



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**RESPUESTA CLÍNICA A LA ADMINISTRACIÓN DE
HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TALLA BAJA. CMN "20 DE
NOVIEMBRE", ENERO 2013 - DICIEMBRE 2015.**

NÚMERO DE REGISTRO: 350.2016

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MARY CARMEN SÁNCHEZ MORENO**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ
DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirector de enseñanza e investigación del CMN "20 de Noviembre"

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI RENTERIA
Profesor titular

DRA. MARÍA FERNANDA ACOSTA MARTÍNEZ
Asesor del trabajo de tesis

DRA. MARY CARMEN SÁNCHEZ MORENO
Médico residente

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por apoyarme en cada decisión que he tomado, por impulsarme a ser siempre mejor, por sus consejos y por brindarme los medios necesarios para lograrlo.

A Leonardo, por ser el motor que me motiva a esforzarme día con día, por su amor y comprensión en los momentos difíciles.

A mis amigos Vania, Jorge, Paco, Laura quienes han estado en los momentos más importantes de mi vida y han hecho este camino muy divertido.

A la Dra. Fernanda Acosta por su paciencia, guía y enseñanza.

A la Dra. Mirna, Dr. Ordoñez y Dr. Pezzotti por su enseñanza y consejos durante estos tres años.

ÍNDICE

Resumen	5
Summary	6
Abreviaturas	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Objetivos	21
Metodología	22
Resultados	24
Discusión	27
Conclusión	28
Anexos	29
Bibliografía	35

RESUMEN

Actualmente se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica y talla baja idiopática. En la práctica clínica, suelen utilizarse como criterios: Las tallas que se sitúan por debajo de 2 desviaciones estándar (-2 DE) para la edad, el sexo y la etnia del individuo o por debajo del percentil 3. Con la denominación de talla baja idiopática (TBI) se agrupan una serie de entidades clínicas de etiología y fisiopatología diversa y desconocida que tienen por común presentarse clínicamente como un retraso crónico de crecimiento y talla baja armónica. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento. La HC está siendo utilizada desde hace más de 50 años (la molécula recombinante desde 1985) en el tratamiento de los trastornos del crecimiento secundarios a una gran variedad de patologías: déficit de HC, TBI, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, niños nacidos pequeños para su edad gestacional, síndrome de Prader-Willi y defectos moleculares del gen SHOX.

OBJETIVOS. Conocer la respuesta clínica asociada a la administración de hormona de crecimiento en pacientes con talla baja, durante el primer año de tratamiento en el CMN “20 de Noviembre”

MATERIAL Y MÉTODOS. Se trata de un Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo en 14 pacientes pediátricos con talla baja idiopática, pequeño para la edad gestacional y déficit de hormona de crecimiento, en un periodo de tres años, cumpliendo el primer año de tratamiento con somatropina (SAIZEN®), atendidos en endocrinología pediátrica del CMN “20 de Noviembre”. Se utilizaron valores de IGF1, peso, talla, IMC, edad, dosis, velocidad de crecimiento (VC), Tanner en mediciones basales, a los 6 y 12 meses, reportando medidas de tendencia central.

RESULTADOS. Del total de 14 pacientes, se agruparon en Talla Baja Idiopática TBI (4 niños) y Talla Baja Patológica TBP (10 niños), encontrando aumento en IGF-1 (235 a 375 ng/ml) y talla (130 a 139.5 cm) en el grupo de TBI, respecto a IGF-1 (179 a 365 ng/ml) y talla (123 a 133cm) en el grupo TBP. No se observó diferencia en dosis (0.04mg/kg/día) y VC (9 cm/año) vs (8.7 cm/año) para TBI y TBP respectivamente.

CONCLUSIONES. Este estudio nos permite concluir que ambos grupos presentaron incremento tanto en talla, velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1. Sin embargo, se requiere más tiempo de estudio y una muestra más grande para conocer la talla final de estos pacientes al completar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE. Talla baja idiopática, talla baja patológica, hormona de crecimiento, somatropina.

SUMMARY

It is preferred to classify short stature in pathological short stature and idiopathic short stature. In clinical practice, the following criteria are commonly used: height below 2 standard deviations (-2 SD) for the individual's age, gender and ethnicity or below the 3rd percentile. The idiopathic short stature denomination includes a series of clinical entities of diverse and unknown etiology and pathophysiology, which are commonly presented clinically as a chronic growth retardation and low harmonic size. It is a diagnosis of exclusion that requires careful clinical, biochemical, hormonal and molecular evaluation with the aim of ruling out any known aetiology of growth retardation. GH has been used since more than 50 years ago (the recombinant molecule since 1985) in the treatment of secondary growth disorders in a wide variety of pathologies: GH deficit, Turner syndrome, chronic renal failure, children born small for their gestational age, Prader-Willi syndrome and molecular defects of the SHOX gene.

OBJECTIVES. Assess the clinical response associated with the administration of growth hormone in patients with short stature during the first year of treatment at the CMN "20 de Noviembre"

MATERIAL AND METHODS.

This is an observational, transverse, retrospective and descriptive study in 14 pediatric patients with idiopathic short stature (ISS), small for gestational age and growth hormone deficiency, over a three year period, completing the first year of treatment with somatropin (SAIZEN®), treated in pediatric endocrinology at CMN "20 de Noviembre". We measured values of IGF-1, weight, height, BMI, age, dose, growth velocity (GV) and Tanner at baseline, 6 and 12 months, reporting values of central tendency.

RESULTS. The total of 14 patients, they were classified as Idiopathic Short Stature (ISS) (4 patients) and Pathological Short Stature (PSS) (10 patients), With a increase in IGF-1 (235 to 375 ng / ml) and height (130 to 139.5 cm) in the ISS group, with respect to IGF-1 (179 to 365 ng / ml) and height (123 to 133 cm) in the PSS group. There was no difference in dose (0.04mg/kg/day) and GV (9cm / year) vs (8.7cm / year) for ISS and PSS respectively.

CONCLUSIONS. This study allows us to conclude that both groups respond in height, GV and IGF-1 levels during the first year of treatment, however, this is a small sample and more time of follow-up is needed to know the final height of these patients after completing treatment.

KEY WORDS. Idiopathic short stature, pathological short stature, growth hormone, somatropin.

ABREVIATURAS

CMN: Centro médico nacional.
SHOX: Short-Stature Homeobox-containing gene
FDA: Food and drugs administration.
HC: Hormona de crecimiento.
GH: Hormona de crecimiento
GV: Velocidad de crecimiento
TBI: Talla baja idiopática
TBP: Talla baja patológica
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IGF- 2: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
DE: Desviación estándar
HCH: Hormona de crecimiento humana
PEG: Pequeño para la edad gestacional
LH: Hormona Luteinizante
FSH: Hormona folículo estimulante
VC: Velocidad de Crecimiento
SS: Segmento Superior
SI: Segmento Inferior
Ca/P: Relación Calcio/Fosforo
IgA: Inmunoglobulina A
PA: Posteroanterior
AP: Anteroposterior
IGFBP-3: Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina
TSH: Hormona estimulante de tiroides
T4: Tetrayodotiroxina
IMC: Índice de masa corporal
ISS: Idiopathic Short Stature
PSS: Pathological Short Stature

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso dinámico que se extiende desde la vida intrauterina y que consiste tanto en el incremento de masa, maduración morfológicamente y la adquisición de capacidades funcionales. Este proceso está sujeto a diversos factores determinantes, permisivos, reguladores y efectores, el que cada uno de estos se presente de manera eficiente permite que el crecimiento se genere de manera normal. (Ver anexo 1)

Así, que la correcta vigilancia del crecimiento de un niño requiere de una evaluación seriada y es sin duda un indicador fundamental de su estado de salud biopsicosocial. Por tanto, la talla baja resulta ser la manifestación o signo clínico de una o más patologías que han incidido en un individuo y han afectado su crecimiento. [1]

