

Respuesta clínica a la terapia de sustitución hormonal en pacientes con déficit de hormona de crecimiento

Clinical response to hormone replacement therapy in patients with Growth Hormone deficiency

S. Castillo¹, C. Del Águila^{2,3}, M. Rojas^{2,3}, J. Falen^{2,3}, R. L. de Lama², O. Nuñez^{2,3}.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de los pacientes con talla corta por deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) se realiza en base al reemplazo hormonal, cuyos efectos son beneficiosos desde el punto de vista clínico, psicológico y social.

Objetivo: Describir la respuesta clínica, a la terapia de reemplazo hormonal, de los pacientes con deficiencia aislada de hormona de crecimiento, atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Se analizó la respuesta a la terapia de reemplazo con hormona de crecimiento (RHC) en 10 pacientes con deficiencia aislada de hormona de crecimiento.

Resultados: La edad al diagnóstico fue de 4.54 ± 2.4 años siendo la edad al inicio del reemplazo con hormona de crecimiento de 5.9 ± 2.8 años. La velocidad de crecimiento pretratamiento fue de 4.5 cm/año y aumentó desde los seis primeros meses de tratamiento, alcanzando 11.6 cm/año al final del primer año de RHC. El Score de desviación estándar (SDS) de la talla pretratamiento fue de -4.19 ± 0.74 y de -2.87 ± 0.73 al final del primer año de RHC. La ganancia de talla según la proyección de talla adulta por el método de Bayley-Pinneau fue de 8.2 cm el primer año y de 10 cm a los 2 años de tratamiento. No se encontraron alteraciones en los niveles de glicemia y ni en el perfil lipídico.

Conclusiones: El tratamiento con Hormona de crecimiento fue efectivo en aumentar la talla de los pacientes con deficiencia aislada de hormona de crecimiento.

Palabras Clave: Talla corta, deficiencia de hormona de crecimiento

AbSTRACT

The treatment of the patients with short stature caused by growth hormone deficiency (GHD) is realized on the basis of the hormonal replacement which has a positive impact on the clinical, psychological and social setting.

Objective: To describe the clinical response, to the therapy of hormonal replacement, of the patients with isolated growth hormone deficiency, attended in the Peruvian Endocrinology Unit at Instituto Nacional de Salud del Niño.

Methods: This is a descriptive, retrospective and longitudinal study. We reviewed the clinical response to the therapy of hormonal replacement of 10 patients with growth hormone deficiency.

Results: The age of diagnosis was 4.54 ± 2.4

years; the age at the beginning of the hormone replacement was 5.9 ± 2.8 years. The growth velocity was 4.5cm/year pretreatment and increased since the 6th month of treatment, reaching 11.6 cm /year at the end of the first year of hormone replacement. The score of the standard deviation (SDS) of the pretreatment height was -4.19 ± 0.74 and -2.87 ± 0.73 at the end of the first year of treatment. Height gain according to the Bayley-Pinneau's method was 8.2 cm after one year and 10 cm after 2 years of treatment. We did not find any alterations in the glucose levels and lipids profile.

Conclusions: The treatment with the Growth hormone was effective in increasing the height in the patients with isolated of hormone of growth.

Keywords: Short stature, growth hormone deficiency

¹ Residente de Endocrinología Pediátrica

² Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño

³ Facultad de Medicina Hipólito Unanue de la UNFV

INTRODUCCIÓN

El déficit de hormona de crecimiento (DHC) es una afección que se caracteriza por la ausencia parcial o total de hormona de crecimiento. Las causas de deficiencia de hormona de crecimiento son numerosas y pueden agruparse en congénitas (frecuentemente asociadas a defectos de la línea media de la cara o del cráneo), traumáticas (incluyendo injurias neonatales), infecciosas, inmunológicas, vasculares, tumores hipotálamo-hipofisarios, secundarias a irradiación del cráneo, idiopáticas y genéticas (por alteración génica en la codificación de la hormona ⁽¹⁾).

La principal función de la Hormona de Crecimiento es promover la síntesis proteica y la replicación celular, siendo un potente agente anabólico, aumentando el crecimiento esquelético, muscular y visceral. A nivel hepático estimula la síntesis de proteínas, principalmente el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) denominada también somatomedina C, considerada el principal mediador de la actividad biológica de la hormona del crecimiento ^(2,3,4).

El crecimiento es un proceso multifactorial, que depende de la interacción de factores genéticos, nutricionales, emocionales, ambientales y neuroendocrinos siendo la Hormona de Crecimiento el principal regulador hormonal por intermedio del IGF-I ⁽⁵⁾.

El diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento se basa en los criterios clínicos, biológicos, auxológicos, así como de la prueba de su estimulación, de valores alterados de IGF-1, IGFBP-3 y estudios imagenológicos de la silla turca. Los niveles basales de la Hormona de Crecimiento no son útiles para el diagnóstico por lo tanto se requiere realizar pruebas dinámicas para estimular su liberación. Se acepta niveles superiores a 10 ng/ml como respuesta normal ^(6,7,8).

