



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL

“20 DE NOVIEMBRE”

I S S S T E

**“RESPUESTA BIOQUÍMICA A LA HORMONA DE
CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TALLA
BAJA. CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ENERO 2013- DICIEMBRE
2015”**

NÚMERO DE REGISTRO: 353.2016

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. VANIA ELENA SAINZ MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

**DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
DRA. MARÍA FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirector de enseñanza e investigación del CMN "20 de Noviembre"

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
Profesor titular
Asesor de trabajo de tesis

DRA. MARÍA FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ
Asesor de trabajo de tesis

DRA. VANIA ELENA SAINZ MARTÍNEZ
Médico residente

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a mis padres y hermanos, quienes siempre han sido un refugio y un apoyo incondicional para mí. Les agradezco el haberme impulsado continuamente, motivándome sin importar las circunstancias. Gracias por confiar y creer siempre en mí.

A Carlos, por ser mi pilar, y por darme esa chispa de humor cuando las circunstancias se tornan difíciles.

A mis amigos Marycarmen, Laura, Jorge y Paco, por hacer de este viaje, uno muy divertido.

A mi asesora de tesis, la Dra. Acosta, por su paciencia y enseñanza.

A mis maestros de la coordinación, Dr. Ordoñez, Dr. Pezzotti y Dra. Mirna, por su guía en este camino.

ÍNDICE

Resumen	5
Summary	6
Abreviaturas	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Metodología	18
Resultados	21
Discusión	24
Conclusión	26
Anexos	27
Bibliografía	33

RESUMEN

La talla baja se define como la condición en la cual la altura de un niño o niña es más de dos desviaciones estándar por debajo del promedio poblacional esperado para su edad y sexo, o por debajo del percentil 3. Es necesario que la evaluación del paciente con talla baja incluya una historia clínica completa y detallada, un cuidadoso examen clínico, auxología y pruebas diagnósticas, incluyendo evaluaciones radiológicas, con el fin de diferenciar aquellos pacientes con crecimiento patológico de aquellos pacientes normales con talla baja. En general, cuanto mayor es la desviación de la talla con respecto a la media de la población y/o con respecto al potencial genético de crecimiento de la familia, mayor será la probabilidad de encontrar una patología subyacente. La consideración para el tratamiento hormonal debe ocurrir sólo después de un diagnóstico exacto, cuidadoso seguimiento de la velocidad de crecimiento y la estimación de la altura final por un endocrinólogo pediátrico.

OBJETIVOS. Conocer los cambios bioquímicos asociados a la administración de hormona de crecimiento en pacientes con talla baja en el primer año de tratamiento en el CMN "20 de Noviembre".

MATERIAL Y MÉTODOS. Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, en 14 pacientes con talla baja, en el que se determinan los cambios bioquímicos como consecuencia del uso de somatropina (SAIZEN®), en un periodo de tres años, cumpliendo 1 año de tratamiento en el servicio de endocrinología pediátrica del CMN "20 de noviembre". Se utilizaron valores de hemoglobina glucosilada, somatomedina C, glucosa, colesterol, triglicéridos, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, en mediciones basales, 6 y 12 meses, reportando medidas de tendencia central.

RESULTADOS. Se agruparon los pacientes en talla baja idiopática (4 pacientes) y patológica (10 pacientes), obteniéndose medias, medianas y rangos de cada variable, encontrándose aumento significativo en somatomedina C de 253 a 375 ng/ml y hemoglobina glucosilada de 5.4% a 6.6% en el primer grupo; y aumento en somatomedina C de 179 a 365 ng/ml en el segundo. No se detectaron cambios significativos en demás variables.

CONCLUSIONES. La somatropina puede alterar parámetros metabólicos en el paciente y repercutir en su estado de salud, sin embargo, en este estudio se observa que el incremento de valores no es significativo, manteniéndose en valores normales por edad. Se concluye que, en el aspecto metabólico, esta terapia no perjudica el estado del paciente.

PALABRAS CLAVE. Talla baja idiopática, talla baja patológica, hormona de crecimiento, somatropina.

SUMMARY

Short stature is defined as the condition in which a child's height is more than two standard deviations below the expected population average for his or her age and sex, or below the 3rd percentile. The patient's assessment includes a complete and detailed clinical history, careful clinical examination, auxology and diagnostic tests, including radiological assessments, to differentiate those patients with pathological growth from those of normal short stature patients. In general, the greater the size deviation from the population mean and / or the genetic potential of family growth, the greater the likelihood of finding an underlying pathology. Consideration for hormonal treatment should occur only after an accurate diagnosis, careful monitoring of growth rate and final height estimation by a pediatric endocrinologist.

OBJECTIVES. Know the biochemical changes associated with the administration of growth hormone in patients with short stature in the first year of treatment at the CMN "20 de Noviembre".

MATERIAL AND METHODS. This is an observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study in 14 patients with short stature, in which the biochemical changes are determined as a consequence of the use of somatropin (SAIZEN®) over a period of three years, completing 1 year of treatment in the pediatric endocrinology department of the CMN "November 20". Values of glycosylated hemoglobin, somatomedin C, glucose, cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were used in baseline measurements, 6 and 12 months, reporting measures of central tendency.

RESULTS. Patients were classified as idiopathic short stature (4 patients) and pathological short stature (10 patients), obtaining means, medians and ranges of each variable, with a significant increase in somatomedin C from 253 to 375 ng / ml and glycosylated hemoglobin from 5.4% to 6.6 % in the first group; and increase in somatomedin C from 179 to 365 ng / ml in the second. No significant changes were detected in other variables.

CONCLUSIONS. Somatropin may alter metabolic parameters in the patient and affect their health status, however, in this study it is observed that the increase in values is not significant, remaining in normal values by age. It is concluded that, in the metabolic aspect, this therapy does not affect the patient's condition.

KEY WORDS. Idiopathic short stature, pathological short stature, growth hormone, somatropin.

ABREVIATURAS

CMN: Centro médico nacional.

FDA: Food and drugs administration.

HC: Hormona de crecimiento.

TB: talla baja

TBI: Talla baja idiopática

TBP: Talla baja patológica

DHC: Deficiencia de hormona de crecimiento

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

LDL: Lipoproteína de baja densidad

HDL: Lipoproteína de alta densidad

ALT: Alanino aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

HBA1C: Hemoglobina glucosilada

VSG: velocidad de sedimentación globular

DE: desviación estándar

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso complejo y es uno de los mejores indicadores del estado de salud del niño. De hecho, el retraso en el crecimiento puede ser la primera manifestación de distintos procesos patológicos subyacentes, tanto congénitos como adquiridos.

