

Prueba de Ejercicio Simple vs. Ejercicio Propranolol para el Tamizaje del Déficit en Hormona de Crecimiento

Efrain Artavia-Loria (*), Alejandro Rojas-Rodríguez (**), Carmina Fuscaldó-Peralta (*), Yadirá Estrada-Molina (*), Luis Diego Calzada-Castro (*).

Objetivo: Evaluar la Prueba de Ejercicio asociada o no a propranolol como prueba de tamizaje para el déficit en Hormona de Crecimiento y su capacidad para identificar como tal un niño sano.

Diseño: Estudio prospectivo abierto, caso control.

Sitio: Consulta Externa, Servicio de Endocrinología, Hospital Pediátrico de atención especializada.

Pacientes: Se efectuó Prueba de Ejercicio Simple (PES) y asociada a propranolol (PEP) en todos los niños que fueron referidos a nuestra unidad para Prueba de Ejercicio con diagnóstico de Baja Talla Familiar y / o Retraso Puberal Simple o sospecha de Déficit en Hormona de Crecimiento (DHC).

Resultados: 58 pacientes fueron evaluados y cada uno fué su propio control. Para la realización de PEP se administró propranolol, 1 mg/Kg VO, 1.5 horas antes de la prueba. Se observó un incremento de la secreción máxima de HC en PEP con respecto a PES (18.4 ± 1.1 vs 12.9 ± 1.1 $p < 0.0006$) en los niños sanos y no en los niños con DHC (4.8 ± 1.0 vs 5.0 ± 1.0 , $p=NS$). 38/53 (72%) de niños sanos durante la PES y 48/53 (91%) durante PEP obtuvieron cifras de HC iguales o superiores a 7.0 ng / ml. Ninguno de los niños con DHC obtuvo una cifra de HC superior a 6.0 ng / ml en ninguna de las dos pruebas. Solo dos niños presentaron efectos secundarios leves que no fueron impedimento para llevar las pruebas a término.

Conclusiones: La administración de propranolol antes de realizar la prueba de ejercicio incrementa la respuesta de HC y el número de niños que responden al ejercicio con una secreción de HC ≥ 7.0 ng/ml, lo que hace de la PEP una buena opción para distinguir aquellos niños con variantes normales de baja talla que no deben ser sometidos a complejas pruebas farmacológicas. (Acta Pediátrica Costarricense 1995;9: 106-108)

Palabras Claves: Hormona de Crecimiento, tamizaje, prueba de ejercicio, propranolol, déficit de Hormona de Crecimiento, baja talla familiar, retraso puberal simple.

La Baja Talla (BT) es un motivo frecuente de consulta y de gran preocupación para los padres. Sin embargo el déficit en Hormona de Crecimiento (DHC) es una condición infrecuente (1) que requiere para su diagnóstico de complejas pruebas farmacológicas como la estimulación mediante hipoglucemia insulínica, glucagón, arginina, clonidina o L-dopa (2). Pruebas que además de ser económicamente costosas por requerir de múltiples determinaciones hormonales y estrecha vigilancia médica en medio hospitalario, no están exentas de efectos secundarios y riesgos para los niños (3). La Prueba de Ejercicio (PE) ha sido entonces utilizada como prueba de tamizaje para seleccionar los niños con BT que si requirieran de pruebas farmacológicas y distinguirlos de aquellos con BT no deficitarios en HC tales como niños con variantes normales como la Baja Talla Familiar (BTF) y/o Retraso Puberal Simple (RPS) (4-6). La PE sin embargo, es de utilidad limitada ya que presenta hasta un 30 % de falsos positivos, es decir una secreción insuficiente de HC en un niño endocrinológicamente sano (4-6). Con el objetivo de disminuir el porcentaje de falsos positivos diferentes autores han utilizado bloqueadores β -adrenérgicos, los cuales incrementan la secreción de HC estimulada tanto por ejercicio como por las pruebas farmacológicas (7-10). El objetivo del presente estudio es evaluar la PE Simple (PES) y/o asociada a propranolol (PEP) como prueba de tamizaje para el diagnóstico del DHC.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó entre el 1º de julio y el 22 de diciembre de 1992 en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en San José, Costa Rica. No se incluyeron en el estudio niños con antecedentes de Retraso de Crecimiento *in utero* ni con baja talla secundaria a patología pediátrica general. Todos los niños eran considerados sanos y tenían pruebas de función tiroidea normales durante la evaluación, incluyendo cuatro de los niños con DHC que recibían levotiroxina sódica al menos desde ocho semanas previas a las PE. A todos los