En niños con talla baja secundaria a déficit de HC, los objetivos del tratamiento son el aumento de la velocidad de crecimiento y asegurar una talla adulta adecuada. Durante la terapia con HC la velocidad de crecimiento aumenta rápidamente en el primer año, posteriormente disminuye, pero permanece superior a los valores previos al inicio del tratamiento; la edad ósea avanza paralela a la talla, mejorando la talla final ⁽⁹⁾.

El crecimiento debería continuar al menos a la velocidad normal para su edad, mientras dure

el tratamiento. Si el crecimiento es más lento de lo normal, deben considerarse varios factores, incluyendo falta de cumplimiento, preparación incorrecta de la hormona para su administración, técnica de inyección incorrecta, desnutrición, hipotiroidismo subclínico, enfermedad crónica, tratamiento con glucocorticoides, antecedentes de irradiación de la columna vertebral y fusión epifisiaria. También habría que tener en cuenta la presencia de anticuerpos anti Hormona de Crecimiento, común en pacientes con deleciones génicas de la hormona del crecimiento y sumamente rara en otros pacientes. También debe considerarse un diagnóstico incorrecto de déficit de HC como causa del retraso del crecimiento ^(10,11,12).

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con HC se observaron durante los primeros años de su uso. Los efectos se manifestaron en adultos tratados con dosis superiores a las usadas actualmente. Los efectos secundarios más comunes son, por orden de frecuencia, edema, artralgia, mialgia, parestesias y síndrome del túnel carpiano. La mayoría de los síntomas se resuelven en un plazo de uno o dos meses después de interrumpir el tratamiento o al disminuir la dosis. En general, la Hormona de Crecimiento se considera un fármaco de bajo riesgo y relativamente seguro ^(13, 14, 15).

La hormona del crecimiento se emplea desde finales de la década de 1950. Inicialmente, se extraía de las hipófisis de cadáveres humanos, pero en abril de 1985 se prohibió su uso por su asociación con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Dado el largo periodo de latencia de la infección con priones de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes adultos con demencia si tienen antecedentes de tratamiento con HC antes de 1985. Los productos con Hormona de Crecimiento usados actualmente se obtienen mediante tecnología de ADN recombinante y no se han asociado a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La FDA ha autorizado su uso para el tratamiento del déficit de hormona del crecimiento, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica antes del trasplante, el síndrome de Prader-Willi, la baja estatura en niños nacidos con una talla baja para su edad gestacional, la caquexia en pacientes con sida, la estatura baja idiopática y el déficit de hormona del crecimiento en adultos ^(7,16).

Se calcula que la prevalencia de deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) es de 1:4000

a 1:10.000, en pacientes menores de 15 años (17,18). En los niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento, se emplea la hormona recombinante humana (rhHC) con mínimos efectos adversos⁽¹⁹⁾ como edema, artralgia y mialgia. Sin embargo, se ha reportado en algunos países como en Tailandia que menos del 40% de niños con DHC pueden continuar el tratamiento con rhHC debido a que los padres no pueden cubrir el costo del tratamiento. En el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), se ha dado tratamiento a aproximadamente 27 pacientes con DHC en los últimos diez años. Desde hace cuatro años el Seguro Integral de Salud (SIS) brinda gratuitamente el tratamiento; pero hay pacientes de bajos recursos económicos, sobre todo de provincia, que no pueden acudir al control médico y recibir la rhHC lo que origina el abandono de la terapia. Además, es requisito indispensable que los pacientes cumplan con las indicaciones de nutrición para obtener una adecuada respuesta al tratamiento.

En dos grandes estudios sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Hormona de crecimiento se encontró que los niños que recibieron tratamiento alcanzaron un score de desviación estándar (SDS) de su talla actual o cercana a su talla adulta final de aproximadamente -1.3 desviación estándar (SD) por debajo del promedio^(12, 13, 14).

El tratamiento con Hormona de Crecimiento debe de iniciarse lo antes posible para lograr un mejor resultado en la talla final (20). Muchos trabajos en diferentes países del mundo han demostrado la eficacia del tratamiento. En un estudio realizado en India⁽¹⁵⁾, donde el número de pacientes que pueden acceder al tratamiento es muy pequeño por razones económicas, la edad de inicio de tratamiento fue de 12 años de edad, el tratamiento se administraba según el protocolo estándar de 7 inyecciones de rhHC por semana vía subcutánea en una dosis de 0.7UI (0.23mg)/Kg/semana, siendo mayor el número de pacientes del sexo masculino que del femenino, con una proporción de 2.8/1. Después del año de tratamiento ellos encontraron que la velocidad de crecimiento mejoró un promedio de 9.03cm/año. Las diferencias entre el score Z de talla, velocidad de crecimiento y talla predicha fueron estadísticamente significativas antes y después del tratamiento ($p=0.001$) y un aumento promedio de 6.5cm de la talla final predicha al final del tratamiento.

