



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

**TALLA FINAL EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE  
CRECIMIENTO**

## **TESIS DE POSGRADO**

PRESENTA:  
**DRA. FERNANDA SANCHEZ GARCIA**

PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



## AGRADECIMIENTOS

A mi madre por apoyarme y ser el pilar de mi vida. Su amor incondicional y ejemplo han sido mi motor y fuerza para continuar siempre y ser feliz.

A mis hermanos siempre fueron comprensivos y gracias a su apoyo ha sido posible concluir con unos de mis mas grandes sueños y es algo más que quiero compartir con ustedes

A mi novio, Juan Landa por estar siempre presente, darme asilo en su casa cuando lo necesité, por interrumpir su sueño para permitir que yo cumpliera el mío.

A mis maestras Dra. Rivera, Dra. Nishimura, Dra. Garrido y Dra. Madrigal, muchas gracias por su paciencia y apoyo para concluir con este proyecto final, siempre comprometidas con los residentes, el trabajo y la enseñanza, son todas un ejemplo de fortaleza.

A mi mejor amiga Karen Garro, que de no ser por ella este nuevo logro no hubiera sido posible, por su gran paciencia y grandes enseñanzas, eres la hermana que la vida me dio la oportunidad de elegir

A la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI que me enseñaron cosas no sólo médicas o académicas si no lecciones de vida en estos 3 años que compartí con ellos. Gracias por ayudarme a crecer y desarrollarme tanto profesional y como ser humano.

# ÍNDICE

INVESTIGADORES.....	5
RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
• GENERAL:.....	16
• ESPECÍFICOS:.....	16
METODOLOGÍA.....	17
• <b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	17
• <b>TIPO DE ESTUDIO:</b> .....	17
• <b>UNIVERSO DE TRABAJO</b> .....	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
VARIABLES.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....	23
• Inclusión.....	23
• Exclusión ó No Inclusión.....	23
• Eliminación.....	23
MATERIAL Y RECURSOS.....	24
<b>RECURSOS HUMANOS</b> .....	24
<b>RECURSOS MATERIALES</b> .....	24
ASPECTOS ÉTICOS.....	25
FACTIBILIDAD.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS.....	34
ANEXOS.....	36
ANEXO 1.....	36
ANEXO 2.....	37

## **INVESTIGADORES**

### **Investigador principal**

NOMBRE: Aleida de Jesús Rivera Hernández

MATRICULA: 11705074

ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA Dr. Silvestre Frenk Freund”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

CARGO INSTITUCIONAL: Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica

TELEFONO: 5554 2135.

DOMICILIO: Av Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720. Del. Cuauhtémoc

CORREO: riha0306@yahoo.com.mx

### **Investigadores asociados**

NOMBRE: Fernanda Sánchez García

MATRICULA: 97152411

ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA Dr. Silvestre Frenk Freund”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

CARGO INSTITUCIONAL: Residente de segundo año de Subespecialidad  
Endocrinología Pediátrica

CORREO: fer.sanchez.1189@gmail.com

### **Servicios participantes**

Endocrinología Pediátrica

División de investigación en salud

# TALLA FINAL EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

La hormona de crecimiento es un factor necesario para el adecuado crecimiento longitudinal y puberal normal en los niños, su deficiencia es poco frecuente, presentando como principal manifestación clínica, reducción en la velocidad de crecimiento y talla baja, por lo que se considera como principal indicación el uso de hormona de crecimiento humana recombinante. Idealmente, al diagnóstico e inicio temprano de tratamiento, tiene como objetivo normalizar el crecimiento, ayudar a alcanzar la altura final dentro de su potencial genético y el rango normal para la población general.

### OBJETIVOS

Reportar la frecuencia en pacientes pediátricos con deficiencia idiopática de hormona de crecimiento (DIHC) tratados con somatropina que alcanzan su talla final de acuerdo a  $\pm 1.5$  DE de la talla blanco familiar. Describir la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento con somatropina. Determinar si la dosis administrada en el primer año de tratamiento correlaciona con la velocidad de crecimiento. Identificar los factores relacionados que contribuyen a alcanzar la final tratados con somatropina. Identificar el percentil de la talla final alcanzada en relación con la talla blanco familiar

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, analítico, longitudinal y observacional

Se revisaron expedientes de consulta externa Endocrinología del Hospital Pediatría, en el periodo de enero del 2018 a abril del 2018, se incluyeron pacientes de ambos sexos, diagnóstico de DIHC, que alcanzaron su talla final al suspender tratamiento ( $VC < 2$  cm/año y  $EO > 13$  años en mujer y 14 años en hombre). Considerando como objetivo mínimo talla final  $\pm 1.5$  DE de la TBF, analizando los casos de acuerdo a la talla final lograda en relación al p 75, p 50 y p 25 de la TBF

El tamaño de la muestra fue de 50 pacientes. Se recolectaron datos del expediente, nombre, edad, sexo, edad ósea al diagnóstico, talla inicial, talla blanco familiar y velocidad de crecimiento durante la administración de somatropina y valores máximos y mínimos de la prueba de estimulación hormona de crecimiento.

Se realizó prueba de distribución de población a partir de Kolmogorov Smirnov. Análisis descriptivo a las características demográficas a partir de medidas de tendencia central (Media, Desviación Estándar) y variables cualitativas mediante n y porcentaje.

Análisis inferencial mediante diferencia de medias por ANOVA

Se consideró estadísticamente significativo con valor  $p < 0.05$

## RESULTADOS

Se analizaron 50 casos, de los cuales 92% alcanzó la TBF.

Edad al diagnóstico  $10.3 \text{ años} \pm 2$ , zTalla inicial hombres  $-2.53 \pm 0.55$  y mujeres  $-2.8 \pm 0.56$ , zs Talla final hombres  $-1.51 \pm 0.68$ , mujeres  $-1.77 \pm 0.73$  y dosis HCrh  $0.33 \pm 0.05 \text{ mg/kg/sem}$ . El tratamiento inició a los  $10.6 \pm 2.1$  años en hombres,  $10 \pm 1.8$  en mujeres, con VC de  $9 \pm 3.8 \text{ cm/primer año}$  y  $4.1 \pm 1.5$  años de duración del tratamiento.

En el grupo que alcanzó TBF, la talla final se situó en p75 ( $z 0.72 \pm 0.3$ ) en 26%, p50 el 48% y Pc 25 ( $z -1.33 - 0.3$ ) en 26%. Al analizar por la talla final lograda se documentó diferencia significativa (ANOVA) en la edad y talla al inicio de tratamiento ( $p 0.004, 0.009$ ), no así con la dosis, edad inicio puberal y edad ósea

## CONCLUSIONES

Encontramos que el 92% de los pacientes con Deficiencia idiopática de Hormona de crecimiento alcanzó la TBF.

La mayor velocidad de crecimiento se reportó durante el primer año de tratamiento .

No pudimos evidenciar relación con la dosis recibida y la velocidad de crecimiento o talla final. A pesar del inicio del tratamiento peripuberal, fue posible lograr el objetivo mínimo de talla final en la mayoría de los casos, con una distribución de la misma normal de acuerdo a la Talla blanco familiar

Palabras clave: Talla baja, Deficiencia Idiopática de Hormona de Crecimiento, Talla blanco familiar, talla final.

