



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TIEMPO NECESARIO EN LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN DE  
HORMONA DE CRECIMIENTO CON INSULINA  
PARA GENERAR INCREMENTO SIGNIFICATIVO.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**BRIAN FRANCISCO VÁSQUEZ PINEDA**

TUTOR TEÓRICO

DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES  
MIEMBRO DEL COMITÉ TUTOR



CD. MÉXICO 2024



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.

**“TIEMPO NECESARIO EN LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN DE HORMONA  
DE CRECIMIENTO CON INSULINA PARA GENERAR INCREMENTO  
SIGNIFICATIVO.”**



---

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR. RAÚL CALZADA LEÓN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



---

**TUTOR DE TESIS  
DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES**

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero, a Dios, por haberme guiado hasta aquí, por darme la inteligencia, sabiduría y perseverancia necesaria para poder culminar esta tesis.

A mis adorados padres por su inmenso apoyo y comprensión, por hacerme ver que puedo hacer lo que me proponga, este logro está dedicado a ustedes.

A mis hermanitos que, a pesar de la lejanía, siempre están presentes, con su apoyo, cariño y enseñanzas con el ejemplo.

A Keily, mi pareja de vida, que aun en la distancia fue un acompañamiento incondicional, por apoyarme con su amor, paciencia y respeto.

A mis amigos de la especialidad, que estuvieron presentes en los momentos difíciles, pero también en los más bonitos, que en dos años se han convertido en mis hermanos de esta pequeña familia mexicana.

A la Dra. Ruiz por transmitirme los conocimientos necesarios en la especialidad, por su dedicación y paciencia.

Al Dr. Calzada por permitirme ser su alumno y por sus enseñanzas.

A mis maestras por brindarme su conocimiento.

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen Estructurado.....	1
Título .....	4
Autores.....	4
Coautores.....	4
Asesor Metodológico .....	4
Marco Teórico .....	5
Fisiología de la Hormona de Crecimiento .....	5
Definición de Deficiencia de Hormona de Crecimiento .....	8
Etiología.....	9
Diagnostico.....	11
Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento .....	11
Prueba de Estimulación de Hormona De Crecimiento con Insulina. ....	12
Tratamiento.....	16
Planteamiento del Problema .....	18
Pregunta de Investigación.....	19
Justificación .....	19
Objetivos .....	20
Objetivo General .....	20
Objetivos Específicos.....	20
Hipótesis.....	21
Material y métodos.....	22
Diseño del Estudio.....	22
Tipo del Estudio.....	22
Universo del Estudio .....	22
Población Objetivo .....	22
Población Elegible .....	22
Criterios de Selección.....	22
Criterios de Inclusión.....	22
Criterios de Exclusión .....	22
Descripción del Estudio .....	23
Equipo y Método de Medición.....	23

VARIABLES DEL ESTUDIO .....	24
Definición Operacional.....	24
Plan de análisis estadístico.....	27
Tamaño de la muestra y muestreo .....	27
Consideraciones éticas.....	28
RESULTADOS .....	29
Estadística Descriptiva.....	29
Tabla 1. Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento con Insulina. Resultados Globales.....	29
Tabla 2. Resultados Globales. Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC. ....	31
Tabla 3. Pacientes con Pico Máximo de GH MENOR a 7 ng/ml (N=113). Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC.....	33
Tabla 4. Pacientes con Pico Máximo de GH MAYOR a 7 ng/ml (N = 41). Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC.....	35
Tabla 5. Pacientes con Pico Máximo de GH MAYOR a 7 ng/ml (N = 41), durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. ....	37
Gráfica 1. GH > 7 ng/dl a los 15 minutos.....	37
Gráfica 2. GH > 7 ng/dl a los 30 minutos.....	37
Gráfica 3. GH > 7 ng/dl a los 60 minutos.....	38
Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad de GH en cada tiempo, durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. ....	39
Tabla 6. Sensibilidad y Especificidad de GH en cada tiempo, durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. ....	40
Gráfica 4. GH al minuto 15. Mediana ± desviación estándar.....	41
Gráfica 5. GH al minuto 30. Mediana ± desviación estándar.....	41
Gráfica 5. GH al minuto 60. Mediana ± desviación estándar.....	42
Gráfica 6. IMC en pacientes a quienes se les realiza prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Mediana ± desviación estándar. ....	42
Gráfica 7. Curva COR para evaluar sensibilidad y especificidad con los valores de GH en pacientes con GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos. (ver Anexo 1) .....	43
Gráfica 8. Curva COR para evaluar sensibilidad y especificidad con los valores de GH en pacientes con GH mayor a 7 ng/dl a los 30 minutos. (ver Anexo 2) .....	43
DISCUSIÓN .....	44

Conclusiones .....	49
Referencias.....	50
Cronograma de Actividades. ....	54
Anexos.....	55
Anexo 1. Tabla para determinación de curva COR de Prueba de estimulación de hormona de crecimiento al minuto 15. (ver Gráfica 7) .....	55
Anexo 2. Tabla para determinación de curva COR de Prueba de estimulación de hormona de crecimiento al minuto 30. (ver Gráfica 8) .....	59

## Resumen Estructurado

<b>Resumen Protocolo para Comité de Enseñanza</b>	
<b>Título de Tesis</b>	Tiempo necesario en la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina para generar incremento significativo.
<b>Autor y Tutor</b>	Dr. Brian Francisco Vásquez Pineda, Dra. María de la Luz Ruiz Reyes, Dr. Oscar Alberto Pérez González.
<b>Introducción</b>	<p>La deficiencia de hormona de crecimiento (GH), es una condición que afecta el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos, tiene una incidencia aproximada de 1:4000 – 10000 niños, constituye una de las principales causas de talla baja patológica. La evaluación de la secreción de GH en estos pacientes es esencial para el diagnóstico y manejo de deficiencia de GH. Existen diversas herramientas diagnósticas, entre las que se encuentra la prueba de estimulación de hormona de crecimiento; inducida mediante administración de insulina, arginina, clonidina, glucagón, etc. Esta prueba se indica en pacientes con patrón de crecimiento atenuado y sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento, exceptuando patologías en los que ya se ha evidenciado el tratamiento efectivo con hormona de crecimiento recombinante humana (GHhr) por ejemplo en pacientes con síndrome Turner, Prader-Willi y Noonan.</p> <p>La hipoglucemia inducida por insulina es un potente estimulante para la secreción de hormona de crecimiento, por lo que es una de las pruebas más específicas para deficiencia de hormona de crecimiento. La aplicación de esta prueba debe de ser juiciosa en función de los posibles riesgos asociados a la hipoglucemia, por tanto, su uso debe de limitarse a centros de tercer nivel.</p> <p>Estas pruebas no son inocuas ya que se busca estrés o inhibición de somatostatina, presentando efectos adversos.</p>
<b>Justificación</b>	<p>Actualmente la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina es el estándar de oro para el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento.</p> <p>La prueba es costosa y además presenta riesgos para el paciente por la necesidad de inducir hipoglucemia y por lo tanto que el individuo presente síntomas</p>

	<p>neuroglucopénicos, por lo que es importante determinar si a menor tiempo y menor toma de muestras séricas se puede dilucidar la respuesta de hormona de crecimiento necesaria para alcanzar en punto de corte. Con ello se podría disminuir los costos en insumos y reactivos de laboratorio, optimizando el tiempo del personal médico y de laboratorio, provocando mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes.</p>
<p><b>Planteamiento del problema</b></p>	<p>La incidencia de talla baja en el mundo es de aproximadamente 1:4000, y en pacientes con un patrón atenuado de crecimiento (edad osea retrasada y baja velocidad de crecimiento, se sospecha déficit de la hormona de crecimiento, por lo que es importante realizar un diagnóstico adecuado y temprano para mejorar el pronóstico de talla de los pacientes con déficit de hormona de crecimiento.</p> <p>El estándar de oro para diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento es la prueba de estimulación con insulina, según la literatura se refiere con una especificidad de 78% y una precisión de 93.6%, y en otras asociado a valor de IGF-1 una sensibilidad de 93.9%, especificidad 81.8%% y una precisión de 90.1%.</p> <p>Se tienen varios protocolos para la realización de prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina, en su mayoría se refiere una duración de 120 minutos con múltiples tomas de muestra de hormona de crecimiento y de glucosa central.</p> <p>En el Instituto se realiza para hacer el diagnostico de déficit de hormona de crecimiento, la prueba de estimulación de GH con insulina esto para producir hipoglucemia con la finalidad que durante el momento de estrés la adenohipófisis secrete hormona de crecimiento, sin embargo, el momento de respuesta máxima de secreción de GH posterior al evento de hipoglucemia aún no está claramente establecido, tampoco la duración de la prueba, ni el valor de glucemia necesario, o factores antropométricos asociados que puedan cambiar los resultados de la prueba.</p>
<p><b>Objetivo general y específicos</b></p>	<p>Objetivo General.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar el tiempo necesario de la Prueba de estimulación de GH con insulina en pacientes pediátricos con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.</li> </ul> <p>Objetivos Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar la sensibilidad y especificidad de la prueba de estimulación con insulina a partir del punto de corte de hipoglucemia alcanzado.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparar la utilidad diagnóstica de la duración de la prueba y el punto de corte de hipoglucemia.</li> <li>- Identificar la influencia del índice de masa corporal en el incremento de niveles de hormona de crecimiento en la prueba de estimulación con insulina.</li> </ul>
<b>Tipo de estudio</b>	Cohorte transversal retrospectivo.
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Pacientes de 0 a 18 años con patrón atenuado de crecimiento, y sospecha de déficit de hormona de crecimiento. Que hayan sido sometidos a prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina de 01 de enero 2012 y el 30 de junio de 2023.</p>
<b>Análisis estadístico</b>	<p>Se incluirá en el estudio pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento del Instituto Nacional de Pediatría, a quienes se les realizó prueba de estimulación de GH con insulina, en el período comprendido entre enero del 2012 y junio del 2023. Se recabarán datos auxológicos, talla, IMC, velocidad de crecimiento, comorbilidades, así como los resultados de las pruebas de hormona de crecimiento, que incluyen glucosa sérica, glucosa capilar y niveles de hormona de crecimiento. Se analizará estadísticamente si al presentar hipoglucemia posterior a la administración de insulina se puede suspender la prueba o si esta se debe de prolongar por más tiempo para obtener una respuesta significativa de GH.</p> <p>Se integrará información en una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para análisis en el presente estudio. Posteriormente, dicha información se exportará al Software estadístico SPSS versión 25, en el cual se llevará a cabo un análisis descriptivo de los datos recopilados. Se utilizará para el análisis prueba de normalidad de Kolmogorv Smirnov, prueba de U de Mann Whitney, T de Student y curva COR. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis serán presentados por medio de gráficos y tablas.</p>
<b>Palabras Clave</b>	Déficit de hormona de crecimiento, prueba de estimulación de hormona de crecimiento, hormona de crecimiento.

## **Título**

Tiempo necesario en la Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento con Insulina para generar incremento significativo en pacientes con sospecha de deficiencia de Hormona de Crecimiento.

## **Autores**

Dr. Brian Francisco Vásquez Pineda.

Residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica.

Dra. María de la Luz Ruiz Reyes.

Medico Adscrito de Endocrinología Pediátrica.

## **Coautores**

María Eugenia Costantini Millán.

Jefa de laboratorio clínico de Bioquímica y Endocrinología.

## **Asesor Metodológico**

Dr. Oscar Alberto Pérez González. Servicio de Oncología Experimental.

## **Marco Teórico**

El diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) se inicia en niños con baja estatura se basa en las características clínicas,<sup>(1)</sup> por lo que se debe de sospechar en pacientes que cumpla criterios de un patrón atenuado de hormona de crecimiento que se caracteriza por baja estatura asociado a edad osea retrasada y velocidad de crecimiento baja.<sup>(2)</sup> Este grupo son portadores de enfermedad y debe de estudiarse para poder identificarla, después de descartar otras patológicas y si existe la sospecha de GHD debe de realizarse pruebas para determinar deficiencia.<sup>(3)</sup>

La decisión de realizar la prueba de estimulación de GH se alcanza solo después de una evaluación cuidadosa y cuando el resultado sea significativo para confirmar el diagnostico.<sup>(4)</sup> Se considera a la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina el estándar de oro de referencia.<sup>(5)</sup>

### **Fisiología de la Hormona de Crecimiento**

La fisiología de hormona de crecimiento comprende un mecanismo complejo en el cual participa el eje hipotálamo hipofisario de hormona de crecimiento y sus acciones que se ven observadas en la mayoría de las células del organismo.

