



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

**COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS
PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE
CRECIMIENTO CON Y SIN TRATAMIENTO ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10
AÑOS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**SUBESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. PATRICIA MARÍA GIMÉNEZ DE DUARTE

TUTOR DE TESIS:

DR. RAÚL CALZADA LEÓN



Ciudad de México, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



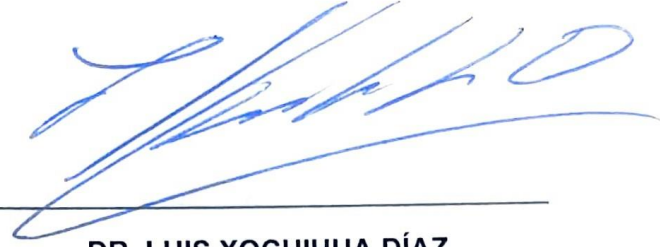
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

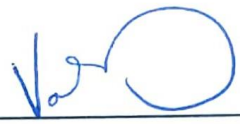
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON
DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO CON Y SIN TRATAMIENTO
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10
AÑOS.



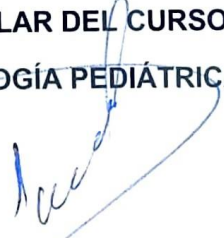
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



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



TUTOR DE TESIS
DR. RAÚL CALZADA LEÓN



ASESOR ESTADÍSTICO
DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente, a Dios por ser quien guía cada paso que doy en esta vida. A mi esposo y compañero de vida, con quien construimos el caminar diario. A mis amados hijos que son la razón de ser mejor cada día. A mi mamá, por su incondicional apoyo y amor, brindándome siempre la confianza de que sí se puede. A mi papá, que aún ya ausente en esta tierra sigue presente y cuidándome en cada paso. A mis hermanos por estar siempre allí. A mis maestros en la endocrinología, por las enseñanzas y la experiencia que son invaluable.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
2.- MARCO TEÓRICO:	
2.1.- FISIOPATOLOGÍA.....	1
2.2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	2
2.3.-ETIOLOGÍA.....	3
2.4.-DIAGNÓTSTICO.....	4
2.5.-TRATAMIENTO.....	8
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
6.- JUSTIFICACIÓN.....	11
7.- OBJETIVO GENERAL.....	12
8.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
9.- HIPÓTESIS.....	12
10.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
12.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
13.-RESULTADOS	21
14.-DISCUSIÓN.....	32
18.-CONCLUSIONES.....	34
19.- BIBLIOGRAFÍA.....	35
20.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La deficiencia de Hormona de Crecimiento (GHD) tiene una prevalencia estimada de 1 en 4000 a 1 en 10.000 nacidos vivos. Para un correcto diagnóstico se deben considerar las características auxológicas junto con la edad ósea que permiten observar una atenuación del crecimiento. La importancia del tratamiento con reemplazo hormonal radica en la posibilidad de obtener una talla final acorde a la estatura familiar heredada además de los beneficios metabólicos que brinda la hormona desde la edad pediátrica. Para evaluar la respuesta al tratamiento, el mejor parámetro clínico es la velocidad de crecimiento.

OBJETIVOS: Comparar la evolución clínica de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con y sin tratamiento que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años

MATERIALES Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo, analítico y longitudinal. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento que hayan tenido un seguimiento de al menos dos años desde el diagnóstico. Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico o seguimiento externo al servicio. Análisis estadístico se realizó con el software SPSS, 21.0. Se determinó asociación estadística entre variables cualitativas mediante Chi cuadrada. Se utilizó prueba Kruskal-Wallis para establecer asociación estadística entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas de distribución no paramétrica; considerando con nivel de significancia (alfa) 5% =0.05.

RESULTADOS: Se analizaron los expedientes clínicos de 92 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. De estos, 48% eran de sexo femenino y el 52% de sexo masculino. El 70.6% (65/92) de los pacientes analizados recibió tratamiento con hormona de crecimiento y el 29.3% (27/92) no recibió tratamiento. En el análisis de la velocidad de crecimiento se demostró una diferencia significativa entre los grupos con y sin tratamiento al año de seguimiento con una $p=0.000000001628$, y, a los dos años del seguimiento se mantuvo esta diferencia a favor del grupo con tratamiento con un p valor de $=0.0004153$. En el análisis del perfil metabólico a lo largo de dos años se observó un aumento significativo de los niveles de triglicéridos en el grupo sin tratamiento con un p valor de $=0.009848$. No hubo variaciones significativas en los valores de HbA1c en el seguimiento a dos años.

CONCLUSIONES: Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con tratamiento presentan un aumento significativo de la velocidad de crecimiento al año y a los dos años de tratamiento con respecto a los que no recibieron tratamiento. Los valores de triglicéridos en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento aumentan en forma significativa sin tratamiento con hormona de crecimiento. Los valores de HbA 1c no se modifican en los pacientes con deficiencias de hormona de crecimiento con o sin tratamiento.

TÍTULO: COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO CON Y SIN TRATAMIENTO ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS.

AUTOR:

Dra. Patricia María Giménez de Duarte. Residente de segundo año de Endocrinología pediátrica INP.

TUTOR:

Dr. Raúl Calzada León. Jefe del servicio Endocrinología pediátrica INP.

ASESOR, METODOLOGÍA:

Dr. Óscar Alberto Pérez González

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de GH (GHD) se da cuando existe una producción deficiente de esta hormona por la hipófisis. La prevalencia de GHD aislada se estima de 1:4000 a 1:10000 nacidos vivos [1,2]. La mejor estimación disponible de incidencia de GHD se obtuvo de un estudio de crecimiento en UTAH- EE. UU. En este se realizaron una serie de mediciones en 114.881 niños de escuelas primarias durante dos años consecutivos y se estimó una deficiencia de GH en 1 de 3480. [2,3]

El crecimiento longitudinal se encuentra regulado por varios factores, entre los cuales la hormona de crecimiento (GH) y su hormona efectora, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1), ejercen un rol preponderante por medio de sus efectos sobre la placa de crecimiento.

La GH es una proteína de 191 aminoácidos producida por las células somatotropas de la glándula pituitaria, se han descrito 2 genes que la codifican (GH1 y GH2) que se localizan en el cromosoma 17. Su secreción se encuentra regulada principalmente por la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y por la hormona inhibidora de su secreción por excelencia, la somatostatina, ambos son péptidos hipotalámicos. La acción de GH se ejerce por medio de su unión al receptor de GH (GHR) en los diferentes tejidos.

IGF1 por su parte es un polipéptido producido principalmente en el hígado cuyos efectos sobre la placa de crecimiento son indispensables para permitir el crecimiento longitudinal de los huesos por medio de acciones tanto endocrinas como paracrinas. [4,5] Su deficiencia afecta tanto el crecimiento pre como postnatal, mientras que la GH influye principalmente en el crecimiento postnatal. El crecimiento prenatal se encuentra regulado, además, por otros factores hormonales distintos a la GH como son las hormonas tiroideas, los factores de crecimiento tipo insulínicos y la insulina.[6]

Antes de considerar la sospecha de deficiencia de GH es preciso contar con mediciones auxológicas precisas y repetidas, ya que no solo importa una medición aislada sino el patrón de crecimiento que presenta el paciente.

FISIOPATOLOGÍA

La expresión secuencial de una compleja cascada de factores de transcripción es necesaria para que se desarrolle la glándula hipófisis. La falta o disminución de actividad de uno o más de estos factores durante las diferentes fases del proceso de formación de la glándula lleva a diferentes grados de dismorfogénesis pituitaria y/o deterioro de la función. La bolsa de Rathke se forma a partir de una evaginación del ectodermo oral en respuesta a moléculas de señalización del diencefalo. Las células de la bolsa de Rathke proliferan y se diferencian a los 5 linajes celulares capaces de producir 6 tipos distintos

de hormonas. El 75% de las células pituitarias las constituyen las somatotropas, que son las encargadas de secretar GH.

Mutaciones en alguno de los diferentes factores de transcripción involucrados en la morfogénesis de la pituitaria condicionan deficiencias hormonales aisladas o combinadas entre ellas la GHD es la más frecuente. [2,7]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

En el período neonatal se deben observar las características sugerentes de afectación de hormonas hipofisarias: El antecedente de consanguinidad parental junto con otros hallazgos al examen físico como: micropene que sugiere deficiencia de GH y nistagmos horizontal, indicativo de ceguera neonatal, deben hacer sospechar de hipoplasia de nervios ópticos en el contexto de una displasia septo-óptica Defectos en línea media: labio leporino, paladar hendido, se relacionan a defectos hipotálamo-hipofisarios como la holoprosencefalia que se caracteriza por dismorfias faciales que van desde ciclopía hasta hipotelorismo y ausencia de tabique nasal, acompañado de otros defectos de línea media. La hipoglucemia neonatal inexplicada, ictericia prolongada o colestasis también sugieren alteraciones en hormonas hipofisarias o sus efectoras.[6]

El fenotipo clásico del paciente con GHD se observa si no se inicia ningún tratamiento y se caracteriza por talla baja (inferior a -2 DE), con hipo crecimiento postnatal, que se manifiesta luego de los 2 años de vida, prominencia frontal, hipoplasia medio facial (facie de querubín), puente nasal deprimido y adiposidad central, junto con desproporción de segmentos con extremidades cortas, micropene, y puede acompañarse de retraso del desarrollo psicomotor, lo cual denota la importancia de IGF1 en el desarrollo cerebral.[8,9]

Sin embargo, la sospecha de GHD ya debe establecerse ante un paciente con atenuación del crecimiento, sin presentar aún talla baja. La Sociedad de investigación de Hormona de Crecimiento recomienda investigar deficiencia con desaceleraciones del crecimiento de al menos 0.3 DE/año, siempre y cuando se excluyan otras causas de pobre crecimiento [2,9–11]

Niños de mayor edad que desarrollan GHD se manifiestan por menor alteración en la ganancia de peso que de estatura, habitualmente tienen peso aumentado para la talla. Se debe tener en cuenta que este patrón se observa igualmente en el hipotiroidismo y, en forma más acentuada con respecto al peso, en el síndrome de Cushing.

