



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO DE INICIO DE TRATAMIENTO
CON HORMONA DE CRECIMIENTO ASÍ
COMO SU RESPECTIVO SEGUIMIENTO EN LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON SÍNDROME DE TALLA BAJA
EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JANET ASAF PAREDES QUIÑONES

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ESCORCIA DOMÍNGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCÍA



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2011



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.

**DR. FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
JEFA DEL SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA DE
PETROLEOS MEXICANOS**

DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCIA
ASEOSOR DE TESIS

DR. JORGE ESCOCIA DOMINGUEZ
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Porque él siempre me ha dado lo que ha considerado mejor para mí aún cuando a veces no lo comprendía y a pesar de que en ocasiones lo olvidaba y sólo recurría a él en mis angustias y tristezas pero nunca me abandonó.

A mi Familia:

Por su amor, paciencia y apoyo incondicional, por compartir conmigo mis logros y fracasos, confiaron siempre en mí e hicieron que en mis caídas me levantara y siguiera adelante, se los agradezco porque es por ustedes que acepté mis defectos y virtudes y me convertí en la persona que soy hoy en día.

A mis Amigas:

Cindy, Sophi y Adriana porque siempre fueron como mi pepe grillo interno, quienes compartieron conmigo mis alegrías y tristezas, me escucharon, me dieron consuelo y comprensión.

A mis Maestros:

Dra. Ana Elena Limón Rojas, Dr. Francisco Javier Zamora, Dr. Jorge Escorcía Domínguez, Dra. Angélica Hernández Pérez, Dr. Gregorio E. Cano González, Dr. Raymundo Hernández Chávez, Dr. Sergio Rodríguez Gutiérrez, Dra. Patricia Meza Sanabria, Dra. Ericka Mercedes Rendón Castro, Dra. Adriana Elena Jaimes González, Dra. Verónica Pérez Cabrera, Dr. Wakida, Dr. Orihuela, Dr. Francisco Luna, Gustavo Castrejón, Dra. Patricia Galindo, Dra. Aurora Valdivia, Dr. Risco, Dra. Sofía Peña, Dr. Antelmo Martínez, Dra. Xochitl Ramírez, Dr. Isael Godoy, Dr. Antonio Sánchez, Dra. Yara Yep, Dra. Teresa Camacho, Dr. Jorge Felipe, Dr. Alfonso Yarce. A quienes respeto y admiro, por sus experiencias y conocimientos compartidos, además de enseñanza y amistad brindada, les agradezco de todo corazón porque todos ustedes me formaron como pediatra e hicieron realidad mi sueño. Que Dios los bendiga.

INDICE

TITULO	5
MARCO TEORICO	6-20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACION	22-23
OBJETIVOS	24
HIPOTESIS	25
METODOLOGIA	26
MATERIAL	26
VARIABLES	27
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	28
RESULTADOS	29-38
DISCUSION	39-41
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAFIA	43-44

TITULO DEL TEMA

Evaluación del protocolo de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento así como su respectivo seguimiento en la población pediátrica con síndrome de talla baja en el Hospital Central Norte de PEMEX.

MARCO TEORICO

En Pediatría y en especial en Endocrinología pediátrica existe un elemento fundamental de estudio para los profesionales que trabajamos en esas áreas que es asimismo motivo de preocupación para el niño, su familia y la sociedad en la que se desenvuelve (1,2,3,4). Nos referimos al patrón de crecimiento el cual es un indicador del estado de salud del niño(1). El proceso de crecimiento y la talla final preocupan a la sociedad. (4,5).

Se considera que tiene un trastorno del crecimiento todo aquel individuo mayor de dos años de edad que tenga una estatura acumulada más de 4 cm por debajo de lo esperado con respecto a la expresión epigenética de las estaturas de ambas ramas familiares. Aunque existen varios métodos para calcular la talla final epigenética, se recomienda utilizar las fórmulas de Tanner en la cual se emplean las siguientes fórmulas:

$$\text{Potencial genético (varones)} = \frac{\text{Talla padre} + (\text{talla madre} + 13)}{2}$$

2

$$\text{Potencial genético (mujeres)} = \frac{(\text{Talla padre} - 13) + \text{talla madre}}{2}$$

2

Una vez calculada la estatura final epigenética esperada, se traza una línea paralela al resto de las centilas poblacionales, desde la talla final hasta los 2 años de edad, construyéndose así el canal familiar de crecimiento (1,3,6,7).