Las células somatotropas de la hipófisis son las encargadas de producir hormona de crecimiento, también llamada hormona somatotropina. Su producción comienza temprano desde la vida fetal, aunque en esta etapa no regula el crecimiento y continua durante toda la vida, aumentando progresivamente durante la infancia hasta alcanzar sus valores más altos durante el brote de crecimiento asociado a la pubertad, para luego disminuir durante la vida adulta en forma progresiva, hasta prácticamente dejar de ser secretada a partir de la senectud.<sup>(5)</sup>

La información genética de la hormona de crecimiento se encuentra en una familia de genes comprendida por cinco tipos distintos, todos ubicados en el cromosoma 17q22-24, conocido por locus del gen de GH.<sup>(6)</sup> El gen hipofisario de GH (GH-N) codifica dos productos de ARNm, que da lugar a la molécula de 22kDa circulante y otra menos abundante

(10% de GH circulante) de 20kDa, que carece de los aminoácidos 32 a 46. Una variante de hormona de crecimiento (GHh-V) es secretada por las células del sincitiotrofoblasto placentario. Además de otros tres genes para la somatotropina coriónica humana (hCS). Durante la gestación, la secreción hipofisaria de hormona de crecimiento materna disminuye y es reemplazada por GH derivada de la placenta en aumento. <sup>(7)</sup> Esta difiere de la GH hipofisaria de 13 de 191 aminoácidos y se ha demostrado que promueve el crecimiento de la placenta y media la resistencia a la insulina en el cuerpo de la madre para asegurar un aporte continuo del producto. <sup>(6)</sup>

La GH, a diferencia del resto de hormonas secretadas en la hipófisis, no actúa a través de alguna glándula efectora, sino que ejerce un efecto directo sobre todos o casi todos los tejidos del organismo. <sup>(5)</sup>

La hormona de crecimiento estimula el crecimiento lineal en los niños, al actuar directa e indirectamente a través del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF.1) en las placas epifisarias de los huesos largos. La GH también tiene acciones metabólicas que continúan en la edad adulta, incluyen:

- Favorece el depósito de proteínas en los tejidos. A través de:
  - Facilita el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares. La GH intensifica el transporte de la mayoría de los aminoácidos a través de la membrana celular hacia el interior de la célula, para tener suficiente sustrato para la síntesis proteica.
  - Aumento de la transcripción nuclear del ADN para formar ARN. Esto se logra en períodos prolongados (24-48h), la GH también estimula la transcripción de ADN en el núcleo, haciendo que a la vez aumente la cantidad de ARN formado, intensificando la síntesis de proteínas y el crecimiento.
  - Descenso del catabolismo de las proteínas y los aminoácidos. Esto se explica porque la GH moviliza grandes cantidades de ácidos grasos libres del tejido adiposo, que se emplean para abastecer de energía a las células del cuerpo, actuando de esta forma como un potente ahorrador de proteínas. <sup>(6)</sup>

- Resumen: la GH mejora casi todos los aspectos de la captación de aminoácidos y de la síntesis proteica por las células y al mismo tiempo reduce la degradación de las proteínas. <sup>(7)</sup>
- Favorece la utilización de grasa como fuente de energía.
  - Induce la liberación de los ácidos grasos del tejido adiposo. También intensifica la conversión de ácidos grasos en acetil coenzima A (acetil CoA) y su utilización subsiguiente como fuente de energía en todos los tejidos del organismo. La GH tarda varias horas en movilizar las grasas, mientras que la intensificación de la síntesis de proteínas requiere solo unos minutos. <sup>(7)</sup>
  - Efecto cetogénico cuando existe un exceso de hormona de crecimiento. En una cantidad excesiva de GH, la movilización de las grasas del tejido adiposo resulta tan elevada, que el hígado forma grandes cantidades de ácido acetoacético y lo libera hacia la circulación causando cetosis. Esta movilización excesiva de grasa del tejido adiposo provoca con frecuencia esteatosis hepática. <sup>(8)</sup>
- Reduce la utilización de hidratos de carbono. Efectos diabetogénicos. <sup>(7)</sup>
  - Reduce la captación de glucosa en el musculo esquelético y el tejido adiposo
  - Aumenta la producción hepática de glucosa
  - Incrementa la secreción de insulina.
  - Los cambios previos en el metabolismo de hidratos de carbono favorecen a la resistencia a la insulina inducida por la hormona de crecimiento, conllevando a un incremento de la glucemia y un incremento compensador de la secreción de insulina. Por esta razón la GH tiene efectos diabetogénicos y su secreción excesiva puede provocar alteraciones metabólicas muy similares a las observadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. <sup>(9)</sup>
  - Aunque se ignora el mecanismo exacto por el que la GH produce resistencia a la insulina y reduce la utilización de glucosa por las células, se conoce que el incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos inducido por la hormona de crecimiento contribuye probablemente al deterioro de la acción de la insulina sobre la utilización de la glucosa en el musculo esquelético y en el hígado. <sup>(8)</sup>

La secreción de GH es episódica y exhibe un ritmo diurno con aproximadamente dos tercios de la secreción total de GH producida por la noche en etapa IV o de movimientos oculares rápidos asociada al sueño de ondas lentas y representan hasta el 70% de la secreción diaria de GH. <sup>(10)</sup> La secreción normal de GH se caracteriza por episodios de secreción separados por valles de secreción basal mínima, durante los cuales la GH es indetectable durante más del 50% de un periodo de 24 horas. <sup>(11)</sup> La adiposidad representa un componente significativo de la disminución de la producción de GH con el aumento de la edad. <sup>(12)</sup> El ejercicio y estrés físico incrementan los niveles de GH. La privación emocional y la depresión suprime la secreción de GH. <sup>(13)</sup> Por estas razones no es factible medir GH basal, para el diagnóstico de deficiencia, ya que un valor indetectable en una muestra matutina puede ser un valor normal. Los niveles de IGF-1 bajos, apoyan el diagnóstico de GHD, el cual debe confirmarse realizando pruebas de estimulación.

### **Definición de Deficiencia de Hormona de Crecimiento**

El déficit de hormona de crecimiento se puede dividir en dos formas, congénita y adquirida. La manifestación más importante es la falta de crecimiento, siendo importante documentar la velocidad de crecimiento.

GHD congénito: los pacientes tienen una longitud al nacer levemente reducida, de -1 DE, hay una mayor prevalencia de presentación de nalgas y asfixia perinatal y la morbilidad neonatal puede incluir hipoglucemia e ictericia prolongada. La presentación clínica depende de la gravedad. El crecimiento postnatal es anormal y la falla del crecimiento puede ocurrir durante los primeros meses de vida, pero puede no ser evidente hasta los 6 a 12 meses, momento en el cual la velocidad de crecimiento se reduce significativamente, la edad ósea está retrasada, pero es similar a la de la estatura, a menos que haya hipotiroidismo concurrente. <sup>(14)</sup> Los pacientes con deficiencia clásica de GH tienen una estatura baja, aumento de la masa grasa en tronco, pero no en extremidades, frente prominente, puente nasal aplanado, hipoplasia del segmento medio de la cara, facie que se ha descrito como de querubín, voz de tono agudo y retraso de la maduración del esqueleto. Se describen formas menos graves de GHD con pocas características físicas anormales pero que siempre cursan

con estatura corta y edad ósea retrasada. Además, hay una incidencia más alta de hiperlipidemia con colesterol total y colesterol LDL altos. <sup>(15)</sup>

Los varones con GHD congénito pueden presentar micropene (pene <2 cm de longitud al nacer) en especial si la deficiencia de GH se acompaña de déficit de gonadotropinas. Se puede presentar hipoglucemia sintomática y crisis convulsiva, si también hay déficit de ACTH. La inteligencia de los pacientes con GHD es normal a menos que la hipoglucemia repetida o grave haya comprometido el desarrollo cerebral. Cuando la hormona de crecimiento se asocia a déficit de TRH o TSH puede haber signos adicionales de hipotiroidismo.

La deficiencia de hormona de crecimiento adquirida se presenta con una falla grave del crecimiento, con edad ósea retrasada y aumento de la relación peso: estatura, las causas incluyen tumores intracraneales que afectan la región hipotálamo hipófisis (ej. craneofaringioma, gliomas, germinomas, etc.), enfermedades infiltrativas (ej. histiocitosis de células de Langerhans), traumatismos y cirugías intracraneales. <sup>(15)</sup>

La radiación craneal puede producir GHD de 12 a 18 meses después del tratamiento, a partir de una dosis de radiación >18Gy. A una dosis más alta tiene posibilidad de causar otros déficits hormonales FSH, LH, TSH y ACTH en dosis mayores de >30Gy y se puede producir hiperprolactinemia con dosis >50Gy. <sup>(16)</sup>

## **Etiología**

Los pacientes con talla baja deben de ser evaluados con exactas mediciones seriadas de talla y comparados con los estándares de referencia. Las herramientas para el diagnóstico de GHD incluyen auxología, evaluación de la edad ósea, medición del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y proteína transportadora asociada a la regulación del crecimiento (IGFBP-3). La sospecha diagnóstica se puede confirmar con la prueba de estimulación de hormona de crecimiento y en caso positivo, se requiere buscar la probable etiología mediante resonancia magnética cerebral y en ciertos casos pruebas genéticas. <sup>(17)</sup>

Aproximadamente 3 al 30% de los niños con déficit de hormona de crecimiento tienen un padre, hermano o hijo afectado. Se han descrito varias causas genéticas. Entre las que se incluyen: Mutaciones en genes de transcripción:

- Mutación del gen POU1F1 (antes conocido como Pit1)
- Mutaciones en el gen PROP1
- Otros genes de transcripción: LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, TBX19, SOX2, SOX3 y GLI2
- Defectos en el gen del receptor de GHRH
- Deleciones y mutaciones de gen GH
- Síndrome de GH bioinactiva (síndrome de Kowarski). (niveles de GH normales o ligeramente elevados con IGF1 bajo) <sup>(18)</sup>

#### Síndromes con Insensibilidad a la GH

- Mutación del receptor de GH (síndrome de Laron)
- Transducción anormal de la señal del receptor de la hormona de crecimiento. Es causado por una mutación del gen que codifica el transductor de señal y transcripción activador 5B (STAT5B), que es esencial para la señalización normal del receptor de GH.
- Defectos en la síntesis de IGF-1
- Transporte defectuoso de IGF-1. Mediado por la deficiencia de la subunidad ácido lábil de la proteína fijadora del factor de la hormona de crecimiento similar a la insulina. Proteína importante para la estabilización del complejo IGF-1-IGFBP-3.
- Eliminación defectuosa de IGF-1. El gen de la proteína plasmática A2 asociada al embarazo humano (PAPPA2) codifica una metaloproteinasa que escinde IGF-1 de IGFBP-3, produciendo IGF-1 libre e IGFBP-3 libre, capaces entonces de unirse a sus receptores específicos de membrana.
- Resistencia a IGF-1. Mutación en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). <sup>(19)</sup>

## **Diagnostico**

Cuando el diagnóstico que se considera es deficiencia de hormona de crecimiento se requiere la confirmación mediante dos estudios bioquímicos (habitualmente IGF-1 y una prueba de estimulación). Y solamente un estudio bioquímico en niños con los siguientes criterios: patología del sistema nervioso central que afecta el hipotálamo y la hipófisis, historia de radiación craneal, identificación de variación genética asociada con déficit de GH, IGF1 bajas y deficiencia hormonal múltiple. <sup>(20), (21)</sup>

El estándar de referencia para diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento es la prueba de estimulación con insulina, según la literatura se refiere con una especificidad de 78% y una precisión de 93.6%.<sup>(1)</sup> y cuando es asociado a un valor bajo de IGF-1 una sensibilidad de 93.9%, especificidad 81.8%% y una precisión de 90.1%. <sup>(22)</sup>

## **Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento**

Varias pruebas de estimulación de hormona de crecimiento han sido desarrolladas y estas se pueden dividir en pruebas de cribado o pruebas definitivas. Las pruebas de cribado incluyen ejercicio, ayuno, levodopa y clonidina y se caracterizan por su baja toxicidad, fácil administración, pero baja especificidad. Las pruebas definitivas incluyen las pruebas de estimulación a la insulina, glucagón y arginina. <sup>(5)</sup>

## **Prueba de Estimulación con Glucagón.**

La prueba de Glucagón es una de las varias pruebas de provocación de GH alternativas más seguras. La administración intramuscular de glucagón provoca un aumento de la GH debido a un aumento de los niveles de insulina que compensa el aumento de la glucosa sérica. El pico mayor de GH ocurre 2 a 3 horas después de la administración de glucagón. Aunque es menos común que con la prueba de tolerancia a la insulina, la hipoglucemia puede ocurrir cuando hay una respuesta excesiva de la insulina, por lo tanto, debe haber un control de glucosa en sangre durante toda la prueba y una comida que se debe de consumir al final de la prueba. <sup>(23)</sup>

### **Prueba de Estimulación con Arginina.**

La administración de arginina estimula la liberación de GH al inhibir la liberación de somatostatina. Después de un ayuno nocturno, se administra arginina vía intravenosa a 0.5g/kg (dosis máxima de 30g) durante 30 minutos. A diferencia del glucagón o la insulina, la arginina no causa directamente hipoglucemia y, por lo tanto, la prueba puede ser más segura, particularmente para aquellos pacientes con predisposición a la hipoglucemia como por ejemplo pacientes con diabetes, antecedentes de convulsiones o niños con trastornos de la captación de glucosa cerebral (deficiencia de GLUT2) donde el paciente debe de estar continuamente cetósico. La arginina se puede combinar con L-dopa o hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH). Para las pruebas combinadas, particularmente la prueba de arginina – GHRH, es importante tener un valor de corte específico para diagnóstico de GHD, definido en 19 – 120pg/l. La GHRH puede ser usada sola como agente provocador, pero se ve muy afectada por las variaciones en el tono de la somatostatina, lo que lleva a una respuesta muy variable. Además, pueden ocurrir falsos negativos en niños con daño hipotalámico. <sup>(24), (25)</sup>

### **Prueba de estimulación con Agentes Orales**

Los agentes orales utilizados para las pruebas de estimulación de hormona de crecimiento incluyen clonidina y L-Dopa, ambas actúan aumentando el tono adrenérgico para aumentar la GHRH y disminuir los niveles de somatostatina. Un ayuno de 6 horas es requerido antes de la prueba. La clonidina es una droga usada para disminuir la presión arterial, por lo que la hipotensión es un efecto secundario potencial, la somnolencia también es frecuente durante la prueba.