## ANTECEDENTES

El crecimiento es un fenómeno biológico complejo, producto de la interacción entre múltiples factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), a través de los cuales, los seres vivos, al tiempo que incrementan sus dimensiones maduran fisiológicamente y adquieren progresivamente capacidad funcional. El proceso del crecimiento se lleva a cabo a través de la nutrición y no se produce de manera uniforme. La mejoría de las condiciones sociales, económicas, sanitarias y culturales de los países desarrollados ha permitido una adecuada alimentación de mayor cantidad de personas, lo cual amplía la posibilidad de no solo aumentar evolutivamente la talla adulta de poblaciones privilegiadas, sino también de alcanzarla antes, con un progresivo adelanto de la edad puberal. <sup>(1,2)</sup>

El proceso por el cual se efectúa se denomina osificación endocondral, el cual es el responsable de la talla final y del pico de masa ósea. Durante la vida intrauterina, el crecimiento depende fundamentalmente de factores placentarios (lactógeno placentario humano) y ambientales (nutrición materna), pero también intervienen factores hormonales como la insulina y el IGF-2. En la vida postnatal, se describen los factores implicados en el crecimiento, como lo son: 1) los factores determinantes que corresponden a los genéticos, que son responsables del potencial máximo de crecimiento, determinado por la talla de los progenitores y por el ritmo de crecimiento a lo largo de las sucesivas etapas de la vida, 2) los factores permisivos, son aquellos que hacen posible que se realice el crecimiento determinado genéticamente como los nutricionales, metabólicos, ambientales y 3) los factores reguladores, que son aquellos que coordinan los factores determinantes y los factores permisivos para que el crecimiento se lleve a cabo, en donde las hormonas tienen el papel más importante. Las hormonas tiroideas desempeñan un rol principal y después de los primeros dos años de vida, la regulación depende principalmente de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). <sup>(3)</sup> Los esteroides sexuales serán los responsables de terminar el crecimiento de los huesos largos con la maduración sexual durante la pubertad. Por lo que, el crecimiento es un fenómeno dinámico; es decir, existen períodos críticos de máxima velocidad de crecimiento, como son las semanas 20 a 24 de la vida intrauterina, los primeros dos años de vida extrauterina y la pubertad. <sup>(1,2)</sup>

De esta manera la hormona de crecimiento (HC) es un factor necesario para un adecuado crecimiento longitudinal y puberal normal en los niños. Los efectos de HC sobre la regulación del crecimiento, se observa en los 18 a 24 meses de edad, que dependen de la producción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina-1, el cual promueve el crecimiento celular, con repercusiones en el crecimiento longitudinal de aproximadamente 80%, y el 20% restante es responsable del crecimiento somático por medio de acción parácrina y depende directamente de la cantidad de HC que llega al resto de las células del cuerpo. <sup>(3,4,5)</sup>, cuando se produce una alteración en la síntesis, en la secreción o en la acción periférica y los mediadores (IGF) de la hormona de crecimiento, la consecuencia será una reducción en la velocidad de crecimiento y de la talla. Por este motivo, una desviación significativa de la normalidad puede ser la primera manifestación de una patología subyacente congénita o adquirida, por lo que se

necesita disponer de una correcta comprensión del proceso de crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo.

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta en endocrinología pediátrica. De ahí la importancia de efectuar la correcta valoración del crecimiento y desarrollo del niño, que permita una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica, <sup>(1)</sup> por lo tanto es el principal dato para inicio del abordaje diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento.

Se considera que un paciente tiene talla baja, cuando su talla se encuentra más de dos desviaciones estándar (2 DE) por debajo de la media poblacional esperado para su edad y sexo, o por debajo del percentil 3. <sup>(6,7)</sup>

El proceso diagnóstico en talla baja se define como la serie de evaluaciones clínicas, antropométricas y bioquímicas que inicia el médico de primer contacto y finaliza al realizarse el diagnóstico definitivo, ya sea por él mismo o por el endocrinólogo pediatra<sup>(4)</sup> en caso de detectar talla baja, deberá descartar si dicha alteración del crecimiento se trata de una variante normal del crecimiento. El 80% de una población de niños cuya talla está entre -2 y -3 DE corresponde a una variante normal (talla baja familiar o constitucional); en cambio, la mayoría de los pacientes que están por debajo de 3 DE, se considera que tienen una talla baja patológica y es necesario descartar causas como hipotiroidismo, alguna enfermedad crónica, síndrome de Turner, displasias esqueléticas y deficiencia de hormona de crecimiento, e iniciar el escrutinio apropiado para cada una de ellas. <sup>(7,8)</sup>

La deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) es una condición endocrina poco frecuente, con una incidencia que difiere en la literatura ampliamente entre 1/3480 y 1/30 000 niños. <sup>(9)</sup> Sólo el 20% de estos niños tienen deficiencia de hormona de crecimiento de origen orgánico como son tumores del sistema nervioso central, radiación, infección y lesión cerebral traumática y aproximadamente el 80% de los niños no tienen una causa fácilmente identificable, por lo que estos pacientes se clasifican como DHC idiopática.<sup>(6)</sup>

La base para el diagnóstico de DHC deben de ser auxológicos, y sospecharse clínicamente de déficit de HC congénito ante un paciente que deteriora su canal de crecimiento, especialmente después de los 6 meses de vida, con episodios de hipoglucemias durante la etapa de lactante, talla baja armónica, retraso de la edad ósea, frente prominente, puente nasal bajo y micropene en el varón, o al ser adquirida con los antecedentes de previa patología craneal, trauma, cirugía o irradiación. <sup>(4, 7)</sup>

De acuerdo al Consenso Growth Hormone Research Society se justifica continuar con el protocolo de estudio de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento si cumplen con los siguientes criterios auxológicos:

- Talla baja severa, definida como talla que se encuentra  $\geq$  de 3 DE por debajo de la media
- Talla  $\geq$  1,5 DE por debajo de la altura media de los padres
- Talla  $\geq$  de 2 DE por debajo de la media poblacional y una velocidad crecimiento sobre 1 año  $>$  1 DE por debajo de la media para la edad cronológica, o una disminución de la talla de 0,5 DE durante 1 año en niños mayores de 2 años
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento  $>$  2 DE por debajo de la media durante 1 año o más de 1,5 DE sostenida durante 2 años
- Signos indicativos de una lesión intracraneal

- Signos de la deficiencia múltiple de la hormona pituitaria
- Síntomas neonatales y signos de deficiencia de la hormona del crecimiento <sup>(5,7)</sup>

La etiología también se puede dividir en congénita y adquirida.

Las causas adquiridas incluyen tumores de la línea media (craneofaringioma, glioma del nervio óptico, germinoma y adenoma hipofisario), irradiación craneal, lesión cerebral traumática, infecciones del sistema nervioso central y condiciones inflamatorias (sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans). <sup>(1,6,7)</sup>

Las causas congénitas incluyen mutaciones genéticas (tanto específicas para la HC como GHRHR y GH1, así como las asociadas con el desarrollo hipofisario y la deficiencia de la hormona hipofisaria múltiple) y malformaciones cerebrales estructurales (holoprosencefalia, displasia septo-óptica, agenesia del cuerpo calloso, quiste de Rathke y Síndrome de interrupción del tallo pituitario). <sup>(7)</sup>

La evaluación de la producción de hormona de crecimiento es difícil ya que la secreción es pulsátil, con los aumentos constantes durante las etapas 3 y 4 del sueño. La regulación de la secreción de HC es compleja, implica múltiples péptidos, neurotransmisores, GHRH (Hormona liberadora de hormona de crecimiento) y somatostatina son las proteínas hipotalámicas más importantes. <sup>(1)</sup>

La secreción espontánea de HC varía significativamente con el sexo, la edad y el estado puberal, factores que deben ser considerados durante la evaluación del estado del eje HC. <sup>(1)</sup>

Entre los impulsos normales de secreción de HC, los niveles séricos de HC son a menudo bajos, por debajo de los límites de sensibilidad de la mayoría de los ensayos convencionales. Por lo tanto, la medición de un único nivel sérico de HC no es útil en el diagnóstico de DHC, es necesaria la medición de las concentraciones del factor de crecimiento, como lo son IGF-1 y la proteína transportadora número 3 del IGF-1 (IGFBP-3). IGF-1 tiene una sensibilidad limitada debido a la superposición significativa con valores normales, sin embargo, es importante destacar que alrededor del 50% de los niveles bajos de IGF-1 no están asociados con DHC.

Los niveles séricos bajos de IGF-1 pueden ser indicativos de otros trastornos asociados con fracaso del crecimiento, tales como: mala nutrición insuficiente secreción espontánea de HC y fracaso del crecimiento psicossocial. <sup>(4,7)</sup>

Los niveles séricos de IGFBP-3 son menos dependientes de la nutrición que el IGF-1, y los niveles bajos si sugieren una deficiencia de HC.