Cuando el defecto en la secreción se debe a una causa adquirida, los síntomas son consistentes con la patología subyacente que la cause: cefalea, vómitos y anomalías oculomotoras, así como defectos del campo visual por compresión del quiasma óptico, edema de papila o atrofia óptica en el contexto de un tumor del SNC que afecte la función hipotálamo hipofisaria. En el caso del

craneofaringioma: la velocidad de crecimiento ya se ve afectada al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos.[6]

La GHD es la disfunción hipofisaria más frecuente en pacientes que reciben radioterapia. Se cree que la disfunción se debe principalmente al daño hipotalámico más que al daño pituitario, ya que los pacientes con GHD inducida por radiación muestran respuesta estimulada a análogos de GHRH adecuada. [12,13]

El riesgo de desarrollar GHD aumenta con una mayor dosis total de radiación recibida, una menor cantidad de fracciones administradas y mayor tiempo transcurrido desde la radiación. Se puede observar GHD aislada luego de haber recibido radiación craneal de 18 a 24 Gy en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), con mayor compromiso de talla a mayor dosis de radiación. Sin embargo, se ha descrito GHD en pacientes que recibieron acondicionamiento con radiación corporal total de 12 a 14 Gy.[11,13]

ETIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En el cuadro se mencionan los factores de transcripción cuyas mutaciones condicionan deficiencia de hormona de crecimiento [2] De la misma forma se citan las formas adquiridas de GHD.

<u>Déficit de GH congénito</u>	<u>Déficit de GH adquirido</u>
Déficit de GH por disfunción hipotalámica: <ul style="list-style-type: none"> ● Holoprosencefalia: Mutaciones en vía SHH y GLI2 ● Displasia septo-óptica: Mutaciones en factores de transcripción: HESX1, SOX2, SOX3 y OTX2, PROKR2, FGF8, FGFR1 	Tumores de SNC que afectan la función hipotalámica: Germinomas, Meningiomas, Gliomas, Ependimomas, Craneofaringiomas, Histiocitosis. Tumores que afectan función hipofisaria: Craneofaringioma, Adenomas, Histiocitosis X
	Radioterapia dirigida al SNC y columna.
Déficit de GH por disfunción hipofisaria: <ul style="list-style-type: none"> ● Mutaciones que condicionan deficiencia aislada de GH: <ul style="list-style-type: none"> ○ IA (AR): mutación GH1 	Infecciones del SNC: bacterianas, virales o fúngicas.
	Inflamatorias/autoinmunes: Hipofisitis, anticuerpos anti GH, Sarcoidosis.

<ul style="list-style-type: none"> ○ IB (AR) mutación GH1, GHRHR ○ II (AD) mutación GH1 ○ III ligado a X: con hipogammaglobulinemia ○ SOX3 ● Mutaciones que condicionan deficiencia combinada de hormonas hipofisarias: PITX2, SOX2, HESX1, LHX3, LHX4, PROP, POU1F1, SIX 6, ARNT2, GRP 161. 	Traumatismo encefálico
GH bioinactiva: Mutaciones que condicionan defectos postraducción de GH.	Psicosocial

AD: Autosómica dominante AR: Autosómica recesiva.[2,6,7]

DIAGNÓSTICO DE GHD

Una exhaustiva anamnesis y examen físico inicial permiten orientar el diagnóstico de la talla baja hacia una causa congénita o adquirida.

En el recién nacido, habitualmente la talla no se encuentra comprometida, sin embargo, la puntuación Z habitualmente es -1.3 DE para talla y -1 DE para el peso, con atenuación del crecimiento post natal, luego de los 2 años. Ante la presencia de micropene, defectos de línea media, hipoglucemia no explicada y colestasis neonatal se debe sospechar defectos hipotálamo-hipofisarios que pueden condicionar GHD. Ya en etapas más avanzadas se hacen evidentes las características fenotípicas.

En los casos adquiridos, considerar el riesgo por patología del SNC: radioterapia, traumatismo o tumores y observar el patrón de crecimiento ya que un patrón atenuado es altamente sugerente de GHD.

La evaluación del patrón del crecimiento considera: la puntuación Z de la talla, la velocidad del crecimiento y la edad ósea; con estos parámetros podemos encontrarnos ante un patrón:

1. Intrínseco: Cuando la talla es normal o baja, la edad ósea es acorde a la cronológica y la velocidad de crecimiento se mantiene mayor al percentil 25.
2. Retardado: Cuando la talla es baja, la edad ósea es menor a la cronológica y la velocidad de crecimiento se mantiene arriba del percentil 25 considerando la edad ósea.
3. Atenuado: Cuando la talla es baja, la velocidad de crecimiento es menor al percentil 25 y la edad ósea se encuentra retrasada o acorde a la cronológica.[14]

La presencia de talla baja en relación a la talla blanco familiar (TBF), velocidad de crecimiento disminuida y deflexión de la curva de crecimiento son signos antropométricos que indican mayor probabilidad de condiciones patológicas que afecten el crecimiento.[10]

Un paciente con velocidad de crecimiento normal, no tiene GHD.

Pacientes con las siguientes características deben ser abordados para descartar GHD:

1. Talla baja menor a -2 DE
2. Talla menor a la talla blanco familiar: < a 4 cm o 1 DE.
3. Desaceleración significativa de la velocidad de crecimiento: una disminución de 0.3 DE/año.[15]

(La talla blanco familiar se obtiene calculando el promedio de talla de ambos padres sumando o restando 6.5 cm dependiendo del género masculino o femenino respectivamente).

Cabe resaltar que para el diagnóstico de deficiencia de GHD no se requiere un límite de estatura, sobre todo en recién nacidos con antecedentes que sugieren deficiencia hormonal hipofisaria o en los casos de GHD adquirida recientemente.[15]

Edad ósea: Obtenida por medio del método comparativo de Greulich y Pyle al observar la aparición de los núcleos de osificación de la mano no dominante. En muchos trastornos sistémicos, así como en la exposición crónica a dosis supra fisiológicas de glucocorticoides, la edad ósea se retrasa con respecto a la cronológica, lo mismo ocurre en el hipotiroidismo congénito. Ya dentro de los trastornos del crecimiento, la edad ósea puede encontrarse retrasada con respecto a la cronológica tanto en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) como en la GHD. Cuando existe obesidad severa, como en el caso de obesidad hipotalámica secundaria a un craneofaringioma, la edad ósea puede encontrarse adelantada a pesar de tener GHD.[15]

Pruebas diagnósticas de deficiencia de GH:

El periodo neonatal es la única etapa en la cual los niveles basales de GH podrían ser útiles para descartar GHD, ya que los recién nacidos presentan cifras más elevadas de GH en la primera semana de vida y luego estos valores empiezan a descender en forma progresiva.[6] Una medición aleatoria en los primeros días de vida de GH <7 ng/dl respalda el diagnóstico de GHD.[15]

IGF1: Se mide como abordaje inicial ante pacientes con sospecha de GHD. Valores inferiores a -2DE para la edad y sexo, en un paciente con otras deficiencias hormonales pituitarias y detención del crecimiento, permiten obviar las pruebas de estimulación de GH para el diagnóstico. Sin embargo, el 30% de niños con GHD diagnosticados por pruebas de estímulo tienen niveles de IGF1 normales.[6]

La utilidad de IGF1 se basa en sus niveles estables a lo largo del día (en comparación al patrón de secreción pulsátil de la GH). Tener en cuenta que sus niveles pueden reducirse en estados de desnutrición, enfermedades crónicas y hepatopatías para lo cual es útil medir la IGFBP3. La

especificidad de los niveles de IGF1 e IGFBP3 en el diagnóstico de GHD es de 69 y 79 % respectivamente. [12]

Un nivel de IGF1 > 0 DE en cualquier momento hace que el diagnóstico de GHD sea poco probable.[15]

En niños menores de 3 años, se considera que IGFBP3 podría ser un biomarcador más confiable, sin embargo, su sensibilidad disminuye después de los 3 años. Al igual que la IGF1, IGFBP3 también se encuentra disminuida en condiciones como desnutrición o enfermedades crónicas, así como en condiciones como defectos de receptor de GH o de las proteínas post receptoras. Valores de IGFBP3 normales en combinación con valores bajos de IGF1 sugieren un defecto genético de IGF1.[6]

Pruebas de estimulación de GH:

Fuera del periodo neonatal el diagnóstico de GHD se basa en la realización de pruebas de estímulo de secreción de GH.

Estas pruebas se indican en la mayoría de los pacientes para confirmar la GHD, sin embargo, debido a las limitaciones de las mismas, no deben ser utilizados como únicos elementos diagnósticos, antes bien, deben ser interpretados en el contexto de los hallazgos auxológicos junto con edad ósea y los valores de somatomedinas (IGF1 e IGFBP3).[16]

Podemos clasificar a las pruebas de estimulación como aquellas que utilizan un estímulo fisiológico: ejercicio, sueño y las que se basan en estímulos farmacológicos: insulina, arginina, glucagón, clonidina y L-Dopa.

Se interpreta como positiva la prueba si se obtiene un valor de GH estimulado > o igual a 7 ng/dl en cualquier momento. [9,15,16]

Situaciones que no requieren la realización de la prueba de estimulación de GH para el diagnóstico:

- Crecimiento insuficiente con carencia de otras hormonas hipofisarias y riesgo conocido de hipopituitarismo (hipoplasia pituitaria, tumores o radiación) además de criterios auxológicos [16]
- Hipopituitarismo congénito, si los valores de GH aleatorios en la primera semana de vida son inferiores a 7 ng/dl en un neonato con hipoglucemia y otro déficit de hormonas hipofisarias o hallazgos clásicos a la neuroimagen (neurohipófisis ectópica e hipoplasia hipofisaria con tallo anómalo) [6]

El diagnóstico de GHD se realiza en un paciente con fenotipo característico y niveles bajos de IGF1 e IGFBP3 que cuenten con al menos una prueba de estimulación de GH con valores < a 7 ng/dl en todos los tiempos:

Las recomendaciones diagnósticas se rigen tanto para causas congénitas como adquiridas de GHD.

Si bien una respuesta satisfactoria de GH en una prueba de estímulo descarta GHD en ese momento, existen patologías que pueden desencadenar GHD en forma diferida, por lo tanto, en estos casos, se debe considerar realizar nuevamente una prueba de estímulo si persiste la sospecha diagnóstica.[15]

Resonancia Magnética Nuclear:

Se trata del estudio por imágenes de elección para valorar las características de la hipófisis y otras estructuras neurológicas.

