

Nº 278-2018-HCH/D6

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

San Martin de Porres, 28 de Setiembre de 2018

Visto el Expediente N°20797-2018, que contiene el Oficio N°401-DPE/HCH-18, del 13 de agosto de 2018, del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia;

CONSIDERANDO:

Que, el artículo VI del Título Preliminar de la Ley N°26842, Ley General de Salud, publicada el 20 de junio de 1997, establece que es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, con el Oficio N°401-DPE/HCH-18, del 13 de agosto de 2018, el Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia, remite el proyecto de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Talla Baja por Deficiencia de Hormona de Crecimiento en Niños, para su consideración y aprobación con Resolución Directoral a fin de ser implementada, para ello cuenta con el Informe Técnico N°84-OGC-2018-HCH del 14 de setiembre de 2018, de la Oficina de Gestión de la Calidad;

Que, mediante Resolución Ministerial N°850-2016-MINSA del 28 de octubre del 2016 se aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", la cual establece disposiciones relacionadas con los procesos de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud. Estableciendo que las Guías Técnicas son Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Las mismas que pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario; cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC);

Que, mediante Resolución Ministerial N°302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica N°117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;



Que, mediante Resolución Ministerial N°414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, la misma, que tiene la finalidad de contribuir a mejorar la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínica que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, estando a lo solicitado por el Jefe del Departamento de Pediatría, con el Informe Técnico de la Oficina de Gestión de la Calidad y lo opinado por la Asesoría Jurídica en el Informe N°811-2018-OAJ/HCH;

Con visto de las Jefaturas del Departamento de Pediatría y las Oficinas de Gestión de Calidad, Asesoría Jurídica;



De conformidad, con lo dispuesto en el TUO de la Ley del Procedimiento Administrativo General N° 27444 y las facultades previstas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Cayetano Heredia aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA, y;

SE RESUELVE:



Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Talla Baja por Deficiencia de Hormona de Crecimiento en Niños, del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia, la cual tendrá una vigencia de tres (3) años, la misma que se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- ENCARGAR al Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia, adopte las acciones administrativas para el cumplimiento y aplicación de la Guía de Práctica Clínica aprobada con la presente Resolución.

Artículo 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones efectúe la publicación y difusión de la presente Resolución Directoral en el portal de transparencia estándar del Hospital Cayetano Heredia.

Regístrese y Comuníquese.

 MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
Aida Cecilia Palacios Ramirez
Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E. 9834

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
EL PRESENTE DOCUMENTO ES COPIA
FIEL DEL ORIGINAL
01 OCT. 2018
EMILIANO ELIAS SUAREZ SUAREZ
ASISTENTE ADMINISTRATIVO
FEDATARIO INTERNO

ACRPR/BIC/PDRG
DPE
OGC
CAJ
CCOM

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TALLA BAJA POR DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS

I. FINALIDAD

- Contribuir al diagnóstico temprano del niño con Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC) desde los primeros años de vida a fin de brindar un tratamiento oportuno y evitar la morbilidad asociada a un diagnóstico tardío.

II. OBJETIVOS

- Estandarizar los criterios para el diagnóstico precoz del niño con DHC, con énfasis en los primeros años de vida.
- Estandarizar los criterios del tratamiento en el niño con diagnóstico de DHC.

III. AMBITO DE APLICACION

- Esta guía será aplicada por los médicos pediatras y endocrinólogos pediatras en la atención de los niños en los diferentes servicios del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Diagnóstico y tratamiento de la talla baja por Deficiencia de Hormona de Crecimiento

NOMBRE Y CODIGO: Deficiencia de Hormona de Crecimiento (E23.0)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICION

El crecimiento longitudinal del ser humano es un proceso multifactorial en el cual interactúan factores genéticos, reguladores y permisivos, regulados por el eje hormona de crecimiento-efector (GH-IGF-1), donde interaccionan neurotransmisores, neuropéptidos y factores nutricionales. Los mecanismos fisiopatogénicos de los trastornos del crecimiento que causan talla baja en niños y adolescentes, actualmente son mejor conocidos gracias a la biología molecular y permiten un mejor diagnóstico y tratamiento. (1, 2)