A nivel internacional la FDA, Academia Americana de Pediatría y otros organismos han aprobado el uso

de rhHC en pacientes con DHC. A nivel local, en el Ministerio de Salud (MINSA) no todos los pacientes con DHC tienen acceso al RHC, habiendo recibido el tratamiento por diversos medios. Desde el año 2007, el INSN ha incorporado a su petitorio la rhHC para el tratamiento gratuito de los pacientes con diagnóstico de DHC afiliados al Seguro Integral de Salud (SIS). El INSN, centro de referencia a nivel nacional, es el único establecimiento del MINSA que ofrece el tratamiento con esta hormona.

El objetivo del presente estudio fue describir la respuesta clínica, a la terapia de RHC, en pacientes con deficiencia aislada de hormona de crecimiento en el servicio de Endocrinología del INSN en los últimos diez años. Así como describir la variación de la talla durante el RHC, describir la variación de la edad ósea durante el RHC y determinar la variación de la talla final proyectada después de por lo menos un año de RHC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño. Es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal. La población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento, atendidos en la consulta externa en los últimos 10 años y que hayan recibido RHC por un tiempo mínimo de un año en forma continua.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de deficiencia aislada de hormona de crecimiento, atendidos en consultorio externo del servicio de Endocrinología del INSN con RHC.
- Tener por lo menos un año de RHC en forma continua.

Criterios de Exclusión:

- Ausencia de datos completos en la historia clínica.
- Pacientes con tratamiento irregular.
- Pacientes con DHC y alguna otra enfermedad crónica (hipofisiaria, hipotalámica, renal, respiratoria, hepática, etc.).

INSTRUMENTO:

Se elaborará una ficha de recolección de datos donde se incorporaran las variables de estudio.

PROCEDIMIENTO

Se revisó la base de datos del servicio del servicio de endocrinología y estadística del INSN buscando el número de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de DHC.

Se revisaron las historias clínicas y se tomaron los datos de los pacientes que cumplía con los criterios de inclusión, para ello se solicitó la autorización de la Dirección General del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Los datos de las historias clínicas se registraron en la ficha de recolección para cada paciente. De acuerdo a la edad ósea evaluada por el método de TW2⁽²¹⁾, se calculó la talla proyectada según Bayley y Pinneau⁽²²⁾ al inicio y al final de cada año de tratamiento.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se calculó la variación del puntaje Z o score de desviación estándar de la talla y el índice de masa corporal al inicio y al final de cada año de tratamiento. Se describió la velocidad de crecimiento y la variación de la talla adulta proyectada; así como las variaciones de los niveles de lípidos y glicemia al inicio y al final de cada año de tratamiento.

Procedimientos Estadísticos: Se elaboró una base de datos, con las variables definidas, en el programa Excel donde se registraron los datos de la ficha de recolección y se realizó un análisis descriptivo en medidas de resumen y variabilidad como frecuencia de presentación, promedios y desviaciones estándar. Los datos se han presentado en tablas de doble entrada y gráficos de barras y líneas.

Aspectos éticos: El presente trabajo de investigación respetó el principio de confidencialidad y los datos obtenidos solamente fueron usados para motivos de la investigación.

RESULTADOS

Se revisaron 21 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento; sin embargo, 7 pacientes no habían iniciado el tratamiento o tenían menos de 1 año de terapia de reemplazo hormonal hasta Mayo del 2009, 3 pacientes que recibían RHC tenían asociado otras deficiencias de hormonas hipofisarias y 1 paciente tenía pan-hipopituitarismo post quirúrgico; obteniéndose 10 casos cumplieron con los criterios de inclusión desde Enero de 1999 a Mayo del 2009. De los cuales, 8 pacientes procedían de Lima, 1 de Cajamarca y 1 de Ayacucho.

Los pacientes al momento del diagnóstico tuvieron una edad decimal promedio de 4.54 años (rango de 1.9-8.4 años), con estadio de Tanner 1. El 30% tenían informe de Resonancia Magnética Nuclear anormal (silla turca vacía). El 60% eran de sexo femenino. El tiempo promedio entre el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento y el inicio del tratamiento fue de 1.4 años.

En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes que fueron incluidos en el estudio.