### **Prueba de Estimulación de Hormona De Crecimiento con Insulina.**

Actualmente se considera la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina como el estándar de referencia y las demás pruebas de estimulación son alternativas

razonables. La secreción de cortisol también se aumenta en respuesta a hipoglucemia por lo que esta prueba también se puede evaluar eje hipotálamo hipófisis adrenal.

En esta prueba se administra una dosis intravenosa de insulina para inducir hipoglucemia y se espera un aumento posterior en los niveles de GH como parte de la respuesta contrarreguladora de la hipoglucemia. <sup>(26)</sup>

Se debe tener hidrocortisona IV siempre durante la prueba de estímulo con Insulina, para administrar inmediatamente en caso de emergencia, cuando la hipoglucemia sea severa o prolongada y no se resuelva con la ingesta de carbohidratos ni de bolos de glucosa IV. <sup>(27)</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría el procedimiento para la realización de la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina se ha utilizado en las últimas 4 décadas, con una duración de 120 minutos, determinando glucosa capilar, glucosa sérica y hormona de crecimiento a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Las determinaciones de GH son procesadas juntas, al final de la prueba y los resultados se analizan posteriormente. Por esta razón, no es posible conocer valores de GH durante la prueba

#### Precauciones de la Prueba:

Esta prueba debe ser realizada por endocrinólogos pediatras en un centro hospitalario.

Se debe de asegurar la toma del tratamiento en pacientes con antecedente de epilepsia, insuficiencia adrenal y arritmias cardiacas. Usar con precaución en niños pequeños porque puede ser difícil detectar síntomas de hipoglucemia. No realizar en pacientes con panhipopituitarismo severo, hipoadrenalismo. sospecha de 2 deficiencias hormonales, hasta que ya tengan tratamiento glucocorticoide establecido. No realizar en paciente con enfermedad en almacenamiento de glucógeno.

#### Procedimiento:

Previo a dar inicio al procedimiento, tener firmado consentimiento informado de padre o tutor responsable con previa información del fin de la prueba, así como de los posibles efectos adversos.

1. Tener un acceso venoso y tomar muestra sérica basal (tiempo -15) de glucosa capilar, glucosa sérica y hormona de crecimiento (en caso de sospecha de déficit de ACTH, tomar cortisol). Dejar al paciente en reposo.
2. Confirmar la permeabilidad de la vía intravenosa y administrar insulina rápida vía intravenosa 0.1UI/kg.
  - a. Sí glucosa menor a 60mg/dl: no administrar insulina y detener procedimiento. Si glucosa <70mg/dl administrar la mitad de la dosis. (0.05UI/Kg) En pacientes con alta sensibilidad a insulina reducir dosis a 0.05UI/Kg (Sospecha de hipopituitarismo, malnutrición severa o glucosa basal entre 60 a 70 mg/dl).
3. Existen varios protocolos, en esta institución se realiza de la siguiente manera. Tomar muestra de glucosa sérica y hormona de crecimiento en todos los tiempos (-15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120min).
4. Monitorizar glucosa cada 15 min hasta que se haya establecido hipoglucemia (<47mg/dl o reducción >50% de la basal) o el niño presente signos de hipoglucemia (diaforesis, palidez, mareo)
5. Al presentar hipoglucemias sostenidas o sintomática o en caso de presentar tendencia de descenso rápido de glucemia capilar tomar cada 5 minutos.
6. En caso de presentar hipoglucemia, tomar muestras y administrar alimentos o bebida con carbohidratos. Si existen síntomas severos (Ej. Alteración del estado de alerta, convulsiones) administrar inmediatamente solución glucosada 10% a 2ml/kg vía intravenosa.
7. Tomar glucometría capilar cada 15 minutos hasta tener glucosa mayor a 70 mg/dl.
8. Tomar muestras subsecuentes. GH, glucosa sérica y capilar en los tiempos establecidos.
9. Se debe corroborar en nivel de glucosa y el estado de alerta en cada toma de muestra.
10. Los niños deben comer y mantenerse en vigilancia por lo menos durante una hora posterior a finalizar la prueba y antes de que se retire el acceso venoso.

#### Muestras:

Hormona de crecimiento: Tubo rojo a temperatura ambiente.

Glucosa capilar: una gota de muestra en el monitor de glucosa, con resultado inmediato.

Glucosa sérica: Tubo rojo a temperatura ambiente.

Cortisol: Tubo rojo a temperatura ambiente.

#### Efectos Adversos:

Hipoglucemia severa: diaforesis, taquicardia, alteración o pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas.

#### Manejo de Hipoglucemia:

Hipoglucemia sintomática: Administrar solución glucosada 10% a 3 ml/kg.

Hipoglucemia asintomática: Si es posible la alimentación, dar de comer; en caso contrario: Solución glucosada 10% + solución salina.

Tomar glucometría capilar cada 15 minutos hasta tener glucosa mayor a 70 mg/dl.

#### Interpretación de la prueba:

La falta de elevación del nivel sérico de GH al nivel umbral en respuesta a la provocación sugiere el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, tradicionalmente se ha utilizado un pico de hormona de crecimiento por debajo de 10ng/ml para apoyar el diagnóstico de GHD, sin embargo debido al advenimiento de anticuerpos monoclonales más sensibles basado en la referencia de GHhr estándar, algunas unidades usan un corte más estricto para el diagnóstico, en este caso de 7ng/ml. <sup>(28)</sup>

Aunque las pruebas de estimulación farmacológica de GH tienen dificultades conocidas, como poca reproducibilidad, límites de corte arbitrarios, ensayos de GH variables, siguen siendo las herramientas más fácilmente disponibles y aceptadas para

evaluar la capacidad secretora de GH de la hipófisis. Los resultados de la prueba de estimulación con GH deben interpretarse cuidadosamente junto con el estado puberal y el peso corporal. En niños obesos, se altera la regulación normal del eje GH/IGF1 y disminuye la secreción de GH. Los niveles de IGF1 son muy sensibles al estado nutricional, mientras que los de IGFBP3 lo son menos. Además, el rango normativo para los valores de IGF1 e IGFBP3 es extremadamente amplio, a menudo con poca discriminación entre normal y patológico. <sup>(29)</sup> La edad/etapa puberal y los valores de umbral específicos de género deben utilizarse tanto para IGF-1 como para IGFBP-3. <sup>(30)</sup>

## **Tratamiento**

Actualmente existen varias indicaciones para el tratamiento con rhGH. Existe indicaciones absolutas, entre las que se incluyen: 1. talla baja idiopática (desde 2003 en USA., no aprobada en la comunidad europea), 2. deficiencia genética o adquirida de GH en niños y deficiencia del gen SHOX; 3. enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, síndrome de desgaste metabólico por SIDA y síndrome de intestino corto; cuatro síndromes genéticos, síndrome de Turner, 4. Síndromes genéticos, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver Russel (incluye retraso del crecimiento intrauterino) y síndrome de Noonan. <sup>(31)</sup>

En los pacientes con déficit de GH deben de ser tratados con rhGH después de confirmar el diagnóstico, con el objetivo de normalizar la velocidad de crecimiento y acercar la talla final a la talla blanco familiar. El tratamiento con rhGH se administra vía subcutánea una vez al día por la noche. La dosis inicial se inicia en el rango de 0.025-0.035mg/kg/día, con una dosis máxima de 0.050mg/kg/día. En pacientes con déficit de hormona de crecimiento más grave (evidencia de nivel máximo de GH más bajo, presentación más grave y anormalidad en la RNM) la respuesta de hormona de crecimiento es mejor y la talla se puede normalizar con dosis más bajas de rhGH, aproximadamente de 0.017-0.035mg/kg/día. <sup>(32)</sup>

Los pacientes con tratamiento con rhGH deben de ser vigilados cada 3 a 6 meses y la dosis debe de ajustarse según la velocidad de crecimiento y la ganancia de talla, además se

recomienda vigilar las concentraciones de IGF-1 para evitar períodos prolongados de niveles supra fisiológicos de IGF-1, los cuales se deben de medir por lo menos una vez al año o con mayor frecuencia cuando hay aumento de dosis en el tratamiento. Se recomienda disminuir la dosis de rhGH si dos valores consecutivos de IGF-1 está por encima de +2DE y como guía para el ajuste de la dosis se refiere que una alteración del 20% de la dosis lleva, en promedio, a un cambio de 1DE en s la concentración de IGF-1. El tratamiento se debe de continuar hasta que el niño es postpuberal y el crecimiento haya cesado por completo o es menor de 2cm por año. <sup>(33)</sup>

Puede haber una respuesta deficiente al tratamiento con hormona de crecimiento, pero actualmente no existe una definición aceptada, se sugiere incluir para la definición cambios de altura menores de 0.3 o 0.5DE durante el primer año de tratamiento, cambio de velocidad de crecimiento < 3cm/año durante el primer año de tratamiento, cambio de la velocidad de crecimiento <1DE durante el primer año de tratamiento. Dependiendo de la definición utilizada, se estima que entre el 20 y el 35% de los pacientes muestran una respuesta deficiente a la terapia con rhGH, por lo que es importante mencionar la posibilidad de una mala respuesta con la familia antes de comenzar la terapia. <sup>(34)</sup>

Existen varias formulaciones de rhGH que están aprobadas para el tratamiento de deficiencia de GH en niños.

- Formulaciones de una vez al día: La mayor parte de la información sobre el tratamiento con rhGH proviene de estas preparaciones. Estas son igualmente biopotentes y tienen la misma estructura de secuencia natural que la GH humana endógena. La mayoría están disponibles en dispositivos tipo pluma multidosis que facilitan la administración. <sup>(19)</sup>
- Formulaciones de liberación sostenida: Estas preparaciones están diseñadas para administrarse una vez por semana, <sup>(35)</sup> los pacientes tratados con estas formulaciones tienen una velocidad de crecimiento anual similar en comparación con dosis equivalente de rhGH diaria y no hay ninguna diferencia en la tolerabilidad y otros efectos secundarios a corto plazo, sin embargo, continúan en investigación. <sup>(36)</sup>

## Planteamiento del Problema

La incidencia de talla baja en el mundo es de aproximadamente 1:4000, y en pacientes con un patrón atenuado de crecimiento (edad ósea retrasada y baja velocidad de crecimiento, se sospecha déficit de la hormona de crecimiento, pudiendo ser de origen adquirido o congénito, por lo que es importante realizar un diagnóstico adecuado y temprano para mejorar el pronóstico de talla de los pacientes con déficit de hormona de crecimiento. <sup>(11)</sup>

El estándar de referencia para diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento es la prueba de estimulación con insulina, según la literatura se refiere con una especificidad de 78% y una precisión de 93.6%,<sup>(1)</sup> y en otras asociado a valor bajo de IGF-1 una sensibilidad de 93.9%, especificidad 81.8% y una precisión de 90.1%. <sup>(22)</sup>

Se tienen varios protocolos para la realización de prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina, en su mayoría se refiere una duración de 120 minutos con múltiples tomas de muestra de hormona de crecimiento y de glucosa central. <sup>(17)</sup>

En el Instituto se realiza para confirmar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, la prueba de estimulación con insulina esto para inducir hipoglucemia con la finalidad que durante el momento de estrés la adenohipófisis secrete la hormona de crecimiento, sin embargo, el momento de respuesta máxima de secreción de GH posterior al evento de hipoglucemia aún no está claramente establecido, tampoco la duración de la prueba, ni el valor de glucemia necesario, o factores antropométricos asociados que puedan cambiar los resultados de la prueba.

Con el presente estudio, se analizarán los tiempos en los cuales se obtiene una respuesta superior al punto de corte (7ng/dl) posterior a obtener hipoglucemia en la prueba de estimulación con insulina y de esta manera poder evaluar si es posible disminuir el tiempo de la realización de la prueba, la cantidad de toma de muestras séricas, disminuir los riesgos del paciente y los costos en el hospital, para la realización de la prueba en pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el tiempo necesario de la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina para generar incremento de los niveles séricos de hormona de crecimiento significativo en pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento?

## **Justificación**

Actualmente la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina es el estándar de oro para el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento. En el Instituto Nacional de Pediatría, para la prueba, el paciente debe de estar en ayuno y consiste en tener previamente un acceso venoso y posterior la medición de glucosa capilar, glucosa sérica y hormona de crecimiento en diferentes tiempos durante un total de 120 minutos.

La prueba es costosa y además presenta riesgos para el paciente por la necesidad de inducir hipoglucemia y por lo tanto que el individuo presente síntomas neuroglucopénicos, por lo que es importante determinar si a menor tiempo y menor toma de muestras séricas se puede dilucidar la respuesta de hormona de crecimiento necesaria para alcanzar el punto de corte.

Los laboratorios o instituciones en donde se realiza la prueba se pueden beneficiar en caso de establecer que, a menor toma de muestras, menor tiempo de duración de la prueba y con un mayor punto de corte para definir el valor de hipoglucemia de la prueba, se alcance sensibilidad y especificidad a la prueba de estimulación de GH con insulina. Con ello se podría disminuir los costos en insumos y reactivos de laboratorio, optimizando el tiempo del personal médico y de laboratorio, provocando mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Determinar el tiempo necesario de la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina para generar incremento significativo, en pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.