En pacientes con sospecha de GHD congénita aislada o asociada a otras deficiencias permite identificar alteraciones anatómicas asociadas como: hipoplasia, agenesia, hiperplasia pituitaria, o alteraciones en el tallo hipofisario que pueden ir o no acompañadas de una neurohipófisis ectópica. A estos hallazgos se deben sumar otras alteraciones cerebrales que orientan el diagnóstico.[6]

Fuera del periodo neonatal, este estudio se solicita en caso de confirmar deficiencias hormonales o en caso de sintomatología sugerente de una lesión adquirida a nivel selar o supraselar que pudiera condicionar deficiencias hormonales. La resonancia magnética no permite hacer el diagnóstico de deficiencias hormonales, antes bien, es una herramienta que orienta el estudio etiológico.[15]

Estudios genéticos:

Se deben plantear en niños con: historia familiar positiva, consanguinidad de los padres, falla de crecimiento severa, deficiencia inmune, RCIU, sordera y microcefalia. Defectos genéticos individuales en el eje GH-IGF1.

Estudios genéticos sugeridos:

1. Genes relacionados al eje GH-IGF1: Secuenciación y análisis mutacional de los siguientes genes: PROP1, POU1F1, LHX3, GHR, STAT5b, IGF1, IGFALS, IGF1R, PTPN-11)
2. Análisis de metilación (Sospecha de Síndrome de Silver Russell)
3. Exoma completo: Talla baja inexplicada con consanguinidad familiar.
4. Defectos genéticos no relacionados al eje GH-IGF1:
 1. Análisis comparativo de hibridación genómica (Síndromes no reconocidos)
 1. FISH (Síndrome de Prader Willi, GHD y discapacidad intelectual, Síndrome de Williams, SHOX)
 1. Análisis de duplicación/delección (Condrodisplasia ligada a X, raquitismo hipofosfatémico)
 1. Análisis citogenético (Síndrome de Turner, Síndrome de Bloom)
 1. Secuenciación de exoma completo [15]

TRATAMIENTO DE LA GHD

Somatropina:

En sus inicios, la única hormona de crecimiento utilizada fue la que se obtenía de hipófisis de cadáveres humanos (pitGH). Los pacientes con GHD tenían talla muy baja (cerca a -5DE del promedio), lo que hizo que se iniciara el tratamiento en cuanto fue posible obtenerla mediante métodos de purificación. Desde 1985, sin embargo, esta se dejó de utilizar en todo el mundo debido al riesgo aumentado de una encefalopatía esponjiforme mortal (enfermedad de Creutzfeldt Jakob) que se presenta en un periodo variable de 5 a 17 años después de la utilización de un lote contaminado de la hormona humana.[6]

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se utiliza desde hace más de 35 años en los casos de GHD. El objetivo principal del reemplazo con rhGH es promover el crecimiento lineal. Sin embargo, se han estudiado los efectos sobre el metabolismo que ejerce la hormona de crecimiento por lo que su administración, una vez concluido el crecimiento lineal, no se debe discontinuar.[17]

La biopotencia de los preparados de rGH comercializados, expresada como unidades internacionales por miligramo de segundo reactivo de referencia de GH recombinante para la somatropina 98/574 de la IMS, es de 3 UI/mg. [6] La dosis diaria recomendada de rGH es de 0.022 a 0.034 mg/kg/día que equivale a 0.46 a 0.71 UI/kg/semana en aplicación subcutánea diaria.[6]

Se recomiendan ajustes de dosis cada 6-12 meses de acuerdo con la respuesta del crecimiento, junto con mediciones de IGF-1 anuales o después del ajuste de la dosis. A mayor dosis es mejor la respuesta en los primeros 4 años de tratamiento.[8]

Habitualmente con el tratamiento se produce un cambio en la velocidad de crecimiento de 3 a 4 cm/año sin tratamiento a 10 a 12 cm/año en el primer año de tratamiento y luego se reduce a 7 a 9 cm/año en el segundo y tercero.[6] El motivo del descenso de la eficacia no se encuentra establecido con claridad.

Los factores relacionados a mejor pronóstico de talla adulta en pacientes con GHD tratados con rGH son:

1. Menor edad al inicio del tratamiento
2. Mayor duración del tratamiento (antes del inicio de la pubertad). Ya que la talla final se relaciona con la talla al inicio de la pubertad.
3. Mayor velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento [5,6]

Consideración especial: En niños con GHD que recibieron radioterapia habitualmente se retrasa en inicio del tratamiento hormonal debido a la presencia de tumor activo, y la talla final se relaciona negativamente con la demora en el inicio del tratamiento. Cabe destacar, además, que la radioterapia espinal compromete el crecimiento vertebral, lo cual contribuye al pronóstico de talla final.[6]

Otros beneficios del tratamiento con rGH:

Los efectos metabólicos del tratamiento con rGH, se encuentran bien documentados en adultos con GHD severa que no reciben tratamiento, ya que en ellos se describe un perfil de Síndrome Metabólico con dislipidemia, resistencia a la insulina, alteraciones del estrés oxidativo, así como un estado inflamatorio crónico.[18]

Varios estudios documentan un perfil de lípidos alterado en los niños pre puberales con GHD sin tratamiento que mejora en forma significativa con el reemplazo hormonal, al mismo tiempo que se observa una mejoría en la composición corporal [19–22]. Un metaanálisis sobre estudios de población pediátrica observó que el tratamiento con rGH mejora significativamente el perfil de lípidos, sin embargo, el rol beneficioso en el metabolismo de hidratos de carbono y en la composición corporal no fue significativo en este estudio.[22]

Mientras tanto, Ming Chen y cols. concluyen que la terapia con rGH en niños con GHD puede mejorar tanto el perfil de lípidos sanguíneo como el grosor íntima media carotídea, y, los efectos son superiores a dosis más altas. [23]

Causas de mala respuesta al tratamiento:

1. Mal cumplimiento
2. Técnica incorrecta de administración
3. Hipotiroidismo subclínico o enfermedad sistémica concomitante
4. Tratamiento con esteroides excesivo
5. Radiación previa a columna
6. Anticuerpos anti- GH
7. Diagnóstico incorrecto de GHD. [5,6]

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de GH constituye una patología frecuente en la endocrinología pediátrica que condiciona morbilidad significativa en los pacientes que la padecen, más aún cuando se produce en el contexto de una combinación con otras deficiencias hormonales.

Se trata, además, de un reto diagnóstico, considerando que muchos de los pacientes tienen comorbilidades asociadas que condicionan la atenuación del crecimiento y que los estudios diagnósticos adolecen de especificidad significativa por lo cual las características clínicas constituyen el elemento principal en el diagnóstico.

El crecimiento deficiente que se produce, además de condicionar un problema real en la calidad de vida del individuo, se acompaña de otros efectos negativos metabólicos en los pacientes deficientes de GH que a futuro condicionan mayor riesgo cardiovascular y por tanto mayor morbi-mortalidad.

Los claros beneficios de la hormona de crecimiento tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta en los pacientes deficientes hacen que la terapia de reemplazo hormonal sea necesaria, sin embargo, se trata de un tratamiento costoso. Desde hace un par de años, en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, contamos con la posibilidad de brindar el tratamiento a nuestros pacientes. Por lo mismo, es importante determinar cómo el inicio del tratamiento hormonal influyó en la evolución clínica de los pacientes con deficiencia documentada de hormona de crecimiento de diferentes causas.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cómo difiere la evolución clínica de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con y sin tratamiento atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años?

4. JUSTIFICACIÓN:

La talla baja constituye el motivo de consulta más frecuente en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría siendo indispensable, en muchos de los casos, descartar la deficiencia de hormona de crecimiento como causa.

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante se encuentra disponible a nivel mundial desde hace más de 35 años. Sin embargo, se trata de un tratamiento de alto costo hasta la fecha. Desde

hace apenas un par de años contamos con la posibilidad de brindar a nuestros pacientes el tratamiento en forma ininterrumpida, por lo cual, en los próximos años podremos valorar los puntos finales del uso de hormona de crecimiento en nuestra población.

En el presente trabajo buscamos describir las características clínicas de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tanto congénita como adquirida al momento del diagnóstico, así como la evolución que estos presentaran en los últimos 10 años, ya sea recibiendo o no tratamiento hormonal y así sentar bases para futuras investigaciones al respecto de los beneficios obtenidos con el tratamiento adecuado con hormona de crecimiento en los próximos años.

5.HIPÓTESIS:

H1: Los pacientes tratados con rGH presentan una mayor velocidad de crecimiento tras el primer año de tratamiento.

H1: El perfil metabólico de los pacientes con GHD tratados con rGH difiere del perfil metabólico de los no tratados.

6.OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar la evolución clínica de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con y sin tratamiento que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

Objetivos específicos:

- a. Identificar los casos de deficiencia de hormona de crecimiento tanto congénita como adquirida.
- b. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento al diagnóstico.
- c. Comparar el perfil metabólico de los pacientes con GHD tratados y no tratados con hormona de crecimiento.
- d. Comparar la velocidad de crecimiento al año y a los dos años desde el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento.

7. MATERIALES Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal.

Población objetivo: Pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento.