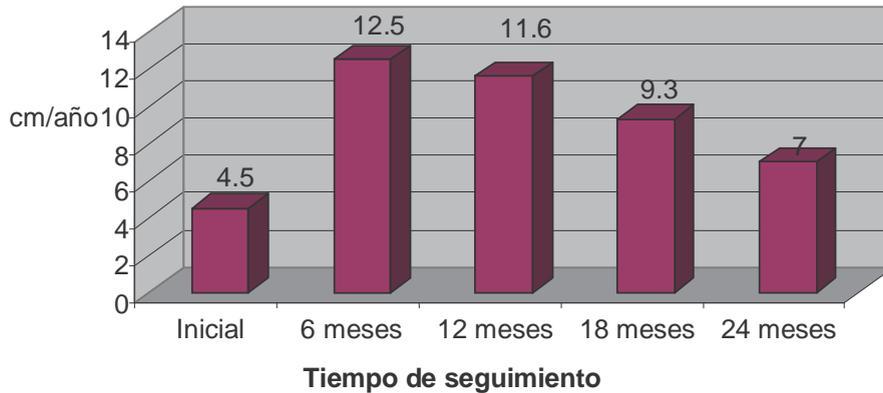
Tabla 1. Características de los pacientes en la evaluación inicial

CARACTERISTICAS	Promedio	Desviación Estándar
Edad decimal (ED) al momento del diagnóstico de DHC (años)	4.54	± 2.4
Edad decimal de inicio de tratamiento (años)	5.9	± 2.8
Peso al nacimiento (gramos)	3162	± 594
Longitud al nacimiento (cm)	48.36	± 2.1
Talla al inicio del tratamiento (cm)	91.55	± 12.4
Edad ósea (EO) al inicio del tratamiento (años)	3.3	± 2.1
Puntaje z de la talla al inicio del tratamiento	-4.19 DS	± 0.74
Puntaje z del IMC al inicio del tratamiento	-0.62 DS	± 1.64
Velocidad de crecimiento (cm /año)	4.5	± 1.6
Talla diana (cm)	158.2	± 4.0
Talla adulta proyectada al inicio del tratamiento	139.7	± 8.0
Dosis de HC al inicio del tratamiento (UI/Kg/d)	0.1	±0.03
Perfil Lipídico al inicio del tratamiento:		
- Colesterol	173	±30
- LDL	105	±16.8
- HDL	51.7	±6.7
- Triglicéridos	82	±69.7
Glicemia al inicio del tratamiento	83	±4.4

Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron más de un año de tratamiento, 8 pacientes tenían más de 1.5 años; de los cuales, 3 tenían más de 2 años de tratamiento, teniendo sólo 1 paciente más de 3 años de tratamiento. El tiempo promedio de RHC durante el estudio fue de 1.6 años.

La velocidad de crecimiento aumentó principalmente durante el primer año de tratamiento como se puede ver en la figura 1.

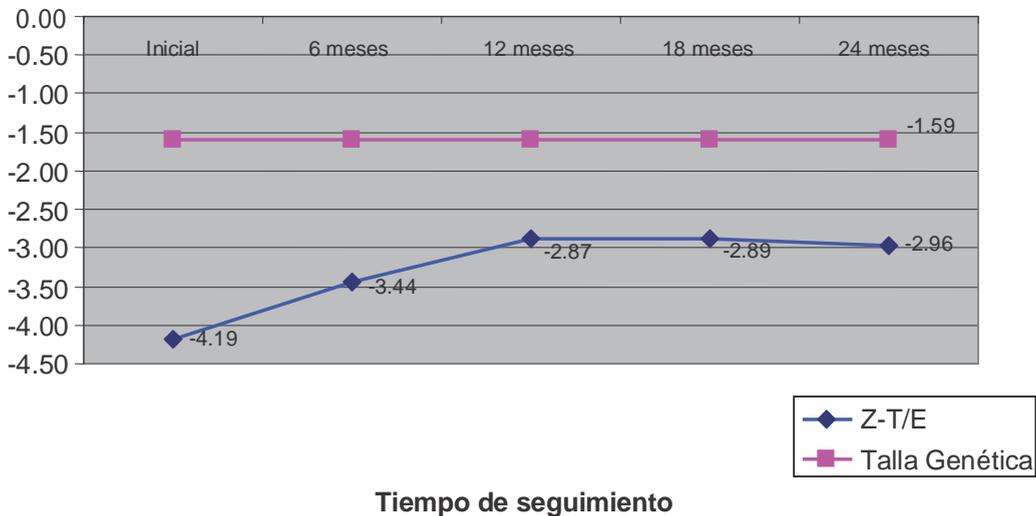
Figura 1: Velocidad de crecimiento durante el Reemplazo de Hormona de Crecimiento



El score de desviación estándar o puntaje Z de la talla de acuerdo a la edad y sexo aumentó principalmente durante el primer año de RHC acercándose a la talla genética como se puede ver en la figura 2.