El crecimiento es un fenómeno biológico complejo, que depende de factores determinantes, factores condicionantes y factores ambientales. El proceso por el cual se efectúa se denomina osificación endocondral, el cual es responsable de la talla final y del pico de masa ósea. Durante la vida intrauterina, el crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos, placentarios (lactógeno placentario humano) y ambientales (nutrición materna), pero también intervienen factores hormonales como la insulina y el IGF 2. En la vida posnatal, las hormonas tiroideas desempeñan un rol crucial y después de los primeros 2 años de vida, la regulación depende principalmente de la HC y el IGF1. Los esteroides sexuales serán los responsables de terminar el crecimiento de los huesos largos con la maduración sexual durante la pubertad. Así mismo, el crecimiento es un fenómeno dinámico; es decir, no crecemos al mismo ritmo todo el tiempo. Existen periodos críticos de máxima velocidad de crecimiento, como son las semanas 20 a 24 de la vida intrauterina, los primeros 2 años de vida extrauterina y la pubertad. [2] (Ver anexo 2)

Se habla de talla baja cuando esta se sitúa por debajo de dos desviaciones estándar por debajo de la media, o bien por debajo del percentil 3 en las tablas correspondientes para la edad y sexo del niño. [1] Tradicionalmente, se han clasificado en dos tipos de talla baja, las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento) y las patológicas. Sin embargo, se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica y talla baja idiopática. [3] (Ver anexo 3)

Se estima que entre el 60 a 80% de todos los niños con talla <-2 DE, serán catalogados como talla baja idiopática (TBI). Esta definición incluye a los pacientes con talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, antiguamente catalogadas como variantes de normalidad, en cambio, la mayoría de los que están por debajo de 3 DE, se considera que tienen una talla baja patológica. Es importante tener presente que independiente del percentil talla/edad en que esté un niño, si la velocidad de crecimiento medida durante un periodo mínimo de 6 meses de observación, está bajo el percentil 25 de las curvas de crecimiento de Tanner, ese niño requiere un abordaje para descartar un trastorno en su crecimiento. [2]

Talla Baja Idiopática:

Se define como una condición en la cual la talla de un individuo está bajo 2 desviaciones estándar para su edad, sexo y población, sin evidencia de alteraciones sistémicas, nutricionales, endocrinas o cromosómicas. Tienen un peso y talla de nacimiento normal y no son deficientes de hormona de crecimiento. Esta definición incluye a los pacientes con talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, antiguamente catalogadas como variantes de normalidad.

La talla baja familiar se caracteriza por una talla bajo el percentil 3, pero con un crecimiento y desarrollo a una velocidad normal, edad ósea dentro de límites normales y una estatura acorde a la talla parental.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, se caracteriza por una maduración física lenta. Tienen peso y talla de nacimiento normal, pero su velocidad de crecimiento cae en algún momento de la infancia. Su edad ósea está atrasada >2 DE y progresa lentamente. Inician su pubertad en forma tardía y hasta el 90% tienen el antecedente de desarrollo puberal tardío en los padres o familiares. En general tienen un buen pronóstico de talla final, ya que crecen por tiempo más prolongado.

Talla Baja Patológica:

Pequeño Para la Edad Gestacional (PEG) Se define como un peso y/o talla de nacimiento menor a -2 DE para una población determinada. Requiere de datos referenciales de peso y longitud en una población y etnia determinadas. Cerca del 90% de los pequeños para edad gestacional logrará un crecimiento compensatorio, el patrón de éste muestra un incremento en la velocidad de crecimiento los primeros 2 a 3 años de vida, seguido por una talla estable en la infancia, una edad normal de inicio puberal y una talla adulta menor a su carga genética. Aquellos sin crecimiento dentro de los primeros 6 meses de vida requieren una mayor evaluación y aquellos que se mantengan bajo -2 DE a los 2 años, son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento.

Endocrinopatías: Aunque en la mayoría de los casos el paciente con talla baja tendrá una variante de la normalidad, aproximadamente un 5% tendrá una patología que cause su baja estatura. En el crecimiento postnatal el eje hormonal más importante es el de la hormona de crecimiento, influyen también otros sistemas hormonales, como las hormonas tiroideas, el cortisol y los esteroides sexuales. Dentro de las endocrinopatías cabe mencionar: **Déficit de hormona de crecimiento:** puede presentarse en cualquier momento de la vida, si es congénito, el recién nacido puede presentar hipoglicemia asociada o no a ictericia prolongada, micropene, defectos de línea media, criptorquidea y una fascie característica. La mayoría presenta peso y talla de nacimiento normal y la velocidad de crecimiento cae después de los 6 meses de vida. Si es adquirido, el único signo puede ser una caída en la velocidad de crecimiento, seguido de talla baja asociado a un aumento de peso concomitante. Esto último siempre debe ser un signo de alarma, ya que lo esperable en un paciente con sobrepeso es que tenga una talla normal o que aumente su velocidad de crecimiento secundario

al avance de edad ósea que se produce con el aumento de los estrógenos provenientes de su aromatización en el tejido adiposo. En la historia clínica siempre se debe indagar por traumatismo o infección del sistema nervioso central, irradiación craneal y síntomas de tumor como cefalea y alteraciones visuales. (Ver anexo 4))

Respecto a la evaluación inicial del niño con talla baja se deben de considerar una serie de indicadores de crecimiento, que nos permitirán hacer una estimación aproximada de los cambios somáticos que experimenta el paciente en el tiempo. Dentro de éstos cabe destacar:

1. Curva de crecimiento: es de vital importancia contar con curvas de referencia poblacional actualizadas y aplicables a la realidad local.

2. Medición de la estatura: respecto a la talla, las medidas deben ser obtenidas en forma correcta, con el paciente descalzo y con instrumentos adecuados, usando un estadiómetro fijo a la pared con barra móvil en 90° y escala métrica desde los dos años y con infantómetro (podómetro) para medición de talla en decúbito en lactantes. Recordar que, en la transición de medición en decúbito a evaluación de pie, no debiera existir una diferencia mayor a 2 cm. (Ver anexo 5)

3. Talla absoluta. Una talla menor a -3 DE, debe considerarse siempre como patológica, mientras que la mayoría de los niños que crece entre percentil 3 y 5, en general no tiene patología y corresponden a variantes normales (talla baja familiar y/o retraso constitucional del desarrollo).

4. Velocidad de crecimiento: expresada en cm/año, constituye uno de los elementos críticos en la evaluación de un paciente con talla baja. Una velocidad de crecimiento normal, es un buen y precoz indicador de salud en un niño. Debe ser establecida en un período no menor a 3 meses en el lactante y a 6 meses en el niño mayor. Hay que considerar que en los primeros dos años de vida un sujeto adquiere el carril de crecimiento que corresponde a su carga genética, por lo tanto, en ese período pueden ocurrir cambios en la curva de crecimiento (canalización). Posteriormente y hasta el inicio del desarrollo puberal, no es habitual cambiar de carril de crecimiento y siempre amerita evaluación. Cabe señalar que luego de los 2 años no debieran producirse cambios en la curva de crecimiento $>0,25DE/año$. La velocidad de crecimiento varía en las distintas etapas de la vida y es importante destacar que su valor mínimo se alcanza en edad escolar previa al inicio puberal y no debe ser inferior a 4 cm/año.

5. Relación Peso/Talla: es importante evaluar la talla de un niño en el contexto de su curva de peso. Así, por ejemplo, aquel paciente en el cual se comprometió primero el peso y luego la talla, orienta a una enfermedad sistémica como causa del hipocrecimiento (enfermedades renales, cardíacas, pulmonares o malabsorción). Por el contrario, una talla baja asociada a un incremento de peso, hace necesario descartar una patología endocrina, como déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hipercortisolismo, entre otras.