Los trastornos en el crecimiento en un niño o adolescente puede valorarse desde dos puntos de vista: 1. Enfoque estático: según la talla para la edad cronológica (T/E) en un punto de corte del crecimiento; 2. Enfoque dinámico: Según la tendencia de la curva de crecimiento, puntaje Z y velocidad de crecimiento

Según el enfoque estático la talla baja es definida como T/E por debajo de -2.0 desviaciones estándar (DE) o por debajo del 3° percentil (2.3° percentil) respecto a la talla media de una población determinada, según los patrones de referencia para edad y sexo del niño o adolescente. (1, 2) Considerando que en nuestro país no se cuenta con curvas de referencia poblacional, recomendamos el uso de las curvas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) y del National Center for Health Statistics (NCHS) – CDC 2000 (3).

Según el enfoque dinámico los trastornos del crecimiento pueden ser identificados cuando la Velocidad de crecimiento en un período de 3 meses de seguimiento es menor a 20 cm/año en el primer año de vida, 10 cm/año en el segundo, 7cm/año en el tercero, 4.5 cm/año a partir del cuarto hasta el inicio de la pubertad o 7.5 cm/año durante la pubertad en mujeres y 8.5cm/año en varones. (4) Actualmente, la prevalencia estimada del déficit de GH es 1 en 4,000 a 1 en 10,000. (5)

5.2 ETIOLOGIA

El crecimiento es un proceso biológico complejo en el cual intervienen múltiples factores en su causalidad: factores determinantes, reguladores y permisivos. El factor determinante fundamental es la genética, el cual se expresa por un mecanismo poligénico.

Entre los factores reguladores cabe mencionar los mecanismos hormonales y factores de crecimiento y entre los factores permisivos, es importante mencionar la influencia de la nutrición y medio ambiente. (5, 6)

Dentro de las causas de deficiencia de hormona de crecimiento, estas pueden clasificarse en congénitas y adquiridas: (7, 8)

1. Causas congénitas

- Deficiencias pituitarias múltiples: Mutaciones en genes HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, GLI2, PROP1, PITX2 y PIT1
- Deficiencia aislada de GH: Mutaciones de gen GH1, GHRH y GHRHR
- Malformaciones congénitas craneales (Holoprosencefalia, esquisencefalia, displasia septo óptica)
- Síndrómica: Síndrome Pallister Hall , síndrome Rieger , síndrome Prader Willi



2. Causas adquiridas:

- Tumores
 - Benignos: Craneofaringioma, quiste aracnoide, adenoma pituitarios, quiste de Rathke
 - Maligno: Disgerminoma, meningioma, glioma, enfermedad Hodgkin's
- Trauma: Cirugía, fractura de cráneo, injuria de parto
- Inflamación: Histiocitosis, sarcoidosis, tuberculosis, meningitis, hemocromatosis, hipofisitis autoimmune
- Apoplejia pituitaria
- Radiación

5.3 FISIOPATOLOGIA

La Hormona de crecimiento se produce a nivel de la hipófisis anterior. A lo largo del día se dan 10 pulsos de 90 minutos, fuera de los cuales los niveles de GH son indetectables. Este patrón de secreción justifica el uso de test de estimulación para el diagnóstico del déficit de GH.

La hormona de crecimiento realiza gran parte de sus funciones a través de los factores de crecimiento IGF-1 e IGF-2, los cuales son liberados a nivel hepático.