Por lo que la determinación de niveles bajos de IGF-1 y / o IGFBP-3 en un niño de talla baja generalmente justifica una evaluación exhaustiva de la función hipotalámico-pituitaria con pruebas de estimulación. <sup>(1)</sup>

Las pruebas de estimulación se han dividido a menudo en pruebas de detección (ejercicio, ayuno, levodopa y clonidina), que se caracterizan por su facilidad de administración, baja toxicidad y pruebas de baja especificidad y definitivas (arginina, insulina y glucagón).

Convencionalmente, un nivel sérico de HC de 10 ng / ml indica una respuesta adecuada de HC a la estimulación farmacológica y se considera suficiente para excluir el diagnóstico de DHC y se requieren 2 pruebas de estimulación GH para diagnosticar la deficiencia de GH <sup>(10)</sup>

La guía utilizada en el para el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de HC en la infancia y la adolescencia por la Sociedad de Investigación de Hormona del Crecimiento <sup>(7)</sup> estableció que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de DHC y sugirió que en un niño con crecimiento lento, historia clínica y criterios auxiológicos son compatibles con DHC. Dentro de la cuales la prueba de hipoglucemia por insulina se considera el estándar oro. <sup>(1)</sup>

El estudio de neuroimagen es importante en los pacientes con DHC, la Resonancia Magnética (RM) craneal puede contribuir significativamente al diagnóstico ya que se ha visto que la talla baja es más severa cuando se encuentran alteraciones en la RM al momento del diagnóstico.

Se ha reportado en la literatura, pacientes con RM normal al diagnóstico de DHC, presentan normalización de secreción de HC en la edad adulta en comparación con pacientes con RM anormal. Además de que las anomalías hipofisarias en la RM de pacientes con DHC idiopática predicen el desarrollo de deficiencias hormonales adicionales

#### Prueba genética.

Aunque las pruebas genéticas no se realizan rutinariamente en el diagnóstico de DHC, numerosas mutaciones que conducen a DHC idiopática han sido identificadas, y el estudio genético puede desempeñar un papel más importante en los algoritmos de diagnóstico en los próximos años. Se han descrito formas autosómicas recesivas, autosómicas dominantes y ligadas a X de DHC idiopática (tipos I, II y III, respectivamente) y múltiples mutaciones diferentes en los genes de la hormona del crecimiento 1 (GH1) y GHRHr (Growth Hormone Releasing Hormone Receptor). <sup>(11)</sup>

Generalmente la presencia de mutaciones no se asocia con los resultados específicos de la RM, sin embargo, se ha visto que la talla es menor en pacientes con mutaciones identificadas.

La hormona del crecimiento se ha utilizado en el tratamiento de la talla baja desde 1957. Inicialmente se utilizó hormona de crecimiento hipofisario derivada de cadáver humano. Y a partir de 1985 la somatotropina u hormona de crecimiento de origen de ADN recombinante ha estado disponible comercialmente. <sup>(12)</sup>

Actualmente las condiciones aprobadas en los EUA para administrar la hormona de crecimiento son: deficiencia de hormona de crecimiento, talla baja idiopática, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica y el Síndrome de Noonan. <sup>(12,13)</sup>

La deficiencia de la hormona de crecimiento idiopática es la principal indicación para el tratamiento en más de la mitad de los niños que reciben terapia de hormonas de crecimiento. <sup>(12)</sup> Idealmente, el diagnóstico e inicio temprano de tratamiento, el paciente alcanza una talla final muy cerca de las normas de la población. <sup>(1)</sup> No obstante, 20 años después de la introducción de la hormona de crecimiento humana recombinante (HCrh), se siguen debatiendo las pautas óptimas de dosificación.

La dosificación actual de la HCrh es relativamente arbitraria, con cálculos basados en el peso de 0,15-0,35 mg / kg / semana (0,025-0,060 mg / kg / dosis), administrados por vía subcutánea 6 o 7 días a la semana hasta que se alcanza la talla adulta.

Estas dosis se basan en la producción endógena diaria estimada de HC, que oscila entre 0,016 y 0,038 mg / kg / día, dependiendo de la edad, estado puberal y método de medida.

Estudios recientes discuten el tratamiento tradicional, al sugerir que las dosis deben aumentarse durante la pubertad o antes, dependiendo de variables, como la talla blanco familiar, la causa de la deficiencia de hormona del crecimiento y el momento del inicio de la pubertad, los cuales están asociados a menor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante. <sup>(14)</sup>

Actualmente existe discrepancia con respecto a la dosis adecuada de HCrh, ya que algunos países como en EUA se utiliza dosis de 0.3 mg / kg / semana, y otros como Japón y Canadá, utilizan dosis más bajas de 0.16- 0,18 mg / kg / semana. En un estudio realizado en Turquía se comparan 19 centros de salud que dan tratamiento a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, donde la dosis inicial más frecuente en niños prepúberes fue de 0,025-0,030 mg / kg / día y de 0,030-0,035 mg / kg / día en niños puberales. <sup>(9,15)</sup>

En el estudio de Rachmiel M. et al, se administró una dosis de 0.18 mg / kg / semana de HCrh, dividida en 6 días a la semana en paciente con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, la cual es considerada como dosis baja de acuerdo a estándares establecidos en diferentes países, sin embargo se encontró que el 85% de los pacientes, se encontraron dentro de 2 DE de la talla media poblacional y con diferencia de la talla final y la talla blanco familiar de -0.54 DE<sup>(15)</sup>

La terapia hormonal tiene como objetivo normalizar el crecimiento, ayudar a alcanzar la altura final dentro de su potencial genético y el rango normal para la población general. A largo plazo los estudios han demostrado que es posible alcanzar los objetivos anteriores en los pacientes que fueron tratados óptimamente, de acuerdo al estudio de A. Gjipopulli, Lindita Grimci et al. Reporta que el 61.5% de los pacientes con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento alcanzaron su talla blanco familiar, con una edad media de inicio de tratamiento de 13 años, y encontrándose a un z score de la talla de  $-4,39 \pm 1,05$  al inicio del tratamiento, con retraso de edad ósea de 5 años como media, documentando una velocidad de crecimiento mayor en el primer año de tratamiento. En este estudio la duración media del tratamiento con hormonas de crecimiento fue de  $3,99 \pm 1,97$  años, con suspensión del tratamiento a edad media de 17 años y dosis de HC de 0,23 mg / kg / semana. Posterior al tratamiento de HC humana recombinante, la ganancia de talla incremento más de 2,40 desviaciones estándar con lo que se lograron alcanzar un z score de talla final en  $-1,98 \pm 1,21$  de la talla blanco familiar, ubicando a la mayoría de los paciente en el extremo inferior de percentil familiar. <sup>(13)</sup>

El estudio KIGS es la mayor base de datos de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento a nivel mundial que involucra más de 50 países, se reporta su población total que alcanzaron la talla final de 1907 pacientes, divididos en 2 grupos, el de pacientes con deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias, y deficiencia idiopática de hormona de crecimiento. El grupo de DHC idiopática incluyó 1221 pacientes de los cuales se reportó que el 78% de los pacientes alcanzó la talla blanco familiar, alcanzando la mayoría de las personas una altura por encima del percentil 10 para la talla adulta normal, con una diferencia del z score de -0.3 entre la talla final y su talla blanco familiar. La edad media de inicio de tratamiento fue 7.7 años para los pacientes con deficiencia severa de hormona de crecimiento documentando velocidad de crecimiento mayor durante el primer año, la media de la población al inicio de tratamiento presento z-score -3.6 y al final de tratamiento con mejoría de 2.3 desviaciones estándar en la talla final, a dosis media de 0.19 mg/kg/semana. <sup>(16)</sup>

De acuerdo al estudio de Ranke et al <sup>(16)</sup> Existe mayor capacidad de respuesta en pacientes que inician tratamiento a menor edad ya que la duración del tratamiento se correlaciona positivamente con la talla final, considerando que la dosis total y la dosis media son variables menos influyentes en la talla final, ya que existen otros factores que confunden tal efecto, como el apego al tratamiento que crearán la ilusión de que la dosis utilizada es menos eficaz.

