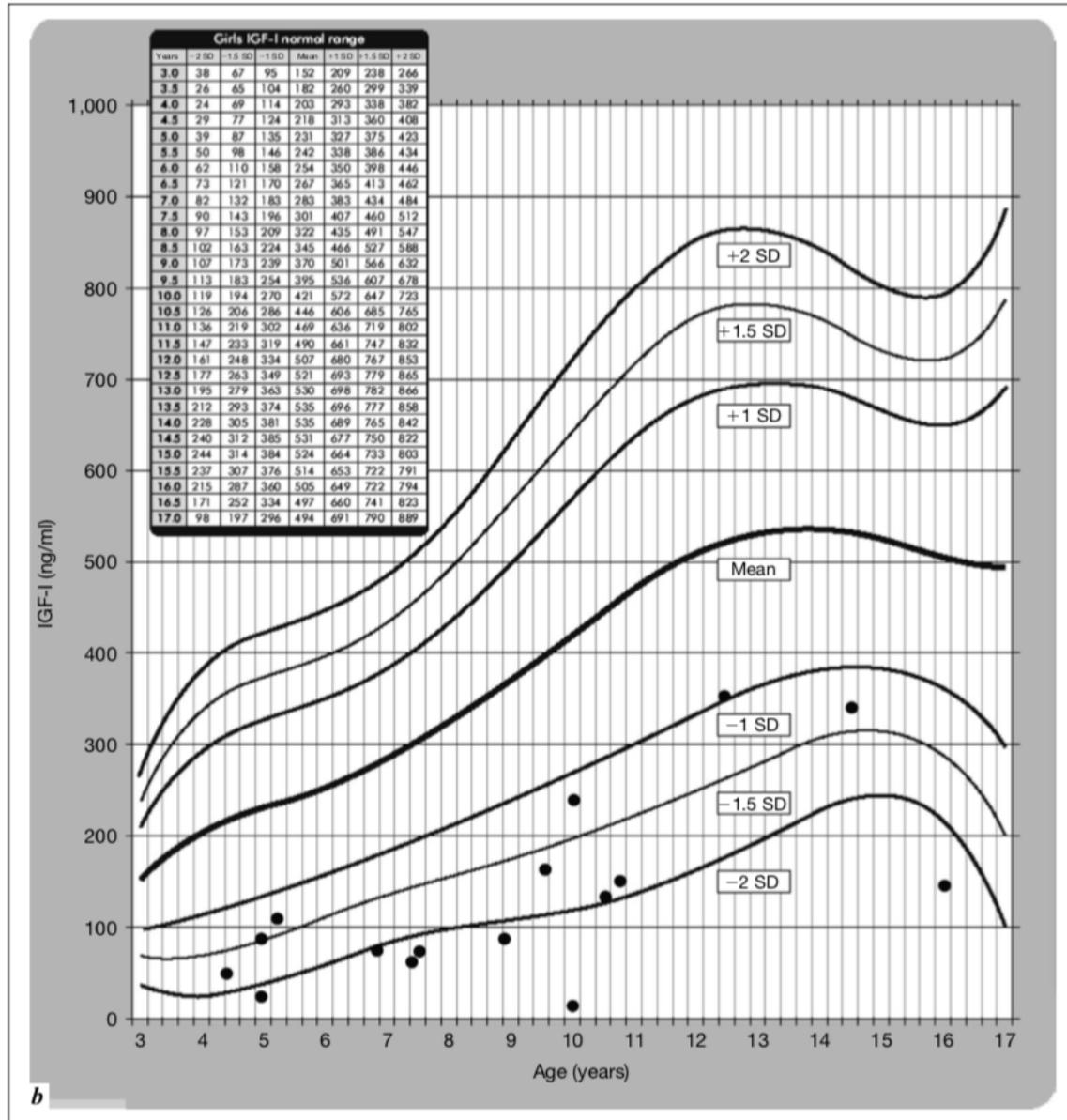
21. Cianfarani S, Liguori, A, Germani D. : IGF-I and IGF Binding Proteins. Vol 9, IGF-I and IGFBP-3 Assessment in the Management of Childhood Onset Growth Hormone Deficiency. Londres.:Karger; 2005;:66-75.

22. Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009.p 60.