El 50% del IGF-1 circula en sangre unido a proteínas transportadoras (IGFBPs), principalmente a la IGFBP-3. El complejo IGF-1-IGFBP3 es estabilizado por la subunidad ALS, incrementando el tiempo de vida media del IGF-1. (9)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

En el 2017, Tarquí y Mamani reportaron resultados de un estudio transversal que se realizó entre el 2013-2014, donde se realizó un muestreo probabilístico, estratificado, multietápico que incluyó 1191 conglomerados con 7914 viviendas (área urbana: 4842 y rural: 3072) distribuidas en el Perú. Se evaluó 6687 participantes entre 5 a 19 años. El 9.3% (IC 95%: 8.2-10.4) presentó talla alta, 88.1% (IC 95%: 86.9-89.3) normal o adecuada y 2.6% (IC 95%: 2.1-3.1) baja. La talla baja fue más frecuente en el grupo etario de 15 a 19 años (4.9%; IC 95%: 4.0-6.1), en condición de pobreza extrema (4.0%; IC 95%: 2.5-6.3), que residieron en la zona rural (3.8%; IC 95%: 2.9-5.0), la Sierra (3.8%; IC 95%: 2.9-4.9) y Selva (3.1%; IC 95%: 2.0-4.8). (10)

En pacientes con talla baja con deficiencia de hormona de crecimiento, la deficiencia aislada de hormona de crecimiento representa más del 90% de casos, y el porcentaje restante es por deficiencia hormonal múltiple. (11)



5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

a) Trauma: las células somatotropas de la hipófisis son vulnerables al trauma dado que se localizan en la parte externa de la pituitaria y reciben aporte sanguíneo de los vasos porta. En adultos la prevalencia de hipopituitarismo después de un traumatismo encefalocraneano varía según las series entre 23-70%, siendo el eje somatotropo el más afectado de los grupos celulares, entre 10-33%. (12, 13)

En pacientes pediátricos, los estudios han mostrado diversos grados de disfunción del eje somatotropo posterior a injuria traumática, entre 6- 41%, de pacientes, desde los 6 meses a 7 años posterior al evento. (14, 15)

b) Radioterapia: la deficiencia de hormona de crecimiento es una consecuencia frecuente de pacientes sobrevivientes sometidos a radioterapia craneal por cáncer. En una revisión sistemática, reportó una frecuencia de deficiencia de HC en estos pacientes de 23.5 veces más si son tratados con dosis mayores de 30 Gy. (16)

c) Neurocirugía

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO:

La evaluación integral del niño con talla baja o falla en su crecimiento se basa en una anamnesis exhaustiva y un examen físico completo, en el cual es importante resaltar la presencia de rasgos dismórficos, las proporciones corporales, la condición de pequeño para edad gestacional, la presencia de comorbilidades y la velocidad de crecimiento.

En la anamnesis se deben evaluar las siguientes preguntas:

- ❖ ¿Desde cuándo el niño es bajo respecto a sus amigos o familiares?
- ❖ Signos y síntomas asociados como: cefalea, alteraciones visuales, poliuria/polidipsia, incremento del sueño, incremento en el peso, intolerancia al frío.
- ❖ Si nació pequeño para edad gestacional.

6.1.1 Signos y síntomas: pueden variar según la edad de presentación.

En recién nacidos: hipoglicemia, micropene, presencia de defectos de línea media

En niños mayores: tendencia a obesidad central, voz aguda, "fascies de querubín", molestias visuales, cefalea.



6.2 DIAGNOSTICO

6.2.1 CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Los criterios diagnósticos para la DHC se basan en criterios auxológicos (talla /edad, proporciones corporales, z score de talla, disminución de velocidad de crecimiento) , criterios bioquímicos (alteraciones de test de estimulación de HC, IGF-1) y de imágenes (edad ósea, resonancia magnética cerebral).

Se sugiere realizar el test de estimulación de HC bajo la sospecha DHC, una vez excluido hipotiroidismo, en las siguientes circunstancias (17):

- Talla baja severa definido como talla mayor a 3DE por debajo de la media
- Talla mayor a 1.5 DE debajo de la media parental
- Talla mayor a 2 DE por debajo de la media y velocidad de crecimiento en un año mayor a 1DE debajo de la media para la edad cronológica o una disminución del z-score de la talla mayor a 0.5 en un periodo de un años en un niño mayor a dos años de edad cronológica
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento mayor a 2 DE debajo de la media en un periodo de un año o más de 1.5 DE sostenido en un periodo de 2 años, esto puede ocurrir en deficiencia de GH, presente en la infancia o en los déficit de GH orgánicos adquiridos.
- Signos indicativos de lesión intracranial
- Signos de déficit de hormonas pituitarias múltiples
- Síntomas y signos neonatales de déficit de GH