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal, distinguiéndose tres fases en la etapa postnatal: la lactancia, caracterizada por un crecimiento rápido durante los dos primeros años de vida; la infancia, caracterizada por una velocidad relativamente constante de alrededor de 5-7 cm por año y la pubertad, caracterizada por una velocidad entre 8-12 cm al año, dependiendo del sexo (Ver anexo 1).

Para la valoración de la talla deberemos considerar los distintos factores que intervienen e interactúan en su correcto desarrollo (factores endógenos: genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos y receptividad de los tejidos diana. Factores exógenos: nutritivos, afectivos, ejercicio). De este modo, la talla adulta se verá influenciada por la interacción de estos factores y aunque esta estará condicionada genéticamente, la expresión de esta potencialidad dependerá del estado de salud y nutrición del niño. [1]

La hormona del crecimiento (sintetizada y acumulada en las células somatotropas de la hipófisis) estimula la producción de IGF-1 en el hígado, del cual, aproximadamente el 98% está unido a una de las 6 proteínas fijadoras (IGF-BP). El IGFBP3, la proteína más abundante, se une al IGF-1, creando un complejo cuyo peso molecular combinado y afinidad de unión le permite al factor de crecimiento tener una vida media incrementada en suero. Sin su unión con el IGFBP-3, el IGF-1 es rápidamente eliminada a través del riñón, debido a su bajo peso molecular. Existen proteínas fijadoras/transportadoras con efecto inhibitorio. Por ejemplo, IGFBP-2 y IGFBP-5, las cuales se unen al IGF-1 a una afinidad mayor que la afinidad que el IGF-1 se une con su receptor. Por lo tanto, el incremento de los niveles séricos de estas dos IGF-BPs resultaría en una disminución en la actividad del IGF-1. [2]

La somatomedina C (IGF-1) es producida durante toda la vida. Los mayores niveles se producen durante el crecimiento puberal, y los menores niveles en la infancia y la vejez. Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1R), presente en muchos tipos de tejidos. Estimula el crecimiento del cuerpo de forma sistémica, y tiene efectos promotores del crecimiento en casi todas las células del cuerpo, especialmente el músculo esquelético, cartílago, hueso, hígado, nervios, piel, células hematopoyéticas, y pulmón. Además de los efectos similares a la insulina, el IGF-1 también puede regular el desarrollo y crecimiento celular, especialmente en las células nerviosas, como también la síntesis de ADN celular. Por lo tanto, la deficiencia de ya sea de hormona del crecimiento o IGF-1 resultaría en una estatura disminuida. [3]

La talla baja se define como la condición en la cual la altura de un niño o niña es más de dos desviaciones estándar por debajo del promedio poblacional esperado para su edad y sexo, o por

debajo del percentil 3. Es necesario que la evaluación del paciente con talla baja incluya una historia clínica completa y detallada, un cuidadoso examen clínico, auxología y pruebas diagnósticas, incluyendo evaluaciones radiológicas, con el fin de diferenciar aquellos pacientes con crecimiento patológico de aquellos pacientes normales con talla baja. [4]

Tradicionalmente, se han clasificado en dos tipos de talla baja, las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento) y las patológicas. Sin embargo, se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica y talla baja idiopática. [5]

La talla baja idiopática hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que se desconoce la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios: longitud y peso del recién nacido normal para la edad gestacional, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento. Se estima que aproximadamente el 60-80% de los niños con baja estatura se incluyen en la definición de TBI. [1]

La talla baja idiopática debe ser subcategorizada, principalmente basado en criterios auxológicos. La principal distinción se hace entre los niños con historia familiar de talla baja, en donde la estatura está dentro de los rangos esperados para la talla blanco, y aquellos niños que son bajos para la estatura familiar. [6]

La talla baja patológica engloba todas las causas conocidas que pueden ocasionar efectos negativos en la evolución normal de la talla, dentro de las causas principales están las plasmadas en anexo 2. [1]

En la década de 1950, el diagnóstico diferencial de las causas endocrinas de la estatura baja de la infancia, establecido por Lawson Wilkins, basado en la observación clínica y el análisis radiográfico de la maduración esquelética denotaban hipotiroidismo, aplasia gonadal (síndrome de Turner), psiquiatría pituitaria (refiriéndose al panhipopituitarismo), retraso en la pubertad y enanismo. En los años setenta y ochenta, el desarrollo de pruebas de estimulación de HC reveló que la deficiencia de HC representaba menos del 1% de los niños con estatura baja y sugirió que la DHC se produjo en aproximadamente 1 de 4000 a 10.000 niños. Varios nuevos grupos de niños pequeños fueron identificados y categorizados como carencia parcial de HC, resistencia a HC y, representando el grupo más grande, estatura baja con niveles normales estimulados de HC. En los años ochenta y noventa, la literatura se refirió a este grupo final por diversos términos, incluyendo estatura baja variante normal, los niños bajos normales, la baja estatura no relacionada con DHC, y la TBI. Estos términos se refieren a niños con estatura baja de causa desconocida. Varios desarrollos entonces estimularon la consideración del tratamiento con HC como un medio para promover el crecimiento en niños con baja estatura de causa desconocida. Estos desarrollos incluyeron un suministro virtualmente ilimitado de HC recombinante, evidencia de que la HC podría promover el crecimiento en el síndrome de Turner y otros trastornos no asociados con la DHC. [7]

La evaluación de un niño con talla baja inicia con un historial médico minucioso, incluyendo antecedentes familiares y personales; examen físico completo, incluyendo características

fenotípicas, proporciones corporales y estadificación puberal, así mismo se debe poner especial atención en la posibilidad de consanguinidad de los familiares. Se deben evaluar los antecedentes prenatales y perinatales, en búsqueda de anomalías en el crecimiento fetal, complicaciones durante el nacimiento o infecciones de relevancia. Conviene recolectar la información pertinente acerca de enfermedades previas o síntomas de enfermedad intestinal, medicación recibida, estatus nutricional y desarrollo cognitivo.

Para la evaluación de niños menores a cinco años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de las más recientemente publicadas curvas de crecimiento. Para el seguimiento de los niños mayores, se recomienda el uso de tablas de etnias específicas, en manera de lo posible. Con respecto a los menores que han sido adoptados, lo apropiado es usar las tablas específicas del país de origen.

El examen físico debe iniciar con la cuantificación del grado de falla de crecimiento y proporcionalidad, índice de masa corporal, y para menores de cuatro años la medida de la circunferencia cefálica.

En pacientes en los que el examen médico y físico no es sugestivo de ningún diagnóstico en particular, se indica la realización de estudios de laboratorio, incluyendo una biometría hemática completa, VSG, creatinina, electrolitos séricos, bicarbonato, minerales, fosfatasa alcalina, albúmina, TSH, T4 libre y niveles de IGF-1 (Ver anexo 3). En todas las niñas con una talla baja inexplicable, y en niños con estatura baja asociada a anomalías genitales, se debe solicitar cariotipo. Así mismo, se indica la toma de radiografía de huesos, la cual deberá ser valorada por un experto. Esta expondrá el potencial de crecimiento restante del menor y podrá reducir las posibilidades diagnósticas.

La deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) debe ser excluida para hacer el diagnóstico de TBI, esto requiere evaluaciones clínicas y bioquímicas. El estudio de HC debe solicitarse en cualquier paciente con historia y examen físico compatible o baja velocidad de crecimiento o niveles de IGF-1 disminuidos. La decisión de estimulación con HC es dependiente de cada país. En un niño con criterios clínicos de DHC, un pico de concentración de HC menor a 10 ng/dl ha sido suficiente para justificar el diagnóstico. En adición, se sugiere que se realicen niveles de IGF-1 como parte de la evaluación basal.

Con el diagnóstico confirmado de DHC o en casos de sospecha de lesión en sistema nervioso central, se propone realizar resonancia magnética del eje hipotálamo-hipófisis. [6]

La decisión de iniciar tratamiento debe ser individualizada y debe ser guiada por la consulta con un endocrinólogo pediátrico con experiencia en trastornos del crecimiento infantil. Las causas del fracaso del crecimiento deben ser excluidas, y el crecimiento del niño debe cumplir los criterios rigurosos de la FDA.

Si se recomienda la terapia con hormona de crecimiento, la determinación de la tasa de crecimiento basal antes del tratamiento es útil para evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre la velocidad de crecimiento. Para asegurar expectativas realistas, los pacientes y sus familias deben ser

educados acerca de la ganancia promedio anticipada de altura de 4 a 7 cm después de varios años de terapia diaria y el potencial para no alcanzar este objetivo; también deben ser informados de que es poco probable que sea efectivo un breve curso de terapia con hormona o tratamiento interrumpido debido a aplicaciones perdidas. [8]

El principal objetivo de la terapia es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja.

El tratamiento con HC se inició hace aproximadamente 40 años con hormona obtenida de la pituitaria de cadáveres humanos (p-hGH) y su utilización estaba reservada a casos de DHC graves. Desde 1985 se comenzó a utilizar la hormona de crecimiento recombinante (r-hGH) obtenida mediante bioingeniería genética que ha permitido su disponibilidad en cantidades prácticamente ilimitadas, posibilitando la administración de dosis mayores en inyecciones subcutáneas diarias e incluso ampliando el espectro de indicaciones para su uso.

En 1995, la FDA aprobó la terapia con HC, para pacientes con estatura baja en las siguientes condiciones:

1. Deficiencia de la hormona de crecimiento / insuficiencia
2. Insuficiencia renal crónica pre-trasplante
3. Síndrome de Turner

Desde 1995, la FDA ha aprobado cinco indicaciones adicionales:

1. Adultos con DHC
2. Adultos con síndrome de desgaste por SIDA
3. Estatura baja secundaria a síndrome de Prader - Willi
4. Niños con antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino (pequeños para la edad gestacional) que no han llegado a un rango normal de altura para la edad de 2 años.
5. Niños con talla baja idiopática que son $> 2,25$ SD por debajo de la media de altura y que es poco probable que recuperen.

La consideración para el tratamiento debe ocurrir sólo después de un diagnóstico exacto, cuidadoso seguimiento de la velocidad de crecimiento y la estimación de la altura final por un endocrinólogo pediátrico. [9]

Se ha venido considerando a la hormona de crecimiento como una hormona de acciones fundamentalmente metabólicas, causante del crecimiento longitudinal del organismo antes de que finalice la maduración sexual. Igualmente, de forma clásica se considera que esta hormona es un producto de secreción adenohipofisaria, sujeta a una regulación hipotalámica por la hormona liberadora de HC y somatostatina y parcialmente gástrica.

A partir del trabajo de Rudman et al se han demostrado los efectos beneficiosos de la hormona. Pero este tratamiento no está exento de efectos secundarios que han de tenerse en cuenta como: disminución de la sensibilidad a la insulina e intolerancia a la glucosa, síndrome del túnel carpiano y retención de líquidos, si bien estos síntomas son poco frecuentes y de entidad menor.

Al igual que ocurre en los adultos con DHC, el tratamiento sustitutivo con HC aumenta la proporción de masa magra, reduce la grasa corporal y mejora la fuerza muscular. El tratamiento sustitutivo con HC tiene también efectos beneficiosos sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos, ya que disminuye las concentraciones de colesterol y mejora la relación entre las lipoproteínas de alta densidad y las lipoproteínas de baja densidad. El papel de la HC y del IGF-I como moduladores de la estructura y función miocárdica está, por tanto, bien establecido. A nivel cardiovascular el efecto positivo de la HC no se limita a la mejora de la función miocárdica. La hormona es capaz, probablemente vía inducción del factor de crecimiento vascular, de potenciar la revascularización de un territorio en el que ésta se ha perdido, a expensas de poner en marcha un potente efecto angiogénico. [10]

La hormona del crecimiento desempeña un papel importante y complejo en la glucosa, los lípidos y el metabolismo proteico en los seres humanos. Disminuye la oxidación de la glucosa y la absorción de glucosa por el músculo y aumenta la gluconeogénesis. Además, la HC estimula la lipólisis, la oxidación de lípidos y la síntesis de proteínas, y disminuye la degradación de las proteínas, la degradación / oxidación de los aminoácidos y la formación del hígado. Los efectos de la HC se modifican mediante el ayuno, la ingesta de alimentos, el estrés y las drogas. Por lo tanto, se ha concedido especial atención a los cambios en las concentraciones de glucosa y HbA1c, así como en el metabolismo de la glucosa en pacientes con DHC durante la terapia de reemplazo. Se ha especulado que los posibles efectos adversos, que conducen a la resistencia a la insulina y a la hiperglucemia, podrían contrapesarse por los efectos favorables sobre la composición corporal, lo que resulta en un aumento de la masa muscular y una disminución de la masa grasa.

Se ha demostrado que la dosis baja de HC durante un período de 12 meses mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que la dosis estándar (0,48 mg/día), no tuvo efecto sobre el metabolismo de la glucosa. [11]

La magnitud de los efectos de HC sobre el metabolismo de las proteínas parece ser parcialmente dependiente de la forma circulante de la propia hormona; sus efectos sobre la proteína in vitro e in vivo parecen ser diferentes en varios almacenes del cuerpo, e incluso varían según el tipo de músculo esquelético examinado.