Población elegible: Pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

Criterios de inclusión: Pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con talla baja de otras causas, en quienes se descartó deficiencia de hormona de crecimiento.
- Pacientes con antecedentes de haber tenido restricción del crecimiento intrauterino o haber sido pequeños para la edad gestacional.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que interrumpieron el tratamiento y el seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que tuvieron seguimiento por un período menor a dos años

Variables

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad diagnóstico al	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino

Peso	Medida del peso de un individuo	Numérica Continua	Kilogramos
Talla	<p>Medida en centímetros de una persona:</p> <p>Menores de dos años se mide en decúbito supino sobre una superficie rígida.</p> <p>A partir de los dos años se mide de pie con el estadiómetro.</p>	Numérica Continua	Centímetros
IMC	Resultado de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros	Numérica Continua	kilogramos/metros cuadrados
Presencia de Talla baja al diagnóstico	<p>Presencia de al menos uno de los criterios:</p> <p>Estatura inferior a -2DE para edad cronológica</p> <p>Estatura inferior a Percentil 3 poblacional</p> <p>Estatura inferior a 4 cm con respecto a la talla blanco familiar.</p> <p>Velocidad de crecimiento que permanece debajo</p>	Nominal Dicotómica	Sí o No

	de centinela 25 por un año.		
Fenotipo característico	Presencia o ausencia de rasgos físicos característicos de los pacientes con GHD	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> -Sin alteraciones -Frente prominente -Hipoplasia medio-facial -Voz aguda -Adiposidad central -Desproporción de segmentos -Micropene -Nistagmus -Ictericia neonatal -Colestasis neonatal -Defectos de línea media (especificar) -Otros: especificar
Edad ósea al diagnóstico	Edad esquelética obtenida por método de Greulich y Pyle. Se definirá como acorde si coincide con edad cronológica +/- 1 año, adelantada si mayor a 1 año con respecto a la cronológica o retrasada si es menor a 1 año en relación con la edad cronológica.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Acorde Adelantada Retrasada

<p>Edad ósea al año del diagnóstico tanto de quienes recibieron como no recibieron tratamiento</p>	<p>Edad esquelética obtenida por método de Greulich y Pyle. Se definirá como acorde si coincide con edad cronológica +/- 1 año, adelantada si mayor a 1 año con respecto a la cronológica o retrasada si es inferior a 1 año de diferencia con la edad cronológica.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Acorde Adelantada Retrasada</p>
<p>IGF 1</p>	<p>Proteína efectora de la hormona de crecimiento al momento del diagnóstico. Se debe analizar la DE de acuerdo con edad y género.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>ng/ml</p>
<p>IGFBP3</p>	<p>Proteína de unión a IGF1 medida al momento del diagnóstico. Se debe analizar la DE de acuerdo con edad y género.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>ng/ml</p>
<p>Patrón de crecimiento</p>	<p>Patrón de crecimiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intrínseco 2. Retardado 3. Atenuado 	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Intrínseco Retardado Atenuado</p>

Tipo de test de provocación realizado	Test de provocación realizado para el diagnóstico de GHD	Cualitativa Nominal	-Test de tolerancia a la insulina -Test con clonidina - Otros: especificar
Número de test realizados para el diagnóstico	Test de provocación realizado para el diagnóstico de GHD	Cuantitativa discreta	-0 -1 -2
Hipopituitarismo secundario a defecto congénito o adquirido	Presencia de al menos una deficiencia hormonal además de deficiencia de GH.	Cualitativa nominal	Congénito Adquirido
Deficiencia hormonal diferente a GHD al momento del diagnóstico	Presencia de deficiencias hormonales distintas a la deficiencia de GH al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de ACTH • Deficiencia de TSH • Deficiencia de LH/FSH • Deficiencia de AVP
Colesterol total	Colesterol total medido con un mínimo de 8 horas de ayuno. Medida al diagnóstico y luego de un año del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Colesterol total:(mg/dl)
LDL	Lipoproteína de alta densidad medida con un mínimo de 8 horas de ayuno. Medida al diagnóstico y luego	Cuantitativa continua	LDL:(mg/dl)

	de un año del diagnóstico.		
HDL	Lipoproteína de baja densidad medida con un mínimo de 8 horas de ayuno. Medida al diagnóstico y luego de un año del diagnóstico.	Cuantitativa continua	HDL:(mg/dl)
Triglicéridos	Triglicéridos medidos con un mínimo menos 8 horas de ayuno. Medida al diagnóstico y luego de un año del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Triglicéridos: (mg/dl)
HbA1c	Hemoglobina glucosilada. Medida al diagnóstico y luego de un año del diagnóstico.	Cuantitativa continua	HbA1c: (%)
Glucosa	Valor de glucosa medida con un mínimo de 8 horas de ayuno. Medida al diagnóstico y luego de un año del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Glucosa:(mg/dl)
Edad de inicio del tratamiento con GH recombinante	Edad a la que se inició el tratamiento constante con GH recombinante.	Cuantitativa continua	Años

Duración del tratamiento	Tiempo en meses transcurridos desde el inicio del tratamiento en forma ininterrumpida	Numérica continua	Meses
Velocidad de crecimiento al momento del diagnóstico	Percentil de la velocidad de crecimiento al diagnóstico.	Numérica continua	Percentil
Velocidad de crecimiento al año del inicio del tratamiento	Percentil de la velocidad de crecimiento al concluir el primer año de tratamiento.	Numérica continua	Percentil
Velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento	Percentil de la velocidad de crecimiento luego de dos años de tratamiento.	Numérica continua	Percentil
Velocidad de crecimiento de los niños que no recibieron tratamiento	Percentil de la velocidad de crecimiento en los dos primeros años de seguimiento luego del diagnóstico.	Numérica continua	Percentil

Tamaño muestral y muestreo:

El tamaño de la muestra se estimó con base en el reporte de Ming Chen donde menciona que los pacientes con DGH que reciben tratamiento con rGH presentan una mejoría en el perfil de lípidos con respecto a controles sanos y estos cambios son más significativos en el grupo que recibió mayor dosis de rGH [23]. Con un nivel de confianza del 95% y potencia del 80%, el tamaño de la muestra obtenido fue de 82 pacientes, 41 en cada grupo.

Se utilizará un muestreo aleatorio simple para seleccionar 90 pacientes que cumplan con los criterios de selección.

8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, ya sea congénita o adquirida, que hayan sido diagnosticados y recibido seguimiento por un periodo mínimo de dos años luego del diagnóstico. Para obtener poblaciones comparables, se agrupó a los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento de causa congénita que hayan tenido y no tenido tratamiento y por otro lado los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento de causa adquirida con y sin tratamiento.

Se describieron las variables clínicas (talla, IMC, síntomas al diagnóstico, deficiencias hormonales asociadas, patrón de crecimiento, edad ósea, velocidad del crecimiento) y bioquímicas (IGF1, IGFBP3; perfil metabólico caracterizado por los valores de: HbA1c, Colesterol total, LDL, HDL y Triglicéridos). Se analizó la diferencia entre velocidad de crecimiento y perfil metabólico que existía entre los pacientes con y sin tratamiento con hormona de crecimiento.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables seleccionadas e incluidas en este estudio se elaboró una base de datos en el programa Excel, que posteriormente fue exportado al programa estadístico SPSS versión 21. Para la realización de un análisis descriptivo se utilizó medidas de resumen y dispersión de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas, y proporciones para las variables cualitativas. El análisis inferencial se realizó mediante χ^2 . Se utilizó prueba Kruskal-Wallis para establecer asociación estadística entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas de distribución no paramétrica; considerando con nivel de significancia (alfa) 5% =0.05.

10. ASPECTOS ÉTICOS

Bajo el sustento del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente trabajo de investigación es considerado de riesgo bajo. Al tratarse de una investigación Observacional y retrospectiva, la misma no requiere del uso de un consentimiento informado para su realización.

La confidencialidad de datos personales de los pacientes incluidos en el trabajo será resguardada ya que sólo serán incluidos los datos clínicos relevantes para el análisis. Además, la información será de uso exclusivo para el estudio y se compartirá los resultados de este con las autoridades académicas, sin vinculación alguna con datos personales ni sensibles.

11. RESULTADOS:

A partir de una base de datos de 900 pacientes, se obtuvieron los datos de 92 pacientes por medio de muestreo aleatorio simple. Se consideró el tamaño muestral calculado con base en estudios previos que analizaron las mismas variables que consideramos en este estudio.

La población de estudio estaba compuesta por 47 pacientes de sexo femenino 45 de sexo masculino. Del total de pacientes 65 (70%), recibieron tratamiento y solo 27 (30%) no recibieron tratamiento. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 7.5 años, 6.6 para los que recibieron tratamiento y 9.74 para los que no recibieron tratamiento.

Al momento del diagnóstico la estatura media de los pacientes fue de 107.5 cm, con un promedio de estatura de 102.2 para aquellos que recibieron tratamiento y de 120.3 para aquellos sin tratamiento. En cuanto al peso, el promedio fue de 22.6 kg, con un promedio de 19.5 kg para aquellos que recibieron tratamiento y de 28.1 para los que no recibieron tratamiento. El 94.5% de todos los pacientes presentó un patrón de crecimiento atenuado al momento del diagnóstico, y el 5.5% presentó un patrón intrínseco, no se observaron pacientes con patrón adelantado del crecimiento. Tabla 1.

Se observa que al momento del diagnóstico la Z de talla tenía un valor máximo de 0.59 DE y un mínimo valor de -7.2 DE, con una media de puntuación Z de talla al diagnóstico de -3.1 DE. Al separar a los pacientes que recibieron y aquellos que no recibieron tratamiento observamos que el 96% de aquellos que no recibieron tratamiento y el 92.8% de lo que sí lo recibieron presentaron una puntuación Z de Talla inferior a -2 DE. (Gráfico 1)

El índice de masa corporal en los pacientes con causas congénitas de GHD se presentó de la siguiente manera: El 8,3% con IMC inferior al percentil 3, el 63,3% con IMC eutrófico entre centilas 3 y 75, el 6% con IMC en rango de sobrepeso (percentil 75 a 85) y 21,6% con índice de masa corporal en rango de obesidad (Percentil > 85).

Los pacientes con causas adquiridas de GHD presentaron IMC en un percentil < a 3 en un 3.1 %, fueron eutróficos (P3 a 75) en un 62.5% %, con sobrepeso (percentil 75 a 85) en un 6.2% % y con obesidad (Percentil > 85) en un 28.1%. (Gráfico 2)

Con respecto a los síntomas presentados al momento del diagnóstico: Se observó que 63 pacientes (68,4%) se encontraban asintomáticos. Los pacientes sintomáticos manifestaron las siguientes características: Desproporción de segmentos en 28 pacientes (31.5%), Deterioro visual en 23 pacientes (25%), Nistagmus en 21 pacientes (22.8%), Adipocidad central en 16 pacientes (17.4%), ictericia neonatal en 14 pacientes (15.2%), Frente prominente en 13 pacientes (14.1%), Hipoglucemia neonatal en 10 pacientes (10,8%), Hipoplasia medio- facial observada en 8 pacientes (8,7%), Micropene en 7 pacientes (7.6%) y Voz aguda en solo 6 pacientes (6.5%). Gráfico 3.

Con respecto a las características bioquímicas de los pacientes al diagnóstico observamos que el 86.3% de los pacientes con causas adquiridas y el 75.4% de los pacientes con causas congénitas de GHD presentan un valor de IGF1 al diagnóstico inferior a -2 DE. Gráfico 4.