Por lo tanto, el diagnóstico precoz el inicio del tratamiento son determinantes para el resultado final de la talla y permite que alcancen mayor crecimiento antes de la pubertad. <sup>(13)</sup>

Si esto se logra, entonces el ajuste de la dosis de HC durante la pubertad puede no ser necesaria. <sup>(5)</sup>

Durante el tratamiento para deficiencia de hormona de crecimiento se ha observado que los pacientes varones tienen mayor ganancia de talla final y mayor velocidad de crecimiento

El tratamiento con HC humana recombinante se suspende cuando el paciente alcanza la altura final, se define por una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/ año, por un periodo de 6 meses, y/o edad ósea de más de 14 años en varones y 13 años en mujeres. <sup>(12,18)</sup> considerándose como el momento de la fusión epifisiaria total.

Los efectos secundarios significativos del tratamiento con HC en niños son muy raros. Estos incluyen hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgia y edema, el tratamiento de estos efectos secundarios puede incluir la reducción transitoria de la dosis o la suspensión temporal de la HC.

En los adultos sanos el 95% de la masa ósea máxima se alcanza aproximadamente a los 20 años, ocurriendo mas tarde en los hombres que en las mujeres. De acuerdo a lo anterior, nuevos datos sugieren que la HC tiene importantes beneficios para la mineralización ósea, tejido muscular mejoría de los factores de riesgo cardiaco, y disminución del tejido adiposo visceral por lo que favorece el perfil lipídico.

Estos beneficios han llevado a que la duración de la terapia con HC actualmente sea controvertida <sup>(6,18,19)</sup> ya que en diversos estudios se han demostrado que los pacientes con diagnóstico de DHC idiopática en la infancia, al ser adultos, presenten valores normales de HC. Las razones de estos hallazgos no son claras, pero puede explicarse como una condición transitoria o ser considerada como deficiencia parcial, suficiente para condicionar el crecimiento anormal en la infancia, pero sin presencia de síntomas en la etapa adulta, de acuerdo a esto, en los pacientes adulto es necesario realizar nuevamente pruebas de estimulación de HC para confirmar la persistencia de DHC. <sup>(20)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La talla baja es la manifestación o signo clínico de patologías que han afectado a un individuo en su crecimiento. Por lo que la correcta vigilancia de un niño requiere una evaluación seriada y efectuar una correcta valoración del crecimiento y desarrollo, que permita una adecuada orientación diagnóstica y terapéutico.

Dentro de la talla baja patológica, la causa endocrinológica más frecuente con grave retraso en el crecimiento es la deficiencia de hormona de crecimiento, con una incidencia mundial entre 1/3480 y 1/30 000 niños vivos. En México no hay datos específicos sobre los pacientes diagnosticados de talla baja por déficit de hormona del crecimiento.

La problemática del diagnóstico tardío, e inadecuado protocolo de estudio condiciona el retraso de inicio de tratamiento sustitutivo de forma oportuna, por lo que el pronóstico de talla final se afecta de forma significativa, pudiendo ser una de las causas importantes de talla baja en nuestro país, sabiendo que actualmente la prevalencia de ésta sigue siendo elevada.

Los pacientes con déficit de hormona del crecimiento, especialmente los tratados en edades tempranas responden bien a éste y pueden alcanzar una estatura normal durante la niñez y normal o casi normal en la edad adulta.

Se ha observado que el 60-80 % de los pacientes alcanzan la talla blanco familiar, sobre todo aquellos pacientes con inicio temprano de tratamiento, sin embargo, en México no hay estudios publicados que revelen esta información

Esta investigación pretendió determinar la frecuencia de los pacientes pediátricos tratados con somatropina por deficiencia idiopática de hormona de crecimiento que alcanzar la talla final dentro de lo esperado para la talla blanco familiar

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La deficiencia de hormona de crecimiento es la causa más frecuente de talla baja patológica, en estudios internacionales se encuentra una incidencia mundial entre 1/3480 y 1/30 000 niños, de la cual el 80% de los niños no tienen una causa fácilmente identificable, clasificada como deficiencia de hormona de crecimiento idiopática.

En México no hay datos estadístico sobre los pacientes diagnosticados y tratados por deficiencia idiopática de hormona del crecimiento, no obstante se conoce que la talla baja es mayor de 1.2 millones en niños menores de 5 años y en pacientes de 5 a 11 años la prevalencia es de 10.4%, sin embargo a nuestro conocimiento, no se encontraron estudios en los cuales se haya evaluado la frecuencia de los pacientes con deficiencia idiopática de hormona de crecimiento, tratados con somatropina que alcanzan la talla final dentro de lo esperado para la talla blanco familiar

Por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de los pacientes con deficiencia idiopática de hormona de crecimiento, tratados con somatropina que alcanzan la talla final de acuerdo a  $\pm 1.5$  DE de la talla blanco familiar?

## OBJETIVOS

- GENERAL:
  - Determinar la frecuencia en pacientes pediátricos con deficiencia idiopática de hormona de crecimiento tratados con somatropina que alcanzan su talla final de acuerdo a  $\pm 1.5$  DE de la talla blanco familiar
- ESPECÍFICOS:
  - Describir la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento con somatropina
  - Determinar si la dosis administrada en el primer año de tratamiento correlaciona con la velocidad de crecimiento
  - Identificar los factores relacionados que contribuyen a alcanzar la final tratados con somatropina.
  - Identificar el percentil de la talla final alcanzada en relación con la talla blanco familiar

## **METODOLOGÍA**

- **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Cohorte

- **TIPO DE ESTUDIO:**

Retrospectivo, Analítico, Longitudinal, Observacional

- **UNIVERSO DE TRABAJO**

Consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund, con previa aceptación del comité de bioética del hospital, de acuerdo NOM 890890 bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se revisaron expedientes de consulta externa Endocrinología del Hospital Pediatría, en el periodo de enero del 2018 a abril del 2018, a través de sistema ECE, de pacientes Consulta Externa Endocrinología del Hospital con diagnóstico de DIHC, el diagnóstico se definió con base al cumplimiento de los criterios auxológicos y bioquímicos, de todos los pacientes con el diagnóstico, se seleccionaron a aquellos que concluyeron el tratamiento con somatropina, y cumplieran criterios para suspensión de tratamiento, al considerar que alcanzaron su talla final.

La primera división de la muestra fue de los pacientes que alcanzaron y los que no alcanzaron su talla blanco familiar.

Y posteriormente , de los pacientes que lograron la TBF, y se categorizó en 3 grupos:

Aquellos que alcanzaron el P 25 de la TBF

Aquellos que alcanzaron el p 50 de la TBF

Aquellos que alcanzaron a P 75 de la TBF

Los datos recolectados de acuerdo a Hoja Recolectora (Anexo 1), nombre, edad, sexo, edad ósea al diagnóstico, talla inicial, talla blanco familiar y talla al año de tratamiento, velocidad de crecimiento, administrada de somatropina y edad al inicio y término de tratamiento, talla al final del tratamiento y valores máximos y mínimos de la prueba de estimulación hormona de crecimiento

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{(z_{\alpha})^2 (p (1-p))}{(d)^2}$$

p=prevalencia poblacional

d = Diferencia entre valor esperado y error aceptable

$$z_{\alpha}^2 = (1.961)^2 = 3.84$$

$$n = 29$$

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la prueba para distribución de la población a partir de Kolmogorov Smirnov.

### Estadística descriptiva:

Se estimó para variables cualitativas: Frecuencia simple mediante n y porcentaje

Para las variables cuantitativas:

- Muestra paramétrica: Media y distribución estándar

### Análisis Inferencial:

Se realizó mediante diferencia de medias por ANOVA

Se considerará prueba estadísticamente significativa con  $p < 0.05$

Se ocupará programa SPSS Statistics 20 y GraphPad Prism 7.03.

## VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad
<b>Edad cronológica al inicio del tratamiento</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el inicio de tratamiento	Fecha registrada en el expediente clínico como primera vez de uso de tratamiento	Cuantitativa Continua	Meses cumplidos	Meses cumplidos
<b>Edad cronológica al término del tratamiento</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el término del tratamiento	Fecha registrada en el expediente clínico como última dosis de uso de tratamiento	Cuantitativa Continua	Meses cumplidos	Meses cumplidos
<b>Sexo</b>	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	De acuerdo al sexo asignado al nacimiento reportado en el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Femenino o masculino	Femenino o masculino
<b>Peso inicial</b>	La cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Se determina al colocar al paciente en el centro de la balanza, talones juntos puntas separadas, los brazos los costados, cabeza firme y vista al frente, evitar movimientos mientras se realiza la lectura, se obtendrá del expediente clínico, al momento de inicio de tratamiento	Cuantitativa Continua	Kilogramos	Kilogramos
<b>Peso final</b>	La cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Se determina al colocar al paciente en el centro de la balanza, talones juntos puntas separadas, los brazos los costados, cabeza firme y vista al frente, evitar movimientos mientras se realiza la lectura, se obtendrá	Cuantitativa Continua	Kilogramos	Kilogramos

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad
		del expediente clínico , al final del tratamiento			
<b>Talla inicial</b>	Se refiere a la estatura de un sujeto de pie, término que desde el punto de vista antropométrico existe entre el vertex y el suelo. Tomada con estadímetro	<p>Buscar una superficie firme y plana perpendicular al piso Coloca el estadímetro en el piso, en el ángulo que forman la pared y el piso.</p> <p>La estatura se mide con la persona de pie y sin zapatos.</p> <p>1) Coloca al sujeto para realizar la medición.</p> <p>La cabeza, hombros, caderas y talones juntos deberán estar pegados a la pared bajo la línea de la cinta del estadímetro.</p> <p>Mantén la cabeza de la persona firme y con la vista al frente en un punto fijo. Posición en plano de Frankfort</p>	Cuantitativa Continua	Centímetros	Centímetros
<b>Z SCORE de la talla inicial</b>	Indica el número de las desviaciones estándar por encima o debajo de la media de la talla inicial	Se determina a partir de la formula: Talla inicial - media / la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Z score	Z score
<b>Talla final</b>	Se considera como alcance objetivo es altura media de los padres $\pm 1$ DE Altura alcanzada cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 2 cm / año, con edad ósea igual o mayor de 14 años en varones y 13 años en mujeres	Se considera como alcance objetivo es altura media de los padres $\pm 1$ DE Altura alcanzada cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 2 cm / año, con edad ósea igual o mayor de 14 años en varones y 13 años en mujeres	Cuantitativa Continua	Centímetros	Se categorizará: • $\pm 1$ DS de acuerdo a la TBF • $\leq$ a P3 de la talla poblacional y que no corresponda a la talla blanco familiar • $\geq$ a P 50 de la talla poblacional y que no corresponda a la talla blanco familiar
<b>Z SCORE de la talla final</b>	Indica el número de estándar las desviaciones por encima o debajo de la media de la talla final	Se determina a partir de la formula: Talla final - media / la desviación estándar	Cuantitativa	Continua	Z score
<b>Edad de inicio de la pubertad</b>	Periodo de la vida que inicia la madurez sexual y la capacidad reproductiva.	Se determina cuando mama se encuentra en la etapa 2 de Tanner (mujeres) o en el volumen testicular de $>0 = 4$ ml (varones)	Cuantitativa	Continua	Años

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad
<b>Talla Blanco Familiar</b>	Talla esperada para los hijos de una pareja determinada, presuponiendo un proceso y efectos ambientales sobre crecimiento similares en ambas generaciones	Obtenida mediante Método de Tanner. Hombres= (altura del padre + altura de la madre + 13) / 2; Altura parental media de las Mujeres= (altura del padre + altura de la madre - 13) / 2 Considerado como normal en un intervalo de $\pm 1$ DE	Cuantitativa Continua	Centímetros	Altura media en centímetros, incluyendo un intervalo de $\pm 1$ DE
<b>Z SCORE de la talla blanco familiar</b>	Indica el número de estándares las desviaciones por encima o debajo de la media de la talla blanco familiar	Se determina a partir de la formula: Talla - media / la desviación estándar	Cuantitativa	Continua	Z score
<b>Edad ósea</b>	Grado de desarrollo de las estructuras óseas comparándolo con los patrones referenciales para determinada edad cronológico	Leyendo la radiografía simple de carpo de la mano no hábil, pelvis y lateral de pie por medio del Atlas de Greulich y Pyle	Cuantitativa Continua	Años	Años
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Crecimiento en unidad de tiempo. En etapas iniciales de la vida tiene su máxima rapidez y disminuye gradualmente hasta estabilizarse en la vida adulta.	Es la diferencia en centímetros de la talla previa y la talla actual entre el número de meses, y multiplicado por 12	Cuantitativa Continua	Centímetros por año	Centímetros por año
<b>Estado nutricional</b>	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.	Percentil del IMC calculado al momento del estudio.	Cualitativa Ordinal	Kg/ m <sup>2</sup> sc	Pc 5 al 84 peso normal - Pc 85 – 94 sobrepeso -Pc mayor a 95 obesidad
<b>IGF-1</b>	Es una hormona similar en estructura molecular a la insulina de 70 aminoácidos principal factor de crecimiento postnatal y mediador principal de los efectos de la hormona del crecimiento	Las concentraciones séricas basales de IGF-I determinadas por quimioluminiscencia considerando valores normales para la edad, sexo y estadio puberal	Cuantitativa	Continua	Ng/ml

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad
<b>IGFBP-3</b>	Es un complejo ternario con una subunidad lábil al ácido del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFALS) y un factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) I o II. circula en el plasma, prolonga la vida media de los IGF y altera su interacción con los receptores de la superficie celular	Las concentraciones séricas basales de IGFBP3 determinadas por quimioluminiscencia considerando valores normales De 0.3 -3 mg/L	Cuantitativa	Continua	mg/L
<b>Prueba de estimulación de hormona de crecimiento</b>	Prueba, de tolerancia a la insulina, que consiste en estimular la liberación de hormona del crecimiento como respuesta contra reguladora, lo que permite su medición y funcionalidad	Se debe administrar una dosis de 0,05 unidades / kg a 0,1 unidad / kg de insulina regular, dependiendo la edad del paciente, y posteriormente la toma de muestras de sangre para el análisis de GH se deben obtener a 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la dosis de insulina. Considerando como respuesta normal mayor de 10 ng/ml	Cuantitativa	Continua	ng/ml
<b>Dosis de tratamiento</b>	Es la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará al paciente	Es la dosis registrada en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Mg / kg de peso / semana

## CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión

Ambos Sexos

Diagnóstico de deficiencia idiopática de Hormona de Crecimiento

Pacientes que hayan alcanzado talla final, posterior a tratamiento con somatropina

Cumplir criterios para suspensión de tratamiento VC < 2 cm/año y EO > 13 años en mujer y 14 años en hombre

- Exclusión ó No Inclusión

Deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias sea congénita o adquirida

(evidencia de lesión cerebral, antecedente cirugía SNC, antecedente de radiación, quimioterapia.)

Otros síndromes o patologías diferentes a la deficiencia idiopática de hormona de crecimiento con indicación para uso de hormona de crecimiento

Evidencia de una malformación esquelética

Causas secundarias de fracaso del crecimiento como enfermedad sistémica

- Eliminación

No contar con datos completos en el expediente

## **MATERIAL Y RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS**

Para la realización de este estudio se llevó a cabo una investigación y revisión de datos por parte del investigadora titular y tutora de la tesis Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández, así como la investigadora asociada, Dra. Fernanda Sánchez García.

Se realizó la revisión de los expedientes que se encontraban el sistema ECE del servicio de Endocrinología Pediátrica, por la Médico Residente de segundo año la Dra. Fernanda Sánchez García, bajo la supervisión del tutor de la tesis e investigador responsable.

De acuerdo a la hoja de recolección de datos para el presente estudio, se obtuvieron los resultados, posteriormente se realizó el análisis de resultados así como conclusiones.