(*) Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". (**) Residente en Pediatría, Universidad de Costa Rica. Correspondencia Dr. E. Artavia Loria. Apdo 1665 - 1000 San José, Costa Rica.

Tabla I: Características clínicas y valores máximos de HC de los niños con DHC.

Nº	E.C. (Años)	E.O. (Años)	Talla (ds)	PES (ng/ml)	PEP (ng/ml)	PTI (ng/ml)	PLD (ng/ml)	DEFICITS ASOCIADOS	ETIOLOGIA
1	8.0	4.0	- 2.5	6.6	6.0	1.5	1.5	TSH, ACTH	SLM
2	9.5	5.0	- 3.0	6.2	6.8	1.2	1.5	TSH, ACTH	SLM
3	12.0	8.0	-4.5	6.0	6.6	2.5	1.7	AISLADO	IDIOP
4	12.5	8.0	- 3.1	4.2	4.6	2.9	1.2	TSH, ACTH, LH-RH	PR
5	17.0	12.0	- 3.0	1.0	1.2	1.0	1.0	TSH, ACTH, LH-RH	PR

SLM: Síndrome de la Línea Media, IDIOP: Idiopático, PR: Pos Radiación. PTI: Prueba de Tolerancia a la Insulina, PLD: Prueba con L-Dopa

pacientes se les realizó primero la PES y días después la PEP, con un intervalo máximo de 4 semanas.

Protocolo Experimental:

Todos los niños fueron evaluados con un mínimo de 12 horas de ayuno a las 7:00 horas. Para la PEP se administró entonces propranolol VO (Propranolol Clorhidrato, Gutis, San José, Costa Rica) 1 mg/Kg hasta un máximo de 40 mg. Para ambas pruebas los niños permanecieron en reposo hasta las 8:30 horas, corrieron sobre una superficie plana de las 8:30 a las 8:50 horas hasta ejercicio máximo y posteriormente permanecieron en reposo hasta las 9:10 horas. Las muestras para determinación de HC se tomaron antes del iniciar el ejercicio (Tiempo 0), inmediatamente al término (Tiempo 20) y posterior a los 20 minutos de reposo (Tiempo 40). La PES se realizó en la misma forma, con excepción de la dosis de propranolol. La HC fue determinada por radioinmunoensayo de fase sólida (Diagnostic Products Inc., USA). Se consideró normal una HC igual o superior a 7.0 ng/ml. Se definió un resultado falso positivo como una cifra de HC inferior de 7.0 ng/ml en alguna de las PE con una cifra de HC superior a 7.0 ng/ml en la otra PE, o, HC inferior a 7.0 ng/ml en ambas PE con HC igual o superior a 7.0 ng/ml en alguna prueba farmacológica. En nuestro contexto particular, sensibilidad se definió como la habilidad de reconocer como tal un niño deficitario y especificidad la habilidad de reconocer como tal un niño sano. Para la comparación de los resultados de HC entre PES y PEP se utilizó el la prueba de *t-student* no apareada y se aceptó como significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 58 niños con BT entre - 2.0 y - 4.5 desviaciones estándar. 44 fueron varones y 14 fueron mujeres. La edad media fue 10.8 ± 0.4 años. Cincuenta y tres de los niños eran sanos y habían sido diagnosticados como BT y/o RPS. Su edad ósea media fue de 8.0 ± 0.4 años, 44 de ellos se encontraban en estadio I de Tanner y 9 en estadios II ó III. Cinco niños con DHC fueron también estudiados (Tabla I).