Se sabe que la HC es secretada in vivo de una forma pulsátil, y sus efectos sobre la elaboración / secreción de IGF-1 varían según la dosis de hormona y la frecuencia de su administración. La rápida aparición de estos efectos metabólicos en experimentos in vitro sugiere que estas acciones son un efecto directo en sí, en lugar de a través de la elaboración de IGF-1 u otras hormonas anabólicas. In vitro, la HC parece tener efectos rápidos y profundos sobre la estimulación de la incorporación de aminoácidos en la proteína. Una extensa evidencia sugiere que el efecto más temprano y más profundo de HC en el metabolismo de aminoácidos es una profunda reducción en la oxidación de los mismos, seguido por un aumento en la síntesis de proteínas del cuerpo entero.

En general, la administración de HC conduce a una disminución en la liberación muscular de aminoácidos de cadena ramificada. [12]

En un estudio de pacientes adolescentes con DHC que recibieron terapia de reemplazo, los autores evaluaron el impacto de reemplazar una inyección diaria (noche) con una infusión intravenosa de 10 horas de solución salina o HC en dosis baja, comenzando la noche antes del estudio. La infusión de HC continuada se asoció con tasas basales reducidas de glucosa en comparación con los sujetos de control no tratados y tratados con solución salina. Se observaron cambios recíprocos en cuanto a la oxidación lipídica. La sensibilidad a la insulina se incrementó en relación con los sujetos control durante la infusión de solución salina y se redujo durante la infusión de HC a un nivel comparable al grupo de control. [13]

Fowelin y colaboradores estudiaron la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en nueve pacientes que participaron en un ensayo cruzado doble ciego, controlado con placebo que incluía evaluaciones al inicio y después de 6 y 26 semanas de tratamiento con HC. Los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas aumentaron después de 6 semanas, pero volvieron a los valores basales después de 26 semanas. Los niveles de hemoglobina A1c no cambiaron durante el estudio. En un estudio de 12 meses la sensibilidad a la insulina disminuyó, y la secreción de insulina de primera fase aumentó significativamente, a pesar de las alteraciones favorables en la composición corporal.

La capacidad de la HC exógena para estimular la liberación y la oxidación de ácidos grasos libres se conoce desde hace muchos años, pero los mecanismos subyacentes aún no están completamente caracterizados. La HC estimula la lipólisis en los adipocitos mediante la activación de la lipasa sensible a las hormonas. La absorción y oxidación de los ácidos grasos libres es estimulada directamente por la HC (basada en datos in vitro en células humanas). La administración de la hormona del crecimiento se acompaña de la acumulación de triglicéridos en los miocitos en conjunción con una mayor oxidación de ácidos grasos libres. La HC suprime la actividad de lipoproteína lipasa en las células grasas, pero queda por demostrar si la hormona del crecimiento estimula la actividad de lipoproteína lipasa en el músculo. [14]

El uso de HC para tratar a los niños con TB es un importante problema clínico, particularmente dado la aprobación del tratamiento por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2003. Sin embargo, el resultado a largo plazo sobre la estatura de los adultos no había sido claro. Un metaanálisis reciente encontró una ganancia de 4 a 6 cm en altura de adulto después de un promedio de 5,3 años de tratamiento. Un análisis sistemático por el grupo Cochrane también concluyó que la HC puede aumentar el crecimiento a corto plazo, sin embargo, los individuos tratados permanecen relativamente bajos en comparación con los pares. [7]

El tratamiento con hormona de crecimiento en sus diferentes indicaciones se administra por vía subcutánea, diariamente y de preferencia en la noche. La dosis varía dependiendo de la indicación (ver anexo 4). [9]

El efecto de HC es dosis dependiente, y hay evidencia de que las inyecciones diarias en dosis altas (aproximadamente 0,37 mg/kg por semana dividido en seis dosis diarias) pueden aumentar la ganancia de altura a 7 cm. [7]

El tratamiento con HC debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla final, entendiendo por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos. [9]

A lo largo de los 20 años transcurridos desde la aprobación de la HC humana recombinante para su uso en niños con DHC, su perfil de seguridad se ha considerado relativamente bajo y se notificaron efectos adversos en menos del 3% de los receptores. Los efectos adversos reconocidos incluyen edema, pseudotumor cerebri, ginecomastia, hiperinsulinismo o hiperglucemia y potencialmente un aumento de nevos. La artralgia y el síndrome del túnel carpiano son menos frecuentes en los niños que en los adultos. Algunos niños con síndrome de Prader-Willi han muerto después de recibir HC, muchos asociados con anomalías respiratorias y la obesidad. Los riesgos a largo plazo no están claros, pero la asociación de IGF-1 sérico elevado o la relación anormal de IGF-1 a IGFBP3 con malignidades de mama, próstata y colon ha aumentado la preocupación, particularmente a medida que las dosis de HC han aumentado. [7]

Las características auxológicas a corto plazo que sugieren una respuesta exitosa en el primer año de tratamiento incluyen, un cambio en la estatura de más de 0,3-0,5, una velocidad de crecimiento de más de 3 cm / año, o una velocidad en rangos mayores a 1 DE.

Las mediciones seriadas de IGF-1 durante la terapia con HC son útiles para evaluar la eficacia, la seguridad y el apego, por lo que se ha propuesto como una herramienta para ajustar la dosis de HC (Ver anexo 5 y 6).

La duración del tratamiento depende de dos escuelas de pensamiento. Una es que el tratamiento debe detenerse cuando se alcanza la altura adulta (velocidad de crecimiento de 2 cm/año y/o edad ósea de 16 años en los niños y 14 años en las niñas). Alternativamente, la terapia puede interrumpirse cuando la estatura se encuentra en el rango normal para adultos (por encima de 2 DE). La definición de falta de respuesta es arbitraria. Los criterios sugeridos para definir una pobre respuesta al primer año de tratamiento incluyen una velocidad de crecimiento inferior a 1 DE o una diferencia en la altura inferior a 0.3-0.5 cm. Si la respuesta al crecimiento es pobre, pero se asegura el cumplimiento al tratamiento, entre las opciones consideradas puede estar aumentar la dosis de HC. Los valores de IGF-1 pueden usarse para evaluar el cumplimiento y la sensibilidad. Si después de 1 o 2 años en manejo con dosis más altas de HC, la tasa de crecimiento sigue siendo inadecuada, los tratamientos deben ser detenidos y valorar las terapias alternativas. [6]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe población pediátrica que requiere manejo con hormona del crecimiento, por lo que es de suma relevancia analizar los cambios bioquímicos que se presentan secundarios a la administración de dicha hormona. ¿Qué cambios bioquímicos se presentan como efecto secundario a la administración de hormona de crecimiento durante el primer año de tratamiento en población pediátrica del ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se ha dado mucha importancia al manejo de talla baja en población pediátrica y con ello, el uso de hormona del crecimiento, con lo que se ha evidenciado su beneficio con respecto al crecimiento de los usuarios; sin embargo, es poco lo que se ha estudiado y reportado de los efectos colaterales que conlleva esta sustancia, tanto beneficiosos como perjudiciales. Es de suma importancia documentar estos efectos y la relación con las dosis promedio requeridas, ya que así se logrará optimizar el manejo. Así mismo, conociendo los efectos negativos asociados a este tratamiento, se podrá estimar la repercusión que tienen sobre la calidad de vida de los pacientes, su estado de salud, la necesidad de terapias agregadas y hasta los costos involucrados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Conocer los cambios bioquímicos asociados a la administración de hormona de crecimiento en pacientes con talla baja en el primer año de tratamiento en el CMN "20 de Noviembre".