Se sugiere diagnosticar deficiencia de GH sin necesidad de realizar un test de estimulación en los siguientes casos (18):

1) Pacientes que tengan las tres condiciones siguientes:

- Criterios auxológicos (talla baja o falla del crecimiento)
- Defectos hipotálamo-hipofisarios adquiridos o congénitos (hipoplasia hipofisaria con anomalías del tallo , neurohipófisis ectópica, tumores o antecedente de irradiación)
- Deficiencia de al menos una hormona hipofisaria adicional.

2) En un recién nacido con hipoglicemia cuando cumpla con los siguientes criterios:

- Concentración de GH sérica $\leq 5\mu\text{g/L}$
- Deficiencia de al menos una hormona hipofisaria adicional y/o tríada imagenológica clásica (hipoplasia hipofisaria, anomalías del tallo y neurohipófisis ectópica)



6.2.2 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Disfunción neurosecretora de GH:

Se caracteriza por velocidad de crecimiento inadecuada, valores normales o bajos de IGF-1, respuesta normal al test de estimulación de GH y secreción insuficiente de GH en los perfiles de 12 horas. En el estudio de Sydlik, el punto de corte de 8 ng/ml mostró gran especificidad para diferenciar entre pacientes con disfunción neurosecretora y sin disfunción neurosecretora. Sin embargo, los niveles máximos de GH normales no son suficientes para diagnosticar disfunción neurosecretora en el paciente. La secreción promedio de GH menor de 3.2 ng/ml resultó ser el parámetro con mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de disfunción neurosecretora en este estudio. (10)

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 Estudios bioquímicos:

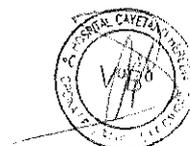
Test de estimulación de Hormona de crecimiento:

En los últimos 50 años se han propuesto múltiples test de estimulación, variando la interpretación del resultado según el agente farmacológico utilizado. Tradicionalmente se ha establecido el punto de corte en 10 ug/L, sin embargo estudios recientes muestran puntos de corte menores, entre 5- 7 ug/L disminuyendo la tasa de falsos positivos. Entre los agentes farmacológicos más utilizados se encuentran Arginina, Clonidina, Levodopa e Insulina.

La comparación de los test de estimulación con Clonidina, Arginina e Insulina en pacientes con Déficit de GH de causa orgánica mostró que el test de estimulación con clonidina tenía una sensibilidad de 88.5%, especificidad de 97.4% y un LR(+) 33.97 para un valor de GH de 6.8ug/L post estimulación. En el test de estimulación con arginina la sensibilidad fue de 93.4%, especificidad de 92.1% y un LR(+) 11.76 para un valor de GH de 6.5ug/L post estimulación. El test de tolerancia a insulina tuvo una sensibilidad es 91.3%, especificidad de 91.7% y un LR(+) 10.96 para un valor de GH de 5.1ug/L post estimulación. La determinación aislada de IGF-1 ,mostró una Sensibilidad de 79.3% especificidad de 75%, LR(+) 3.17. Estos hallazgos muestran que el uso combinado del test de Clonidina con determinación de IGF-1 incrementan especificidad a 98.4%, por lo tanto se sugiere utilizar el Test de estimulación con clonidina y la determinación de IGF-1 para el diagnóstico de Déficit de GH. (20)

Debido a que existe un número de niños normales que pueden no responder adecuadamente a los test de provocación, se recomienda realizar dos test de estimulación para el diagnóstico de Déficit de GH, con el fin de reducir el número de falsos positivos. (12)

Por tal motivo, se recomienda realizar dos Test de estimulación de Hormona de crecimiento con Clonidina, con las siguientes dosis según edad: Para menores de 10 años:



0.075 mg/m² Vía Oral (VO) dosis única y para mayores de 10 años: 0.15mg/m² VO dosis única.