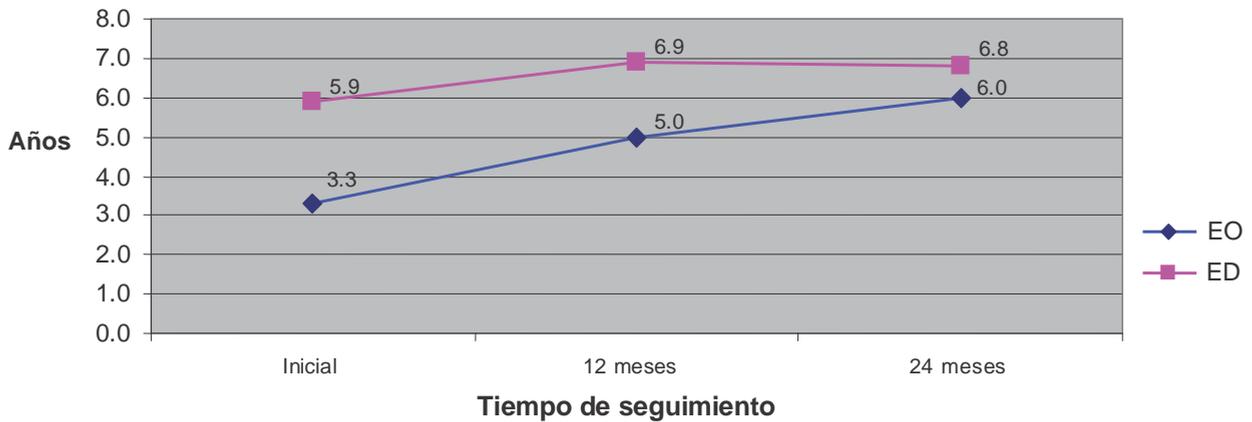
Figura 2. Puntaje z de la talla durante el Reemplazo de Hormona de Crecimiento:

Desviación Estandar

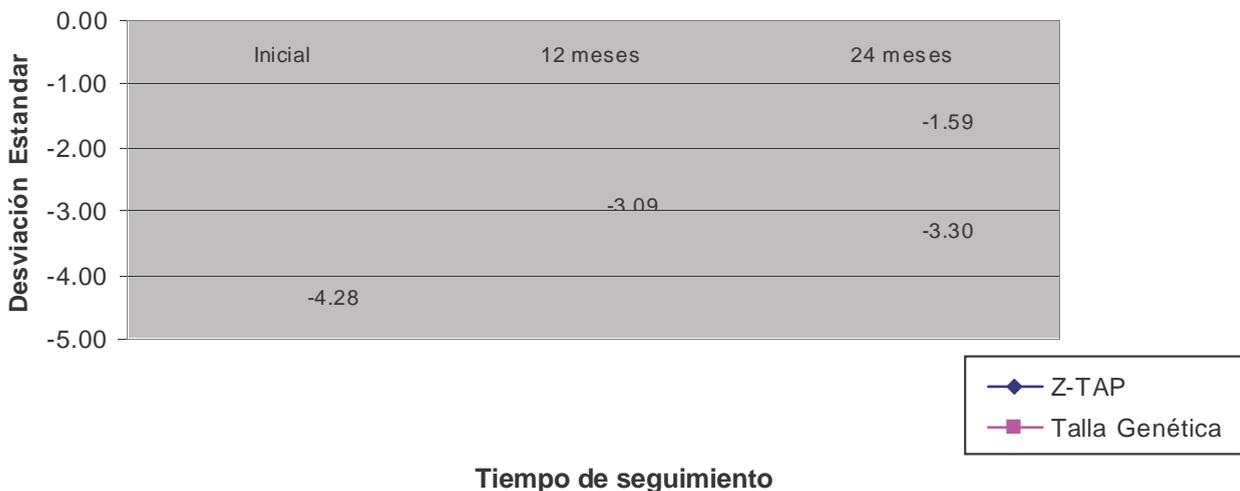


La evolución del Índice de Masa Corporal en desviaciones estándar para edad y sexo aumentó progresivamente durante el RHC.

La diferencia entre la edad decimal y la edad ósea fue de 2.7 años al inicio del tratamiento y de 1.8 años después del primer año de RHC. La evolución de la edad ósea durante el tratamiento se muestra en la figura 3.

Figura 3. Evolución de la Edad ósea durante el Reemplazo de Hormona de Crecimiento

Los centímetros de talla ganados según la proyección de Bayley-Pinneau desde el inicio al primer año fue de 8.2 cm y de 10 cm a los 2 años de tratamiento

Figura 4. Talla adulta proyectada durante el Reemplazo de Hormona de Crecimiento

* Z-TAP: Puntaje z de la talla adulta proyectada

No se observó alteraciones en la glicemia y el perfil Lipídico de los pacientes durante el RHC.