### **Objetivos Específicos**

Identificar la sensibilidad y especificidad de la prueba de estimulación con insulina a partir del punto de corte de hipoglucemia alcanzado.

Comparar el tiempo necesario de la prueba y el punto de corte de hipoglucemia, estableciendo su utilidad diagnóstica.

Identificar la relación del índice de masa corporal en el incremento de niveles de hormona de crecimiento en la prueba de estimulación con insulina.

## **Hipótesis**

Ha1: A pesar de que no hay sustento en la literatura, la experiencia del Instituto orienta a que no hay diferencia en culminar la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina al presentar hipoglucemia en comparación a la prueba de estimulación de 120 minutos.

Ha2: En la literatura de diferentes poblaciones se refieren varios puntos de cortes de hipoglucemia para tener adecuada respuesta en la prueba de estimulación de hormona de crecimiento, por lo que se considera que no hay diferencia estadística con glucemia  $<50\text{mg/dl}$  en comparación a otros puntos de corte.

Ha3: En la teoría se refiere que la hipoglucemia induce secreción de hormona de crecimiento de manera inmediata, por lo que se considera que no existe la diferencia de continuar la prueba de hormona de crecimiento posterior a la hipoglucemia  $<50\text{mg/dl}$  o con los valores establecidos de  $47\text{mg/dl}$  o  $<50\%$  del valor basal en comparación con el cese de la prueba posterior a la hipoglucemia o de 120 minutos.

Ha4: En concordancia con lo reportado en la literatura, existe una asociación negativa entre la respuesta de la hormona de crecimiento inducido por hipoglucemia y el índice de masa corporal.

## **Material y métodos**

### **Diseño del Estudio**

#### **Tipo del Estudio**

El presente estudio sigue los ejes de investigación observacional, comparativo, retrospectivo y transversal.

#### **Universo del Estudio**

#### **Población Objetivo**

Niños menores de 18 años con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.

#### **Población Elegible**

Atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de 01 enero de 2012 al 31 de mayo de 2023.

## **Criterios de Selección**

### **Criterios de Inclusión**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con patrón atenuado de crecimiento y sospecha de déficit de hormona de crecimiento, que hayan sido sometidos a prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina de 01 de enero 2012 y el 31 de mayo de 2023.

### **Criterios de Exclusión**

Pruebas de estimulación de hormona de crecimiento que no presentaron hipoglucemia.

Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina no finalizada por eventos adversos o determinadas invalidas o que no cuente con el reporte de los resultados.

## **Descripción del Estudio**

### **Equipo y Método de Medición**

Se incluirá en el estudio pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento del Instituto Nacional de Pediatría, a quienes se les realizó prueba de estimulación de GH con insulina, en el período comprendido entre enero del 2012 y junio del 2023. Se recabarán datos auxológicos, talla, IMC, velocidad de crecimiento, comorbilidades, así como los resultados de las pruebas de hormona de crecimiento, que incluyen glucosa sérica, glucosa capilar y niveles de hormona de crecimiento. Se analizará estadísticamente si al presentar hipoglucemia posterior a la administración de insulina se puede suspender la prueba o si esta se debe de prolongar por más tiempo para obtener una respuesta significativa de GH.

Se integrará información en una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para análisis en el presente estudio. Posteriormente, dicha información se exportará al Software estadístico SPSS versión 25, en el cual se llevará a cabo un análisis descriptivo de los datos recopilados. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis serán presentados por medio de gráficos y tablas.

Las concentraciones séricas de hormona de crecimiento (GH), se midieron mediante sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000. Los resultados se expresan en ng/ml, el rango de información es de 0.05 – 40ng/ml, tiene una sensibilidad de 0.01ng/ml. Tiene una reactividad cruzada para la forma de GH de 20kDa del 63%.

## Variables del estudio

### Definición Operacional

<b>Características Personales</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición.</b>
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa Continua	Intervalo	Años
Sexo	Acorde a los genitales externos del paciente	Cualitativa Discreta	Nominal	Femenino (F) Masculino (M)
Peso	Acción de la gravedad que ejerce sobre la masa	Cuantitativa Continua	Intervalo	Kilogramos (kg)
Talla	Longitud de un individuo medido desde el vértice de la cabeza hasta el talón	Cuantitativa Continua	Intervalo	Centímetros (cm)
IMC	Índice de masa corporal. Razón matemática que resulta de dividir el peso en kilogramos entre la estatura en centímetros al cuadrado.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Kilogramos/centímetros al cuadrado Kg/cm <sup>2</sup>
Puntuación Z	Desviación estándar en la que se ubica la variable (talla, peso e IMC) para la edad cronológica y el sexo.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Número
Percentil	Percentil en la que se ubica la variable (talla, peso e IMC) para la edad cronológica y el sexo.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Número

### Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento Parámetros de Laboratorio

<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición.</b>
Hormona de Crecimiento	Proteína elaborada por la glándula pituitaria que ayuda a controlar el crecimiento del cuerpo y el uso de	Cuantitativa	Continua	Nanogramo por mililitro (ng/ml)

la glucosa y la grasa del cuerpo. Medida en sangre.				
Glucosa	Monosacárido más abundante, es el combustible principal para obtener energía. Es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Cuantitativa Continua	Intervalo	Miligramo por decilitro (mg/dl)
Glucosa:				
Glucosa 0 minutos	Cantidad de glucosa en sangre cuantificada en mg/dl, basal (0min), 15, 30, 60, 90 y 120min de la prueba.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Miligramo por decilitro (mg/dl)
Glucosa 15 minutos				
Glucosa 30 minutos				
Glucosa 60 minutos				
Glucosa 90 minutos				
Glucosa 120 minutos				
Hormona de Crecimiento (GH)				
GH 0 minutos	Cantidad de GH en sangre cuantificada en ng/ml al inicio (0min), 15, 30, 60, 90 y 120min de la prueba.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Nanogramo por mililitro (ng/ml)
GH 15 minutos				
GH 30 minutos				
GH 60 minutos				
GH 90 minutos				
GH 120 minutos				
Respuesta positiva de la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina	Valor de hormona de crecimiento Positiva >7ng/ml al estímulo con hipoglucemia Negativa <7ng/ml al estímulo con hipoglucemia	Cualitativa dicotómica	Nominal	Positiva Negativa
Máxima cifra de GH	Cifra más alta de GH reportada en ng/ml durante la prueba	Cuantitativa Continua	Intervalo	Nanogramo por mililitro (ng/ml)
Tiempo máximo para cifra positiva de GH	Período de tiempo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de concentración de GH mayor de 7ng/ml.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Minutos

Hipoglucemia	Valor de glucosa sérica menor a 70mg/dl con síntomas glucogénicos presentes o ausentes	Cuantitativa Continua	Intervalo	Miligramo por decilitro (mg/dl)
Tiempo de hipoglucemia	Periodo de tiempo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de hipoglucemia	Cuantitativa continua	Intervalo	Minutos
Tiempo de nadir de hipoglucemia	Periodo transcurrido entre la administración de insulina y la presencia de la glucemia más baja reportada en la prueba	Cuantitativa Continua	Intervalo	Minutos
Nadir de Hipoglucemia	Cifra más baja de hipoglucemia reportada en mg/dl durante la prueba	Cuantitativa Continua	Intervalo	Miligramo por decilitro (mg/dl)

## **Plan de análisis estadístico**

El análisis descriptivo se realizará mediante razones y proporciones para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de resumen y de dispersión según la distribución de cada variable.

Para el análisis inferencial se utilizará el análisis de varianzas de muestras repetidas, para determinar el tiempo necesario como se describe en el primer objetivo se utilizará el . para el análisis prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov, prueba de U de Mann Whitney y T de Student. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis serán presentados por medio de gráficos y tablas para valorar la asociación entre los valores de hormona de crecimiento y tiempo de toma, y con esto comprobar la relación entre las dos variables. Así como la determinación de sensibilidad y especificidad de cada punto de corte con Curvas COR. Posteriormente se compararán estos indicadores en los puntos de interés, que son el momento de hipoglucemia y la determinación a 120 minutos, con las diferentes referencias consideradas.

## **Tamaño de la muestra y muestreo**

Para la estimación del tamaño de la muestra utilizamos los resultados que reporta Felicio, donde se menciona que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de estimulación de hormona de crecimiento con insulina en pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento es de 93% y 80% respectivamente. <sup>(22)</sup> Con un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80% la muestra estimada es de 212 pacientes.

Se plantea reclutar a todos los pacientes con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento e incluir en el estudio a todos aquellos que cumplan los criterios de selección. Por lo tanto, no utilizaremos ninguna metodología de muestreo, se revisaron previamente los libros de años recientes y se tiene como promedio 15 pacientes a quienes se les realizó prueba de estimulación de hormona de crecimiento, por lo que se espera un aproximado de 165 pruebas realizadas desde el 1 de enero del año 2012 a junio del año 2023.

## **Consideraciones éticas**

El presente protocolo se sustenta en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud para considerarse de riesgo bajo, además de ser retrospectivo y observacional, por lo que no es necesario el uso de un consentimiento informado.

La confidencialidad de datos personales y sensibles, tanto de los pacientes como de sus familiares será resguardada ya que no se utilizarán dichos datos sino de forma exclusiva los datos clínicos de interés. Además, la información será de uso exclusivo para el estudio y se compartirá los resultados del estudio con las autoridades académicas, sin vinculación alguna con datos personales ni sensibles.

## Resultados

### Estadística Descriptiva

Se incluyeron 154 pacientes de los cuales 38.96 % correspondió a sexo femenino, y 61.04% a sexo masculino. 41/154 pacientes, equivalente a 26.6 % de nuestra población de estudio presentó una prueba positiva, con un nivel de GH mayor a 7 ng/dl reportado durante la realización de la prueba.

**Tabla 1. Prueba de Estimulación de Hormona de Crecimiento con Insulina.**

#### Resultados Globales.

		GH mayor a 7 ng/dl		P
		SI	No	
<b>Sexo</b>	Femenino	14	46	0.461
	Masculino	27	67	
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes</b>	Si	23	0	<0.001
	No	18	113	
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 30 minutos o antes</b>	Si	38	0	<0.001
	No	3	113	
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 45 minutos o antes</b>	Si	40	0	<0.001
	No	1	113	
<b>Hipoglucemia menor a 40 mg/dl</b>	Si	13	58	0.031
	No	28	55	
<b>Hipoglucemia menor a 50 mg/dl</b>	Si	26	95	0.006
	No	15	18	
<b>Hipoglucemia menor a 60 mg/dl</b>	Si	40	113	-
	No	1	0	

En cuanto al sexo de los pacientes 60 correspondieron al sexo femenino (38.96 %), y 94 pacientes al sexo masculino (61.04 %). Las pruebas positivas (GH >7 ng/dl) fueron 41, un 26.6% de todas las pruebas realizadas descartaron cuantitativamente el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, por lo que ¼ de las pruebas realizadas, no tenían GHD. No se encontró asociación estadística entre el sexo del paciente y la positividad de la prueba.

En cuanto a los diferentes tiempos de la toma de hormona de crecimiento posterior a la administración de insulina, a los 15 minutos de las pruebas, 23 (56.09 %) tenían un valor superior a 7 ng/dl. A los 30 minutos la frecuencia aumenta a 38 pruebas (92.68 %) y a los 45 minutos ya se obtiene 40 pruebas con valor superior al punto de corte (97.56%). Es importante referir que la prueba que no elevó significativamente a los 45 minutos fue una prueba que se extendió, debido a que no alcanzó hipoglucemia a los 60 minutos, por lo que se administró nuevamente insulina para alcanzar la hipoglucemia, con lo cual ya se obtuvo un valor mayor a 7 ng/dl, por lo que de alcanzar la hipoglucemia antes de los 45 minutos se esperaría que todas las pruebas en pacientes sin GHD hubieran superado el punto de corte.

Se tomaron en cuenta solamente las pruebas de hormona de crecimiento inducida con insulina, que tuvieron hipoglucemia, se utilizaron como valores de hipoglucemia menores de 60 mg/dl, igualmente se clasificó en menores de 60, 50 y 40 mg/dl, de estos 97.56 % tuvo <60 mg/dl, esto debido a que un paciente en la realización de la prueba tuvo una glucosa de 62 mg/dl, pero a pesar de ello el paciente tuvo un valor de GH mayor de 7 ng/dl, por lo que se tomó dentro de la población. Con hipoglucemias más evidentes se reducen las pruebas que tuvieron GH < 7 ng/dl, 73.37 %, 61.68 % y 37.66 % con glucemias < 60 mg/dl, < 50 mg/dl y < 40 mg/dl, respectivamente, por lo que a menor glucemia se disminuyeron los casos de falsos positivos para GHD.