Se recomienda tomar muestra de hormona de crecimiento (GH): basal, a los 60 y 90 minutos post estimulación con clonidina. Durante todo el test debe controlarse presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria.

Impregnación con esteroides

Con el fin de evitar tratamiento innecesario de Retrasos constitucionales de crecimiento, se sugiere realizar una impregnación (priming) con esteroides previo al test de estimulación de GH en varones prepúberes mayores de 11 años y en mujeres prepúberes mayores de 10 años que tengan pronóstico de talla adulta dentro del rango de -2DS de la población de referencia.

Se sugiere el esquema en varones y mujeres de β-estradiol (no debe utilizarse etinil estradiol) via oral 2mg/noche en los dos días previos al test. (1 mg si el peso es menor de 20 kg). En varones también puede emplearse testosterona de depósito 50-100 mg IM 1 semana antes del test. (18)

Medición de IGF-1 e IGFBP3

Los valores de IGF-1 varían según edad, sexo y estadio puberal. Se deben considerar los niveles de referencia de cada laboratorio. Para el diagnóstico de DHC se considera IGF-1 menor a 2DS. Anexo 1 (21)

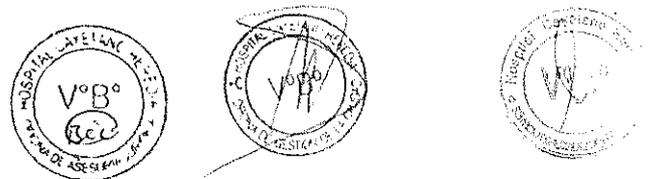
La IGF-1 asociado a un test de estimulación mejora la especificidad y el Likelihood Ratio para el diagnóstico de déficit de GH, según lo descrito por Guzzeti. (20)

Table 5. (20) Performance characteristics of the integrated test of growth hormone stimulation (IGF-1 plus integrated test) compared with the integrated test of growth hormone stimulation (IGF-1 plus integrated test).

Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR	Efficiency (%)	CI	P
IGF-1 plus integrated test	93.8	87.5	87.8	93.2	7.1	85.6	0.95-10.0	0.0001
IGF-1 plus integrated test + GH	93.8	87.5	87.8	93.2	7.1	85.6	0.95-10.0	0.0001
IGF-1 plus integrated test + GH + IGF-1	93.8	87.5	87.8	93.2	7.1	85.6	0.95-10.0	0.0001
IGF-1 plus integrated test + GH + IGF-1 + IGFBP3	93.8	87.5	87.8	93.2	7.1	85.6	0.95-10.0	0.0001

CI, confidence interval; IGF-1, insulin-like growth factor-1; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; LR, likelihood ratio; P, probability.

Múltiples estudios han reportado que el IGFBP3 no proporciona ventajas en sensibilidad y especificidad respecto a la determinación de IGF-1 para el diagnóstico de DHC. (22)



6.3.2 Exámenes de imágenes

Edad ósea

La radiografía frontal de la mano izquierda resulta útil para valorar la maduración esquelética. Suele estar retrasada respecto a la edad cronológica en los casos de DHC. (23)

Resonancia magnética nuclear

Considerando que alrededor del 50% de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento presentan una lesión estructural, congénita o adquirida, se recomienda efectuar una resonancia magnética de hipófisis con contraste en todo paciente con diagnóstico confirmado de Déficit de GH por test de estimulación e IGF-1. (24)

6.3.3 De exámenes especializados complementarios:

Evaluación de otras hormonas hipofisarias: TSH, T4 libre, Cortisol, prolactina, ACTH, LH, FSH. (24)

En caso de presentar otros síntomas (poliuria, polidipsia): Osmolaridad sérica y urinaria, electrolitos séricos.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El objetivo fundamental del tratamiento está dirigido a mejorar la calidad de vida del niño incrementando la talla final adulta y disminuyendo las comorbilidades asociadas a la DHC, como la disminución de masa ósea, riesgo de fracturas y alteraciones cardiovasculares .

El tratamiento indicado es la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH).