## 24.ANEXOS

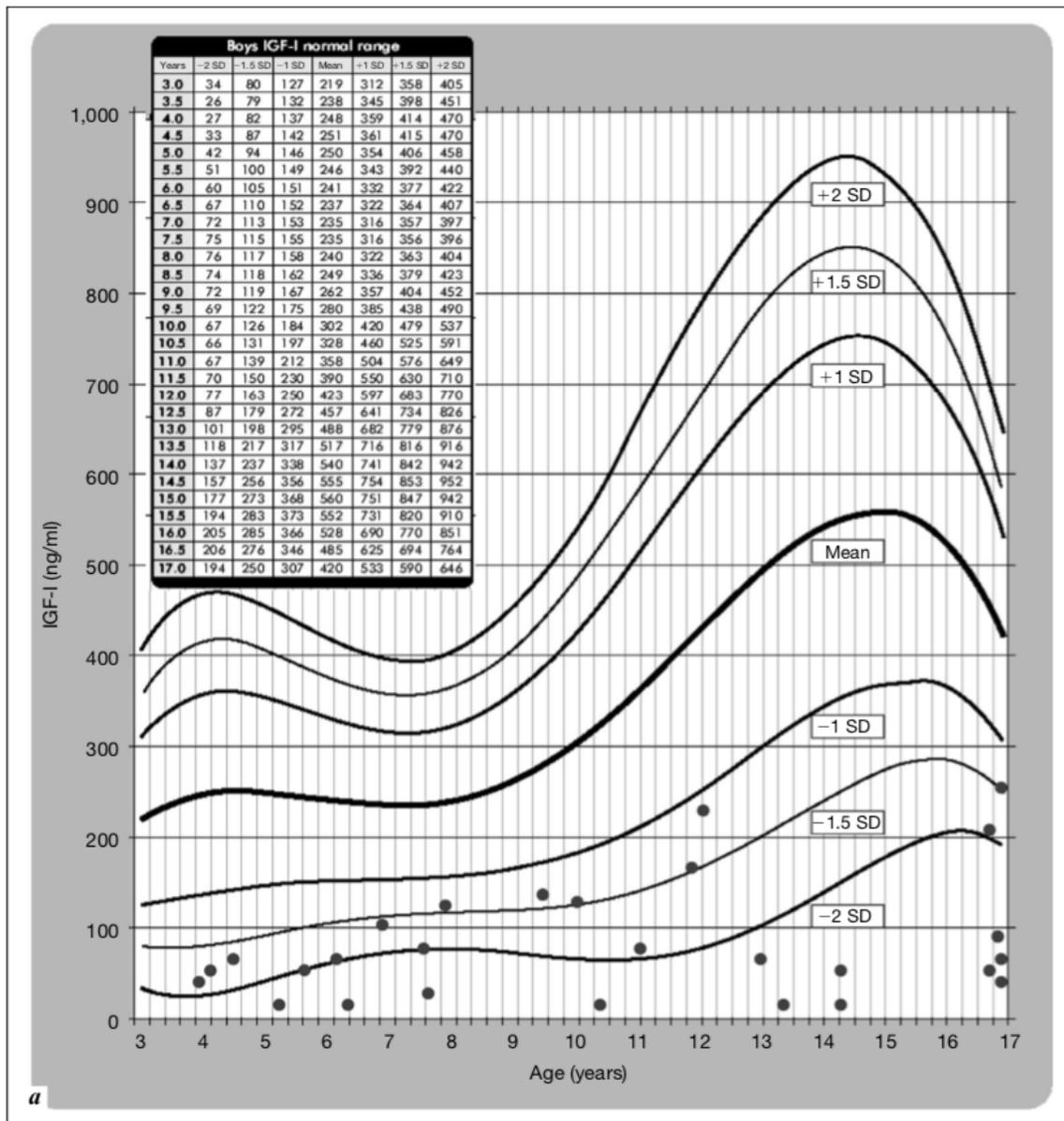
### Anexo 1. Concentraciones de IGF1 clasificadas en desviaciones estándar

#### IGF1 Mujeres



Tomado de Cianfarani S, Liguori, A, Germani D. : IGF-I and IGF Binding Proteins. Vol 9, IGF-I and IGFBP-3 Assessment in the Management of Childhood Onset Growth Hormone Deficiency. Londres.:Karger; 2005;:66-75.