DISCUSIÓN

La edad al momento del diagnóstico de DHC en nuestra serie fue de 4.54 ± 2.4 años y la edad de inicio del RHC de 5.9 ± 2.8 años, menor a lo reportado en India por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 12 años (7 a 15 años) y por Reiter y cols⁽²³⁾: 9.3 (4.3 a 11.7) y 10.1 (5.3 a 13) en niñas y niños caucásicos, respectivamente; de 9.9 (5.2 a 12.3) y 11.7 (6.3 a 14) en niñas y niños japoneses. Creemos que la causa probablemente sea que al Instituto llegan pacientes referidos de todo el país siendo los casos más complejos y más tempranos los que se refieren con prioridad.

Sin embargo existen estudios como los realizados por Boersman y cols⁽²⁴⁾, Rappaport y cols⁽²⁰⁾ y Huet y cols⁽²⁵⁾ donde el inicio del tratamiento fue antes de los 3 años de edad.

En nuestro estudio encontramos que la mayor parte de pacientes correspondían al sexo femenino (60%), a diferencia de lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾ donde la mayor parte (73.3%) eran del sexo masculino y en Chile por Eggers y cols⁽²⁶⁾ donde 63% correspondían al sexo masculino.

El puntaje o score de desviación estándar (SDS) de la talla genética fue de -1.59, menor a lo reportado por Reiter y cols⁽²³⁾: -0.6 (-1.9 a 1.0) y -0.6 (-1.7 a 1.0) en niñas y niños caucásicos; y de -1.6 (-2.6 a -0.7) y -1.6 (-2.6 a -0.3) en niñas y niños japoneses.

El SDS de la talla al inicio del tratamiento fue de -4.19, mayor a lo reportado por Khadilkar y cols (2007): -5.13 (± 0.78); pero menor a lo reportado por Ranke y cols⁽²⁷⁾: -3.1 (± 1.4) en el grupo de niños menores de 3 años y de -2.5 (± 0.8) en el grupo de 7 a 8 años de edad; menor también a lo reportado por Reiter y cols⁽²³⁾: -2.6 (-3.9 a -1.7) y -2.4 (-3.6 a -1.6) en niñas y niños caucásicos, de -3.3 (-5.0 a -2.4) y -2.9 (-4.8 a -2.2) en niñas y niños japoneses. Esto podría deberse a la deficiencia de hormona de crecimiento asociada a las características genéticas y nutricionales de nuestra población.

Después de un año de tratamiento el SDS de la talla aumentó a -2.87, mayor a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: -3.4; pero menor a lo reportado por Ranke y cols⁽²⁷⁾: -1.5 para menores de 3 años y de -1.9 en el grupo de 7 a 8 años.

El SDS del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de -0.62 DS similar a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: -0.68 (± 1.0) y Reiter y cols (23): -0.5 (-1.8 a -0.7) y -0.3 (-1.7 a -1.2) en niñas y niños caucásicos, de -0.9 (-1.9 a 0.6) y -0.3 (-1.8 a 1.1) en niñas y niños japoneses.

El SDS del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de -0.48 después de 1 año de tratamiento, mayor a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: -0.93.

La diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica fue de 2.6 al inicio del tratamiento lo que refleja el retraso de la maduración esquelética como consecuencia de la deficiencia de hormona de crecimiento. El incremento de la edad ósea al final del primer año de tratamiento fue de 1.72 similar a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 1.4 años.

En nuestro estudio los pacientes tenían una velocidad de crecimiento promedio de 4.5 (± 1.6) cm/año antes del tratamiento, similar a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 3.1 (± 1.17) y por Eggers y cols⁽²⁶⁾: ≤ 3 cm/año. Luego de un año de tratamiento la velocidad aumentó a 11.6 (± 1.8) similar a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 12.1 cm/año y Eggers y cols⁽²⁶⁾: 11.2 cm/año.

La evolución de la velocidad de crecimiento durante el seguimiento como indicador de la efectividad del tratamiento mostró un aumento desde el sexto mes de tratamiento.

En nuestro estudio encontramos un promedio de talla adulta proyectada de 139.7 (± 8.0) con un SDS de -4.28 antes del inicio del tratamiento, por debajo de lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 146.45 (± 10.41).

Después de un año de tratamiento la talla adulta proyectada de 147.9 (± 7.7), por debajo de lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 152.97 (± 9.39). En nuestro estudio encontramos un SDS de la talla adulta proyectada de -3.09 después de un año de tratamiento por debajo de lo encontrado por Reiter y cols⁽²³⁾: en que los pacientes caucásicos alcanzaron una talla adulta cercana de -0.8 y -1.0 en hombres y mujeres, respectivamente; en contraste a lo alcanzado en los pacientes japoneses: -1.6 y -2.1 en hombres y mujeres, respectivamente. En la base de datos KIGS Kaby International Growth Study⁽¹⁴⁾ el SDS de la talla final fue de -0.9 a -1.2 y en el National Cooperative Growth Study⁽¹²⁾ realizado en Estados Unidos fue de -1.3 a -1.9. Blethen y cols⁽²⁸⁾ reportaron una SDS de talla final de -0.7 y Thomas y cols⁽²⁹⁾ en niños de Bélgica: -0.8. En este último estudio la talla adulta cercana permaneció por debajo de la talla genética sugiriendo una falla para alcanzar la talla genética potencial.