Con respecto a los valores de IGFBP3, observamos que el 68.8% de los pacientes con una causa adquirida y el 55% de los pacientes con una causa congénita de GHD tenían valores inferiores a - 2 DE al diagnóstico. Gráfico 5

La edad ósea fue observada a lo largo de dos años: Más del 80% de los pacientes que no recibieron tratamiento permanecieron con edad ósea retrasada a lo largo del seguimiento de dos años. En los pacientes que recibieron tratamiento la edad ósea se encontró retrasada al diagnóstico en un 75% de los pacientes, al año en un 62.5 % de los pacientes y a los dos años de seguimiento en un 65% de los pacientes. La edad ósea fue acorde a la cronológica en el 20% de estos pacientes con tratamiento al diagnóstico, en un 35% al año de seguimiento y en un 30% a los dos años de seguimiento. Gráfico 6.

En cuanto al tipo de deficiencia de GH observamos que el 66% de los pacientes presentaba deficiencia combinada y el 34% se trataba de una deficiencia aislada. De las combinaciones con otras deficiencias hormonales, la combinación más frecuente fue con deficiencia de TSH que se observó en 51 pacientes, seguida de deficiencia de ACTH observada en 42 pacientes, luego la deficiencia de AVP con 37 pacientes y la menos frecuente encontrada fue la deficiencia de LH y FSH que se observó en 24 pacientes. Gráfico 7.

Dentro de las causas observadas de GHD en la muestra analizada, observamos que 32 casos corresponden a causas adquiridas y 60 son de causa congénita. Entre las causas adquiridas se encontraron: 17 casos de craneofaringioma, 9 pacientes con otros tumores selares o supraselares, 5 casos de Histiocitosis de células de Langerhans y un caso de Silla turca vacía. Entre las causas congénitas se encontraron 23 pacientes con hipoplasia hipofisaria, 19 casos de displasia septo-óptica y 18 pacientes de causa no especificada Gráfico 8.

Al observar la velocidad de crecimiento al diagnóstico observamos que más de 95% de los pacientes presentaba una velocidad de crecimiento inferior al percentil 10. Al comparar las poblaciones con y sin tratamiento se observó que la velocidad de crecimiento basal no presentaba diferencia estadísticamente significativa con un p valor de 0.632. Gráfico 9.

Al comparar la velocidad de crecimiento luego de un año del diagnóstico entre los pacientes con y sin tratamiento comprobamos una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes con tratamiento con un p valor < .001. Gráfico 10.

Al comparar la velocidad de crecimiento luego de dos años del diagnóstico entre los pacientes con y sin tratamiento comprobamos una diferencia estadísticamente significativa con un p valor < .001. Gráfico 11.

Gráfico 12: Al analizar los valores de colesterol total a lo largo de 2 años, se observó que no hubo diferencias significativas en los valores de colesterol total al diagnóstico y al año de seguimiento, sin embargo, sí se observó una diferencia significativa del colesterol total al cabo de dos años en el grupo con tratamiento con respecto al no tratado con un p valor de 0.001341 a expensas de un aumento en el grupo con tratamiento.

Gráfico 13: Con respecto a los valores de LDL en el seguimiento a dos años en los pacientes con y sin tratamiento se observó que a diagnóstico no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con un p valor de 0.4529, sin embargo, al primer y segundo años de seguimiento sí se observó una diferencia significativa con p valores de 0.0304 y 0.03862 respectivamente.

Con respecto a los valores de triglicéridos en el seguimiento a dos años en los pacientes con y sin tratamiento se observó que a diagnóstico y al año de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con un p valor de 0.1232 y 0.2001 respectivamente; sin embargo, al segundo año de seguimiento sí se encontró una diferencia significativa entre los que recibieron y no

tratamiento con p valor de 0.009848 a expensas de un aumento del valor de triglicéridos en los pacientes sin tratamiento. Gráfico 14

Con respecto a los valores de HDL en el seguimiento a dos años en los pacientes con y sin tratamiento se observó que al diagnóstico no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con un p valor de 0.342, al año de seguimiento y a los dos años tampoco se hallaron diferencias significativas ($p= 0.2002$ y $p=0.105$ respectivamente). Gráfico 15.

Con respecto a los valores de HbA1c en el seguimiento a dos años en los pacientes con y sin tratamiento se observó que al diagnóstico hubo diferencia significativa entre los dos grupos con un p valor de 0.02595, sin embargo, durante el seguimiento al año y a los dos años ya no se encontraron diferencias significativas con un p valor de 0.5698 al año y $p=0.3039$ a los dos años. Gráfico 16.

Tabla 1: Características de los dos grupos de pacientes analizados

CARACTERÍSTICA	Valores Totales	Con tratamiento (n: 65)	Sin tratamiento (n: 27)
GÉNERO	Femenino (n: 47)	48%	70%
	Masculino (n: 45)	52%	30%
EDAD	Media: 7.5 años	Media:6.63 años	9.74 años
	Rango: 2 meses a 16 años	Rango: 2 meses a 16 años	Rango: 1 a 16 años
PESO	Media: 22.06 kg	Media:19.5 kg	Media:28.1 kg
	Rango: 3.5 kg a 83.9 kg	Rango: 3.58 a 83.9 kg	Rango: 9.4 a 64 kg
TALLA	Media: 107.5 cm.	Media: 102,2 cm	Media: 120.3 cm
	Rango: 52 cm a 160 cm	Rango: 70-160 cm	Rango: 71-152 cm
IMC	Media: 16.9 kg/m2	Media:16.6 kg/m2	Media:17.57 kg/m2
	Rango: 12 a 32 kg/m2	Rango: 13.1 a 32 kg/m2	Rango: 12 a 27.1 kg/m2
Patrón de crecimiento	Atenuado: 87 (94.5%) Intrínseco: 5 (5.5%)	Atenuado: 61 (94%) Intrínseco: 4 (6%)	Atenuado: 26 (96%) Intrínseco: 1 (4%)

Gráfico 1: Puntuación Z de la estatura al momento del diagnóstico en pacientes con y sin tratamiento.

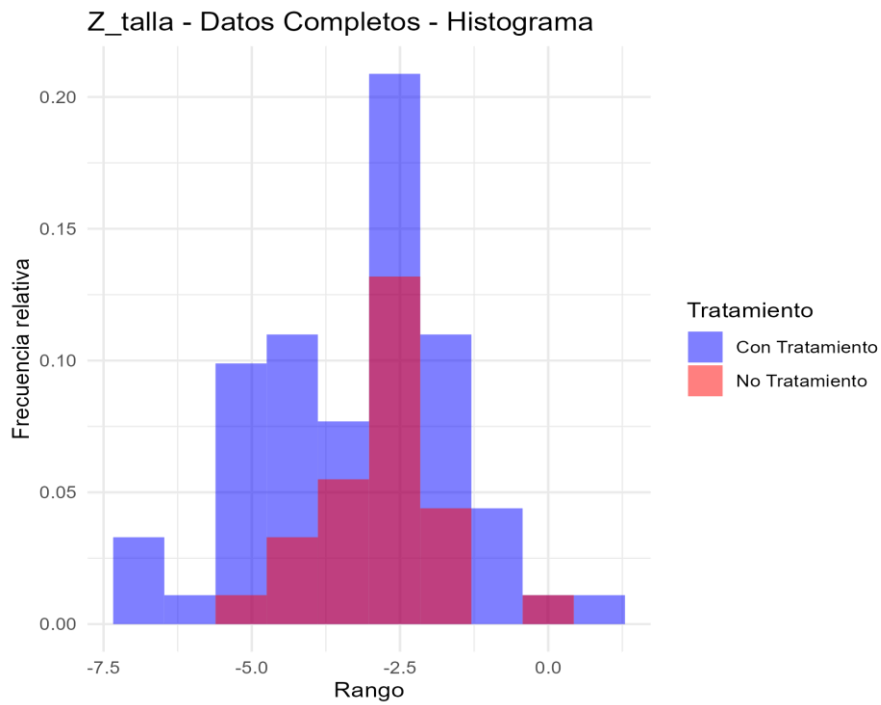


Gráfico 2: Índice de masa corporal al diagnóstico: Pacientes con causas congénitas y adquiridas de GHD

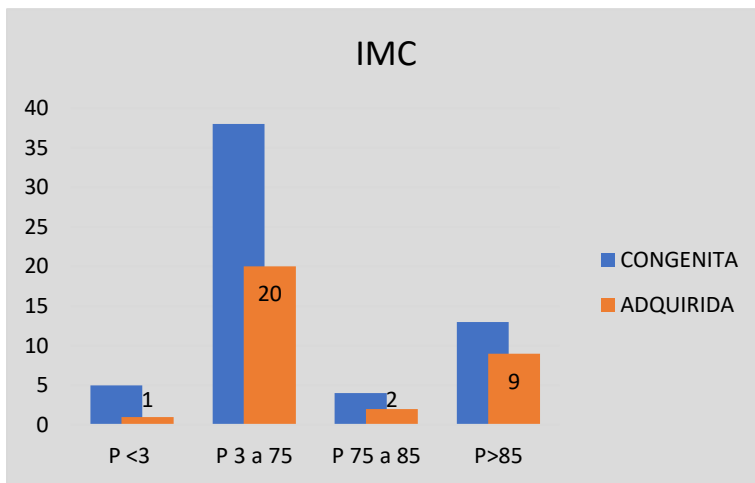


Gráfico 3: Síntomas presentados al momento del diagnóstico en los pacientes con GHD

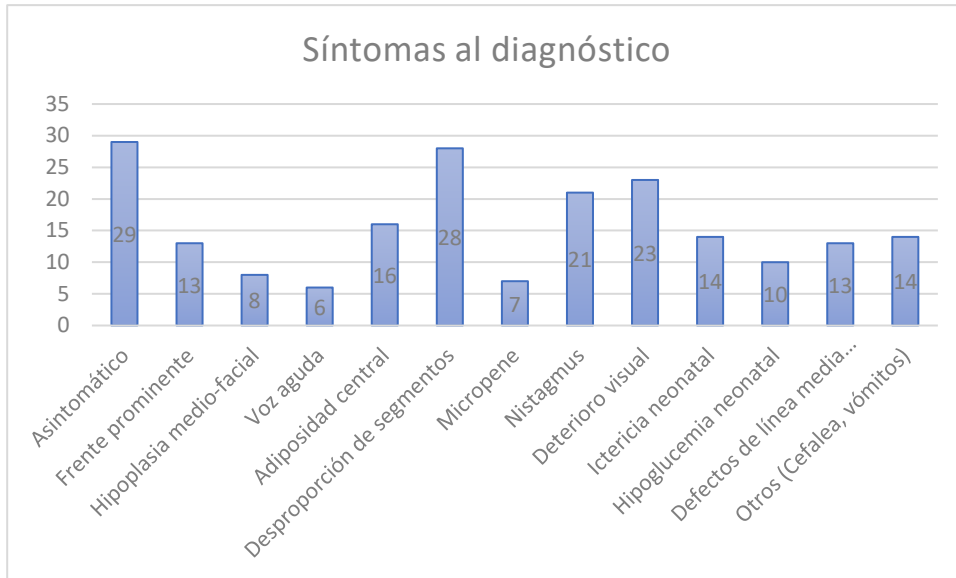


Gráfico 4: IGF1 medida al diagnóstico en pacientes con causas congénita y adquirida