6. Talla diana o carga genética: la talla final de un niño tiene relación directa con la estatura de sus padres, la cual debe ser medida por el pediatra y no solo referida por los padres. En el caso de evaluar una niña, la carga genética se determina: $[(talla\ padre + talla\ de\ la\ madre)/2 - 6.5+]$ y en el caso de los niños: $[(talla\ padre + talla\ madre)/2 + 6.5]$. Luego se grafica en la curva de crecimiento

y se dibuja el rango de 1 desviación estándar que para hombre corresponde a +/- 7 cm y en el caso de las mujeres, a +/- 5 cm. Una vez establecido el diagnóstico de talla baja, se debe precisar su causa, para lo cual se procederá a efectuar una exhaustiva anamnesis y examen físico, junto con exámenes complementarios de laboratorio e imágenes. De esta forma podremos catalogar las causas talla baja como Idiopáticas o Patológicas, que a su vez pueden ser primarias (trastornos del crecimiento que afectan directamente al cartílago de crecimiento) o secundarias a condiciones ambientales o patología sistémica.

En la anamnesis de un paciente con talla baja se deberá precisar antecedentes perinatales como enfermedades y noxas maternas durante el embarazo, crecimiento intrauterino, edad gestacional, peso y talla al nacer, posibles lesiones del parto, entre otras. En relación a los antecedentes personales se debe consignar el tiempo de evolución de baja estatura, desarrollo psicomotor, encuesta y estado nutricional, desarrollo puberal, uso de fármacos y/o drogas, comorbilidades, hábitos de vida, actividad deportiva, horas de descanso y el entorno social. Los antecedentes familiares son importantes ya que la herencia influye de forma significativa en la talla, debiendo objetivarse la talla parental y familiares directos (medir toda vez que sea posible), así como edad de desarrollo puberal de ambos padres, edad de menarquia de la madre, consanguinidad y enfermedades familiares de posible carácter genético. El examen físico de un niño con talla baja debe incluir una detallada evaluación auxiológica de peso, talla, relación peso/talla y proporciones corporales: circunferencia craneana, envergadura, talla sentado, segmento superior, segmento inferior, relación SS/SI, distancia acromion-olécranon, olécranon-radio. Todas estas medidas están estandarizadas por edad y sexo para una población determinada. (Ver anexo 6)

Estudios complementarios:

El estudio complementario debe ser orientado según los hallazgos de la anamnesis, examen físico y auxiológicos, con el fin de establecer un diagnóstico etiopatogénico.

En aquellos pacientes con talla baja en los que la historia y examen físico no orienten a una causa en particular, el pediatra debe solicitar:

- **Hemograma:** la talla baja puede asociarse a anemia, talasemia, enfermedad de células falciformes, infecciones subagudas y crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos inflamatorios crónicos.

- **Creatinina, electrolitos plasmáticos, Ca/P plasmático, gases venosos, orina completa:** la enfermedad renal crónica puede asociarse a talla baja, incluso en ausencia de otros síntomas de enfermedad. En niños < de 3 años con hipocrecimiento se debe tener presente la acidosis tubular renal como causa de hipocrecimiento de origen renal.

- **Albúmina, glicemia, pruebas hepáticas:** para descartar enfermedad hepática. IgA total, anticuerpos IgA antitransglutaminasa e IgA antiendomio: un 2-8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales tienen enfermedad celíaca. Este porcentaje puede aumentar a un 19-59% si las otras causas de talla baja han sido ya descartadas. Se debe recordar que entre un 7-10%

de los pacientes con enfermedad celíaca tienen déficit de IgA, por lo que ésta debe ser siempre solicitada junto al estudio serológico específico.

- **Radiografía de Carpo:** para determinación de edad ósea y, a través de ésta, predicción de talla adulta. Debe ser solicitada a todos los pacientes con talla baja.

- **TSH y T4 libre:** para descartar hipotiroidismo primario, dada su prevalencia en población general. En caso de estar alteradas, completar estudio con anticuerpos antitiroideos (tiroiditis autoinmune) y, en caso de existir bocio, con ecografía tiroidea.

- **Parasitológico seriado de deposiciones:** como causa de malabsorción secundaria.

Exámenes de segunda línea

Pueden ser solicitados por el pediatra en caso de que el estudio inicial sea negativo, aunque pueden ser pedidos desde el principio en caso de encontrar hallazgos que ameriten su solicitud.

-**Cariotipo:** en caso de dismorfias sugerentes de síndromes cromosómicos asociados a talla baja.

-**Estudio de eje Somatotropo:** Dado que la HC circulante se secreta en picos durante el día, su determinación en condiciones basales no es de utilidad cuando se sospecha deficiencia. Su estudio se basa en la determinación de niveles plasmáticos de factores de crecimiento de síntesis hepática (o de sus proteínas transportadoras), dependientes de hormona de crecimiento. Así se puede medir IGF-1 e IGFBP-3. Si los valores de IGF-1 y/o IGFBP-3 están bajos, se sugiere efectuar una prueba de estimulación de GH con clonidina o insulina. Ésta solo debe ser indicada por el especialista. Si a pesar de la estimulación los niveles de GH son menores de 5ng/ml (medidos por ICMA), es altamente probable el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento.

-**Radiografía de esqueleto:** debe solicitarse siempre dentro del estudio de un paciente con talla baja desproporcionada con el fin de descartar una displasia esquelética. El estudio radiológico debe incluir cráneo (proyección PA y lateral), columna total (AP y lateral), tórax (AP), pelvis (AP), huesos largos (1 brazo y 1 pierna AP), mano izquierda (PA).

-**Neuroimagen:** RNM cerebral solo en caso de sospecha de lesión intracraneana, defectos de línea media, déficit de HC o hipopituitarismo

El enfoque terapéutico del paciente con talla baja debe estar orientado a su causa y debe ser siempre consensuado con el paciente y su familia. A pesar de que la mayoría de los pacientes tendrá una talla baja idiopática o variante normal, en alrededor de un 5% estaremos frente a patología. El tratamiento puede incluir el uso de hormona de crecimiento, andrógenos e inhibidores de la aromatasa entre otros.

El tratamiento con hormona de crecimiento está disponible hace más de cinco décadas, y como hormona recombinante humana, creada por bioingeniería genética, desde 1985. Es un tratamiento inyectable, de uso diario y de alto costo; no exento de complicaciones. La evidencia de sus resultados con estatura final en las diferentes patologías y de sus efectos adversos a largo plazo, es aún limitada.

El objetivo del tratamiento es normalizar la talla durante la niñez, debiendo estar centrado en el interés del paciente. Lograr una talla adulta lo más cercana a lo normal para su población, que le permita una adecuada adaptación social y evitar las eventuales consecuencias psicológicas negativas derivadas de la baja estatura. Requiere monitorización clínica y bioquímica periódica por el endocrinólogo pediatra y debe mantenerse hasta que el paciente alcance su talla final, es decir, cuando se han fusionado los cartílagos de crecimiento o la velocidad de crecimiento es menor a 2 cm/año. [4]

El 10 de junio de 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en Estados Unidos el empleo de HC para tratar niños con talla baja idiopática a la dosis en un rango entre 0,035-0,050mg/kg/día, especificando que dicha indicación debe aplicarse exclusivamente a niños con talla baja de más de -2,25 SDS. [5] La decisión de tratar debe ser individualizada y debe guiarse por la consulta con un endocrinólogo pediátrico con experiencia en trastornos del desarrollo en la infancia. Otras causas de la falta de crecimiento deben ser excluidos, e idealmente, el crecimiento del niño debe cumplir los criterios estrictos de la FDA. La evaluación psicosocial y cofactores de estrés es importante.