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Evaluar la respuesta al inicio del tratamiento, 6 meses y al año, respecto a:

1. Glucosa
2. Insulina
3. Pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa)
4. Perfil lipídico (colesterol, HGL, LDL y triglicéridos)
5. Hemoglobina glucosilada
6. Perfil tiroideo
7. Somatomedina C (IGF-1)

METODOLOGÍA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de talla baja, con tratamiento a base de hormona de crecimiento, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica del CMN "20 de Noviembre", que cumplan con 1 año de manejo, durante el periodo comprendido de Enero 2013 a Diciembre 2015.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de talla baja, con tratamiento a base de hormona de crecimiento, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica del CMN "20 de Noviembre", que cumplan con 1 año de manejo, durante el periodo comprendido de Enero 2013 a Diciembre 2015.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

El periodo de estudio comprenderá de enero 2013 a diciembre 2015, considerando a los pacientes que cumplen el primer año de tratamiento con HC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes en el rango de edad de 1 día a 17 años 11 meses de edad, derechohabientes del ISSSTE, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica, que cuenten con expediente clínico electrónico dentro del Sistema Interno de Administración Hospitalaria en el periodo de tiempo de enero 2013 a diciembre 2015, que hayan cumplido 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento, con los diagnósticos de:

1. Talla baja idiopática
2. Déficit de hormona de crecimiento
3. Pequeño para la edad gestacional (PEG)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Paciente con diagnósticos sindrómicos: Silver Rusell, Noonan, Prader Willi, Turner.

Pacientes que padezcan enfermedades crónicas como enfermedad renal, cardiaca o metabólica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes con menos del 80% de la información requerida para el estudio en el expediente clínico.

Pacientes con mal apego terapéutico o suspensión del tratamiento.

Pacientes con efectos secundarios asociados al tratamiento.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano	Estatura al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	1. Talla baja idiopática 2. Talla baja patológica
Dosis	Cantidad de principio activo de un medicamento	Dosis requerida al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Miligramos/kilogramo/día
Sexo	Género biológico del paciente	Fenotipo del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento.	Cuantitativa discreta	Meses cumplidos
Perfil tiroideo (T4L, TSH)	Hormonas usadas como marcadores del funcionamiento tiroideo	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	T4L: Microgramos/decilitro TSH: Microunidad/mililitro
Perfil de lípidos (Colesterol, triglicéridos, LDL, HDL)	Lípidos y lipoproteínas que forman parte de la estructura celular y actúan como precursores metabólicos	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Miligramos/decilitro
Glucosa	Monosacárido formado por 6 carbonos	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Miligramos/decilitro
Hemoglobina glucosilada	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Porcentaje
Insulina	Hormona polipeptídica que interviene en el aprovechamiento	Valores al inicio, 4-6 meses y al	Cuantitativa numérica continua	Microunidad/mililitro

	metabólico de los nutrientes	año de tratamiento.		
Pruebas de función hepática (ALT, AST)	Enzimas aminotransferasas usadas como marcadores de funcionamiento del hígado	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Unidades/litro
Somatomedina C (IGF-1)	Proteína hepática estimuladora del crecimiento y proliferación celular.	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Nanogramos/mililitro

RESULTADOS

Del total de pacientes captados en este estudio, solo catorce fueron los que cumplían los criterios de inclusión de manera adecuada. Dos pacientes fueron eliminados del estudio por suspensión o mal cumplimiento del tratamiento. Así mismo se eliminó la variable de perfil tiroideo dentro de los parámetros a evaluar, ya que ningún paciente completaba el 80% mínimo de reporte de este perfil. De este total, tres correspondían a pacientes del género femenino y once pacientes del género masculino constituyendo el 21.4% y 78.5% respectivamente.

De la población total, se separaron los pacientes en dos grupos. En el primer grupo se agruparon los pacientes que cumplían con el diagnóstico de talla baja idiopática y en el segundo grupo, los que cumplían los criterios para diagnóstico de talla baja patológica. Del primer grupo se obtuvieron cuatro pacientes, lo cual corresponde al 28.5% de la población, mientras que en el segundo grupo se obtuvieron diez pacientes, correspondiendo al 71.4% de la población general.

Todos los pacientes en evaluación fueron manejados con hormona de crecimiento de marca SAIZEN®, y se realizaron las medidas de tendencia central, incluyendo media, mediana, máximo y mínimo con el respectivo rango, en cortes basales, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento. En los pacientes con talla baja idiopática se encontró que los valores de IGF-1 y HbAc1 fueron los que presentaron mayor modificación con respecto a los niveles basales. Estos valores incrementaron de 253 a 375 ng/ml y 5.4-6.6%, respectivamente. En el resto de valores se demostró un incremento sutil en triglicéridos (64 a 72 mg/dl) y AST (23.7 a 27.5 UI/L), mientras que en colesterol (150 a 145 mg/dl), HDL (62.3 a 49.1 mg/dl) y ALT (20.7 A 18.5 UI/L) se reportaron disminuciones con respecto a los valores iniciales. La glucemia y los valores de LDL se mantuvieron básicamente en los mismos parámetros.

En los pacientes con talla baja patológica se encontró que los valores con cambios más significativos fueron con respecto a la IGF-1, los cuales incrementaron de 179-365 ng/ml. En el resto de valores, al igual que en el primer grupo, se registraron cambios muy discretos. Teniendo incremento en glucosa sérica (76.6 a 85 mg/dl), colesterol (140.4 a 146 mg/dl), triglicéridos (78.6 a 96.2 mg/dl), LDL (68 a 74 mg/dl), ALT (20.8 a 22.3 UI/L) y AST (31.8 a 32.3 UI/L). Por otra parte, se observó una disminución en HDL (58.3 a 53.4 mg/dl). Los valores de HbAc1 se mantuvieron básicamente en los mismos parámetros.

Es importante resaltar el hecho de que las modificaciones que se reportan son discretas y no se extralimitan a los percentiles para la edad de los pacientes, por lo que no se refleja con manifestaciones clínicas agregadas.