**Tabla 2. Resultados Globales. Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC.**

Variable	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Edad (años)	9.15	3.68	9.0	2	18	0.002
GH Min -15	1.47	2.25	0.50	0.05	11.9	<0.001
GH Min 0	1.60	2.53	0.39	0.05	14.7	<0.001
GH Min 15	2.71	4.54	0.88	0.05	40.0	<0.001
GH Min 30	3.85	5.49	1.49	0.015	40.0	<0.001
GH Min 45	4.90	9.05	1.29	0.050	39.7	<0.001
GH Min 60	2.39	3.86	0.87	0.050	31.5	<0.001
GH Min 90	1.38	3.28	0.44	0.050	35.2	<0.001
GH Min 120	1.02	3.23	0.026	0.050	33.6	<0.001
GH Min 150	11.8	-	11.8	11.8	11.8	<0.001
GH Min 180	2.11	2.44	2.11	0.382	3.84	-
GH Pico máximo	4.99	5.77	3.49	0.05	40.0	<0.001
Minuto pico máximo GH	24.64	25.011	30	-15	120	<0.001
Glucosa Min -15	75.29	23.13	83.0	61	100	<0.001
Glucosa Min 0	84.58	10.96	85.6	36.1	139.0	<0.001
Glucosa Min 15	47.93	17.73	45.2	17.9	137.4	<0.001
Glucosa Min 30	62.71	26.54	56.35	21	169.0	<0.001
Glucosa Min 45	80.17	32.30	77.7	22.0	169.0	0.086
Glucosa Min 60	87.50	35.0	83.0	26.6	229.4	0.002
Glucosa Min 90	90.86	34.50	86.90	19.1	312.5	<0.001
Glucosa Min 120	96.69	28.34	91.0	48.3	239.8	<0.001
Minuto nadir hipoglucemia	23.38	13.71	15.0	0	90	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17.13	3.96	16.2	11.2	32.8	<0.001
Percentil IMC	39.18	35.99	25.0	1	99	<0.001

\*Prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov

De todas las pruebas realizadas, incluyendo las que superaron o no el punto de corte la media de edad fue de 9 años ( $DE \pm 3.68$ ), con un valor mínimo de 2 años y máximo de 18 años. Con los valores de GH en todos los tiempos los valores más altos en donde hubieron más de dos tomas de GH fueron a los minutos 30 y 45 con 3.85 y 4.90 ng/dl respectivamente. No se tomo la importancia a los valores de GH de los minutos 150 y 180 debido a que son pruebas que se extendieron para provocar mayor hipoglucemia y que solamente fue un caso para el minuto 150 y dos casos para el minuto 180.

La media del pico máximo de GH fue de 4.99 ng/dl ( $DE \pm 5.77$ ), con una mínima de 0.05 ng/dl y máximo de 40 ng/dl (rangos mínimo y máximo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP). Importante es que el valor máximo de GH a pesar de tomar en cuenta las pruebas que no sobrepasaron el punto de corte fue con una media al minuto 24.64 ( $DE \pm 25.01$ ), con un pico máximo en todos los tiempos desde el minuto -15 hasta el minuto 120.

La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 47.93 mg/dl ( $DE \pm 17.73$ ) y en el minuto 30 con una media de 62.71 mg/dl ( $DE \pm 26.54$ ). La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 23.38 ( $DE \pm 13.71$ ).

Se tomo en cuenta el IMC en todos los pacientes, con una media de 17.13  $kg/m^2$  ( $DE \pm 3.96$ ), con un mínimo de 11.2  $kg/m^2$  y un máximo de 32.8  $kg/m^2$ . En cuanto al percentil del índice de masa corporal la media fue de 39.18 ( $DE \pm 35.99$ ), con mínimo y máximo en ambos extremos de 1 y 99 respectivamente, por lo que la diversidad de pacientes fue importante con pacientes con desnutrición y pacientes con obesidad.

**Tabla 3. Pacientes con Pico Máximo de GH MENOR a 7 ng/ml (N=113). Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC.**

Variable	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Edad (años)	9.03	3.71	9.0	2	16	0.007
GH Min -15	1.18	1.63	0.45	0.05	6.91	<0.001
GH Min 0	0.90	1.31	0.29	0.05	6.75	<0.001
GH Min 15	1.27	1.65	0.49	0.050	6.090	<0.001
GH Min 30	1.65	1.85	0.85	0.050	6.54	<0.001
GH Min 45	1.02	1.13	0.44	0.050	3.26	0.015
GH Min 60	1.11	1.63	0.38	0.050	6.70	<0.001
GH Min 90	0.71	1.08	0.22	0.050	5.80	<0.001
GH Min 120	0.44	0.70	0.17	0.050	4.28	<0.001
GH Min 150	-	-	-	-	-	-
GH Min 180	0.382	-	0.382	0.382	0.382	-
GH Pico máximo	2.31	2.16	1.31	0.050	6.91	<0.001
Minuto pico máximo GH	22.96	25.75	30	-15	120	<0.001
Glucosa Min -15	82.50	9.64	83.0	61	100.0	0.200
Glucosa Min 0	83.96	11.28	85.25	36.10	139.0	<0.001
Glucosa Min 15	46.30	17.12	42.35	17.9	137.4	<0.001
Glucosa Min 30	62.32	26.42	57.40	21.0	169.0	0.004
Glucosa Min 45	82.58	35.73	76.3	22.0	169.0	0.200
Glucosa Min 60	86.63	34.96	80.55	28.90	229.4	0.008
Glucosa Min 90	89.58	35.27	86.80	33.0	312.5	<0.001
Glucosa Min 120	95.04	29.29	91.0	48.3	239.8	<0.001
Minuto nadir hipoglucemia	21.5	11.31	15	0	90	<0.001
IMC kg/m <sup>2</sup>	17.75	4.13	16.40	11.20	32.8	<0.001
Percentil IMC	46.06	36.70	37.0	1	99	<0.001

\*Prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov.

De las pruebas realizadas, que no superaron el punto de corte ( $\text{GH} < 7 \text{ ng/dl}$ ) la media de edad fue de 9 años ( $\text{DE} \pm 3.71$ ), con un valor mínimo de 2 años y máximo de 16 años. Con los valores de media de GH en todos los tiempos los valores más altos fueron a los minutos 15 y 30 con 1.27 y 1.65 ng/dl respectivamente. Los valores mínimos fueron de 0.05 ng/dl que es el límite inferior del sistema en el instituto, los cuales se encontraron en todos los tiempos.

La media del pico máximo de GH fue de 2.31 ng/dl ( $\text{DE} \pm 2.13$ ), con una mínima de 0.05 ng/dl y máximo de 6.91 ng/dl (rango mínimo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP). La media más alta de GH fue en el minuto 30 seguido por el minuto 15 con 1.65 y 1.27 ng/dl respectivamente.

La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 46.30 mg/dl ( $\text{DE} \pm 17.12$ ) y en el minuto 30 con una media de 62.32 mg/dl ( $\text{DE} \pm 26.42$ ). La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 21.50 ( $\text{DE} \pm 11.31$ ).

Se valoró el IMC de los pacientes, con una media de  $17.75 \text{ kg/m}^2$  ( $\text{DE} \pm 4.13$ ), con un mínimo de  $11.20 \text{ kg/m}^2$  y un máximo de  $32.8 \text{ kg/m}^2$ . En cuanto al percentil del índice de masa corporal la media fue de 46.06 ( $\text{DE} \pm 36.70$ ), con mínimo y máximo en ambos extremos de 1 y 99 respectivamente, por lo que la diversidad de pacientes fue importante con pacientes con desnutrición y pacientes con obesidad, en los cuales la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina no supero el punto de corte.

**Tabla 4. Pacientes con Pico Máximo de GH MAYOR a 7 ng/ml (N = 41). Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Variables: GH en cada tiempo, pico máximo, glucosa en cada tiempo, hipoglucemia e IMC.**

Variable	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Edad (años)	9.49	3.62	9.0	3	18	0.045
GH Min -15	2.28	3.43	1.01	0.066	11.9	0.002
GH Min 0	3.49	3.78	2.25	0.050	14.7	<0.001
GH Min 15	6.80	7.02	6.280	0.080	40.0	0.008
GH Min 30	9.82	7.23	8.36	0.33	40.0	0.096
GH Min 45	13.09	12.75	9.17	0.822	39.7	0.143
GH Min 60	5.79	5.67	4.15	0.198	31.5	0.010
GH Min 90	3.31	5.83	2.00	0.093	35.2	<0.001
GH Min 120	2.77	6.14	0.84	0.081	33.6	<0.001
GH Min 150	11.80	-	11.80	11.80	11.80	-
GH Min 180	3.84	-	3.84	3.84	3.84	-
GH pico máximo	12.38	6.19	10.40	7.03	40.0	0.001
Minuto pico máximo GH	29.27	22.48	30.0	-15	120	<0.001
Glucosa Min -15	59.31	39.045	81.0	61	91	0.002
Glucosa Min 0	86.25	10.00	87.3	63	113.30	0.200
Glucosa Min 15	52.67	18.81	50.45	17.9	99.7	0.082
Glucosa Min 30	63.77	27.17	53.80	24.2	147.6	0.003
Glucosa Min 45	74.28	22.49	80.0	49.8	115.4	0.200
Glucosa Min 60	89.94	35.44	84.00	26.6	184.8	0.011
Glucosa Min 90	94.97	32.50	87.7	19.1	174.5	0.200
Glucosa Min 120	101.43	25.22	93.80	69.5	153.7	0.013
Minuto nadir hipoglucemia	28.54	18.00	30	15	90	<0.001
IMC kg/m <sup>2</sup>	15.41	2.83	14.7	12.17	27.2	0.002
Percentil IMC	20.20	26.11	8.00	1	95	<0.001

\*Prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov.

De las pruebas realizadas, que si superaron el punto de corte ( $\text{GH} > 7 \text{ ng/dl}$ ) la media de edad fue de 9.49 años ( $\text{DE} \pm 3.62$ ), con un valor mínimo de 3 años y máximo de 18 años. Con los valores de media de GH en todos los tiempos los valores más altos fueron a los minutos 15, 30 y 60 con 6.80 ( $\text{DE} \pm 7.02$ ), 9.82 ( $\text{DE} \pm 7.23$ ) y 13.09 ng/dl ( $\text{DE} \pm 12.75$ ) respectivamente. Los valores mínimos y máximos fueron de 0.05 y 40.00 ng/dl respectivamente, que es el límite inferior y superior del sistema de laboratorio en el instituto. No se toma en cuenta los valores de GH de los minutos 150 y 180 debido a que son pruebas que se extendieron para provocar mayor hipoglucemia debido a que no se obtuvo hipoglucemia en la primera administración de insulina.

La media del pico máximo de GH fue de 12.38 ng/dl ( $\text{DE} \pm 6.19$ ), con una mínima de 7.03 ng/dl y máximo de 40.00 ng/dl (rango máximo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP).

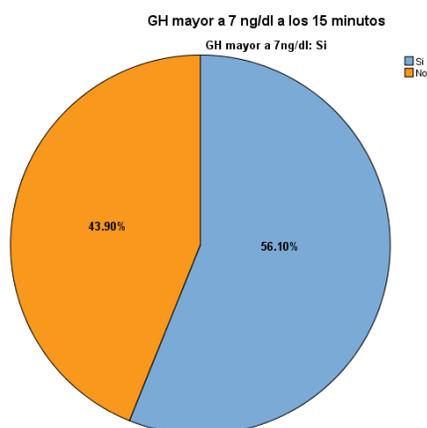
La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 52.67 mg/dl ( $\text{DE} \pm 18.81$ ) y en el minuto 30 con una media de 63.77 mg/dl ( $\text{DE} \pm 27.17$ ). La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 28.54 ( $\text{DE} \pm 18.00$ ).

Se valoró el IMC de los pacientes, con una media de  $15.41 \text{ kg/m}^2$  ( $\text{DE} \pm 2.83$ ), con un mínimo de  $12.17 \text{ kg/m}^2$  y un máximo de  $27.2 \text{ kg/m}^2$ . En cuanto al percentil del índice de masa corporal la media fue de  $20.02 \text{ kg/m}^2$  ( $\text{DE} \pm 26.11$ ), con mínimo y máximo en ambos extremos de 1 y 95 respectivamente, por lo que la diversidad de pacientes fue importante con pacientes con desnutrición y pacientes con obesidad, en los cuales la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina si supero el punto de corte de 7 ng/dl.