Dosis y esquema: Se recomienda la dosis inicial de GH recombinante: 22–35 µg/kg/día o 0.16–0.24 mg/kg/semana, aplicación diaria por vía subcutánea. (18)

Monitoreo: Se sugiere realizar al inicio del tratamiento dosaje de IGF-1 cada 2 meses hasta para monitorizar adherencia y respuesta al tratamiento. Los valores de IGF-1 durante en el tratamiento deben mantenerse en el rango normal de acuerdo al sexo, edad y estadio puberal. Se sugiere reducir la dosis de GH si el valor de IGF-1 se encuentra por encima del rango normal para la edad. (18)

Se sugiere realizar cada 6 meses: perfil lipídico, glucosa y TSH. (25)

Respuesta al tratamiento:

Se considera respuesta adecuada un incremento en la talla de 0.3 DS en 6 meses y 0.5 DS en 1 año. (16, 26)



Suspensión de tratamiento:

Se recomienda suspender el tratamiento al presentar una velocidad de crecimiento menor a 2-2.5 cm/año.

Luego de 1 mes sin tratamiento de Hormona recombinante se debe realizar un nuevo test de estimulación de GH e IGF-1. En caso de obtener valores por debajo de lo normal se debe reiniciar el tratamiento con GH recombinante.

VII. COMPLICACIONES

Los riesgos del tratamiento deben ser notificados a los padres y los pacientes, y deben ser monitorizados cercanamente

- 1) Pseudotumor cerebral: si el paciente desarrolla cefalea y molestias visuales, debe contar con una evaluación oftalmológica y neurológica. De comprobarse, debe suspenderse el tratamiento y reiniciarse posteriormente a una dosis menor. (27)

En un estudio de 57,968 niños de la base de datos KIGS (Pfizer International Growth Study database) se encontró que la incidencia de hipertensión endocraneana idiopática era significativamente menor en pacientes con Deficiencia aislada idiopática de HC (12.2/1000000) que en Deficiencia congénita de GH (54.5) o Síndrome de Turner (56.4). Esta complicación se presentó en promedio luego de 0.01 a 1.3 años de iniciado el tratamiento. (28)

- 2) Epifisiolisis de cabeza femoral:

Se debe sospechar en niños con dolor unilateral o bilateral de cadera o rodillas. Para valorar el riesgo individual se recomienda realizar una radiografía de pelvis anteroposterior y evaluar el ángulo diáfisis-epifisis femoral (ángulo de Southwick), el cual en condiciones normales debe disminuir con la edad, y suele incrementarse con el tratamiento con rhGH. El tratamiento es quirúrgico. (29)

En el estudio de Darendeliler, la epifisiolisis de cabeza femoral se presentó en 52 niños, resultando una incidencia (per 100,000 años de tratamiento) de 73.4, que es mayor que en la población general 10.8 casos per 100,000. Fue significativamente menor en pacientes con Deficiencia idiopática de GH (18.3) y en niños con talla baja idiopática (14.5) síndrome de Turner (84.5), Tumores craneales (86.1) y craneofaringioma(120.5) ($p < 0.05$ for all). Se presentó en promedio entre 0.4 a 2.5 años de inicio de tratamiento. (28)

- 3) Escoliosis: en un estudio publicado en 2007 se evaluaron 185 pacientes con talla baja de los cuales 97 tuvieron talla baja idiopática, 12 tuvieron Deficiencia de hormona de crecimiento y 68 tuvieron condiciones conocidas que estuvieron asociadas a escoliosis. 3.8% de pacientes con talla baja idiopática tuvieron escoliosis idiopática, dentro de los



límites esperados para la población general y no se observó progresión a escoliosis. Se concluyó que no existe evidencia de que la Hormona de crecimiento sea responsable de la progresión de escoliosis. En pacientes con otros diagnósticos (Síndrome de Turner) que recibieron Hormona de crecimiento, si se ha observado progresión de escoliosis. (30)