## IGF1 Hombres



Tomado de Cianfarani S, Liguori, A, Germani D. : IGF-I and IGF Binding Proteins. Vol 9, IGF-I and IGFBP-3 Assessment in the Management of Childhood Onset Growth Hormone Deficiency. Londres.:Karger; 2005;:66-75.

## Anexo 2. Frecuencia cardiaca por edad

FRECUENCIA CARDIACA		
Grupo	Edad	Latidos por minuto
RN	Nacimiento – 6 semanas	120-140
Infante	7 semanas - 1 año	100-130
Lactante mayor	1 – 2 años	100-120
Pre-escolar	2 – 6 años	80-120
Escolar	6 – 13 años	80-100
Adolescente	13 – 16 años	70-80
Adulto	16 años y más	60-80

Tomado de: Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. P 60.

## Anexo 3. Tanner Púbico Femenino

**Cuadro 31. Estadios de Tanner Púbico Femenino**

Estadio	Características	Edad de Aparición
I	Prepuberal, sin pelo recio, pigmentado; el vello del pubis no está más desarrollado que el de la pared abdominal	
II	Pelo mínimamente recio, pigmentado principalmente sobre los labios	9-13.4 años
III	Pelo recio, considerablemente más oscuro, rizado, extendido por el monte de Venus	9.6-14.1 años
IV	Pelo con calidad de adulto, sin extenderse hasta el cruce del muslo medial con el periné	10.4-14.8 años
V	Similar al del adulto en calidad y tipo, con distribución en patrón horizontal	13.2-15.5 años

Tomado y modificado de Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. P 60.

## Anexo 4. Tanner Púbico Masculino

**Cuadro 32. Estadios de Tanner Púbico Masculino**

Estadio	Características	Edad de Aparición
I	Prepuberal, sin pelo recio, pigmentado; el vello del pubis no está más desarrollado que el de la pared abdominal	
II	Pelo mínimamente recio, pigmentado en la base del pene	9.9-14 años
III	Pelo recio, considerablemente más oscuro, rizado, extendido por el pubis	11.2-15 años
IV	Pelo con calidad de adulto, sin extenderse hasta el cruce del muslo medial con el periné	12-15.8 años
V	Similar al del adulto en calidad y tipo, con distribución en patrón horizontal	14.1-16.2 años
VI	Se extiende hasta la línea alba (“escudo del varón”)	

Tomado y modificado de Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. P 60.

## Anexo 5. Tanner Mamario

**Cuadro 33. Estadios de Tanner Mamario**

Estadio	Características	Edad de Aparición
I	Preadolescente, elevación del pezón solamente	
II	Botón mamaria; esbozo de las mamas palpables, aumento de la aréola	8.9-12.9 años
III	Elevación del contorno del pecho, aumento de la aréola y de la mama	9.9-13.9 años
IV	La aréola y la papila forman un montículo secundario en la mama	10.5-15.3 años
V	Etapa de madurez; proyección únicamente del pezón como resultado de la retracción de la areola para formar el contorno general de la mama	13.5-17 años

Tomado y modificado de Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p 60.

## Anexo 6. Tanner Gonadal

**Cuadro 34. Estadios de Tanner Gonadal**

Estadio	Características	Edad de Aparición
I	Prepuberal, testículos < 4 mL o eje mayor < 2.5 cm; escroto y pene de tamaño similar al de la niñez	
II	Testículos agrandados, 4 mL o eje mayor > 2.5 cm; el escroto crece, su piel se enrojece y cambia de textura; hay poco o ningún agrandamiento del pene	9.5-13.5 años
III	Testículos de 12 mL o eje mayor de 3.6 cm; agrandamiento del pene, al inicio principalmente en longitud	11.5-16.5 años

Tomado y modificado de Nelson W, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p 60.

## Anexo 7. Cronograma de actividades

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Diseño metodológico del estudio</b>	<i>AGOSTO 2019-ENERO 2020</i>				
<b>Revisión por COMITÉ ACADÉMICO</b>		<i>FEBRERO 2020</i>			
<b>Recolección de datos</b>			<i>MARZO - ABRIL 2020</i>		
<b>Análisis de resultados</b>				<i>MAYO 2020</i>	
<b>Publicación de resultados</b>					<i>JUNIO 2020</i>