Los resultados de la secreción de HC en PES y PEP en los niños sanos y con DHC se muestran en el Tabla II. La Tabla III muestra el número de niños sanos y con DHC con resultados de HC considerados normales y deficitarios durante PES y PEP y los cálculos de sensibilidad y especificidad para cada prueba. Dos niños sanos obtuvieron cifras de HC inferiores a 7.0 ng/ml en ambas PE por lo que debieron ser sometidos a prueba de hipoglucemia insulínica, obteniendo todos ellos cifras de HC superiores a 12 ng/ml. Ambos eran obesos (Peso / Talla > 30 %). Solo dos niños presentaron efecto secundarios durante la PEP: hipotensión arterial y bradicardias leves. Ambos cuadros fueron pasajeros y la prueba se llevó a término sin problema.

Tabla II: Secreción de HC (ng/ml) durante PES y PEP en niños Sanos y DHC. (media \pm SEM).

GRUPO	T 0	T 20	T 40	PICO
SANOS				
PES	2.6 \pm 0.5	12.4 \pm 1.2	5.0 \pm 0.8	12.9 \pm 1.1
PEP	7.0 \pm 0.9	17.6 \pm 0.9	9.5 \pm 0.9	18.4 \pm 1.1
p <	0.00002	0.002	0.0003	0.0006
DHC				
PES	1.0 \pm 0.1	4.8 \pm 1.1	1.6 \pm 0.4	4.8 \pm 1.0
PEP	2.5 \pm 0.7	4.7 \pm 1.0	3.6 \pm 1.1	5.0 \pm 1.0
p <	NS	NS	NS	NS

Tabla III: Número de niños Sanos y DHC con valores de HC normales en PES y PEP. Sensibilidad (S) y Especificidad (E)

PRUEBA	HC	SANOS	DHC	S	E
PES	< 7	15	5	100	73
	\geq 7	42	0		
PEP	< 7	5	5	100	91
	\geq 7	45	0		
PEP, T 20	< 7	8	5	100	84
	\geq 7	42	0		
PEP, T 40	< 7	21	5	100	78
	\geq 7	29	0		

DISCUSION

La PES para el tamizaje del DHC muestra una frecuencia de resultados falsos positivos que varía entre 20 y 40 % en la experiencia publicada (11-14). En nuestro medio, Estrada y cols (4) reportaron 14 niños con secreción de HC durante PES < 7.0 ng/ml de 42

niños sanos con tallas inferiores a - 2 DS, es decir 33 % de resultados falsos positivos.

El bloqueo β -adrenérgico utilizando propranolol ha demostrado ser útil al incrementar la secreción de HC provocada por pruebas fisiológicas como el ejercicio, o farmacológicas como las pruebas con insulina, levodopa y glucagón (7). Empleando la prueba de ejercicio asociada a propranolol (PEP) diferentes autores han reportado disminución en la frecuencia de resultados falsos positivos, variable entre 3.6 y 6.6 % (7, 9-10).

Nuestro estudio muestra que la PES identifica como normales tan solo un 72 % de niños con BTF y/o RPS, mientras que la PEP identifica un 91 % de ellos. El porcentaje de resultados falsos positivos disminuye así de 28 a 9 % respectivamente. Ninguna de las pruebas obtuvo resultados falsos negativos, indicando una sensibilidad de 100 %. Nuestro protocolo es un protocolo sencillo, que requiere, al igual que los otros protocolos descritos, de tres determinaciones de HC. Sin embargo si durante la PEP se efectuara solo la determinación de HC pos ejercicio (tiempo 20) la prueba identificaría como sanos al 83 % de los niños y el porcentaje de falsos positivo se incrementaría tan solo a un 17 %. Como ha sido descrito, los niños obesos responden poco a la PES (7, 10), y la PEP no parece mejorar esta condición.

En resumen, nuestros resultados indican que la PEP es una prueba segura y fácil de efectuar en consulta externa. De gran utilidad como prueba de tamizaje para el DHC e identificar niños sanos con variates normales de baja talla como la BTF y / o el RPS que no requieren de complejas pruebas farmacológicas. La PEP es una prueba altamente sensible con un porcentaje de resultados falsos positivos variable entre 9 y 17 % según tomemos una o dos muestras para determinación de HC a los 20 y 40 minutos pos ejercicio. La PEP es poco confiable en el estudio de la secreción de HC en niños obesos.