- 4) Riesgo de incidencia de cáncer: El estudio SAGHE (2017) no encontró evidencia clara de incremento de cáncer en pacientes tratados con Hormona de crecimiento recombinante, sin otra enfermedad mayor. Sin embargo, en pacientes con diagnóstico previo de cáncer que recibieron rhGH se reportó una incidencia incrementada de cáncer óseo y de vejiga, por lo que el tratamiento en este grupo de pacientes debería ser individualizado y el seguimiento debería ser estricto. (31)

VIII. CRITERIOS DE REFERENCIA

- El personal de salud de los establecimiento del Primer Nivel de Atención, deben realizar la evaluación antropométrica utilizando las técnicas adecuadas para la determinación e interpretación de los indicadores relacionados al peso y la talla, que le permitan identificar el paciente con Talla Baja.
- Para la valoración del paciente con Talla Baja el Personal de salud debe realizar una exhaustiva anamnesis y examen físico que le permitan hacer una aproximación de las causas de Talla Baja.
- Los Pacientes con Talla Baja identificados deben ser controlados cada 3 meses evaluando: curva de crecimiento, velocidad de crecimiento, Puntuación de Z de la talla y el desarrollo puberal según estadios de Tanner.
- El personal de salud del Primer Nivel de Atención debe referir a un nivel superior de atención en base a los siguientes criterios:
 - T/E debajo de -2 DS según las curvas de referencia por edad y sexo
 - Tendencia al aplanamiento de la curva de Talla /Edad en un periodo de 6 meses de seguimiento.
 - Tendencia a la disminución de la Velocidad de crecimiento en un periodo de 3 meses de seguimiento, considerando como anormal:
 - < 20 cm en el primer año de vida.
 - < 10 cm en el segundo año de vida.
 - < 4.5 cm a partir del cuarto año de vida hasta el inicio de la pubertad

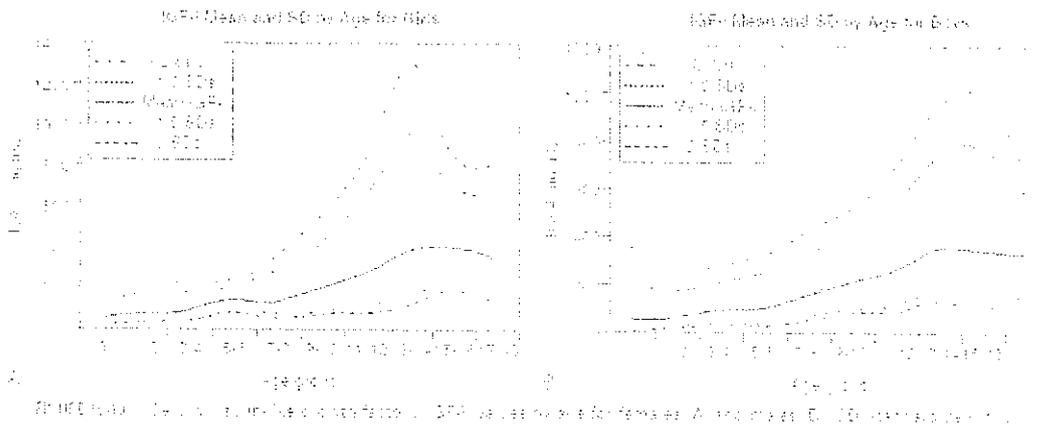


- < 7.5 cm/año durante la pubertad en mujeres y 8.5 cm/año en varones

- El Médico Pediatra de un establecimiento de salud de Segundo o Tercer nivel de Atención, debe estar en la capacidad de identificar, interpretar los hallazgos de la Edad ósea y exámenes auxiliares del paciente con Talla Baja.
- El Médico Pediatra debe referir al paciente a un Establecimiento que cuente con un Médico Endocrinólogo o Endocrinólogo pediatra en base a los siguientes criterios:
 - T/E debajo de -2.5 DS según las curvas de referencia por edad y sexo
 - Tendencia de aplanamiento de la curva T/E en un periodo de seis meses de seguimiento.
 - Velocidad de crecimiento anormal para su edad, en un periodo de 3 meses de seguimiento.
 - T/E menor a -2 DS de la Talla Genética
- El Médico Endocrinólogo y el Pediatra Endocrinólogo deben estar capacitados para el diagnóstico y tratamiento de la Talla Baja por DHC y realizar la Contrarreferencia cuando sea necesario.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Valores de IGF-1 por edad y sexo