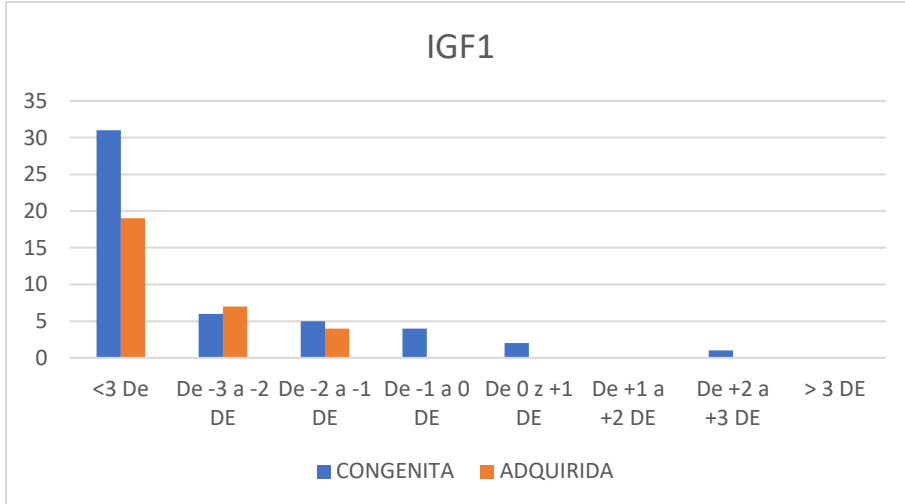


Gráfico 5: IGFBP3 medida al diagnóstico en pacientes con causas congénita y adquirida

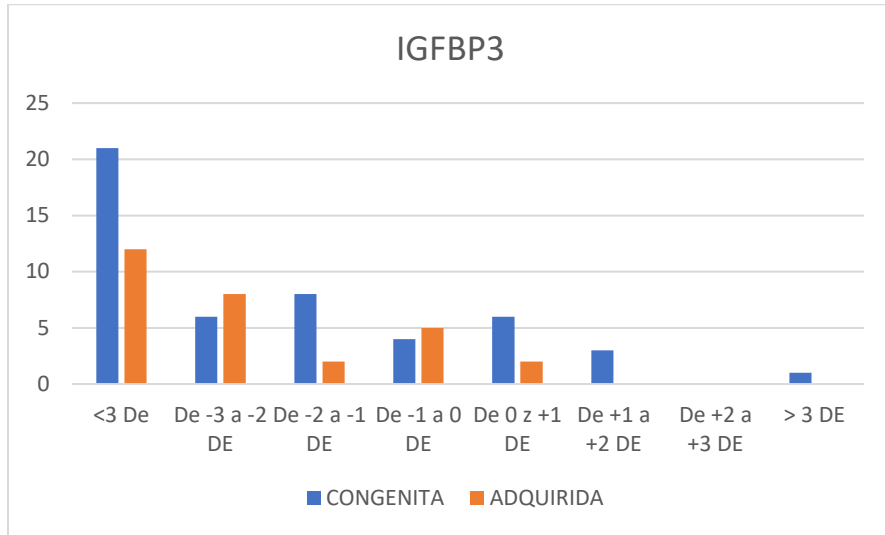


Gráfico 6: Edad ósea observada a lo largo de 2 años de seguimiento en pacientes con y sin tratamiento.

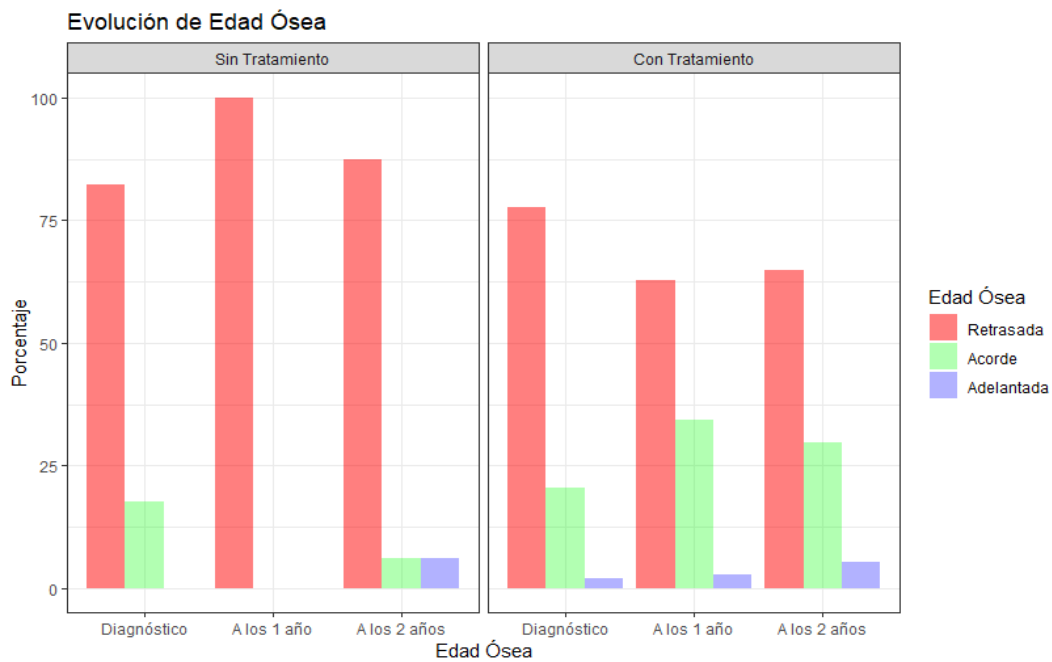


Gráfico 7: Combinación de deficiencias hormonales centrales.

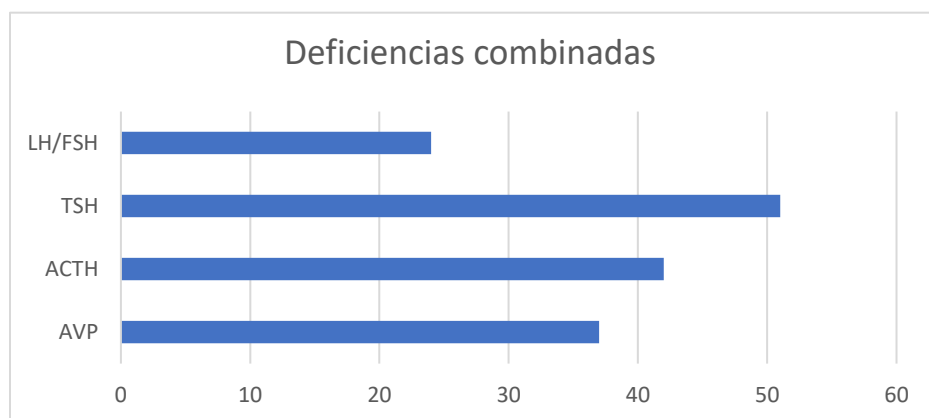


Gráfico 8: Causas de deficiencia de hormona de crecimiento.

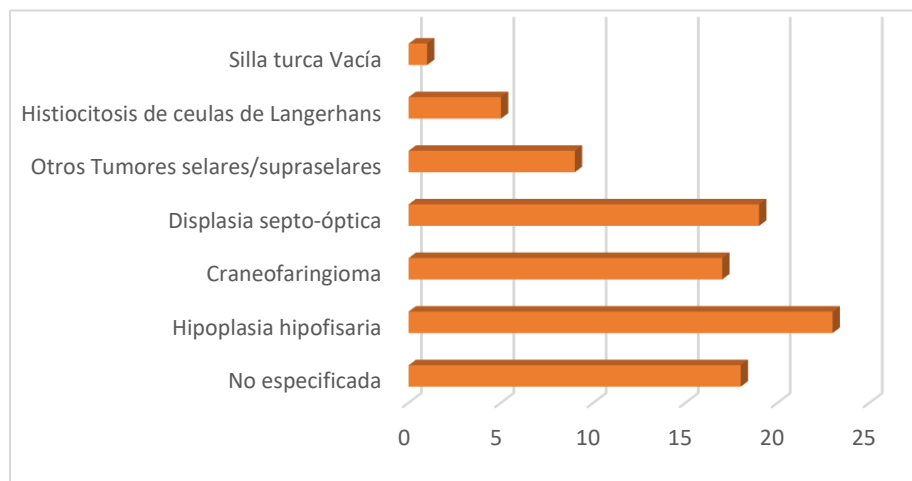


Gráfico 9: Comparación de la velocidad de crecimiento entre grupos con y sin tratamiento al momento del diagnóstico.

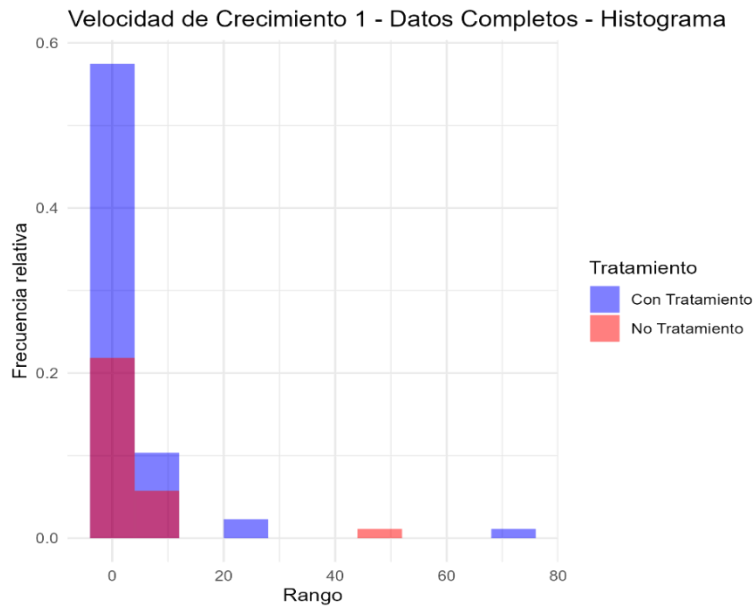


Gráfico 10: Comparación de la velocidad de crecimiento entre grupos con y sin tratamiento al año de haber iniciado el tratamiento.