Si la terapia con hormona de crecimiento es recomendada, la determinación de la tasa de crecimiento de la línea de base antes del tratamiento es útil con el fin de evaluar el efecto de la hormona del crecimiento respecto a la velocidad de crecimiento. Para asegurar expectativas realistas, los pacientes y sus familias deben estar conscientes sobre la ganancia de altura media esperada que es de 4 a 7 cm después de varios años de terapia diaria y sobre la posibilidad de no alcanzar este objetivo; ellos también deben ser informados de que un breve curso de terapia de la hormona del crecimiento o la terapia interrumpida debido a inyecciones perdidas es poco probable que sea eficaz. Finalmente, la falta de factores pronósticos claros para la respuesta a la terapia y la variabilidad individual en la respuesta, requiere la reevaluación periódica del plan de tratamiento. [6]

Indicaciones aprobadas por la FDA para el uso de Hormona de Crecimiento

- Déficit de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Prader Willi.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome de Noonan.
- Síndrome de Leri Weill.
- Talla baja idiopática ($T < -2,25$ DE).
- Pacientes pequeños para edad gestacional sin crecimiento compensatorio, después de los primeros dos años de vida. [4]

Indicaciones de la FDA para terapia con HC en niños con TBI

- No exista déficit de hormona de crecimiento
- Exclusión de causas de falla en el crecimiento que requieran otras aplicaciones terapéuticas

- Exclusión de otras causas de talla baja como displasias esqueléticas, síndromes y condiciones sistémicas
- Altura que es más de 2,25 SD por debajo de la media para la edad y el sexo
- Epífisis abiertas
- tasa de crecimiento que hace improbable que tengan la altura adulta dentro del rango normal [6]

La hormona de crecimiento es específica para cada especie animal, y por lo tanto, los humanos sólo podemos responder a la HC humana (hHC), codificada en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24). Los efectos de hHC sobre la regulación del crecimiento, a partir de los 18 a 24 meses de edad, dependen de la generación hepática (también conocida como endocrina) del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). A través de un mecanismo que involucra a proteasas periféricas, IGF-1 es separado de su proteína transportadora, y atraviesa las fenestras endoteliales como IGF-1 libre, el cual promueve el crecimiento celular, con repercusiones en el crecimiento longitudinal de aproximadamente 75%. Existe otro sistema, denominado tisular, que es independiente de las acciones endocrinas de hHC, en el cual la síntesis de IGF-1 con acción parácrina se realiza en las células del resto de los tejidos del cuerpo, y que depende directamente de la cantidad de HC que llega a ellas, regulando 25% restante del crecimiento somático.

Las acciones que tiene la HC de las diversas marcas comerciales sobre el crecimiento y el metabolismo son prácticamente iguales, independientemente de que se utilicen técnicas de ingeniería genética para inserción del gen de la HC humana en cultivos de bacterias (*Escherichia coli*) o de células de mamífero (murinas), pero dado que en la actualidad se puede encontrar en el mercado HC que no cuenta con estudios de seguridad, eficacia y bioequivalencia en la elaboración de cada lote, el médico debe estar alerta sobre la existencia de estos productos y juzgar si su uso clínico es adecuado.

Las presentaciones comerciales de la HC pueden estar expresadas en miligramos o en unidades, y el cálculo de la cantidad a administrar se puede realizar por kilo de peso o por metro cuadrado de superficie corporal, sabiendo que tres unidades equivalen a un miligramo.

En la actualidad la mayoría de las distintas presentaciones comerciales contienen dos recipientes, uno con HC liofilizada (denominada comúnmente somatotropina o somatropina humana) y otra que contiene agua estéril (para uso inmediato),

La hormona se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular, pero se recomienda la primera para garantizar que las concentraciones plasmáticas permanezcan estables y que la vida media sea de por lo menos 22 horas (o cercana a 14 días en las preparaciones de depósito), independientemente de la temperatura corporal y de la realización o no de actividad física.

La dosis recomendada por kilo de peso o por metro cuadrado de superficie corporal varía en función de la etiología de la talla baja, desde 0.5 hasta 1.7 ó incluso 2.4 U por kilo por semana (0.166, 0.566 y 0.8 mg por kg por semana, respectivamente).

Se debe utilizar la dosis ponderal más alta que ha demostrado utilidad mediante estudios prospectivos de seguridad y eficacia o bien, aquella que carezca de efectos adversos y produzca mayor velocidad de crecimiento en análisis retrospectivos realizados a partir de bases de datos internacionales y multicéntricos, ya que se logra la misma ganancia de talla pero en mucho menos tiempo que con dosis bajas, con lo que la cantidad total de hormona recibida por los pacientes al término del tratamiento es menor y mejora la relación entre el costo y el beneficio [7].

El tratamiento puede llegar a mejorar modestamente el pronóstico de talla adulta (entre 3 a 7 cm), y la velocidad de crecimiento en 1cm/año. La magnitud del incremento se verá influenciada por factores como la edad de inicio del tratamiento, la edad ósea y por la talla media parental. Si la respuesta al tratamiento se considera inadecuada (ganancia < 0,3 DE de talla durante el primer año) las dosis de HC pueden aumentarse [5]

En Estados Unidos las autoridades reguladoras aprobadas para el tratamiento con HC (administran dosis de hasta 53 µg/kg/d) para niños menores a 2,25 DE, mientras que, en otros países se proponen puntos de corte inferiores. La respuesta exitosa al primer año de tratamiento con HC incluye un aumento en la altura de 0,3 a 0,5 desviaciones estándar. El incremento promedio en la talla adulta en niños con talla baja tratados con HC (con una duración media de 4 a 7 años) es de 3.5-7.5cm. Las respuestas son muy variables. los niveles de IGF-I pueden ser útiles en la evaluación de la sensibilidad a HC; niveles que se elevan constantemente (2,5 DE) deben llevar a la consideración de reducción de la dosis de HC. [8] Estudios de tratamiento con HC en TBI han mostrado un aumento significativo en la velocidad de crecimiento durante el 1er año, con menos incremento en años subsecuentes. Las dosis de HC han variado de 0.17-0.70mgkgsemana y el aumento en la velocidad de crecimiento se ve influenciado por la dosis y la frecuencia de administración. Un metaanálisis de estudios publicados entre 1985-2000 de niños en tratamiento con HC, refieren que incrementa la estatura adulta en 5-6 cm.

Se realizó un estudio randomizado aleatorizado dosis-respuesta en 239 niños de 10 países, con TBI, edad ósea <10 años (femenino) o 12 años (Masculino) y velocidad de crecimiento menor al percentil 25 para la edad. El diseño del estudio se dividió en una fase de velocidad de crecimiento y una de talla final. Las dosis administradas se dividieron en 3 grupos: 1º grupo: 0.24mgkgsemana/ 2º grupo: 0.24-0.37mgkgsemana/ 3º grupo: 0.37mgkgsemana, se definieron las siguientes poblaciones de estudio: pacientes que completaran 2 años en fase de velocidad de crecimiento y pacientes que completaran esta fase y llegaran a la estatura final, al finalizar los 2 años de la fase de velocidad de crecimiento, los pacientes del grupo que recibían 0.37mgkgsemana experimentaron un aumento significativo en la velocidad de crecimiento, en comparación con los otros 2 grupos. El 94% de la talla final de los que recibieron 0.37mgkgsemana fue dentro del rango normal. Basado en esto se

recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 0.37mg/kg/semana para alcanzar una talla final dentro de lo normal. [9]

EL tratamiento con HC a una dosis de 0,06 mg / kg/ día en una cohorte de 76 niños PEG, sin la recuperación del crecimiento, es seguro y efectivo, durante al menos los primeros 24 meses de terapia. Además, cuanto más joven es el niño, mayor es la ganancia de altura. Por lo tanto, es concebible que la aplicación temprana de relativamente terapia con HC a dosis altas puede tener beneficios a largo plazo en estos niños.

El aumento en la velocidad de crecimiento es mayor durante los primeros 12 meses de tratamiento. Uno de las más llamativas observaciones de este estudio es que el aumento de altura en respuesta al tratamiento con HC fue significativamente mayor en pacientes menores de 4 años de edad en comparación con los mayores de 4 años de edad. [10]

Desde el inicio y durante todo el desarrollo de la pubertad se requieren dosis más elevadas de HC por kilo de peso o metro cuadrado de superficie corporal, frecuentemente del doble de las empleadas en pacientes prepuberales, para lograr una aceleración de la velocidad de crecimiento similar a la observada durante esta etapa en pacientes sin deficiencia de HC. En condiciones de salud y crecimiento adecuados, los episodios de secreción de HC son más altos y amplios durante la madrugada que durante el día.