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wit JM, Ranke MB, Keinar CJ. The ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses: Foreword. *Hormone research*. 2007;68:VII-+.
2. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards: Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: World Health Organization. 2006.
3. Kuczmarski RJ. 2000 CDC growth charts for the United States; methods and development. 2002.
4. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(3):317-29.
5. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4210-7.
6. Keinar C, Savage M, Saenger P, Cowell C. Bone and cartilage growth and metabolism. *Growth Disorders 2E*: CRC Press; 2007. p. 48-70.
7. Webb E, Dattani M. Diagnosis of growth hormone deficiency. *Current Indications for Growth Hormone Therapy*. 18: Karger Publishers; 2010. p. 55-66.
8. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocrine reviews*. 2014;35(3):376-432.
9. Vyas V, Kumar A, Jain V. Growth hormone deficiency in children: From suspecting to diagnosing. *Indian pediatrics*. 2017;54(11):955-60.
10. Tarqui Mamani C, Alvarez Dongo D, Espinoza Oriundo P. Alteraciones de la talla en niños y adolescentes peruanos. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2017;37(3):72-8.
11. AlJurayyan RN, AlJurayyan NA, Omer HG, Alissa SD, AlOtaibi HM, AlKhalifah RA, et al. Pituitary imaging in 129 children with growth hormone deficiency: A spectrum of findings. *Sudanese journal of paediatrics*. 2017;17(1):30.
12. Klohe M, Juul A, Struck J, Morgenthaler N, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clinical endocrinology*. 2007;67(4):598-606.
13. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Seicuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2105-11.
14. Einaudi S, Matarazzo P, Peretta P, Grossetti R, Giordano F, Aitare F, et al. Hypothalamo-hypophysial dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: a preliminary retrospective and prospective study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006;19(5):691-704.
15. Niederland T, Makovi H, Gál V, Andr ka B,  brah m CS, Kov cs J. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(1):119-27.
16. Mulder RL, Kremer IC, van Santen HM, Ket JL, van Trotsenburg AP, Koning CC, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(7):616-32.



17. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;archdischild-2014-307228.
18. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Hormone research in paediatrics*. 2016;86(6):361-97.
19. Sydlik C, Weißenbacher C, Roeb J, Pozza B-D, Schmidt H. Evaluation of Prepubertal Patients with Suspected Neurosecretory Dysfunction of Growth Hormone Secretion: Diagnostic Steps and Treatment Response. *Advances in Endocrinology*. 2017;2017.
20. Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, et al. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):41-7.
21. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
22. Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children—a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(5):1927-32.
23. Martin DD, Wit JM, Hochberg Ze, Säwendahl L, Van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice—part 1. *Hormone research in paediatrics*. 2011;76(1):1-9.
24. Lo FS, Chang LY, Yang MH, Van YH, Wai YY. Auxological, clinical and MRI findings in Taiwanese children with growth hormone deficiency. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2004;17(11):1519-26.
25. Cook D, Yuen K, Biller B, Kemp S, Vance M. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients-2009 update. *Endocrine practice*. 2009;15(Supplement 2):1-29.
26. Vuralli D, Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2017;34:31-7.
27. Loukianou E, Tasiopoulou A, Demosthenous C, Brouzas D. Pseudotumor cerebri in a child with idiopathic growth hormone insufficiency two months after initiation of recombinant human growth hormone treatment. *Case reports in ophthalmological medicine*. 2016;2016.
28. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Hormone Research in Paediatrics*. 2007;68(Suppl. 5):41-7.
29. Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55(8):559-65.
30. Day GA, McPhee IB, Batch J, Tomlinson FH. Growth rates and the prevalence and progression of scoliosis in short-statured children on Australian growth hormone treatment programmes. *Scoliosis*. 2007;2(1):3.
31. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(5):1661-72.