### **RECURSOS MATERIALES**

Papel, lápiz, pluma, y computadora con á programa SPSS Statistics 20 y GraphPad Prism 7.03.(Estos serán sustentados por el tesista).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo a la Ley General de Salud, fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Mexicanos y con fundamento en los artículos 1º, 2º, fracción VII, 3º fracción IX, 4º, 7º 13 apartado "A" fracciones I,IX,X apartado "B" FRACCIONES I, VI, 96,97,98, 99, 100,101,102,103 en Materia de Investigación, título segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó como estudio sin riesgo, y no requiere carta de consentimiento y asentimiento informado.

## **FACTIBILIDAD**

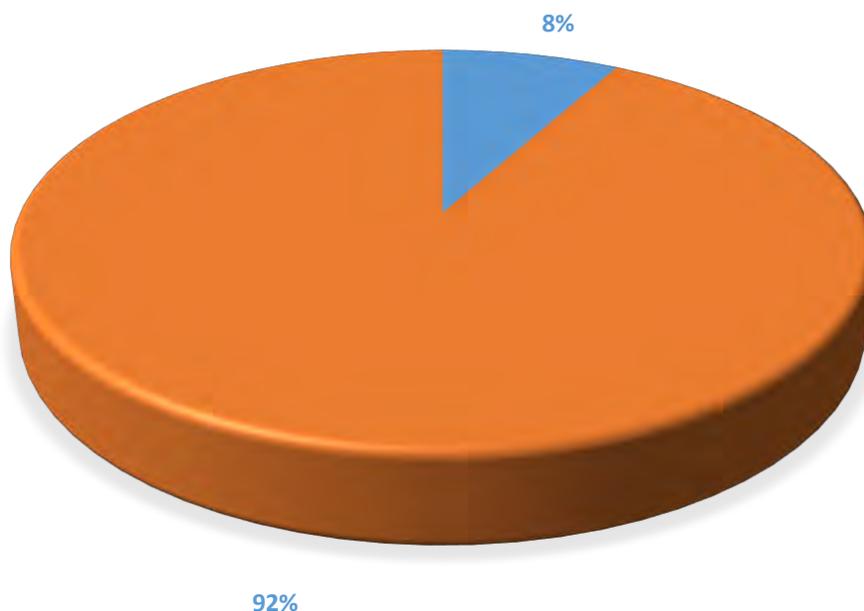
La realización de este estudio es factible ya que, se cuenta con base de datos y expediente electrónico de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento dentro de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

## RESULTADOS

Se obtuvo información de los registros correspondientes de 50 pacientes, con diagnóstico de DIHC, de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica, en un periodo comprendido de enero del 2018 a abril del 2018.

Se encontró que el 92 % de la población alcanzó su talla blanco familiar. **Gráfica 1.**

De las cuales el 60% correspondió a sexo masculino y 40 % correspondió a sexo femenino, con edad entre 6-14 años de inicio de tratamiento.



**GRAFICA 1.** TALLA FINAL ALCANZADA EN RELACIÓN A SU TALLA BLANCO FAMILIAR

La estadística descriptiva de la población desglosadas de edad al diagnóstico, talla inicial y final, TBF, dosis de somatropina recibida, y centímetros totales ganados, se ven reflejados en la **Tabla 1** .

Variable (n=50)	Valores
<b>Sexo n(%)</b>	
<b>Femenino</b>	20 (40%)
<b>Masculino</b>	30 (60%)
<b>Edad Diagnóstico (años)</b>	10.3 ± 2
<b>Edad Ósea Diagnóstico (años)</b>	11.5 ± 1.3
<b>Edad suspende Tratamiento (años)</b>	14.8 ± 1.2
<b>Talla Inicio Tratamiento</b>	126.6 ± 9.5
<b>Z Talla Inicio Tratamiento</b>	-2.64 ± -0.435
<b>Talla Blanco Familiar</b>	161 ± 7.1
<b>Z Talla Blanco Familiar</b>	-1.15 ± 0.81
<b>Talla Final Poblacional</b>	155.5 ± 8.6
<b>Z Talla Final Poblacional</b>	-1.6 ± 0.7
<b>TBF-TF</b>	0.12 ± 0.79
<b>Dosis GH mg/kg/sem</b>	0.33±0.05
<b>Centímetros Totales Ganados</b>	28.7 ± 10.3
<b>Años de tratamiento</b>	4.16± 1.5

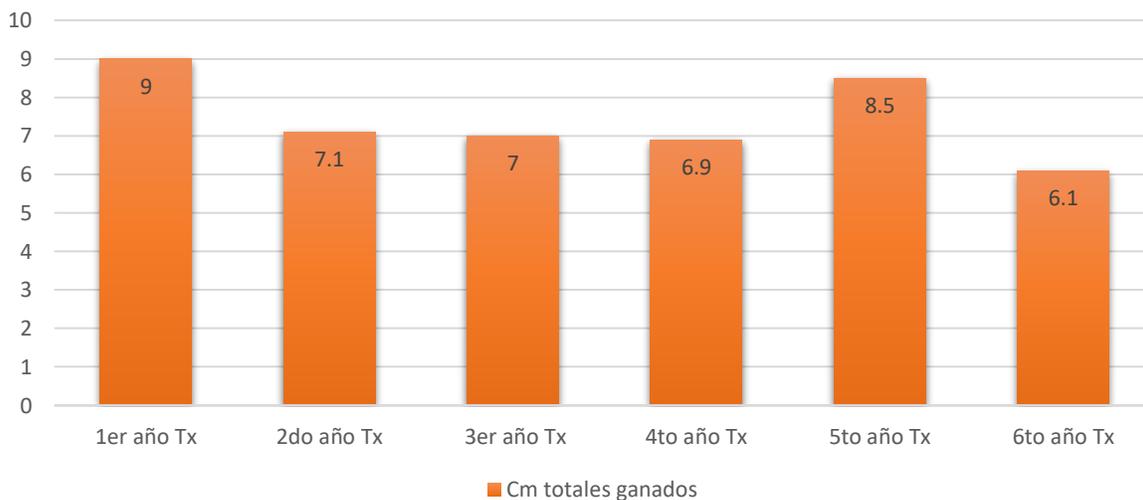
**TABLA I.** ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Existe diferencia considerable de 10 cm en la talla final entre mujeres y hombres, sin embargo, al valorarlo en puntaje z, no se encontró valor significativo, por otro lado se observaron diferencias significativas entre los grupos de mujeres y hombres en la edad de suspensión de tratamiento, (15.3± 1 años , y 14 ± 1.1 años respectivamente (p 0.0002) ) en la talla blanco familiar y en los centímetros totales ganados, encontrándose mayor en el grupo de los hombres. **Tabla 2** .

Después de un año de tratamiento, los pacientes ganaron 0.54 ± 0.17 z score de altura. Cuando el tratamiento se completó, la ganancia de altura fue en hombres zs 1.02 ± 0.61 y en mujeres zs 1.03±0.64, el mayor crecimiento se evidenció durante el primer año de tratamiento, con una media de tratamiento de 4.16± 1.5 . **Gráfica 2. Tabla 3**

Variable (n=50)	Valores	Valores	valor p
<b>Sexo n(%)</b>	Masculino 60 %(30)	Femenino 40% (20)	
<b>Edad Diagnóstico (años)</b>	10.6 ± 2.1	10 ± 1.8	0.26
<b>Edad Ósea Diagnóstico (años)</b>	11.8 ± 1.4	11.2 ± 1.1	0.9
<b>Edad suspende Tratamiento (años)</b>	15.3 ± 1	14 ± 1.1	<b>0.0002</b>
<b>Talla Inicio Tratamiento</b>	128.3 ± 9.8	124 ± 8.7	0.1
<b>Z Talla Inicio de tratamiento</b>	-2.53 ± 0.55	-2.8 ± 0.56	0.06
<b>Talla Blanco Familiar</b>	165.7 ± 4.1	153.9 ± 4.2	<b>0.0001</b>
<b>Z Talla Blanco Familiar</b>	-1.08 ± 0.85	-1.26 ± 0.77	0.5
<b>Talla Final poblacional</b>	159.7 ± 7.1	149.1 ± 6.4	<b>0.0001</b>
<b>Z Talla Final Poblacional</b>	-1.51 ± 0.68	-1.77 ± 0.73	0.2
<b>TBF-TF</b>	-0.017 ± 0.68	-0.28 ± 0.93	0.5
<b>Última Dosis GH</b>	1.02 ± 0.17	1.03 ± 0.14	0.6
<b>Talla Inicio Pubertad</b>	136 ± 7.8	131 ± 7.4	<b>0.04</b>
<b>Dosis Pubertad</b>	0.95 ± 0.17	0.9 ± 0.65	0.055
<b>Centímetros Totales Ganados</b>	31.4 ± 10.8	24.7 ± 8.1	<b>0.02</b>