Para tratar de simular este patrón fisiológico se aconseja que la HC se administre en la noche, preferentemente entre las 21 y las 23 horas, independientemente de que se haya o no ingerido alimento, el sujeto se encuentre en reposo o actividad y esté dormido o despierto.

La administración de HC debe hacerse los siete días de la semana, sin descanso alguno, ya que se ha demostrado que su efectividad disminuye notablemente entre menos días de la semana se aplique. Así, por ejemplo, con siete días semanales es de 100%, baja a 80% con seis días a la semana, a 65-70% con cinco días a la semana, hasta 60% con cuatro días a la semana, de 40% con tres días a la semana, de 20% con dos días a la semana y de 0% con un día a la semana o lapsos mayores (cada 15 días, cada mes, etc.)

Por otro lado, el uso crónico de HC produce un aumento proporcional de IGF-1. A las 22 horas de la aplicación previa, los valores de IGF-1 empiezan a descender y a las 26 horas se encuentran por debajo de los límites fisiológicos en pacientes con Déficit HC, lo que produce hipoglucemia prolongada entre moderada y grave que tarda en corregir hasta 12 a 24 horas. La única forma de evitar estos episodios recurrentes de hipoglucemia, que pueden limitar el desarrollo psicomotor, es la aplicación diaria del medicamento. La administración en períodos alternos (por tres, seis ó 12 meses), con descansos entre ellos, produce igualmente una disminución de la efectividad, y por lo tanto una menor ganancia total de estatura o una talla final más baja que la administración continua del medicamento.

El uso de HC debe obligar a evaluar periódicamente su efectividad durante todo el lapso de aplicación. Los dos mejores parámetros para calificar los efectos de HC son la velocidad de crecimiento en centímetros ganados cada 365 días (cm/año) o en DE con respecto a la media para

la edad y sexo, y la progresión de la edad ósea en comparación con individuos no tratados y del mismo sexo.

Por ello se recomienda determinar la ganancia de talla trimestral en prepúberes y bimestral en púberes, y calcular la velocidad de crecimiento anualizada en cada visita, y la progresión de la maduración esquelética cada 6 a 12 meses durante la etapa prepuberal y cada cuatro a seis meses durante el desarrollo de la pubertad.

La determinación de los valores séricos de IGF- 1 puede ser útil desde el punto de vista académico o de investigación, pero para la atención de los pacientes no sustituyen al análisis de la velocidad de crecimiento y edad ósea como parámetros de eficacia. [7]

En cuanto a las reacciones adversas el tratamiento con HC es, en general, bien tolerado y seguro, pero costoso. Dentro de sus complicaciones se describen lipodistrofia en el sitio de punción, aumento de nevus, hipertensión intracraneana benigna, ginecomastia prepuberal, artralgias, edema, hipotiroidismo transitorio, hiperglicemia e intolerancia a la glucosa. La asociación entre el tratamiento con hormona de crecimiento y malignidad no se ha demostrado. [4]

La existencia de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 no es una contraindicación para el uso de HC, pero se debe evaluar la necesidad de realizar ajustes al tratamiento farmacológico.

El metabolismo de lípidos no sufre por lo general cambios con el uso de HC, y en todo caso, cuando los hay parecen ser benéficos, ya que se observa una disminución del colesterol total, del transportado por lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos.

Se ha reportado ocasionalmente la existencia de hipertensión intracraneal benigna y transitoria al inicio del tratamiento con HC, por lo que en todos los casos se debe estar alerta sobre la presencia de cefalea grave y persistente, náuseas, vómitos o edema papilar, y en caso de existir, suspender el tratamiento durante por lo menos un mes, hasta la recuperación clínica y tomográfica del paciente, y posteriormente se puede reiniciar a dosis menores. Si hay recurrencia del aumento de presión intracraneal, debe evaluarse la suspensión definitiva del tratamiento.

Por ello se recomienda vigilar de manera periódica los siguientes parámetros en todo individuo que se encuentre recibiendo HC:

- a) Glucosa preprandial y dos horas postprandiales, así como hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) al inicio del tratamiento y cada año, en ausencia de hiperglucemia, o más frecuentemente si existen riesgos para el desarrollo de resistencia a la insulina, como sucede en aquellos con sobrepeso u obesidad con depósito de tejido adiposo a nivel abdominal y acantosis nigricans, y en los que tienen un riesgo intrínseco para desarrollar diabetes
- b) Niveles séricos de IGF-1 cada seis meses en sobrevivientes de neoplasias malignas o en aquellos con antecedentes familiares de éstas, o bien si se utilizan dosis altas de HC.
- c) Perfil tiroideo a los tres y seis meses de iniciada la administración de HC en todos los pacientes, y posteriormente de manera anual en ausencia de hipotiroidismo.
- d) Niveles séricos de LH y FSH si al alcanzar una edad ósea de 11 años en mujeres ó 13 años en varones no existe evidencia clínica de desarrollo puberal. [7]

Ninguno de los estudios informa efectos graves del tratamiento con hormona de crecimiento. Una disminución de la sensibilidad a la insulina (aumento de la glucosa en ayunas y tolerancia reducida a la glucosa durante la prueba de tolerancia oral) se han descrito. Todos los efectos fueron reversibles al suspender el tratamiento. Sin embargo, la memoria metabólica podría predisponer a estas personas a largo plazo a un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Ocasionalmente hubo un aumento de las concentraciones de IGF1 alcanzando valores por encima de 3 desviaciones estándar. Aunque la evidencia carece de un mayor riesgo de malignidad, las acciones antiapoptóticas y mitogénicas de IGF1, promueven un riesgo teórico. Por otra parte, la asociación de altos niveles de IGF1 con un aumento del riesgo de carcinogénesis se ha demostrado. La posible relación entre la terapia de la hormona del crecimiento, los niveles de factor de crecimiento I similar a la insulina, y neoplasia requiere una vigilancia a largo plazo después del tratamiento.

La terapia de hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática parece ser eficaz en la reducción parcial del déficit de altura en la edad adulta, aunque la magnitud de la efectividad es en promedio menor que la alcanzada en otras condiciones para las que la hormona del crecimiento es administrada. La respuesta individual a la terapia es altamente variable, y se requieren estudios adicionales para identificar los respondedores. [11]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la talla baja es una patología frecuente en la población del ISSSTE, por lo que resulta relevante analizar la respuesta clínica de estos pacientes a la administración de hormona de crecimiento. ¿Cuál es la respuesta clínica que tendrán los pacientes pediátricos con talla baja, durante el tratamiento con hormona de crecimiento, en el primer año de tratamiento?