La magnitud del beneficio de la talla ha sido ampliamente discutida, nuestros datos muestran una ganancia de 8.2 a 10 cm al primer y segundo año de tratamiento mayor a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾: 6.5 cm. Esto podría deberse a que la edad de inicio del tratamiento fue menor en nuestros pacientes. Reiter y cols⁽²³⁾ enfatiza la importancia de iniciar el RHC a una edad más temprana y proveer el tratamiento por un largo periodo de tiempo.

La diferencia entre el SDS de la talla adulta proyectada y la talla diana o talla genética fue de -1.5 al final del primer año de tratamiento, en el trabajo de Reiter y cols⁽²³⁾ encuentran una diferencia entre la talla adulta cercana y la talla genética fue de -0.2 a -0.4 y de -0.4 a -0.5 en hombres y mujeres caucásicos, respectivamente y de -0.1 a -0.2 y de -0.3 a -0.6 en hombres y mujeres Japoneses. Suponemos que después de un seguimiento completo en el futuro, los pacientes de nuestra serie podrían alcanzar estos rangos o llegar a su talla genética proyectada similar a lo

reportado por De Luca y cols⁽³⁰⁾ quienes evaluaron 13 pacientes que recibieron tratamiento antes de los 5 años de edad y encontró que el SDS de la talla adulta cercana no fue diferente de la talla genética (-0.9 vs -0.7).

Otro factor confirmatorio de la buena respuesta al tratamiento fue el descenso de la brecha entre la desviación estándar de la talla durante el tratamiento y la talla genética en concordancia con otros reportes de la literatura.

La dosis promedio de Hormona de crecimiento usada en nuestro trabajo fue de 0.7 UI/Kg/semana o 0.07 mg/Kg/ semana, similar a lo reportado por Ranke⁽²⁷⁾: 0.83 UI/Kg/semana en menores de 3 años y de 0.66 en el grupo de 7 a 8 años de edad, todos los trabajos Europeos fue aproximadamente de 0.18 mg/Kg/semana, mientras que en los datos de Genentech de los Estados Unidos fue de 0.3 mg/Kg/semana. En Chile, en el estudio de Eggers⁽²⁶⁾, se reporta una dosis de 0.5 UI/Kg/semana. Los resultados similares de la talla, sugiere que la dosis de Hormona de crecimiento tiene un impacto finito, aunque los tratamientos más tempranos con dosis más altas pueden mejorar la respuesta con un mayor crecimiento de recuperación. La exposición total a la hormona de crecimiento durante los años prepuberales podría jugar un rol significativo.

En el estudio realizado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾ se empleó una dosis de 0.7UI (0.23mg)/Kg/semana. Una forma de intervención activa del médico tratante es la variación de la dosis, ésta debe ser cuidadosamente individualizada ya que es un factor importante en el manejo de los patrones prepuberales de crecimiento en pacientes con DHC y en nuestro medio el factor económico no permite desperdiciar el tratamiento.

La Hormona de crecimiento podría aumentar los niveles de glicemia; sin embargo en nuestro estudio no se encontraron alteraciones en los niveles de glicemia y perfil lipídico, similar a lo reportado por Khadilkar y cols⁽¹⁵⁾ quienes no encuentran alteraciones de los parámetros de glucosa en ayunas ni de hemoglobina glicosilada.

Conclusiones

El tratamiento con RHC aumentó la velocidad de crecimiento y la talla en nuestros pacientes.

El tratamiento con RHC aumentó la edad ósea en nuestros pacientes, disminuyendo la brecha con la edad decimal.

El tratamiento con RHC mejoró la talla adulta proyectada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaplan SL, Underwood LE, August G et al. Clinical studies with recombinant DNA-derived methionyl hGH in growth deficient children. *Lancet*, 1986; 1: 697-700.
- Chen EY, Liao YC, Smith, et al. The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology and evolution. *Genomics* 1989; 4: 179-497.
- Muller EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol Rev* 1987; 67: 692-1053.
- Winer LM. Basal plasma growth hormone levels in man: New evidence for rhythmicity of growth hormone secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(6): 1678-1686.
- Pecile A, Mueller EE, (eds). *Growth and growth hormone*, New York: American Elsevier 1971.
- Preece MA. Growth hormone deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 1: 1-24.
- Rosenfeld R, Cohen P. Disorders of growth hormone/ insulin-like growth factor secretion and action. En: Sperling, M.A. (Ed.). *Pediatric Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA; 2002.
- Hunter WM, Wolfsdorf J, Farquhar JW, Rigal WM. Screening tests for growth hormone deficiency in dwarfism. *Lancet* 1967; 2:1271-1273.
- Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children 2003 update. *Endocr Pract* 2003; 9(1): 64-76.
- Angsusingha K, Watcharasindhu S, Likitmaskul S, Tuchinda C. Growth hormone therapy update in Thailand. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 1): 15-20.
- Flodh H. Update on clinical use and experience of somatonorm (somatrem). *Acta Paediatr Scand* 1987; 337:130- 133.
- August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998; 102 (Suppl 2):512– 516.
- Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P, Price DA, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. In:

- Ranke MB, Wilton P, eds. Growth hormone therapy in KIGS—10 years' experience. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag 1999: 93–110.
14. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 428:72–75.
 15. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M. Multicentric study of efficacy and safety of growth hormone use in growth hormone deficient children in India. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (1): 51-4.
 16. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PJ, Brook CG. Long-term auxological effects of human growth hormone. *J Pediatr* 1988; 112: 875-9.
 17. Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974; 49: 904-905.
 18. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977; 2: 427-430.
 19. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4516–4524.
 20. Rappaport R, Mugnier E, Limoni C, Crosnier H, Czernichow P, Leger J, Limal J-M, Rochiccioli P, Soskin S, and the French Serono Study Group. A 5-year prospective study of growth hormone (GH) deficient children treated with GH before the age of 3 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:452–456.
 21. Jordan J, Berdasco A, Jiménez JM. *Maduración Ósea Método TW2*. Buenos Aires; 1975: Panamericana.
 22. Bayley y Pinneau. Tables for predicting adult height from skeletal age. *Journal of Pediatrics* 1952; 40: 423-41.
 23. Reiter E, Price D, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke M. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2047–2054.
 24. Boersma B, Rikken B, Wit JM. Catch-up growth in early treated patients with growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1995; 72:427–431
 25. Huet F, Carel JC, Nivelon JL, Chaussain JL. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:29–34.
 26. Eggers M, Cortinez A, Beas F, Henriquez C. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana (hGH) biosintética en pacientes con deficiencia aislada de GH de diferentes tipos. *Rev. Chil. Padiatr* 1992; 63(2): 73-77.
 27. Ranke M, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price D, Reiter E, on behalf of the KIGS International Board. Increased Response, But Lower Responsiveness, to Growth Hormone (GH) in Very Young Children (Aged 0–3 Years) with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1966–1971.
 28. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:418–420.
 29. Thomas M, Massa G, Bourguignon J-P, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, Dooms L, Du Caju M, Francois I, Heinrichs C, Malvaux P, Rooman R, Thiry-Counson, G, Vandeweghe M, Maes M. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Hum Res* 2001; 55:88–94.
 30. De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Berasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age. *Acta Paediatr* 1996; 85:1167–1171.

Correspondencia: Carlos Del Águila Soriano
caguilav@hotmail.com

Recibido: 08.08.11

Aceptado: 22.08.11

ANEXOS

Glosario de Términos

Deficiencia de hormona de crecimiento:

Talla inferior a - 2 DS, velocidad de crecimiento disminuida menor a - 2 DS para su correspondiente edad cronológica, retraso de la maduración ósea en -2 DS por debajo de la edad cronológica y prueba de reserva hipofisiaria de HC alterada.

Tratamiento Irregular: No haber recibido tratamiento con rhHC por dos o más meses durante un año de tratamiento.

Respuesta clínica al tratamiento: Se entenderá como:

La variación de la desviación estándar (DS) de la talla al final de un año de tratamiento con respecto a la del inicio, expresada como puntaje Z.

La variación en desviaciones estándar del Índice de Masa Corporal (IMC) entre la evaluación del primer año y el inicio del tratamiento.

La variación de la velocidad de crecimiento al final de cada año de tratamiento.

La variación de la talla adulta proyectada entre la evaluación del primer año y el inicio del tratamiento. La variación en los niveles de lípidos al final de cada año de tratamiento.

La variación en los niveles de glicemia en ayunas al final de cada año de tratamiento.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:..... HC:.....Edad de diagnóstico:.....

Sexo:..... Fecha de Nacimiento:..... Procedencia:.....

Peso al nacimiento:..... Longitud al nacimiento:..... Talla diana:.....

	FECHA 0 m	FECHA 6m	FECHA 12m	FECHA 18m	FECHA 24m	FECHA 30m	FECHA 36m
Edad cronológica							
Edad decimal							
Estadio de Tanner							
Talla cm							
Edad ósea							
IMC							
Velocidad de crecimiento							
Talla adulta proyectada							
Tiempo de Tratamiento							
Dosis de HC							
Colesterol:							
LDL:							
HDL:							
Triglicéridos:							
Glicemia:							