Talla baja idiopática

MEDIA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	83.25	84.75	82.75
HbAcl (%)	5.4	5.5	6.6
Colesterol (mg/dl)	150.8	151.5	145.3
Trigliceridos (mg/dl)	64.3	75.25	82.75
LDL (mg/dl)	85	82.5	85.5
HDL (mg/dl)	62.33	53.95	49.13
ALT (U/L)	20.75	18	18.5
AST (U/L)	23.75	24.5	27.5
IGF-1 (ng/ml)	253.8	328	375
Talla (cm)	130	136	139.52
Dosis (mg/kg/dia)	0.039	0.042	0.039

MEDIANA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	84.5	83.5	85
HbAcl (%)	5.4	5.5	5.65
Colesterol (mg/dl)	157	152	151
Trigliceridos (mg/dl)	57	78	80.5
LDL (mg/dl)	86.6	76.9	84.8
HDL (mg/dl)	67	55.4	46.5
ALT (U/L)	20.5	18	20
AST (U/L)	26	24	28.5
IGF-1 (ng/ml)	255	300.5	381.5
Talla (cm)	130.7	136.1	140
Dosis (mg/kg/dia)	0.034	0.041	0.041

MAXIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	89	91	89
HbAcl (%)	5.4	5.8	9.6
Colesterol (mg/dl)	166	170	153
Trigliceridos (mg/dl)	83	99	107
LDL (mg/dl)	88	103	91
HDL (mg/dl)	67	66	64.5
ALT (U/L)	22	25	21
AST (U/L)	27	33	31
IGF-1 (ng/ml)	359	507	448
Talla (cm)	143	150	151.8
Dosis (mg/kg/dia)	0.054	0.05	0.052

MINIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	75	81	72
HbAcl (%)	5.4	5.2	5.5
Colesterol (mg/dl)	123	132	126
Trigliceridos (mg/dl)	53	46	63
LDL (mg/dl)	79	73	81
HDL (mg/dl)	53	39	39
ALT (U/L)	20	11	13
AST (U/L)	12	17	22
IGF-1 (ng/ml)	146	204	289
Talla (cm)	115.6	121.8	126.3
Dosis (mg/kg/dia)	0.034	0.035	0.022

RANGOS

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	14	10	17
HbAcl (%)	0	0.6	4.1
Colesterol (mg/dl)	43	38	27
Trigliceridos (mg/dl)	30	53	44
LDL (mg/dl)	9	30	10
HDL (mg/dl)	14	27	25.5
ALT (U/L)	2	14	8
AST (U/L)	15	16	9
IGF-1 (ng/ml)	213	303	159
Talla (cm)	27.4	28.2	25.5
Dosis (mg/kg/dia)	0.02	0.015	0.03

Talla baja patológica

MEDIA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	76.6	82.3	85
HbAcl (%)	5.66	5.65	5.55
Colesterol (mg/dl)	140.4	145.6	146
Trigliceridos (mg/dl)	78.67	73.3	96.2
LDL (mg/dl)	68	64.45	74
HDL (mg/dl)	58.33	66.49	53.43
ALT (UI/L)	20.89	24.57	22.38
AST (UI/L)	31.89	33	32.33
IGF-1 (ng/ml)	179.5	291.9	365.3
Talla (cm)	123.26	129.06	133.15
Dosis (mg/kg/dia)	0.045	0.049	0.045

MEDIANA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	81	82.5	86
HbAcl (%)	5.7	5.7	5.55
Colesterol (mg/dl)	146	150	149
Trigliceridos (mg/dl)	74	66.5	77
LDL (mg/dl)	65.4	70.8	67.6
HDL (mg/dl)	56	60	53.9
ALT (UI/L)	20	23	21
AST (UI/L)	29	31	34
IGF-1 (ng/ml)	133.8	227.5	371.5
Talla (cm)	125.3	130.75	135.5
Dosis (mg/kg/dia)	0.047	0.047	0.044

MAXIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	91	94	92
HbAcl (%)	5.8	5.9	6.4
Colesterol (mg/dl)	177	185	161
Trigliceridos (mg/dl)	132	131	301
LDL (mg/dl)	122	113	108
HDL (mg/dl)	104	97	84
ALT (UI/L)	26	28	31
AST (UI/L)	51	46	45
IGF-1 (ng/ml)	562	807	878
Talla (cm)	146.4	153	155
Dosis (mg/kg/dia)	0.059	0.064	0.061

MINIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	51	65	65
HbAcl (%)	5.5	5.2	4.8
Colesterol (mg/dl)	98	107	116
Trigliceridos (mg/dl)	28	31	32
LDL (mg/dl)	24	21	50
HDL (mg/dl)	32	47	35
ALT (UI/L)	16	21	14
AST (UI/L)	23	29	23
IGF-1 (ng/ml)	48.1	112	106
Talla (cm)	98	96.7	102.8
Dosis (mg/kg/dia)	0.03	0.037	0.035

RANGOS

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Glucosa (mg/dl)	40	29	27
HbAcl (%)	0.3	0.7	1.6
Colesterol (mg/dl)	79	78	45
Trigliceridos (mg/dl)	104	100	269
LDL (mg/dl)	98	92	58
HDL (mg/dl)	72	50	49
ALT (UI/L)	10	7	17
AST (UI/L)	28	17	22
IGF-1 (ng/ml)	513.9	695	772
Talla (cm)	48.4	56.3	52.2
Dosis (mg/kg/dia)	0.029	0.027	0.026

DISCUSIÓN

Existe poco descrito a nivel mundial acerca de la repercusión metabólica que hay como resultado de la administración de hormona de crecimiento en el manejo de la talla baja, particularmente, lo descrito con respecto a las repercusiones en la población mexicana y especialmente en población pediátrica. Lo cual es de suma importancia, ya que se conoce que nuestro país ocupa el primer lugar en obesidad infantil, por lo que habría que ajustar la vigilancia de los pacientes, con el fin de monitorizar más de cerca los efectos secundarios del manejo hormonal, similar a lo descrito por Luger y cols. [11]

Se sabe que la HC tiene un efecto análogo a la insulina, por lo que los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento de reemplazo, tienen un factor de riesgo agregado para desarrollar alteraciones metabólicas que incluyen hiperglucemia y resistencia a la insulina, si a esto le sumamos la carga genética y la educación de la población mexicana para el desarrollo de obesidad y dismetabolias, se tiene como resultado, un grupo de pacientes en etapa pediátrica con un riesgo incrementado para sufrir comorbilidades endocrinológicas, lo que es congruente con lo que reporta Devesa y colaboradores. [10]