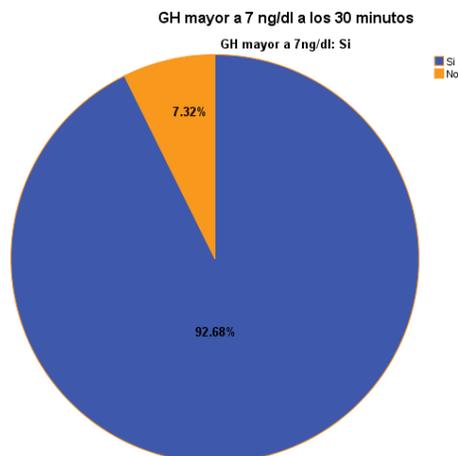
**Tabla 5. Pacientes con Pico Máximo de GH MAYOR a 7 ng/ml (N = 41), durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina.**

Variable	Pico mayor a 7 ng/dl Frecuencia (N=41)	Porcentaje	Pico menor a 7 ng/dl Frecuencia (N=113)	Porcentaje
GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes	23	56.10%	18	43.90%
GH mayor a 7 ng/dl a los 30 minutos o antes	38	92.68%	3	7.32%
GH mayor a 7 ng/dl a los 60 minutos o antes	40	97.56%	1	2.44%

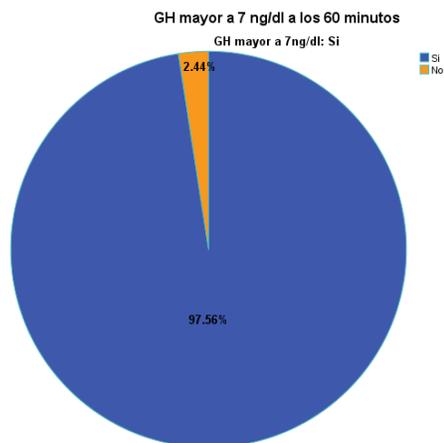
**Gráfica 1. GH > 7 ng/dl a los 15 minutos.**



**Gráfica 2. GH > 7 ng/dl a los 30 minutos.**



**Gráfica 3. GH > 7 ng/dl a los 60 minutos.**



De los 41 pacientes que presentaron un pico mayor a 7 ng/dl durante la prueba 23/41 tuvieron un nivel mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes, 38/41 a los 30 minutos o antes y 40/41, equivalente a 97.56% de los pacientes con prueba positiva, a los 60 minutos o antes. Sólo en un caso se documentó un nivel de GH mayor a 7 ng/dl después de los 60 minutos de la prueba. (Dicho caso correspondió a una paciente de 13 años de edad, quien tuvo una determinación de GH mayor a 7 ng/dl hasta el minuto 120, con una determinación de 13.3 ng/dl, en dicho caso la menor glucemia fue de 64 mg/dl a los 90 minutos), en la revisión del expediente clínico se observó que en este caso al paciente se le administro nuevamente insulina debido a que no había tenido hipoglucemia en la primera administración de insulina, es importante mencionar que el paciente no tuvo hipoglucemia menor de 60 mg/dl, pero a pesar de ello el valor de GH aumento por arriba del punto de corte, por lo que se tomó en cuenta esta prueba de estimulación.

**Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad de GH en cada tiempo, durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina.**

<b>Variable</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes</b>	56%	100%	100%	86%
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 30 minutos o antes</b>	93%	100%	100%	97%
<b>GH mayor a 7 ng/dl a los 60 minutos o antes</b>	98%	100%	100%	99%.

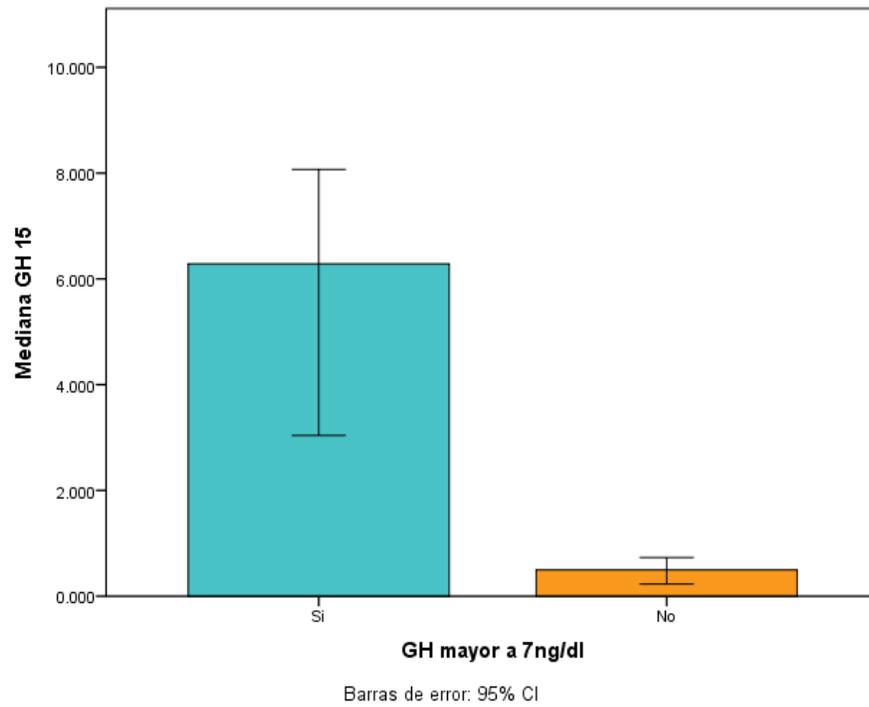
Un nivel de GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes, tuvo una sensibilidad del 56 % para detectar a los pacientes con un resultado positivo para la prueba de estimulación de GH con insulina. A los 30 minutos tuvo una sensibilidad de 93 % y los 60 minutos del 98 % con un valor predictivo negativo de 99 %. Es importante mencionar que la especificidad es del 100 % en todos los tiempos ya que se tomó solo a los pacientes que tuvieron GH mayor a 7 ng/dl lo que supone un descarte del diagnóstico de GHD. Por lo anterior un nivel de GH mayor a 7 ng/dl a los 60 minutos o antes, tiene un 98 % de sensibilidad detecto a aquellos pacientes con un pico mayor a 7 ng/dl, por lo que se hubiera podido concluir la prueba de estimulación con GH con insulina a los 60 minutos.

**Tabla 6. Sensibilidad y Especificidad de GH en cada tiempo, durante la Prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina.**

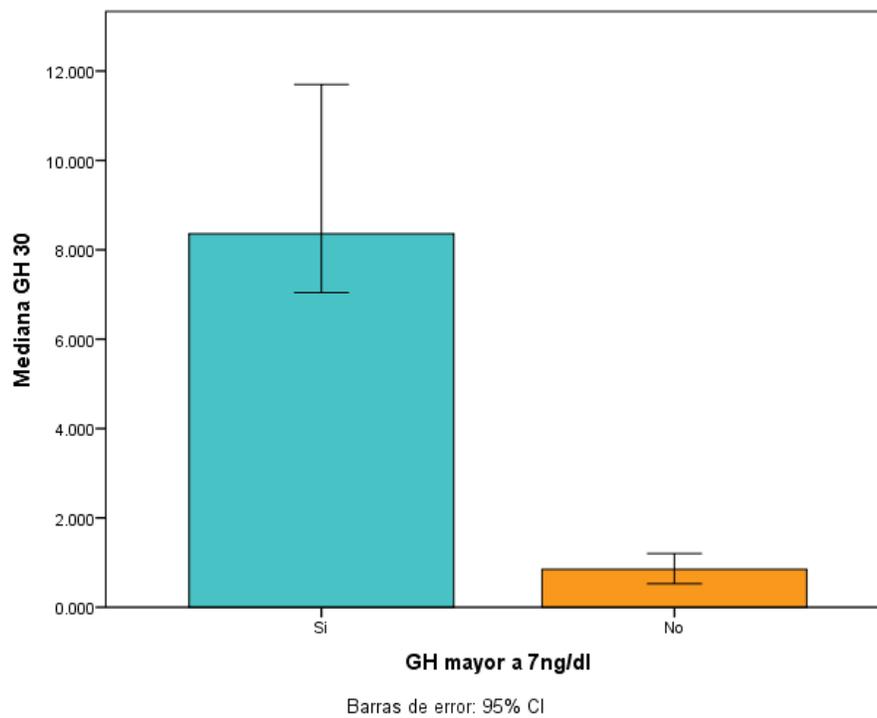
<b>Variable</b>	<b>Prueba positiva: GH &gt; 7 ng/dl. (Mediana) N=41</b>	<b>Prueba negativa: GH &lt; 7 ng/dl. (Mediana) N=113</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	9	9	0.666
<b>GH Min -15</b>	1.01	0.45	0.382
<b>GH Min 0</b>	2.25	0.290	<0.001*
<b>GH Min 15</b>	6.28	0.496	<0.001*
<b>GH Min 30</b>	8.36	0.85	<0.001*
<b>GH Min 45</b>	9.17	.447	<0.001*
<b>GH Min 60</b>	4.15	0.387	<0.001*
<b>GH Min 90</b>	2.0	0.228	<0.001*
<b>GH Min 120</b>	0.845	0.176	<0.001*
<b>GH Min 150</b>	11.8	-	-
<b>GH Min 180</b>	3.84	0.382	1.000
<b>GH Pico máximo</b>	10.40	1.31	<0.001*
<b>Minuto pico máximo GH</b>	30	30	0.061
<b>Glucosa Min -15</b>	81.0	83.0	0.162
<b>Glucosa Min 0</b>	87.3	85.25	0.313
<b>Glucosa Min 15</b>	50.5	42.4	0.014*
<b>Glucosa Min 30</b>	53.8	57.4	0.876
<b>Glucosa Min 45 (media)</b>	74.3	82.6	0.526°
<b>Glucosa Min 60</b>	84.0	80.55	0.574
<b>Glucosa Min 90</b>	87.7	86.8	0.353
<b>Glucosa Min 120</b>	93.8	91.0	0.202
<b>Minuto nadir hipoglucemia</b>	30	15	0.007*
<b>IMC kg/m2</b>	14.7	16.40	<0.001*
<b>Percentil IMC</b>	8	37	<0.001*

Prueba U de Mann Whitney, \*Significancia estadística, °T de Student.

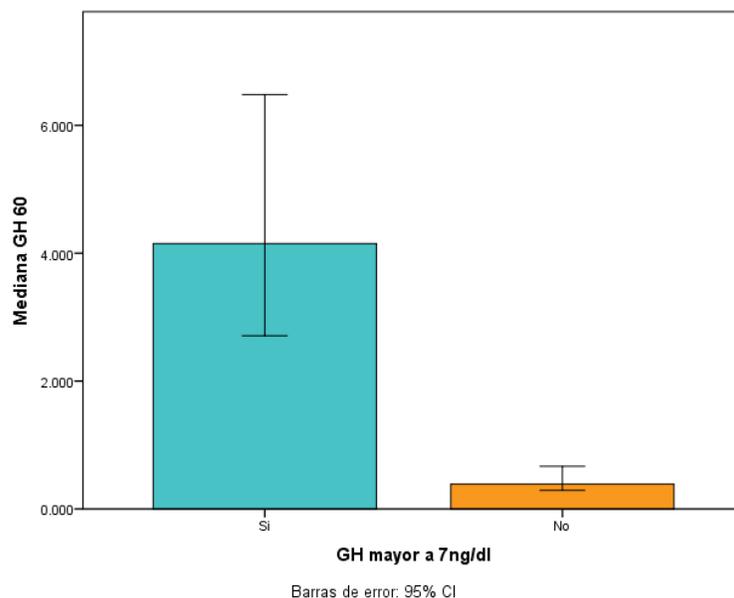
**Gráfica 4. GH al minuto 15. Mediana  $\pm$  desviación estándar.**



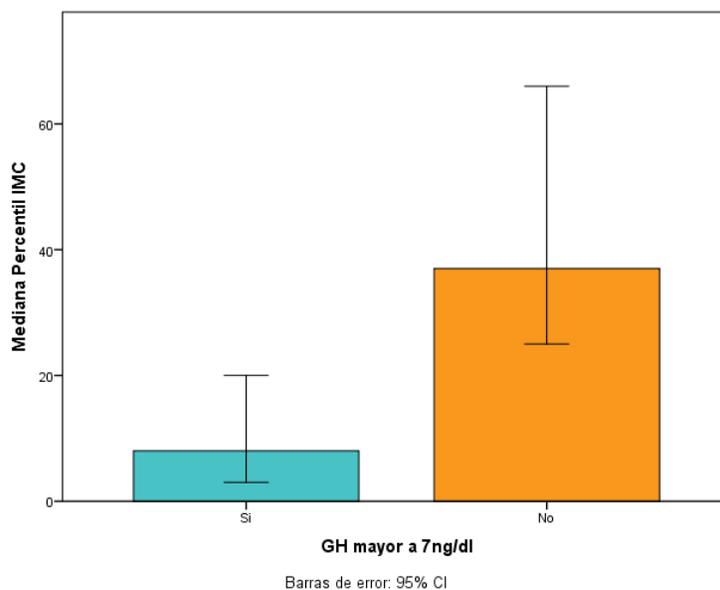
**Gráfica 5. GH al minuto 30. Mediana  $\pm$  desviación estándar.**



**Gráfica 5. GH al minuto 60. Mediana  $\pm$  desviación estándar.**

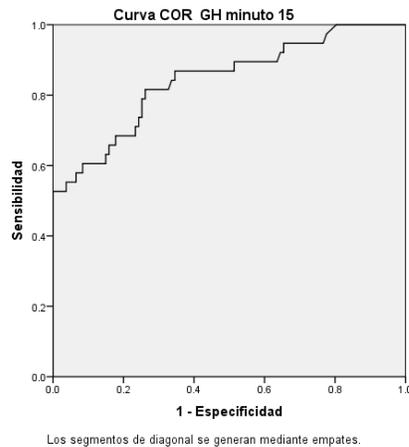


**Gráfica 6. IMC en pacientes a quienes se les realiza prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina. Mediana  $\pm$  desviación estándar.**



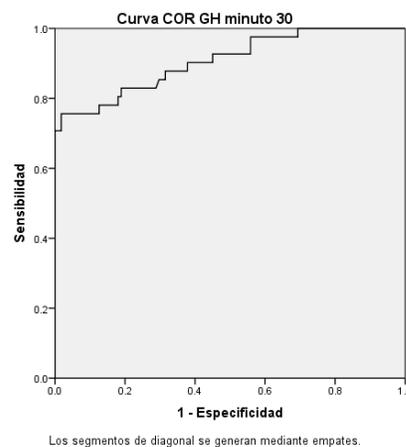
Los pacientes en quienes se reportó GH mayor a 7 ng/dl tuvieron un menor percentil de IMC respecto a los pacientes con GH menor a 7 ng/dl. (Mediana Percentil 8 vs mediana Percentil 37). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (U de Mann Whitney  $p < 0.001$ ).