JUSTIFICACIÓN

La talla baja constituye uno de los principales motivos de preocupación de los padres, siendo el 95% de los casos de origen no endocrinológico, motivo por el cual ha incrementado su atención en Pediatría y con ello el tratamiento con hormona de crecimiento. De ahí la importancia de estudiar la respuesta que tendrán estos pacientes a la administración de esta hormona, ya que son pocos los estudios que se encuentran en la literatura al respecto. Los datos actuales sobre el uso terapéutico de HC en niños con TBI, indican que éste ha sido, a diversas dosis, eficaces para promover el crecimiento y conseguir una talla adulta superior a la esperada que si hubiesen permanecido sin tratamiento. Se ha reportado que la HC estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos de manera prácticamente dosis dependiente, por lo que resulta relevante evaluar el efecto dosis-respuesta de manera individualizada con cada paciente diagnosticado con talla baja en nuestra población pediátrica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la respuesta clínica que tienen los pacientes con talla baja durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Evaluar la respuesta al inicio del tratamiento, 6 meses y al año, respecto a:

1. Somatomedina C (IGF-1)
2. Edad
3. Peso
4. Talla
5. Dosis
6. Velocidad de crecimiento
7. TANNER
8. IMC

METODOLOGÍA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes pediátricos con criterios para administración de hormona de crecimiento, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica del CMN "20 de Noviembre", que cumplan con 1 año de manejo, durante el periodo comprendido de Enero 2013 a Diciembre 2015.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes pediátricos con criterios para administración de hormona de crecimiento, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica del CMN "20 de Noviembre", que cumplan con 1 año de manejo, durante el periodo comprendido de Enero 2013 a Diciembre 2015.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

El periodo de estudio comprenderá de Enero 2013 a Diciembre 2015, considerando a los pacientes que hayan completado el primer año de tratamiento con HC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes en el rango de edad de 1 día a 17 años 11 meses de edad, derechohabientes del ISSSTE, atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica, que cuenten con expediente clínico electrónico dentro del Sistema Interno de Administración Hospitalaria en el periodo de tiempo de enero 2013 a diciembre 2015, que hayan cumplido 1 año de tratamiento con hormona de crecimiento, con los diagnósticos de:

1. Talla baja idiopática
2. Déficit de hormona de crecimiento
3. Pequeño para la edad gestacional (PEG)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Paciente con diagnósticos sindrómicos: Silver Rusell, Noonan, Prader Willi, Turner.

Pacientes que padezcan enfermedades crónicas como sobrevivientes de cáncer, enfermedad renal, cardiaca o metabólica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes con menos del 80% de la información requerida para el estudio en el expediente clínico.

Pacientes con mal apego terapéutico o suspensión del tratamiento.

Pacientes con efectos secundarios asociados al tratamiento.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano	Estatura al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	1. Talla baja idiopática 2. Talla baja patológica
Dosis HC	Cantidad de principio activo de un medicamento	Dosis requerida al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Miligramos/kilogramo/día
Sexo	Género biológico del paciente	Fenotipo del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa discreta	Meses cumplidos
Peso	Masa del cuerpo	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	kilogramos
IMC	Índice de masa de Quetelete	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Kilogramo/ metro cuadrado de superficie corporal
TANNER	valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos (Tanner-Whitehouse)	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Tanner I - Tanner II - Tanner III - Tanner IV - Tanner V
SOMATOMEDINA C IGF- 1	Proteína mediadora de los efectos de la HC	Valores al inicio, 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Nanogramos /mililitro
VELOCIDAD CRECIMIENTO	Incremento de talla en un determinado período de tiempo	Valores a los 4-6 meses y al año de tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	Centímetros por año

RESULTADOS

Del total de pacientes captados en este estudio, solo catorce fueron los que cumplían los criterios de inclusión de manera adecuada. Dos pacientes fueron eliminados del estudio por suspensión o mal cumplimiento del tratamiento. Así mismo se eliminó la variable edad ósea dentro de los parámetros a evaluar, ya que ningún paciente completaba el 80% mínimo de reporte de este perfil.

De este total, tres correspondían a pacientes del género femenino y once pacientes del género masculino constituyendo el 21.4% y 78.5% respectivamente.

De la población total, se separaron los pacientes en dos grupos. En el primer grupo se agruparon los pacientes que cumplían con el diagnóstico de talla baja idiopática y en el segundo grupo, los que cumplían los criterios para diagnóstico de talla baja patológica. Del primer grupo se obtuvieron cuatro pacientes, lo cual corresponde al 28.5% de la población, mientras que en el segundo grupo se obtuvieron diez pacientes, correspondiendo al 71.4% de la población general.

Todos los pacientes en evaluación fueron manejados con hormona de crecimiento de marca SAIZEN[®], y se realizaron las medidas de tendencia central, incluyendo media, mediana, máximo y mínimo con el respectivo rango, en cortes basales, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento.

En los pacientes con talla baja patológica las variables que presentaron cambios más significativos fueron IGF-1: con aumento de 179 a 365 ng/ml y TALLA: con aumento de 123 a 133 cm con respecto a su medición basal. La velocidad de crecimiento presentó incremento de 5.8 a 11.6 cm/año a partir de los 6 meses de tratamiento y hasta concluir el año del mismo. En el resto de los valores no hubo diferencias significativas.

En los pacientes con talla baja idiopática se encontró que los valores de IGF-1 y TALLA fueron los que presentaron mayor incremento al año de tratamiento, respecto al valor basal. Estos valores incrementaron de 235 a 375 ng/ml y 130 a 139.5 cm respectivamente. La velocidad de crecimiento presentó un incremento de 6 a 12 cm/año desde los 6 meses de tratamiento y hasta concluir el primer año del mismo. El resto de las variables solo presento cambios discretos, al igual que en el primer grupo.

TALLA BAJA PATOLOGICA

10 PACIENTES

MEDIA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	179.52	291.9	365.3
EDAD (años)	10.22	10.55	11.18
PESO (kg)	24.98	28.62	30.88
TALLA (cm)	123.26	129.06	133.15
DOSIS (mg/kg/día)	0.045	0.049	0.045
VC (cm/año)	NA	5.8	11.6
TANNER	1	1	1
IMC (m2/sc)	16.48	16.6	16.9

MEDIANA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	133.8	227.5	371.5
EDAD (años)	11.6	12	12.2
PESO (kg)	24.4	28.9	30.95
TALLA (cm)	125.35	130.75	135.5
DOSIS (mg/kg/día)	0.047	0.047	0.044
VC (cm/año)	NA	6.3	12.6
TANNER	1	1	2
IMC (m2/sc)	16.2	17	17.25

RANGOS

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	513.9	695	772
EDAD (años)	11	11.3	10.8
PESO (kg)	37	43.7	43
TALLA (cm)	56	56.3	52.2
DOSIS (mg/kg/día)	0.029	0.027	0.026
VC (cm/año)	NA	4	8
TANNER	2	2	3
IMC (m2/sc)	10.85	12.08	11.4

MAXIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	562	807	878
EDAD (años)	14.6	15.4	15.6
PESO (kg)	50	57.5	58.4
TALLA (cm)	146.4	153	155
DOSIS (mg/kg/día)	0.059	0.064	0.061
VC (cm/año)	NA	7.6	15.2
TANNER	3	3	4
IMC (m2/sc)	24.5	25.5	25.6

MINIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	48.1	112	106
EDAD (años)	3.6	4.1	4.8
PESO (kg)	13	13.8	15.4
TALLA (cm)	90.4	96.7	102.8
DOSIS (mg/kg/día)	0.03	0.037	0.035
VC (cm/año)	NA	3.6	7.2
TANNER	1	1	1
IMC (m2/sc)	13.65	13.42	14.2

TALLA BAJA IDIOPATICA

4 PACIENTES

MEDIA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	253.75	328	375
EDAD (años)	11.4	11.97	12.5
PESO (kg)	29.7	33.47	35.82
TALLA (cm)	130	136	139.52
DOSIS (mg/kg/día)	0.039	0.042	0.039
VC (cm/año)	NA	6	12
TANNER	1	1	1
IMC (m2/sc)	16.97	17.35	17.9

MEDIANA

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	255	300.5	381.5
EDAD (años)	11.6	12.05	12.7
PESO (kg)	25.25	28.15	31.15
TALLA (cm)	130.7	136.1	140
DOSIS (mg/kg/día)	0.034	0.041	0.041
VC (cm/año)	NA	6.6	13.2
TANNER	1	1	2
IMC (m2/sc)	14.8	15.2	15.9

RANGOS

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	213	303	159
EDAD (años)	6.7	7	6.6
PESO (kg)	31.6	43.7	35.8
TALLA (cm)	27.4	28.2	25.5
DOSIS (mg/kg/día)	0.02	0.015	0.03
VC (cm/año)	NA	3.4	6.8
TANNER	2	2	2
IMC (m2/sc)	10.7	12	11.4

MAXIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	359	507	448
EDAD (años)	14.6	15.4	15.6
PESO (kg)	50	57.5	58.4
TALLA (cm)	143	150	151.8
DOSIS (mg/kg/día)	0.054	0.05	0.052
VC (cm/año)	NA	7.1	14.2
TANNER	3	3	3
IMC (m2/sc)	24.5	25.5	25.6

MINIMO

	BASAL	6 MESES	12 MESES
IGF-1 (ng/ml)	146	204	289
EDAD (años)	7.9	8.4	9
PESO (kg)	18.4	13.8	22.6
TALLA (cm)	115.6	121.8	126.3
DOSIS (mg/kg/día)	0.034	0.035	0.022
VC (cm/año)	NA	3.7	7.4
TANNER	1	1	1
IMC (m2/sc)	13.8	13.5	14.2

DISCUSIÓN

La importancia de este trabajo de investigación, radica en la falta de información descrita respecto al manejo y respuesta con hormona de crecimiento en niños mexicanos, la mayoría de la literatura reportada es de origen anglosajón, lo cual habla de una discrepancia fenotípica y genotípica en comparación con nuestra población, y en resultados muy diferentes a la administración de hormona de crecimiento. Es por esto que resulta interesante conocer la manera en que está respondiendo clínicamente la población pediátrica mexicana, y en especial los niños derechohabientes del ISSSTE a este tratamiento.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se infiere que la administración de hormona de crecimiento a niños con Talla Baja Idiopática y Talla Baja Patológica, resulta en incremento en la velocidad de crecimiento en ambos grupos durante el primer año de tratamiento.

Argente y colaboradores describen que el aumento en la velocidad de crecimiento es mayor durante los primeros 12 meses de tratamiento [10], sin embargo, en nuestro estudio se requiere mayor tiempo de seguimiento para realmente determinar la talla final alcanzada en los pacientes manejados con hormona de crecimiento.

Otro dato importante que obtuvimos de nuestro estudio fue que no se encontró diferencia significativa en dosis ni en velocidad de crecimiento. La dosis promedio para ambos grupos fue de 0.04mg/kg/día, y la velocidad de crecimiento (9 cm/año) vs (8.7 cm/año) para Talla Baja Idiopática y Talla Baja Patológica respectivamente. La dosis utilizada en nuestro estudio se encuentra dentro del rango reportado por la literatura, de acuerdo a lo reportado por Wit y colaboradores de 0.17-0.70mg/kg/semana y el aumento en la velocidad de crecimiento se verá influenciado por la dosis y la frecuencia de administración, Así mismo Wit y colaboradores mencionan que los niños que reciben 0.37mg/kg/semana experimentan un aumento significativo en la velocidad de crecimiento, en comparación con los que reciben dosis inferiores, lo cual correlaciona con nuestro estudio. [9]

Meriqc y colaboradores reportan que la magnitud del incremento en talla se verá influenciada por factores como la edad de inicio del tratamiento, la edad ósea y por la talla media parental. [2]

En nuestro estudio la edad promedio de inicio de tratamiento fue de 10.6 años para TBP y 11.9 años para TBI, por lo que resulta importante mejorar el sistema de referencia del ISSSTE para una detección y tratamiento oportuno de los pacientes, con el propósito de mejorar su pronóstico de talla final.

Con respecto a las Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica acerca de la edad ósea como parámetros de eficacia para valorar respuesta al tratamiento, en este estudio no fue posible dar seguimiento a esta variable, ya que no se contaba con el mínimo de porcentaje necesario en la recolección de datos.

CONCLUSIÓN

A pesar de que faltan más años de seguimiento en nuestro estudio, se puede determinar que ambos grupos responden al tratamiento con hormona de crecimiento durante el primer año de tratamiento. Este estudio tiene gran relevancia como un primer escalón de investigación; que, a pesar de tener una muestra pequeña, puede servir de base para un estudio más extenso a futuro que nos permita saber la talla final de estos niños, con lo cual podríamos analizar de una manera global, el efecto dosis-respuesta de la hormona de crecimiento al finalizar el tratamiento.

ANEXOS

ANEXO 1

Factores determinantes	Genoma, indica el potencial de crecimiento
Factores reguladores	Hormonas (tiroideas, sexuales, calciotrópicas) y factores del sistema de hormona del crecimiento (GH, IGF-1, IGF-2), otras hormonas anabólicas como la insulina y factores peptídicos que incluyen otros factores de crecimiento de tejido específicos (eritropoyetina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico, entre otros)
Factores realizadores	El esqueleto propiamente dicho
Factores permisivos o externos	Ambientales (nutrición, factores psicosociales), patología sistémica

*Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

ANEXO 2

Período	Crecimiento en cm por año	cm por mes
Primer año de vida	24 a 25 cm	2
Segundo año de vida	12 a 13 cm	1
Tercer año de vida	7 a 9 cm	0,7
4 a 10 años	5 a 6 cm	0,5
Prepuberal	3 a 4 cm	0,3
Pubertad Niñas: 25 cm Niños: 28 cm	7 a 12 cm	0,7 a 1,0

*Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

ANEXO 3

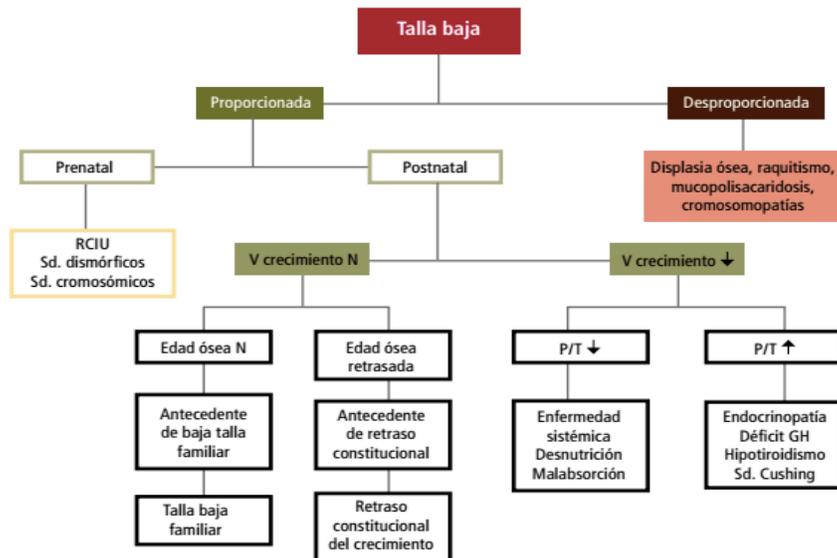
TABLA 2. CAUSAS DE TALLA BAJA SEGÚN ESPE (EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY)

PRIMARIAS (alteración intrínsecas del cartílago de crecimiento)			
1. Síndromes definidos - Sd. Turner - Sd. Noonan - Sd. Down - Sd. de Digeorge - Sd. Cornelia de Lange - Sd. de Silver-Russell	2. Pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio.	3. Displasias esqueléticas - Acondroplasia - Hipocondroplasia - Discondrosteosis - Osteogénesis imperfecta - Mucopolisacaridosis	4. Displasias con defectos de la mineralización - Raquitismo
SECUNDARIAS (alteración de la fisiología del cartílago de crecimiento)			
1. Desnutrición	2. Enfermedades sistémicas: - Cardiopatía - Enfermedad pulmonar crónica - Enfermedad hepática - Enfermedad intestinal (malabsorción, enf. inflamatoria intestinal) - Sd. intestino corto - Enfermedad renal crónica - Anemia crónica	3. Desórdenes del eje GH/IGF-1 y resistencia a GH	4. Endocrinopatías - Sd. Cushing - Hipotiroidismo - Diabetes mellitus sin control metabólico
		5. Enfermedades metabólicas: - Metabolismo Ca/P - Errores innatos del metabolismo (carbohidratos, lípidos, proteínas)	6. Psicosocial: - Deprivación emocional - Anorexia nerviosa - Depresión
			7. Iatrogénicas: - Glucocorticoides (local o sistémico) - Radio/Quimioterapia
IDIOPÁTICA			
1. Con/sin baja estatura familiar		2. Con/sin maduración lenta	

*Mericq G, Linares M, Riquelme R. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(5):847-856.