Según los estudios realizados por Jorgensen, los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas aumentaron después de 6 semanas, pero volvieron a los valores basales después de 26 semanas, mientras que los niveles de hemoglobina glucosilada no cambiaron durante el estudio, lo cual difiere con nuestros reportes, en donde en el grupo de TBI se observa un aumento de hemoglobina glucosilada hasta niveles limítrofes altos, mientras que los valores de glucosa sérica se mantienen en un rango constante en el primer grupo y aumentan de manera discreta en el segundo. [14]

Con respecto a lo que estipula Jorgensen sobre la sensibilidad a la insulina, en este trabajo de investigación no se pudo corroborar dicho argumento ya que el parámetro de insulina como variable, fue eliminado por no contar con el mínimo de porcentaje necesario en la recolección de datos, siendo el mismo caso con los valores de hormonas tiroideas. [14]

Por otra parte, Devesa y cols., describen que el tratamiento con hormona de crecimiento tiene efectos beneficiosos sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos, disminuyendo las concentraciones de colesterol y mejorando la relación entre las lipoproteínas de alta y baja densidad. Sin embargo, en nuestros registros se observa una discrepancia con respecto a este reporte, ya que en el grupo de talla baja patológica se observó un aumento en los valores de colesterol y LDL, aun así, manteniéndose dentro de rangos normales para edad. [10]

Con lo anterior, se resume que la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento, tanto en pacientes con TBI como TBP, se ven beneficiados en lo que compete a la velocidad de crecimiento y el aumento de la talla, así mismo se corrobora un incremento en los niveles de somatomedina C, la cual funge como indicador de buena respuesta a la administración de HC. Sin embargo, no hay que desatender el hecho de que es un tratamiento hormonal que intenta imitar la función de HC humana,

lo que conlleva ciertos efectos secundarios, como los ya comentados, así como no hay que menospreciar el tipo de población blanco del que estamos prestando servicios, ya que muchos de los estudios que sirvieron de base bibliográfica, son dirigidos en población no mexicana, por lo que se requieren más trabajos de investigación que aterricen estas teorías a población nacional, por que como ya se citó previamente, la respuesta esperada puede variar por la propia carga genética.

CONCLUSIÓN

La somatropina como manejo sustitutivo puede alterar parámetros metabólicos en el paciente y repercutir en su estado de salud; reflejándose como un incremento en la ingesta de medicamentos, mayor control y seguimiento estrecho, así como una mayor canalización de recursos por parte de las instituciones; sin embargo, en este estudio se observa que la modificación en los valores reportados, recibiendo la misma hormona de crecimiento, no es significativa, y éstos, se mantienen en los rangos normales por edad.

Con lo anterior se concluye que, el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con talla baja es un elemento positivo para lograr el crecimiento vertical de los pacientes (lo cual se logró corroborar de manera indirecta con los niveles de somatomedina C), sin asociar un factor perjudicial con respecto al aspecto metabólico. Sin embargo, no se puede omitir el hecho de que estos resultados son solo reflejo de un fragmento del tratamiento total. Lo ideal es continuar este patrón de estudio para analizar los resultados en la culminación del manejo y valorar si la tendencia descrita en este trabajo se sigue respetando.

ANEXOS

Anexo 1.

Tabla 2. Crecimiento normal durante las distintas etapas de la vida		
Período	Crecimiento en cm por año	cm por mes
Primer año de vida	24 a 25 cm	2
Segundo año de vida	12 a 13 cm	1
Tercer año de vida	7 a 9 cm	0,7
4 a 10 años	5 a 6 cm	0,5
Prepuberal	3 a 4 cm	0,3
Pubertad	7 a 12 cm	0,7 a 1,0
Niñas: 25 cm Niños: 28 cm		

*Lopera-Cañaverl et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

Anexo 2.

Tabla 3. Clasificación de la talla baja [1]	
Variantes normales	<ul style="list-style-type: none"> Talla baja familiar Retraso constitucional
Trastornos primarios del crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> Displasias óseas: acondroplasia, hipocondroplasia, disostosis cleidocraneana, osteogénesis imperfecta, discondrosis, etc. Enfermedades metabólicas: mucopolisacaridosis, glucogenosis, fenilcetonuria, etc. Anomalías genéticas: síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Seckel, etc. Retraso del crecimiento intrauterino: idiopático o secundario a drogadicción, infecciones o patologías maternas.
Retraso de la talla secundario a	Alteraciones nutricionales <ul style="list-style-type: none"> Malabsorción Falta de disponibilidad de alimentos Anorexia nerviosa
	Enfermedades crónicas <ul style="list-style-type: none"> Intestinales (enfermedad celiaca, ileítis regional, hepatopatías) Cardiovasculares (cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca) Renales (tubulopatías, pielonefritis, insuficiencia renal crónica) Hematológicas (anemias, leucemias) Pulmonares (fibrosis quística, asma grave) Tumorales (craneofaringioma, disgerminoma, tumor de Willms)
	Enfermedades endocrinas <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones del eje somatotropo (deficiencia de GH, insensibilidad a la GH, insuficiencia del IGF-1) Hipotiroidismo (congénito, adquirido) Pseudohipoparatiroidismo Algunas formas de raquitismo (dependiente tipo II de la vitamina D) Diabetes mellitus mal controlada

*Lopera-Cañaverl et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

Anexo 3.

Tabla 5. Pruebas de laboratorio iniciales para el estudio del paciente con talla baja	
Prueba de laboratorio	Diagnóstico diferencial
Hemograma completo	Anemia, infecciones
Creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina	Enfermedades renales, malabsorción, trastornos de fósforo y calcio
pH y gases arteriales	Acidosis tubular renal
Anticuerpos IgA antitransglutaminasa, anticuerpos IgA antigliadina	Enfermedad celíaca
TSH, T4 libre	Hipotiroidismo
IGF-1	Deficiencia de GH, resistencia a la GH
Cariotipo en las niñas	Síndrome de Turner
Uroanálisis	Enfermedades renales

*Lopera-Cañaverl et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

Anexo 4.

Dosis recomendadas para hormona de crecimiento	
Condición clínica	Dosis (mcg/kg/día)
DHC	
Niños	25-50
Adolescentes	25-100
Adultos	6-25
Insuficiencia renal crónica	50
Síndrome de Turner	50
Síndrome de Prader-Willis	35-50

*Wilson et al, update of guidelines for the use of growth hormone in Children, The Journal of Pediatrics, October 2003.

Anexo 5.