**Gráfica 7. Curva COR para evaluar sensibilidad y especificidad con los valores de GH en pacientes con GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos. (ver Anexo 1)**



Un valor de GH mayor a 1.74 ng/dl a los 15 minutos, tuvo una sensibilidad de 81.6% y especificidad de 73.8% para detectar a los pacientes con un pico de GH mayor a 7 ng/dl en cualquier momento de la prueba. (Determinado mediante curva COR, área bajo la curva 0.843, IC 95% 0.764-0.922,  $p < 0.001$ ).

**Gráfica 8. Curva COR para evaluar sensibilidad y especificidad con los valores de GH en pacientes con GH mayor a 7 ng/dl a los 30 minutos. (ver Anexo 2)**



Un valor de GH de 3.65 ng/dl o mayor, a los 30 minutos, tuvo una sensibilidad de 80.5 % y especificidad de 82 % para detectar a los pacientes con un pico de GH mayor a 7 ng/dl en cualquier momento de la prueba. (Determinado mediante curva COR, área bajo la curva 0.908, IC 95 % 0.849-0.967,  $p < 0.001$ ).

## Discusión

En el presente estudio se incluyeron 154 pacientes de los cuales 38.96 % correspondió a sexo femenino, y 61.04 % a sexo masculino. 41/154 pacientes, equivalente a 26.6 % de nuestra población de estudio presentó una prueba positiva, con un nivel de GH mayor a 7 ng/dl reportado durante la realización de la prueba. En cuanto al sexo de los pacientes 60 corresponden al sexo femenino (38.96 %), y 94 pacientes al sexo masculino (61.04 %), en lo cual no hay asociación estadística entre el sexo del paciente y la positividad de la prueba. <sup>(12)</sup>. Las pruebas positivas (GH > 7 ng/dl) fueron 41, un 26.6 % de todas las pruebas realizadas descartan cuantitativamente el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, por lo que ¼ de las pruebas realizadas, no tienen GHD.

En cuanto a los diferentes tiempos de la toma de hormona de crecimiento posterior a la administración de insulina, a los 15 minutos de las pruebas, 23 (56.09 %) tenían un valor superior a 7 ng/dl. A los 30 minutos la frecuencia aumenta a 38 pruebas (92.68 %) y a los 45 minutos ya se obtiene 40 pruebas con valor superior al punto de corte (97.56 %). Es importante referir que la prueba que no elevó significativamente a los 45 minutos fue una prueba que se extendió, debido a que no alcanzo hipoglucemia a los 60 minutos, por lo que se administró nuevamente insulina para alcanzar la hipoglucemia, con lo cual ya se obtuvo un valor mayor a 7 ng/dl a los 90 minutos, por lo que de alcanzar la hipoglucemia antes de los 45 minutos se esperaría que todas las pruebas en pacientes sin GHD hubieran superado el punto de corte.

De las pruebas realizadas 97.56 % tuvo < 60 mg/dl, esto debido a que un paciente en la realización de la prueba tuvo una glucosa de 62 mg/dl, pero a pesar de ello el paciente tuvo un valor de GH mayor de 7 ng/dl. Con el resto de los casos, las hipoglucemias más significativas se reducen las pruebas que tuvieron GH < 7 ng/dl, 73.37 %, 61.68 % y 37.66 % con glucemias < 60 mg/dl, < 50 mg/dl y < 40 mg/dl, respectivamente, por lo que a menor glucemia se disminuyen los casos de falsos negativos para GHD. <sup>(5)</sup>

De todas las pruebas realizadas, la media de edad fue de 9 años (DE ± 3.68), con un valor mínimo de 2 años y máximo de 18 años. Las medias de GH más altas en todos los

tiempos fueron a los minutos 30 y 45 con 3.85 y 4.90 ng/dl respectivamente, con lo cual se puede apreciar que la secreción de GH es inmediata, esto debido a que posterior a la síntesis de hormona de crecimiento, esta queda almacenadas en las terminales del axón, por lo que ante la estimulación en este caso la hipoglucemia, la liberación de GH es instantánea, <sup>(7)</sup> secundario también a que la insulina se administra vía intravenosa en el minuto 0 y el efecto es en minutos por la vía de administración <sup>(37)</sup>. Durante los minutos 150 y 180 también hay valores elevados de GH, sin embargo, estos resultados son solo de dos pacientes y esto fue secundario a que no se alcanzó hipoglucemia con la primera dosis de insulina, por lo que se administró nuevamente y con esto se obtuvo el mayor pico de GH. La media del pico máximo de GH fue de 4.99 ng/dl (DE  $\pm$  5.77), con una mínima de 0.05 ng/dl y máximo de 40 ng/dl (rangos mínimo y máximo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP). El valor máximo de GH fue en una media al minuto 24.64 (DE  $\pm$  25.01), por lo que la mitad de las pruebas tendrá elevación de hormona de crecimiento antes de los 30 minutos y al minuto 50 por la desviación estándar más del 66.3 % de los pacientes tendría un aumento de GH. La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 47.93 mg/dl (DE  $\pm$  17.73) y en el minuto 30 con una media de 62.71 mg/dl (DE  $\pm$  26.54), esto es lo esperado, por lo expresado previamente al efecto inmediato de la insulina en su administración intravenosa. La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 23.38 (DE  $\pm$  13.71). Con estos datos podemos referir que la mayor hipoglucemia durante la prueba se alcanza antes de los 30 minutos aproximadamente. La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 47.93 mg/dl (DE  $\pm$  17.73), que se utilizan en muchos centros como punto de corte para poder considerar que el paciente cursa con la hipoglucemia suficiente para poder tener una adecuada elevación de GH durante la prueba <sup>(5)</sup> y en el minuto 30 con una media de 62.71 mg/dl (DE  $\pm$  26.54).

De las pruebas realizadas, que no superaron el punto de corte (GH < 7 ng/dl) con los valores de GH en todos los tiempos, las cifras más altas fueron a los minutos 15 y 30 con 1.27 y 1.65 ng/dl respectivamente, que a pesar de que no supera el punto de corte, fue la mayor secreción posterior a la administración de la insulina. Los valores mínimos fueron de

0.05 ng/dl, que es el límite inferior del sistema en el instituto, los cuales se encontraron en todos los tiempos.

La media del pico máximo de GH fue de 2.31 ng/dl ( $DE \pm 2.13$ ), con una mínima de 0.05 ng/dl y máximo de 6.91 ng/dl (rango mínimo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP). La media más alta de GH fue en el minuto 30 seguido por el minuto 15 con 1.65 y 1.27 ng/dl respectivamente.

La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 46.30 mg/dl ( $DE \pm 17.12$ ) y en el minuto 30 con una media de 62.32 mg/dl ( $DE \pm 26.42$ ). La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 21.50 ( $DE \pm 11.31$ ).

De las pruebas realizadas, que si superaron el punto de corte ( $GH > 7$  ng/dl) los valores de media de GH en todos los tiempos, las cifras más altas fueron a los minutos 15, 30 y 60 con 6.80 ( $DE \pm 7.02$ ), 9.82 ( $DE \pm 7.23$ ) y 13.09 ng/dl ( $DE \pm 12.75$ ) respectivamente. Los valores mínimos y máximos fueron de 0.05 y 40.00 ng/dl respectivamente, que es el límite inferior y superior del sistema de laboratorio en el instituto. No se toma en cuenta los valores de GH de los minutos 150 y 180 debido a que son pruebas que se extendieron para provocar mayor hipoglucemia debido a que no se obtuvo hipoglucemia en la primera administración de insulina. La media del pico máximo de GH fue de 12.38 ng/dl ( $DE \pm 6.19$ ), con una mínima de 7.03 ng/dl y máximo de 40.00 ng/dl (rango máximo del sistema de inmunoensayo INMNULITE 1000, utilizado en el INP).

La media de glucosa más baja fue en el minuto 15, con una media de 52.67 mg/dl ( $DE \pm 18.81$ ) y en el minuto 30 con una media de 63.77 mg/dl ( $DE \pm 27.17$ ). La glucemia más baja de todas las muestras fue al minuto 15 y 30. Según los registros la media del menor valor de hipoglucemia (nadir) fue en el minuto 28.54 ( $DE \pm 18.00$ ). Esto contrasta con la media de hipoglucemia en pruebas que no superaron el punto de corte, la cual es más baja, por lo que a pesar de que los pacientes con deficiencia de GH presentaron hipoglucemias más significativas, esto se considera debido a que los pacientes que no tiene GHD ya iniciaron

con efecto contrarregulador de la hormona de crecimiento, por lo que ya se ve reflejado su acción en las glucemias de los pacientes.

De los 41 pacientes que presentaron un pico mayor a 7 ng/dl durante la prueba 23/41 tuvieron un nivel mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes, 38/41 a los 30 minutos o antes y 40/41, equivalente a 97.56% de los pacientes con prueba positiva, a los 60 minutos o antes. Sólo en un caso se documentó un nivel de GH mayor a 7 ng/dl después de los 60 minutos de la prueba (dicho caso correspondió a una paciente de 13 años de edad, quien tuvo una determinación de GH mayor a 7 ng/dl hasta el minuto 120, con una determinación de 13.3 ng/dl, en dicho caso la menor glucemia fue de 64 mg/dl a los 90 minutos), en la revisión del expediente clínico se observó que en este caso al paciente se le administro nuevamente insulina debido a que no había tenido hipoglucemia en la primera administración de insulina, es importante mencionar que el paciente no tuvo hipoglucemia menor de 60 mg/dl, pero a pesar de ello el valor de GH aumento por arriba del punto de corte, por lo que se tomó en cuenta esta prueba de estimulación.

Un nivel de GH mayor a 7 ng/dl a los 15 minutos o antes, tuvo una sensibilidad del 56 % para detectar a los pacientes con un resultado positivo para la prueba de estimulación de GH con insulina. A los 30 minutos tuvo una sensibilidad de 93 % y los 60 minutos del 98 % con un valor predictivo negativo de 99 %. Es importante mencionar que la especificidad es del 100 % en todos los tiempos ya que se tomó solo a los pacientes que tuvieron GH mayor a 7ng/dl con lo que se refiere descarte del diagnóstico de GHD. Por lo anterior un nivel de GH mayor a 7 ng/dl a los 60 minutos o antes, tiene un 98% de sensibilidad para detectar a aquellos pacientes que tendrán un pico mayor a 7 ng/dl, por lo que se puede concluir la prueba de estimulación con GH con insulina a los 60 minutos, en contraste con los protocolos de pruebas de estimulación de hormona de crecimiento que prolongan desde 150 hasta 180 minutos. <sup>(4)</sup>

Los pacientes en quienes se reportó GH mayor a 7 ng/dl tuvieron un menor percentil de IMC respecto a los pacientes con GH menor a 7 ng/dl. (mediana percentil 8 vs mediana percentil 37). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (U de Mann Whitney  $p <$

0.001). Este resultado se observa en diferentes investigaciones donde a mayor IMC, principalmente en pacientes con obesidad, tienen un valor de GH menor tras una prueba de estimulación, como se evidencia en la bibliografía, considerando como posible causa la resistencia a la insulina en los pacientes con mayor IMC. <sup>(4)</sup>

Un valor de GH mayor a 1.74 ng/dl a los 15 minutos, tuvo una sensibilidad de 81.6 % y especificidad de 73.8 % para detectar a los pacientes con un pico de GH mayor a 7 ng/dl en cualquier momento de la prueba. (Determinado mediante curva COR, área bajo la curva 0.843, IC 95 % 0.764-0.922,  $p = < 0.001$ ). Un valor de GH de 3.65 ng/dl o mayor, a los 30 minutos, tuvo una sensibilidad de 80.5 % y especificidad de 82 % para detectar a los pacientes con un pico de GH mayor a 7 ng/dl en cualquier momento de la prueba. (Determinado mediante curva COR, área bajo la curva 0.908, IC 95 % 0.849-0.967,  $p = < 0.001$ ).

## Conclusiones

El tiempo necesario para la prueba de estimulación de hormona de crecimiento con insulina para generar incremento significativo en pacientes con sospecha de déficit de hormona de crecimiento fue de 60 minutos, en este tiempo el 97.56 % de todas las pruebas supera el punto de corte de 7 ng/dl.

La sensibilidad de la prueba de estimulación con insulina en pacientes que tuvieron hipoglucemia es de 56, 93 y 98 % al minuto 15, 30 y 60 respectivamente. La especificidad fue de 100 % en todas ya que solo se tomó en cuenta las pruebas que superaron el valor de corte.

La media de hipoglucemia para superar el punto de corte de GH fue de 52.67 mg/dl, y la media de hipoglucemia para elevar GH en pacientes quienes no superaron el punto de corte fue de 46.3 mg/dl, y con ambos grupos fue de 47.93 mg/dl.

La relación con IMC en el incremento de niveles de hormona de crecimiento se evidenció una relación inversamente proporcional con IMC mayor se obtiene menores valores de hormona de crecimiento y viceversa, con IMC en percentil 8 en pacientes que superaron el punto de corte y con una media de percentil 37 en pacientes que no superaron el punto de corte.