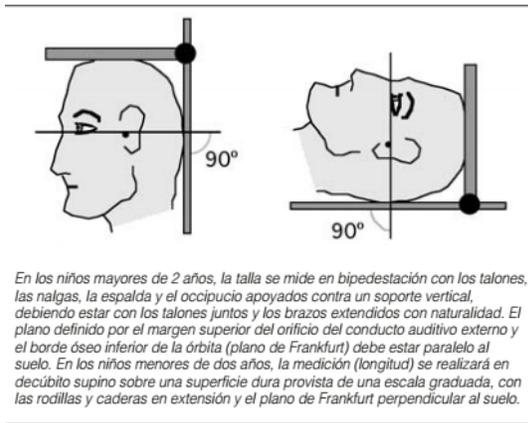
ANEXO 4

FIGURA 3. ALGORITMO DE EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA



*Mericq G, Linares M, Riquelme R. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(5):847-856.

ANEXO 5



*Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

ANEXO 6

- **Relación entre braza y talla:** diferencia entre talla y braza (distancia entre la punta de los dedos medios de ambas manos cuando los brazos son extendidos horizontalmente y perpendiculares al eje axial):
 - Recién nacido: la braza es unos 2,5 cm menor que la longitud
 - Infancia: no suelen existir diferencias entre ambas de más de 1 ó 2 cm
 - A partir de los 10 años en los chicos y de los 12 en las chicas: la braza iguala a la talla
 - Posteriormente: la braza supera la talla (hasta 4 cm en varones y en 1 ó 2 cm en mujeres)
- **Cociente segmento superior/segmento inferior (SS/SI):** es la relación entre la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y la sínfisis del pubis (SS) y la distancia entre la sínfisis del pubis y la planta de los pies (SI). El SS se calcula a partir de la talla y del SI ($SS = \text{talla} - SI$)
 - Recién nacido: cociente SS/SI es de aproximadamente 1,7
 - Infancia: el cociente SS/SI disminuye progresivamente hasta igualarse a 1 alrededor de los 9-10 años, para posteriormente ser menor de dicho valor (0,9-1)
 - En los varones adultos: el cociente SS/SI suele ser menor que en las mujeres; ya que, los varones suelen tener unas piernas relativamente más largas por un mayor tiempo de crecimiento prepuberal
- **Talla sentado (distancia vértex-cóccix en menores de 2 años):** es la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y las nalgas con el paciente sentado. Sirve para evaluar el segmento superior del cuerpo. Existen tablas percentiladas por edad y sexo. Se analiza comparando su percentil con el de la talla en bipedestación

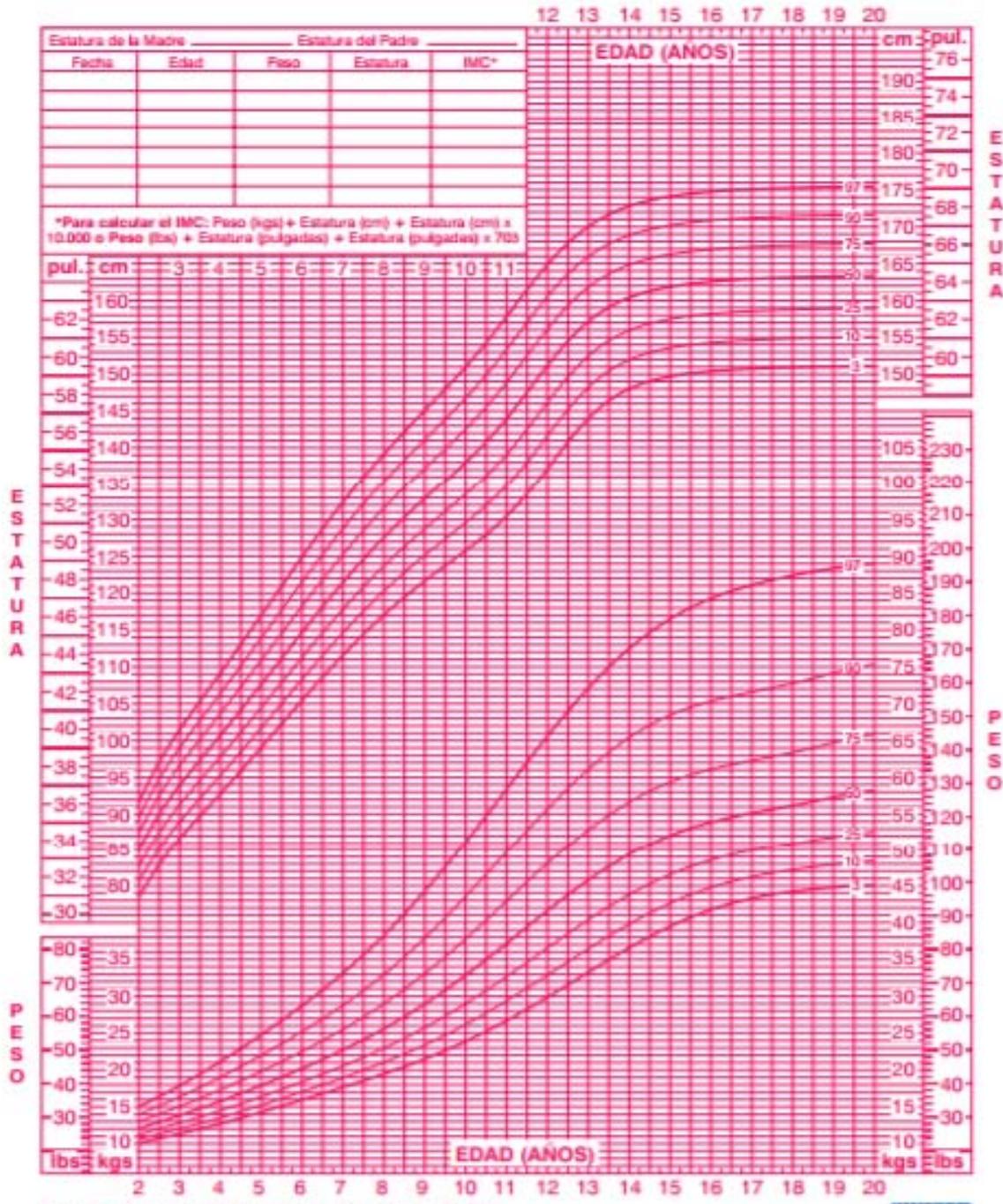
**Los datos corresponden a raza caucásica. La existencia de diferencias familiares y especialmente étnicas deben ser tenidas en consideración. Los pacientes asiáticos suelen tener unas piernas más cortas (menor segmento inferior) y los de origen africano más largas (mayor segmento inferior).*

*Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.

2 a 20 años: Niñas
 Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México, Secretaria de Salud 2011.
- [2] Mericq G, Linares M, Riquelme R. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):847-856.
- [3] Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabañas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico*. 2011;1:236-54.
- [4] Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario. *Anales de Pediatría*. 2012;76(2):53-57.
- [5] Lopera-Cañaveral et al, Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 511-531.
- [6] Lee M. Idiopathic Short Stature. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2576-2582.
- [7] Calzada R, Dorantes L, Barrientos M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A. C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. 2005
- [8] Cohen P, Rogol A, Deal C, Saenger P, Reiter E, Ross J 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 & Metabolism*. 2008;93(11):4210-4217.
- [9] Wit J, Rekens-Mombarg L, Cutler G, Crowe B, Beck T, Roberts K et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(1):45-53.
- [10] Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A et al. Improvement in Growth after Two Years of Growth Hormone Therapy in Very Young Children Born Small for Gestational Age and without Spontaneous Catch-Up Growth: Results of a Multicenter, Controlled, Randomized, Open Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):3095-3101.
- [11] Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342(mar11 1):c7157-c7157.