Tabla 9. Evaluación por el laboratorio del eje GH-IGF-1			
	GH	IGF-1	IGFBP-3
Deficiencia de GH	↓	↓	↓
Deficiencia parcial de GH	Normal	↓ o Normal	↓ o Normal
Resistencia a la GH por deficiencia de IGF-1	↑	↓	↓
Talla baja por enfermedad sistémica	Normal	↓ o Normal	↓ o Normal
Talla baja por deficiencia nutricional	Normal o ↑	↓ o Normal	↓ o Normal
Niños normales con talla baja	Normal	↓ o Normal	Normal

*Lopera-Cañaverl et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

Anexo 6.

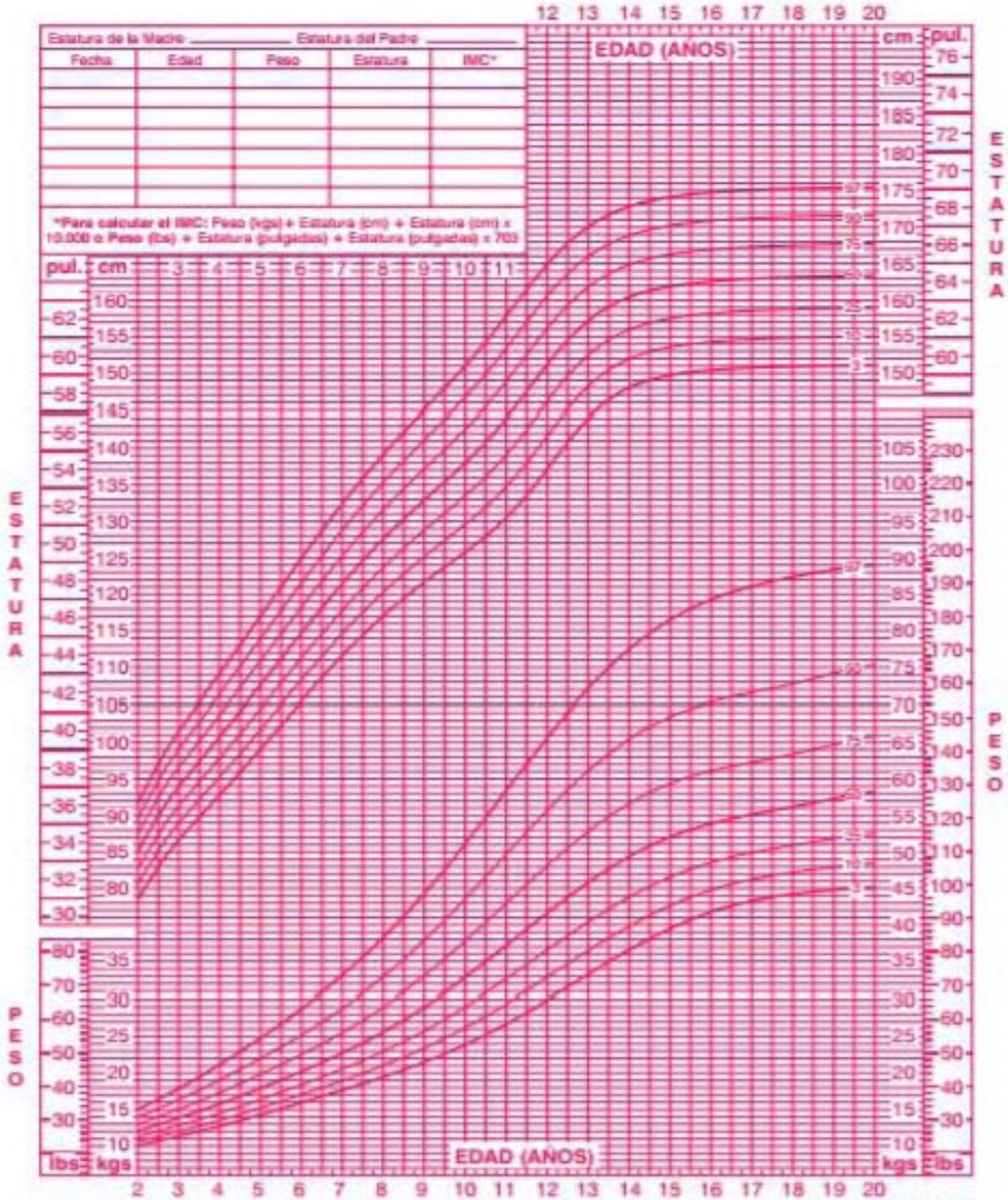
Tabla 6. Valores de referencia de la IGF-1				
Grupo edad	Niños (ng/mL)		Niñas (ng/mL)	
	Media	Rango	Media	Rango
0 a 2 años	43	19-78	45,1	15,3-119
3 a 5 años	52,4	14-154	63,6	34-112
6 a 8 años	79	44-130	120	44-266
9 a 11 años	83,7	30-113	161	90-294
12 a 14 años	209	74-373	291	102-486
15 a 17 años	241	53-450	284,7	125-579

*Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

2 a 20 años: Niñas
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2008).
 Fuente: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabañas Rodríguez P, El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:236-54.
- [2] Gunnell D, et al. Association of Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 with Intelligence Quotient Among 8- to 9-Year-Old Children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children, *Pediatrics* 2005; Vol. 116 No. 5: 681-686.
- [3] Scarth J. Modulation of the growth hormone-insulin-like growth factor axis by pharmaceutical, nutraceutical and environmental xenobiotics. *Xenobiotica* 2006; Vol. 36 (2-3): 119-218.
- [4] Lopera-Cañaveral M, et al. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio*, 2009; Volumen 15: 11-12.
- [5] Control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA2-1993, Diario oficial de la federación, 1993.
- [6] Cohen P, et al. Consensus Statement on ISS, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; Vol. 93(11):4210–4217.
- [7] Gubitosi-Klug R, Cuttler L. Idiopathic Short Stature, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005; Vol. 34: 565–580.
- [8] Lee M. Idiopathic Short Stature, *N Engl J Med* 2006; Vol. 354: 2576-82.
- [9] Wilson T, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in Children: the lawson wilkins pediatric endocrinology Society drug and therapeutics committee, *The Journal of Pediatrics*, 2003; Vol. 143: 415-421.
- [10] Devesa J, et al. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas, *Med Clin* 2010;135(14):665–670.
- [11] Luger A, et al. Incidence Of Diabetes Mellitus And Evolution Of Glucose Parameters In Growth Hormone–Deficient Subjects During Growth Hormone Replacement Therapy, *Diabetes Care*, 2012; Vol. 35(1): 57–62.
- [12] Moller N, et al. Growth Hormone Effects on Protein Metabolism, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2007; Vol. 36: 89–100.
- [13] Moller N, Jorgensen J. Metabolic Effects of GH, *Endocrine Reviews*, 2009; 30(2):152–177.
- [14] Jorgensen J, et al. Effects of Growth Hormone on Glucose And Fat Metabolism In Human Subjects, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2007; Vol. 36: 75–87.