## Referencias

1. Rhee N, Oh KY, Yang EM, Kim CJ. Growth Hormone Responses to Provocative Tests in Children with Short Stature. *Chonnam Med J.* 2015;51(1):33.
2. Altamirano NF, Altamirano MM, Valderrama A, Montesinos H. La evaluación del crecimiento. *Acta Pediátrica México.* 2014;35(3):238–48.
3. Calzada R. Crecimiento del Niño. *Fundamentos Fisiopatológicos.* Ciudad de México.: McGraw-Hill Interamericana; 1998. 1–233 p.
4. Yau M, Chacko E, Regelman MO, Annunziato R, Wallach EJ, Chia D, et al. Peak Growth Hormone Response to Combined Stimulation Test in 315 Children and Correlations with Metabolic Parameters. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):36–44.
5. Reusch CE. Disorders of Growth Hormone. *Endotext.* 2015;37–76.
6. Cameron CM, Kostyo JL, Adamafio NA, Brostedt P, Roos P, Skottner A, et al. The acute effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis are due to its insulin-like action\*. *Endocrinology.* 1988;122(2):471–4.
7. Hall JE, Guytonm AC (Chairman D of P and B. *Tratado de Fisiología médica.* Guyton y Hall. Decimosegunda edición. 12th ed. Jackson, Mississippi: Elsevier Saunders; 2011. 1092 p.
8. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JÅ, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(15):6983–7.
9. Moøller N, Joørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152–77.
10. Van Cauter E, Copinschi G. Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(SUPPL. B):57–62.
11. Vargatu I. *Williams Textbook of Endocrinology.* Vol. 12, *Acta Endocrinologica* (Bucharest). 2016. 113–113 p.
12. Giunta M, Cardinale M, Agosti F, Patrizi A, Compri E, Rigamonti AE, et al. Growth hormone-releasing effects of whole body vibration alone or combined with squatting plus external load in severely obese female subjects. *Obes Facts.* 2012;5(4):567–74.
13. Giustina A, Veldhuis JD. *Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth*

- Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocr Rev.* 1998;19(6):717–97.
14. Richmond AEJ, Rogol AD. Diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento en niños. UpToDate [Internet]. 2023; Available from: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/diagnosis-of-growth-hormone-deficiency-in-children?search=growth hormone deficiency&source=search\\_result&selectedTitle=1~139&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/diagnosis-of-growth-hormone-deficiency-in-children?search=growth+hormone+deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~139&usage_type=default&display_rank=1)
  15. Gardner, David G.; Shoback D. GREENSPAN. *Endocrinología básica y clínica*. 9th ed. Styne DM, editor. McGraw-Hill LANGE; 2012. 129–161 p.
  16. Pekic S, Miljic D, Popovic V. Hypopituitarism Following Cranial Radiotherapy. *Endotext* [Internet]. 2000;(Table 1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321012>
  17. Pombo M, Castro Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1(1):41–7.
  18. Guanabara E, Ltda K, Guanabara E, Ltda K. Molecular Basis of Familial Growth Hormone Deficiency. *NYU Med Cent Libr.* 1994;42:189–97.
  19. Richmond E, Rogol A. Síndromes de insensibilidad a la hormona del crecimiento - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2021;1. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-insensitivity-syndromes?source=history\\_widget#H12574092](https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-insensitivity-syndromes?source=history_widget#H12574092)
  20. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA. Reproducibility of growth hormone testing procedures: A comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(5):1127–30.
  21. Lazar L, Phillip M. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate? *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):299–302.
  22. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(September):1–9.

23. Cain JP, Williams GH, Robert G. Glucagon initiated human growth hormone Release : a Comparative Study. 1972;107:617–22.
24. Lanes R. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(5):1753–4.
25. Carmichael JD, Danoff A, Milani D, Roubenoff R, Lesser ML, Livote E, et al. GH peak response to GHRH-arginine: Relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50-90. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):169–77.
26. Brook CGD, Hindmarsh PC. Growth and growth hormone treatment. *Curr Opin Pediatr.* 1991;3(4):696–700.
27. Ross HA, Lentjes E, Menheere PPCA. The consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays lacks a recommendation to attempt efficacious harmonization. *Clin Chem.* 2011;57(10):1463.
28. Chigo, E.; Bellone, J., Aimaretti, G.; Bellone, S.; Loche, S; Cappa, M.; Bartolotta, E.; Dammacco, F.; Camanni F. Reliability of Provocative tests to asses growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;(October 2015):0–4.
29. Ibba A, Corrias F, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, Di Iorgi N, et al. Igf1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: A reappraisal. *Endocr Connect.* 2020;9(11):1095–102.
30. Rosenfield RL. Growth and growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(3):1–63.
31. Calzada LR. Uso de hormona de crecimiento humana recombinante (HChr) Use of recombinant Human Growth Hormone (rHGH). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2017;55(2):196–213. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im172m.pdf>
32. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature,

- and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2017;86(6):361–97.
33. Liu HJ, Wang LH, Chen L. Evaluation of Safety and Efficacy of Growth Hormone Therapy by IGF-1 Z Score in Children with Short Stature. *Adv Ther* [Internet]. 2019;36(9):2374–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01021-5>
  34. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210–7.
  35. Richmond E, Rogol A. Síndromes de insensibilidad a la hormona del crecimiento - UpToDate. Up to date [Internet]. 2021;1. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-insensitivity-syndromes?source=history\\_widget#H12574092](https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-insensitivity-syndromes?source=history_widget#H12574092)
  36. Elía A, Alcón J, Iborra J. Estudio de la Hormona del Crecimiento. UpToDate [Internet]. 2021;39–45. Available from: <https://www.aebm.org/revista/2-2006.pdf#page=39>
  37. Price DA, Boto TCA, Thomas G, Eltreki RM. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion [2]. *Br Med J.* 1992;304(6822):316–7.

### Cronograma de Actividades.

Fases	Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
<b>Explorativa</b>	Creación de protocolo	X	X	X									
	Corrección de protocolo			X	X	X							
<b>Establecimiento de los Objetivos</b>	Presentar al comité de ética					X							
	Correcciones sugeridas por el comité de ética						X						
	Prueba o validación del instrumento							X					
	Recolección de datos							X					
	Procesamiento y análisis de datos							X					
<b>Finalización de la Investigación</b>	Discusión de resultados								X				
	Redacción del informe final								X				
	Presentación del trabajo								X				

## Anexos.

### Anexo 1. Tabla para determinación de curva COR de Prueba de estimulación de hormona de crecimiento al minuto 15. (ver Gráfica 7)

#### Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba: GH 15

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
-.95000	1.000	1.000
.05050	1.000	.888
.05250	1.000	.879
.05550	1.000	.869
.05800	1.000	.850
.05950	1.000	.841
.06100	1.000	.832
.06400	1.000	.822
.06950	1.000	.813
.07650	1.000	.804
.08500	.974	.776
.09500	.947	.766
.10600	.947	.748
.11350	.947	.738
.12050	.947	.729
.12800	.947	.720
.13150	.947	.710
.13550	.947	.701
.14400	.947	.692
.15050	.947	.673
.15750	.947	.664
.16450	.947	.654
.16950	.921	.654
.17700	.921	.645
.18650	.895	.636
.19700	.895	.626
.20550	.895	.617
.22000	.895	.607
.23100	.895	.598
.23550	.895	.589

.25950	.895	.579
.28200	.895	.570
.28450	.895	.561
.28650	.895	.551
.33650	.895	.542
.38550	.895	.533
.39850	.895	.523
.44550	.895	.514
.48050	.868	.514
.48850	.868	.505
.49750	.868	.495
.51500	.868	.486
.53550	.868	.477
.54600	.868	.467
.56800	.868	.458
.59600	.868	.449
.62050	.868	.439
.63650	.868	.430
.65000	.868	.421
.68700	.868	.411
.72300	.868	.402
.77250	.868	.393
.82650	.868	.383
.86400	.868	.374
.91900	.868	.364
.95550	.868	.355
1.02050	.868	.346
1.08500	.842	.346
1.12000	.842	.336
1.16000	.816	.327
1.24500	.816	.318
1.36000	.816	.308
1.41000	.816	.299
1.42500	.816	.290
1.44500	.816	.280
1.56000	.816	.271
1.74000	.816	.262
1.84000	.789	.262
1.86500	.789	.252
1.88500	.763	.252

1.93500	.737	.252
2.00500	.737	.243
2.13500	.711	.243
2.24000	.711	.234
2.27500	.684	.234
2.31000	.684	.224
2.36000	.684	.215
2.49000	.684	.206
2.63000	.684	.196
2.69500	.684	.187
2.87500	.684	.178
3.04500	.658	.178
3.06500	.658	.168
3.11000	.658	.159
3.16000	.632	.159
3.30000	.632	.150
3.48000	.605	.150
3.59500	.605	.140
3.67000	.605	.131
3.73500	.605	.121
3.78500	.605	.112
3.87500	.605	.103
4.04500	.605	.093
4.17000	.605	.084
4.22000	.579	.084
4.30000	.579	.075
4.76000	.579	.065
5.16000	.553	.065
5.23000	.553	.056
5.33000	.553	.047
5.47500	.553	.037
5.61000	.526	.037
5.68500	.526	.028
5.81000	.526	.019
5.99000	.526	.009
6.18500	.526	.000
6.28500	.500	.000
6.66000	.474	.000
7.32500	.447	.000
7.63000	.421	.000

7.64500	.395	.000
7.80500	.368	.000
8.01500	.342	.000
8.19000	.316	.000
8.36000	.289	.000
8.68500	.263	.000
9.13000	.237	.000
9.85000	.211	.000
10.45000	.184	.000
11.00000	.158	.000
11.65000	.132	.000
12.40000	.105	.000
13.15000	.079	.000
15.05000	.053	.000
28.40000	.026	.000
41.00000	.000	.000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: GH 15 tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

**Anexo 2. Tabla para determinación de curva COR de Prueba de estimulación de hormona de crecimiento al minuto 30. (ver Gráfica 8)**

**Coordenadas de la curva**

Variable(s) de resultado de prueba: GH 30

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
-.98500	1.000	1.000
.03250	1.000	.991
.05400	1.000	.901
.05850	1.000	.883
.05950	1.000	.874
.06050	1.000	.865
.06550	1.000	.847
.08150	1.000	.838
.09650	1.000	.829
.10750	1.000	.811
.11750	1.000	.802
.12200	1.000	.793
.12700	1.000	.784
.13700	1.000	.766
.15650	1.000	.757
.17600	1.000	.748
.19750	1.000	.739
.21700	1.000	.730
.22600	1.000	.721
.27000	1.000	.703
.32000	1.000	.694
.33200	.976	.694
.33900	.976	.685
.36050	.976	.676
.39150	.976	.667
.41450	.976	.658
.42500	.976	.649
.42950	.976	.640
.46450	.976	.631
.50550	.976	.622
.51600	.976	.613
.52350	.976	.604

.53950	.976	.595
.55300	.976	.586
.56150	.976	.577
.60800	.976	.568
.66800	.976	.559
.70800	.951	.559
.73800	.927	.559
.77000	.927	.550
.80500	.927	.541
.82350	.927	.532
.83300	.927	.514
.84300	.927	.505
.86950	.927	.495
.89950	.927	.486
.94200	.927	.477
.97700	.927	.468
.98750	.927	.459
.99750	.927	.450
1.01000	.902	.450
1.02500	.902	.441
1.05500	.902	.432
1.11500	.902	.423
1.16500	.902	.414
1.19000	.902	.405
1.25000	.902	.396
1.34000	.902	.378
1.38500	.878	.378
1.43500	.878	.369
1.49000	.878	.360
1.54000	.878	.351
1.62500	.878	.342
1.68500	.878	.333
1.77000	.878	.324
1.89500	.878	.315
1.95500	.854	.315
2.11500	.854	.306
2.27500	.854	.297
2.29000	.829	.288
2.32500	.829	.279
2.35500	.829	.270

2.38000	.829	.261
2.44500	.829	.252
2.60000	.829	.243
2.78000	.829	.234
2.95000	.829	.225
3.07500	.829	.216
3.10500	.829	.207
3.14000	.829	.198
3.34500	.829	.189
3.55500	.805	.189
3.65000	.805	.180
3.84000	.780	.180
4.04500	.780	.162
4.28500	.780	.153
4.48500	.780	.144
4.55500	.780	.135
4.67000	.780	.126
4.77000	.756	.126
4.84000	.756	.117
4.90500	.756	.108
4.94000	.756	.099
5.01500	.756	.090
5.08500	.756	.081
5.15000	.756	.072
5.24000	.756	.054
5.43500	.756	.045
5.74500	.756	.036
6.11000	.756	.027
6.33000	.756	.018
6.34500	.732	.018
6.37500	.707	.018
6.47000	.707	.009
6.75500	.707	.000
7.00500	.683	.000
7.16000	.659	.000
7.38000	.634	.000
7.48500	.610	.000
7.72000	.585	.000
8.06500	.561	.000
8.27000	.537	.000

8.86500	.488	.000
9.44500	.463	.000
9.66500	.439	.000
9.85500	.415	.000
10.05000	.390	.000
10.30000	.366	.000
11.05000	.341	.000
12.05000	.317	.000
13.05000	.293	.000
13.75000	.268	.000
14.10000	.244	.000
14.55000	.220	.000
14.80000	.195	.000
15.50000	.171	.000
16.35000	.146	.000
17.20000	.098	.000
18.45000	.073	.000
19.30000	.049	.000
29.75000	.024	.000
41.00000	.000	.000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: GH 30 tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.