**TABLA 2.** ESTADISTICA DESCRIPTIVA ENTRE GRUPOS MASCULINO Y FEMENINO.

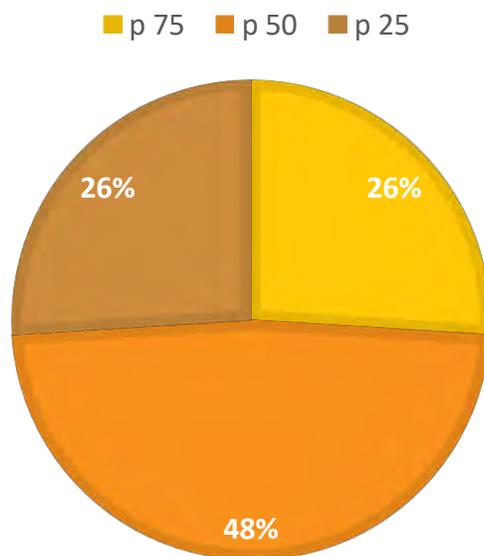


**GRAFICA 2** VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Velocidad de crecimiento	Talla	Z-Score	Centímetros ganados
<b>1er año de tratamiento</b>	135.6 ± 10.8	-2.1 ± 0.6	9 ± 3.8
<b>2do año de tratamiento</b>	142.3 ± 10.4	-3.76 ± 13.1	7.1 ± 2.9
<b>3er año de tratamiento</b>	146.1 ± 9	-1.66 ± 0.8	7 ± 2.3
<b>4to año de tratamiento</b>	150.6 ± 9.2	-1.49 ± 0.78	6.9 ± 3
<b>5to año de tratamiento</b>	153 ± 4.4	-0.82 ± 1.4	8.5 ± 7.6
<b>6to año de tratamiento</b>	160 ± 7	-0.06 ± 2.5	6.1 ± 4.3

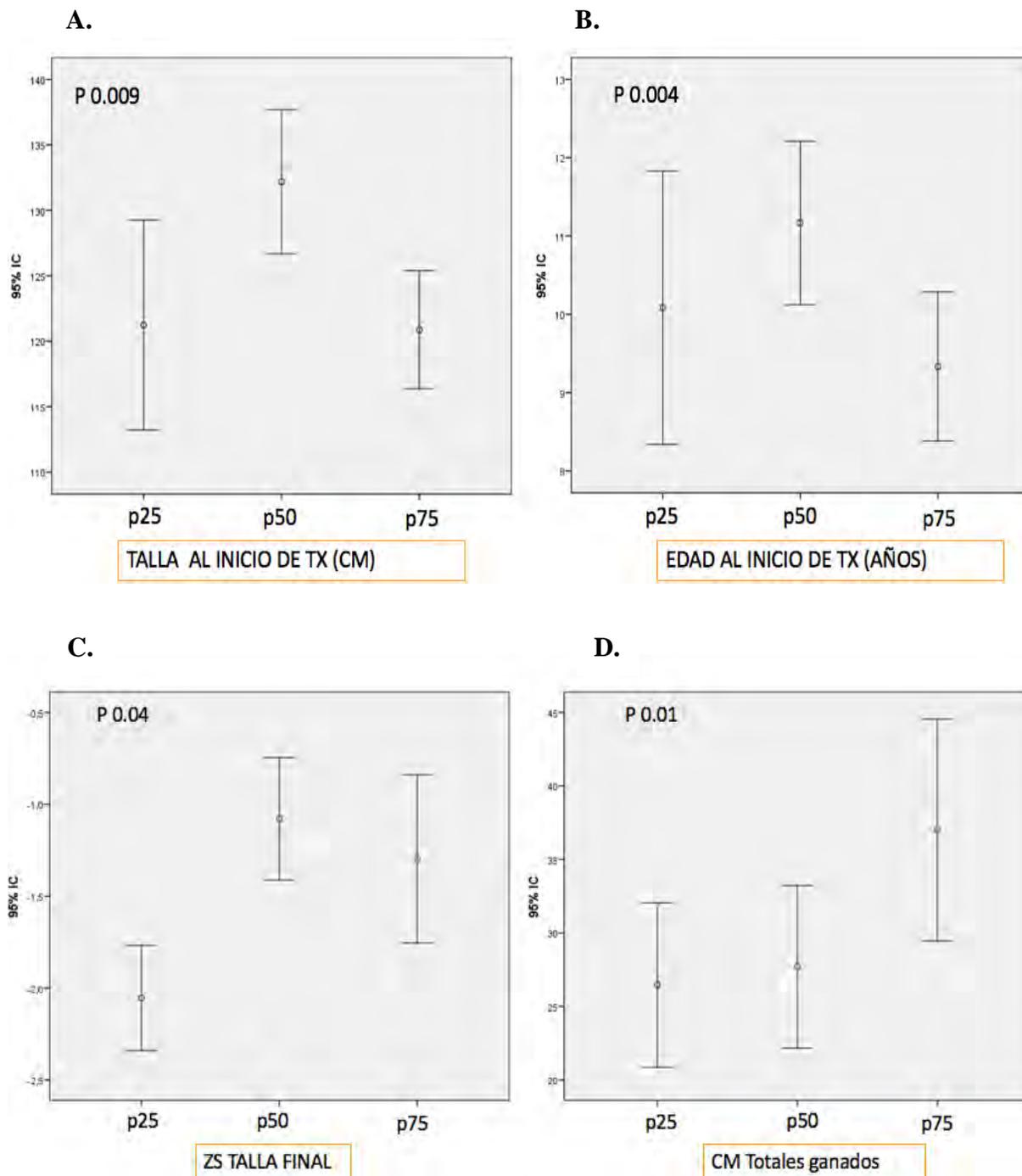
**TABLA 3.** VELOCIDAD DE CRECIMIENTO DURANTE 6 AÑOS DE TRATAMIENTO.

En el grupo que alcanzó TBF (92%) se realizó análisis por cuartiles, para la categorización por grupos de acuerdo al percentil alcanzado encontrando distribución observada en **Gráfica 3**



**GRAFICA 3** DISTRIBUCIÓN POR CUARTILES

La talla final se situó en p75 el 26% ( $zs\ 0.72 \pm 0.3$ ) p50 ( $zs\ 0.67 \pm 0.2$ ) en el 48% y p 25 ( $z\ -1.33\ -0.3$ ) en 26%. Al analizar por la talla final lograda se documentó diferencia significativa en la talla edadal inicio de tratamiento ( $p\ 0.009, 0.004$ ). así como e zs de la talla final y los centímetros toalles ganados ( $p\ 0.04, 0.01$ )



**TABLA 4.** DIFERENCIA DE MEDIAS POR CUARTILES P 25, P 50, P 75 **A.** TALLA AL INICIO DE TRATAMIENTO, **B.** EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO **C.** TALLA FINAL ZS **D.** CENTIMETROS TOTALES GANADOS

## DISCUSIÓN

Este estudio informa la talla final alcanzada en un grupo de pacientes con diagnóstico de DIHC dosis de HCrh  $0.33 \pm 0.05$  mg/kg/sem, considerada como dosis adecuada de acuerdo al rango recomendado de dosificación internacional; La edad media de inicio del tratamiento en nuestros pacientes fue de  $10.6 \pm 2.1$  en hombres y  $10 \pm 1.8$  en mujeres, en comparación con el estudio realizado por A. Gjokopull et al. donde su grupo de pacientes inicio manejo a mayor edad ( $13,34 \pm 2,6$  años), como resultado de esto , en nuestros pacientes se logró mejor talla final, ya que la duración del tratamiento fue mayor, pero comparable con estudios como Ranke MB, et al, donde la edad fue similar de inicio de tratamiento y con lo que obtuvo buenos resultados en la talla final.