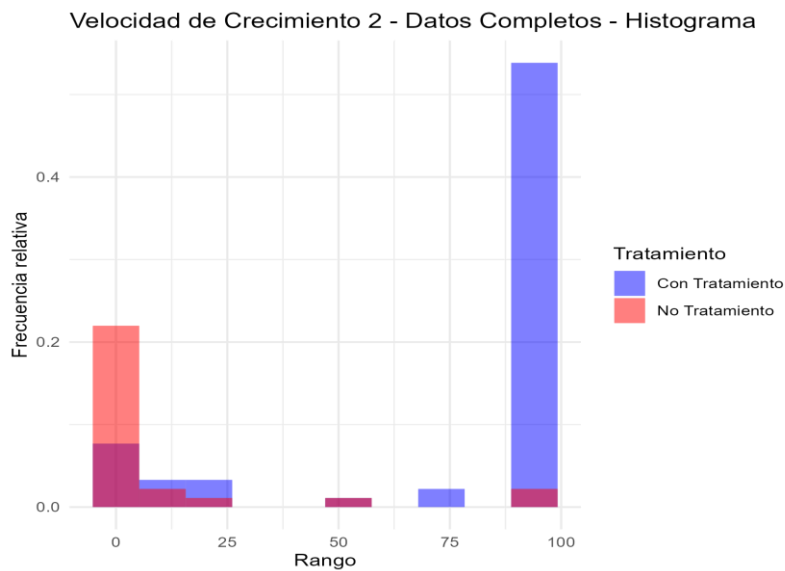


Gráfico 11: Comparación de la velocidad de crecimiento entre grupos con y sin tratamiento a los dos años de haber iniciado el tratamiento.

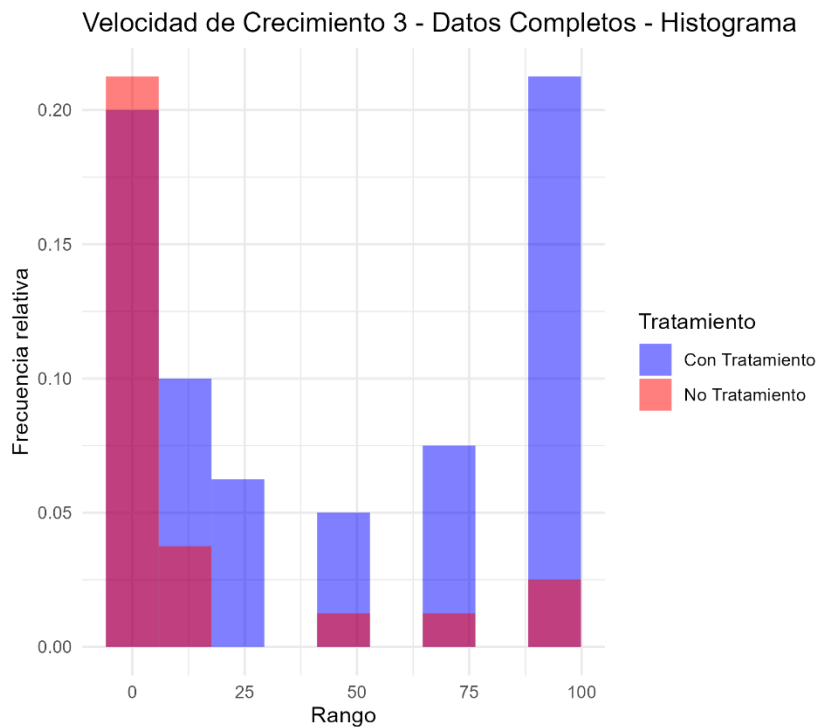


Gráfico 12: Gráfica de tendencia del valor de colesterol total a lo largo de dos años de seguimiento.

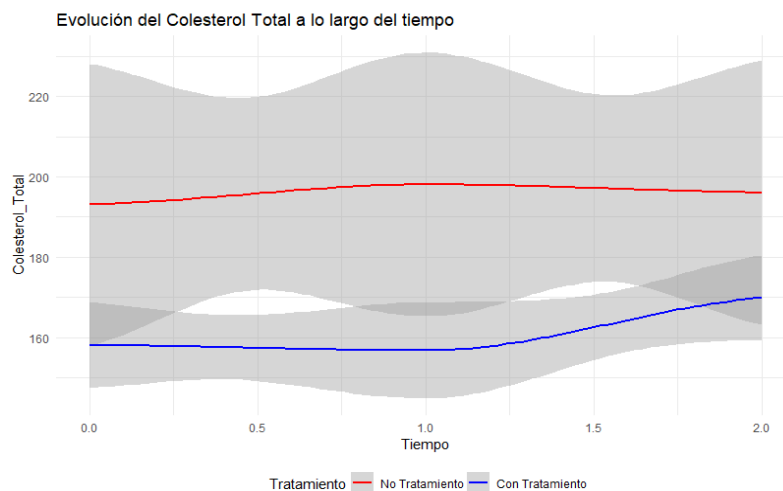


Gráfico 13: Gráfica de tendencia del valor de LDL colesterol a lo largo de dos años de seguimiento.

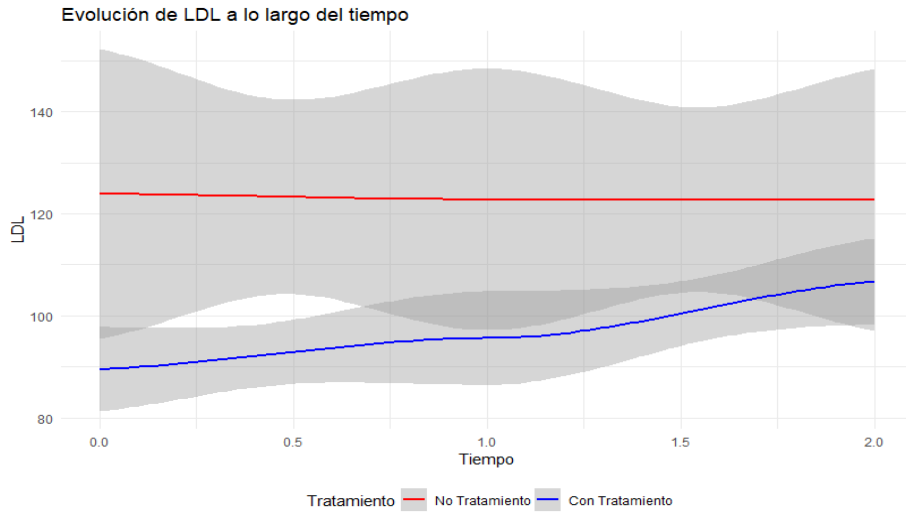


Gráfico 14 Gráfica de tendencia del valor de Triglicéridos a lo largo de dos años de seguimiento.

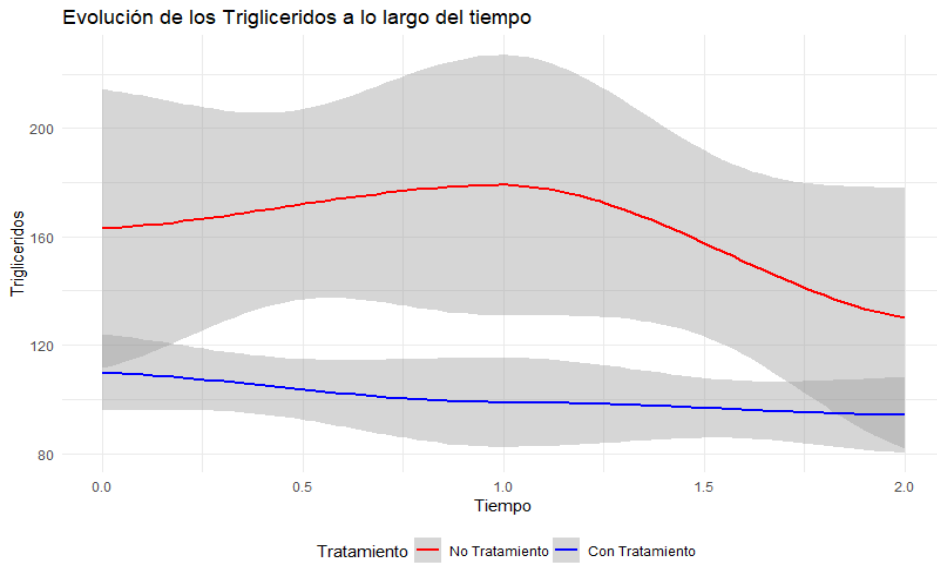


Gráfico 15: Gráfica de tendencia del valor de HDL colesterol a lo largo de dos años de seguimiento.