REFERENCIAS

- 1.- Feldkamp I., Harris M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 23-35.
- 2.- Hindmarsh PC, Swift PGF: An assessment of growth hormone provocation tests. *Arch Dis Child* 1995; 72: 362-368.
- 3.- Shali A, Stanhope R, Matthew D: Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992; 304: 173-174.
- 4.- Estrada Y, Loria AR, Calzada LD, Fuscaldó C, Bogantes A: Prueba de ejercicio. Método rápido para valorar la secreción de hGH en niños con retraso estatural. *Rev. Med. Hospital Nacional de Niños* 1981; 16: 13-20.
- 5.- Morla - Baez E, García de Coen J: Propranolol-ejercicio para el estudio de las concentraciones de hormona del crecimiento en niños. *Bol. Med. Hosp Infant Méx* 1993; 40: 23-26.
- 6.- Johnsonbaugh RE, Bybee DE, Georges LP: Prueba de tolerancia al ejercicio: técnica para descartar un déficit de hormona de crecimiento. *JAMA* 1978; 1: 83-85.
- 7.- Keliyman M, Froham LB: Adrenergic Modulation of Growth Hormone (GH) Autofeedback on Sleep-Associated and Pharmacologically Induced GH Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 69: 1187 - 93.
- 8.- Maclaren K, Taylor E: Propranolol-Augmented, Exercise - Induced Human Growth Hormone Release. *Pediatrics* 1975; 56: 804-807.
- 9.- Pombo M, Martimon J: Propranolol and Exercise Test For Growth Hormone Assays. *Pediatrics* 1977; 60: 778.
- 10.- Shanis B, Moshang T: Propranolol and Exercise as a Screening Test for Growth Hormone Deficiency. *Pediatrics* 1976; 57: 712-14.
- 11.- Keenan BS, Kilmer LB, Sode J: Growth hormone responses to exercise. *Pediatrics* 1972; 50: 760-62.
- 12.- Lancey KA, Hewison A, Parkin JM: Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children. *Arch Dis Child* 1974; 508: -511.
- 13.- Lin T, Tucci JR: Provocation tests of growth hormone release: A comparison of results with seven stimuli. *Ann Intern Med* 1974; 80: 464-467.
- 14.- Buckler JMH: Plasma growth hormone response to exercise as diagnostic aid. *Arch Dis Child* 1973; 48: 555-558.

Abstract:

Growth hormone release induced by exercise vs. exercise plus propranolol PO.

Objective: To assess the Growth hormone (GH) release induced by exercise vs. exercise plus propranolol PO on patients being studied for GH deficit and its value to identify a normal child.

Design: Prospective, open, case control study.

Site: Endocrinology department, Tertiary care center.

Patients: All patients referred to our department with diagnosis of familiar low stature, simple puberal delay, and suspicion of GH deficit, were assessed with simple exercise test (SET) and SET associated to propranolol (SETP).

Results: 58 patients were enrolled and every patient was its own control. To realize the SETP, all patients were given propranolol, 1mg/Kg PO, 1.5 hours before the test.

We found a significant increase in GH with SETP when compared to SET in normal children (18.4 ± 1.1 vs 12.9 ± 1.1 $p < 0.0006$) but, this response was not observed in children with GH deficit (4.8 ± 1.0 vs 5.0 ± 1.0 , p NS). 38/53 (72%) normal children during SET and 48/53 (91%) during SETP had serum GH levels equal or greater than 7.0 ng/ml. None of the GH deficit patients had levels greater than 6.0 ng/dl on either test. Only two patients had mild side effects.

Conclusions: The administration of 1 mg/Kg of propranolol PO y prior to the test increases the release of GH and the number of children with levels equal or greater to 7.0 ng/ml. This test seems to be very good to discriminate normal children with low stature who should not undergo further investigation.