El estudio anterior refleja nuestras experiencias en el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento idiopática. La edad media de inicio del tratamiento en nuestros pacientes fue de  $13,34 \pm 2,6$  años, que en realidad era más antigua en comparación con el estudio realizado por Westphal et al 4, pero comparable con estudios anteriores publicados a finales de los 90 y principios de 2000. Nuestros pacientes tenían una estatura baja extrema al inicio del tratamiento con una altura media de  $-4.4 \pm 1.0$  z-score. La corta duración del tratamiento antes de la aparición de la pubertad también resultó en aumento insuficiente en altura prepuberal con la altura media de comienzo de la pubertad todavía siendo  $-3,68 \pm 1,31$  z-score.

Con una ganancia impresionante de  $0.951 \pm 0.67$  z-score dentro del primer año de tratamiento y cambio total en la puntuación z , desde el inicio del tratamiento con  $2.40 \pm 1.13$  z-score, el 92 % de nuestros pacientes alcanzó su estatura final dentro del rango de altura objetivo, comparable con otros estudios, en donde se alcanzó en 62% de los pacientes su talla blanco familiar .

La ganancia media de altura puberal fue  $1,81 \pm 0,93$  z-score que se comparó con el estudio de agosto GP et al pero superior a los estudios de Westphal et al . Sin embargo, la menor puntuación final de altura conseguida en comparación con los resultados de Westphal et al. Podría explicarse por la edad más temprana de alcanzar la estatura final en nuestros pacientes ( $17,34 \pm 1,34$  años frente a 18 años) y una menor duración del tratamiento ( $3,99 \pm 1,97$  años vs 8,5 años) en nuestro estudio de cohortes.

Los primeros estudios publicados sobre el resultado de estatura final en pacientes con deficiencia idiopática de la hormona del crecimiento de alguna manera mostraron resultados contradictorios. Algunos estudios informaron que, aunque la terapia con hormona de crecimiento produjo una ganancia de altura significativa, no logró alcanzar un potencial genético completo que pudiera deberse a una dosificación subóptima y una duración más corta del tratamiento [11, 12, 13]. Sin embargo, muchos estudios concluyeron que, dado el tratamiento óptimo, los pacientes con deficiencia idiopática de la hormona de crecimiento pueden alcanzar su potencial genético [4,5,7,10]. En cuanto a nuestros resultados, fueron similares a los reportados en estudios anteriores donde fue posible alcanzar la altura final dentro del rango de altura objetivo pero la altura final absoluta permaneció en el

extremo inferior de la normalidad para la mayoría de nuestros pacientes y el potencial genético completo fue no siempre se logra para todos los pacientes.

## CONCLUSIONES

Encontramos que el 92% de los pacientes con Deficiencia idiopática de Hormona de crecimiento alcanzó la TBF.

La mayor velocidad de crecimiento se reportó durante el primer año de tratamiento

No pudimos evidenciar relación con la dosis recibida y la velocidad de crecimiento o talla final.

A pesar del inicio del tratamiento peripuberal, fue posible lograr el objetivo mínimo de talla final en la mayoría de los casos, con una distribución de la misma normal de acuerdo a la talla blanco familiar

## REFERENCIAS

1. Richmond E., Rogol A. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008, 11:115–120
2. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children . *Am Fam Physician*. 2015, 92(1):43-50
3. Kyriaki S. Alatzoglou, Emma Alice Webb, Paul Le Tissier, and Mehul T Dattani. Isolated Growth Hormone Deficiency (GHD) in Childhood and Adolescence: Recent Advances. *Endocrine Reviews*. 2014, 35 (3) : 376–432
4. Fatemeh S, Fereshteh B, Shirinsadat B, Toktam F, Mostafa Q, Mania R. Growth Hormone Utilization Review in a Pediatric Primary Care Setting. *Res Pharm Pract*. 2017, 6: 40-3.
5. GH research society. Growth Hormone Research Society (2000) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. 85:3990–3993.
6. Ahmid M, Ahmed P, Shaik M. Growth hormone deficiency during young adulthood and the benefits of growth hormone replacement. *Endocrine connections*. 2016, 5: 1-11
7. Chinoy A, Murray P. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016,
8. Rothermel J, Lass N, Toschke C, Reinehr T. Progressive Decline in Height Standard Deviation Scores in the First 5 Years of Life Distinguished Idiopathic Growth Hormone Deficiency from Familial Short Stature and Constitutional Delay of Growth. *Horm Res Paediatr*. 2016, 86:117–125
9. Thomas, M., Massa, G., Craen, M., De Zegher, F., Bourguignon, J. P., Heinrichs, C. et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur. J. Endocrinol*. 2004;151(1):67-72.
10. Poyrazo. lu S, Akçay T, Arslanoğlu I. Current Practice in Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood: A Survey from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015, 7 (1):37-44
11. Kyriaki S, Mehul T. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency—an update. *Nature*. 2010, 6: 562-676
12. Final Height in Growth Hormone Treated Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency: The Malaysian Experience
13. Gjokopulli A., Grimci I, Kollçaku I, Tomori S, Cullufi P, Hoxha P, Ylli Z. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency treated with Growth Hormone: Albanian experience. *Current Health Sciences Journal*. 2015, 4: 22:28
14. Sotos J., Tokar N. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2014, 2014:2-24
15. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with a Fixed Dose of Recombinant Growth Hormone. *Horm Res*. 2007, 68:236–243
16. Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds): *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS*. Basel, Karger, 2007:145–162
17. Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P. Increased response but lower responsiveness to growth hormone in very young children (0-3 years ) with

- idiopathic GH Deficiency: Analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90:1966-71
18. Hardin D. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). *Biologics: Targets & Therapy.* 2008, 2(4): 655–661
  19. Molitch M. Growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: The transition. *J. Endocrinol. Invest.* 2011, 34: 150-154.
  20. Ranke M, Lindberg A., Mullis P., Geffner M, Tanaka T et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr.* 2013, 79:51–67

# ANEXOS

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 1.- Datos personales

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_  
TBF: \_\_\_\_\_ Zs : \_\_\_\_\_

#### 1. Datos al suspender tratamiento con somatropina:

Edad de suspensión de tratamiento:

Peso: \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_  
Talla: \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_, IMC \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_,

Edad de inicio de pubertad:

Talla al inicio de la pubertad: \_\_\_\_\_ Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_

#### 2. Datos al diagnóstico:

Edad

Peso: \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_

Edad ósea.

IMC: \_\_\_\_\_, Pc \_\_\_\_\_, Zs \_\_\_\_\_

Método de diagnóstico de DHC:

Niveles de IGF1: \_\_\_\_\_

Niveles de IGFBP3: \_\_\_\_\_

Determinación de HC mínima: \_\_\_\_\_ HC máxima: \_\_\_\_\_

Edad inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_ Dosis de inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

#### 3. Valoraciones anuales

	Cm	Pc	Dosis	Edad ósea
1er año de tratamiento				
2do año de tratamiento				
3er año de tratamiento				
4to año de tratamiento				
5to año de tratamiento				
6to año de tratamiento				
7mo año de tratamiento				

## ANEXO 2

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	07/17	08/17	09/17	10/17	11/17	12/17	01/18	02/18	03/18	04/18	05/18	06/18	07/18	08/18	09/18
Búsqueda de bibliografía															
Elaboración del protocolo															
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética e Investigación															
Aprobación del protocolo.															
Revisión de expedientes															
Análisis de resultados.															
Discusión.															
Escrito médico.															
Presentación de la tesis.															