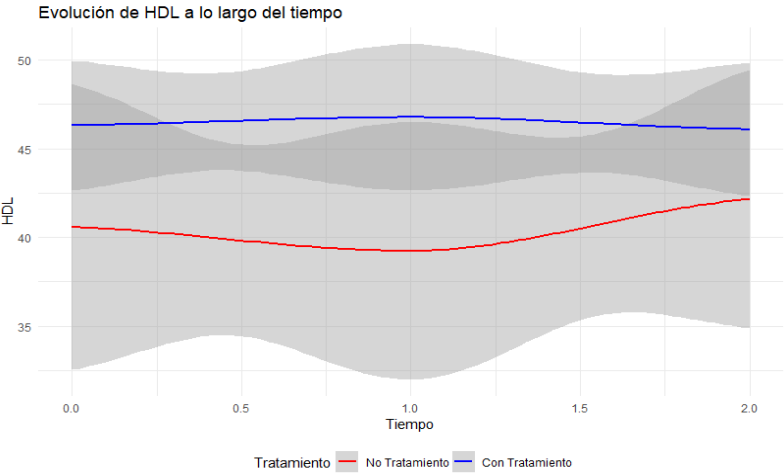
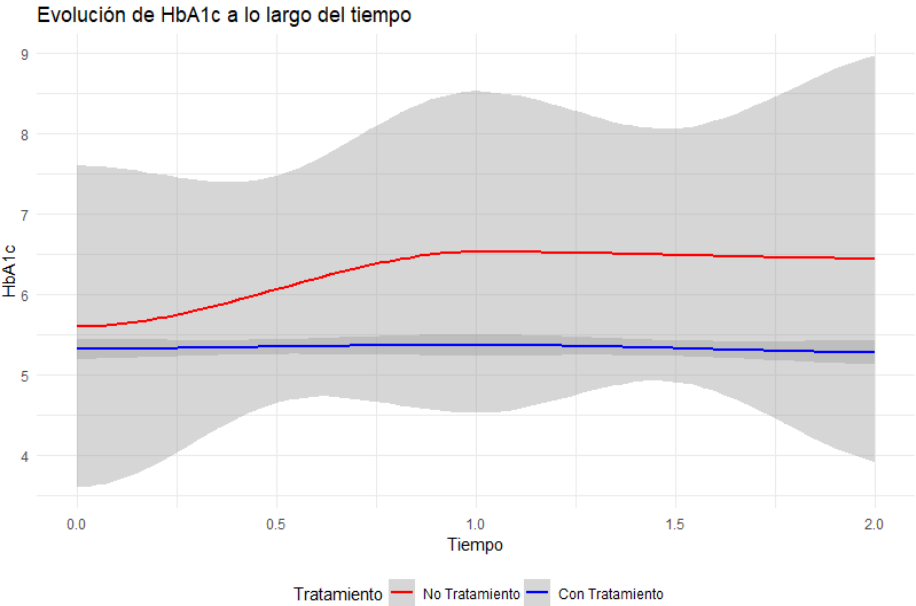


Gráfico 16: Gráfica de tendencia del valor de hemoglobina glucosilada a lo largo de dos años de seguimiento.



12. DISCUSIÓN:

Al respecto de las características de los pacientes con GHD al diagnóstico: Identificamos pacientes con causas congénitas y adquiridas de GHD, entre los pacientes con causas congénitas las patologías más frecuentemente observadas fueron: hipoplasia hipofisaria y displasia septo-óptica. Entre las causas adquiridas, la de mayor frecuencia fue el craneofaringioma, seguida de otros tumores selares o supraselares.

Al momento del diagnóstico, el signo clínico descrito con mayor frecuencia fue la desproporción de segmentos, hecho que llama la atención considerando que la deficiencia de GH se caracteriza por una talla baja proporcionada. Este hallazgo podría deberse a la heterogeneidad de la población estudiada, ya que se incluyeron pacientes con causas tanto congénitas como adquiridas de GHD, y, en este último grupo se encuentran pacientes con antecedente de haber recibido radiación cráneo-espinal como parte del tratamiento, hecho que pudo haber contribuido al acortamiento del segmento superior. [1,2]

En los pacientes con diagnóstico temprano, los signos y síntomas característicos fueron ictericia prolongada, hipoglucemia refractaria, así como micropene que se observó en 7 pacientes, esto coincide con lo descrito en la literatura al respecto de las características clínicas al momento del diagnóstico.[3–5]

Como se menciona frecuentemente en diferentes publicaciones [3–6] en todo paciente con GHD debe sospecharse la presencia de otras deficiencias hormonales. En nuestra población pudimos observar que más de la mitad de los pacientes estudiados (66%) presentó otra deficiencia hormonal en combinación con GHD, siendo la deficiencia de TSH la más frecuente.

Con respecto a las características bioquímicas observadas al diagnóstico en nuestra población, más del 70% de los pacientes con cualquier causa de GHD presentó IGF1 inferior a 2 DE al diagnóstico y más del 50% de la población estudiada presentó valores de IGFBP3 inferiores a 2 DE al momento del diagnóstico. Teniendo en cuenta que la media de edad de nuestros pacientes fue de 7.5 años, consideramos que la diferencia en los valores de IGF1 e IGFBP3 encontrados podrían deberse a que ésta última presenta menor sensibilidad luego de los 3 años. [2]

La edad ósea en más del 90% de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraba retrasada, como bien se describe en los pacientes con GHD [2,4,5]. Pudimos observar, que en aquellos pacientes que recibieron tratamiento, la edad ósea presentó una tendencia a volverse acorde a la edad cronológica, hecho no observado en aquellos sin tratamiento.

Como bien lo describe Bang y cols. [5], la velocidad de crecimiento es el mejor parámetro clínico para valorar la respuesta al tratamiento con rhGH, y, además, durante el primer año de tratamiento es la mejor variable predictiva de estatura final alcanzada en pacientes con GHD. Para valorar este parámetro, se debe considerar la edad del paciente, ya que el crecimiento no sigue un orden lineal, por tal motivo, se debe medir en percentilas o desviaciones estándar para cada edad.

En nuestra población pudimos comprobar que el tratamiento con rhGH aumentó significativamente la velocidad de crecimiento en los pacientes con causas tanto congénitas como adquiridas de GHD y, este aumento, persistió a los dos años de tratamiento.

Se describe que el crecimiento durante el primer año de tratamiento con rhGH es de 10 a 12 cm/año, y, que esta velocidad decae a 7 a 9 cm/año en segundo y tercer año de tratamiento. [5]. Si bien la causa de este descenso no se encuentra documentada, nosotros pudimos observar esa misma tendencia en nuestra población, ya que, si bien a los dos años de tratamiento la velocidad de crecimiento persistió significativamente más elevada que al diagnóstico, se observó un inferior aumento de la velocidad de crecimiento en el segundo año con respecto al primer año del tratamiento.

Metabolismo de lípidos y carbohidratos: Se encuentran bien documentado los beneficios del tratamiento con rhGH sobre el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, como bien lo describen en varias publicaciones [8–11]. En nuestra población analizamos tanto el perfil de lípidos como los valores de HbA1c al diagnóstico al año y a los dos años del diagnóstico en pacientes con y sin tratamiento con rhGH.

Con respecto al colesterol total y los valores de LDL, se observó una diferencia significativa al final del seguimiento en ambos valores con una disminución de estos en los pacientes que no recibieron tratamiento. Esto pudiera ser explicado por la heterogeneidad de la población estudiada, sin embargo, este hallazgo debe ser tomado con precaución debido a la naturaleza retrospectiva del estudio e impulsar a la realización de un estudio con mayor peso estadístico para tomar en cuenta esta asociación como cierta.

Al analizar los valores de triglicéridos, sí se observó una diferencia significativa a los dos años del seguimiento con un valor de $p=0.009848$ a expensas de un aumento de los niveles de triglicéridos en los pacientes sin tratamiento. Este último hallazgo coincide con lo reportado en la literatura al respecto de los pacientes con GHD que presentan características bioquímicas de un síndrome metabólico con aumento de triglicéridos como lo encontrado en nuestra población sin tratamiento.[8]

Con respecto a los valores de HbA1c no se observaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del seguimiento al comparar las poblaciones con y sin tratamiento al igual que lo hallado en otras publicaciones. [10]

13. CONCLUSIONES:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con tratamiento presentan un aumento significativo de la velocidad de crecimiento al año y a los dos años de tratamiento con respecto a los que no recibieron tratamiento.

Los valores de triglicéridos en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento aumentan en forma significativa sin tratamiento con hormona de crecimiento.

Los valores de HbA 1c no se modifican en los pacientes con deficiencias de hormona de crecimiento con o sin tratamiento.

14. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hou L, Huang K, Gong C, Luo F, Wei H, Liang L, et al. Long-term Pegylated GH for Children with GH Deficiency: A Large, Prospective, Real-world Study. *J Clin Endocrinol Metab* .2023;1–9. dgad039. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad039>.
- [2] Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:705–36. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.008>.
- [3] Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125:29–35. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70117-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70117-2).
- [4] Benyi E, Sävendahl L. The physiology of childhood growth: Hormonal regulation. *Horm Res Paediatr* 2017;88:6–14. <https://doi.org/10.1159/000471876>.
- [5] Bang P, Faisal Ahmed S, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:169–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x>.
- [6] David W. Cooke, Sara A. DiVall y Sally Radovick: Crecimiento normal y alterado en los niños, en de Sharon L. Lewis, Shlomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig y Clifford J. Rosen Williams (Editores): *Tratado de Endocrinología*, 14.ª ed., ©2021 Elsevier España, S.L.U., 2017, páginas 937-1022, ISBN: 987-84-9113-851-8
- [7] Vasques GA, Andrade NLM, Correa FA, Jorge AAL. Update on new GH-IGF axis genetic defects. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:608–17. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000191>.
- [8] Cassorla F, Calzada León R. *Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica*. Primera Edición. ISBN:978-607-741-325-7. Editorial Alfil. 2022; 7:98-99.
- [9] Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:101–8. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09604-2>.
- [10] Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. *Growth Horm IGF Res*.2019; 44:20–32. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.12.004>.
- [11] Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic–pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103:2761–84. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01175>.

- [12] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol* 2022;186:35–52. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1186>.
- [13] Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745932>.
- [14] Altamirano NF, Altamirano MM, Valderrama A, Montesinos H. La evaluación del crecimiento. *Acta Pediátrica de México* 2014;35:238–48.
- [15] Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92:1–14. <https://doi.org/10.1159/000502231>.
- [16] Richmond E, Rogol AD. Testing for growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res*. 2020;50:57–60. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.12.002>.
- [17] Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:749–55. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.005>.
- [18] Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:757–70. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.004>.
- [19] Binay C, Simsek E, Yildirim A, Kosger P, Demiral M, Kiliç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2015;25:294–7. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.005>.
- [20] Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:1–15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>.
- [21] De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children: Predictive Markers of Cardiovascular Disease. *Horm Res Paediatr* 2016;85:363–71. <https://doi.org/10.1159/000444143>.
- [22] Yuan Y, Zhou B, Liu S, Wang Y, Wang K, Zhang Z, et al. Meta-analysis of metabolic changes in children with idiopathic growth hormone deficiency after recombinant human growth hormone replacement therapy. *Endocrine* 2021;71:35–46. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02435-w>.
- [23] Chen M, Gan D, Luo Y, Rampersad S, Xu L, Yang S, et al. Effect of recombinant human growth hormone therapy on blood lipid and carotid intima-media thickness in children with growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 2018;83:954–60. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.271>.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fases	Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Explorativa:	Creación del protocolo	x	x						
	Revisión del protocolo			x	x				
Establecimiento de Objetivos	Presentar al comité de Investigación					X			
	Correcciones sugeridas por el comité de Investigación						x		
	Recolección de datos						x		
	Procesamiento y análisis							X	
Finalización de la Investigación	Discusión							X	
	Informe final							X	
	Presentación del trabajo								X