El crecimiento no es un fenómeno continuo ni regular, más bien tiene un comportamiento en el que la estatura se modifica por la alternancia de etapas de

aumento rápido, con otras de detención total y será la suma de ambos procesos los que determinará la cantidad de centímetros crecidos por año (5,8). La velocidad de crecimiento es directamente proporcional al gradiente de maduración orgánico y por lo tanto va muy ligada al “momento biológico” del individuo, ésta velocidad puede disminuir o incluso detenerse con la presencia de enfermedades, por lo tanto; la velocidad de crecimiento se convierte en un excelente signo de la presencia o ausencia de salud y de la gravedad de los procesos mórbidos; dado que se considera sin lugar a dudas como baja a una velocidad inferior a la centila 25 de crecimiento, dudosa cuando se sitúa entre las centilas 10 y 25 y francamente anormal cuando está por debajo de la centila 10 (1,2,9).

Ya que el crecimiento pasado y presente es función de la maduración somática, es imposible determinar la normalidad de este fenómeno si no se realiza una evaluación aproximada de la velocidad a la que se ha crecido en relación con la edad cronológica. Esto se determina mediante los gradientes de maduración esquelética, genital, sexual y dental, aunque el parámetro más aceptado es la edad ósea, analizada en función de la observación de una radiografía de mano no dominante y contrastada con los parámetros internacionales de referencia, particularmente el uso de los atlas de Greulich y Pyle o de Tanner-Whitehouse. Un porcentaje cercano a 50% de los pacientes con talla baja muestra una estatura baja para la edad cronológica pero adecuada para la edad ósea, lo que no debe tranquilizar al médico, ya que sólo señala que muy probablemente el organismo realizó ajustes para preservar la estatura final sin cambios, de tal manera que cuando detuvo el crecimiento suspendió temporalmente la progresión de la maduración esquelética y cuando estuvo en

condiciones de volver a aumentar la estatura, reanudó la maduración de las epífisis de crecimiento (1,10).

Los factores que condicionan al patrón de crecimiento son múltiples: genéticos, nutricionales, neurohormonales, psicológicos y ambientales, entre otros; la alteración de cualquiera de ellos puede determinar un hipocrecimiento (11).

En los casos en que es evidente la detención de crecimiento pero que no se ha establecido una sospecha diagnóstica, es conveniente realizar como mínimo los siguientes estudios: Biometría Hemática, Química Sanguínea, Electrolitos séricos, gasometría venosa, examen general de orina, coproparasitoscópico, coprológico o química de heces. Cuando se reciben los resultados de estos estudios, es necesario realizar un análisis cuidadoso y no dejar de darle importancia a cualquier parámetro que se encuentre fuera de límites normales o que muestre un desequilibrio en relación con lo esperado para otros. Si todos éstos muestran parámetros normales, y por lo tanto se continúa sin diagnosticar la causa de la detención del crecimiento, se pueden solicitar estudios hormonales (perfil tiroideo y análisis del sistema de la hormona de crecimiento) o bien solicitar la valoración por un endocrinólogo pediátrico pero nunca se debe dejar de realizar la búsqueda etiológica (1,11,12).

Se habla de talla baja en un niño cuando ésta se sitúa por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad y sexo del niño (1,11).

Desde el punto de vista clínico se consideran 2 grandes grupos: 1) Niños presumiblemente normales con talla baja y 2) Niños con talla baja secundaria a alguna patología.

En el primer grupo, la talla baja es la expresión de un potencial de crecimiento familiar menor que el de la población general o de un patrón de maduración más tardío, las dos entidades más frecuentes son: talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, que suponen alrededor del 80% de los hipocrecimientos.

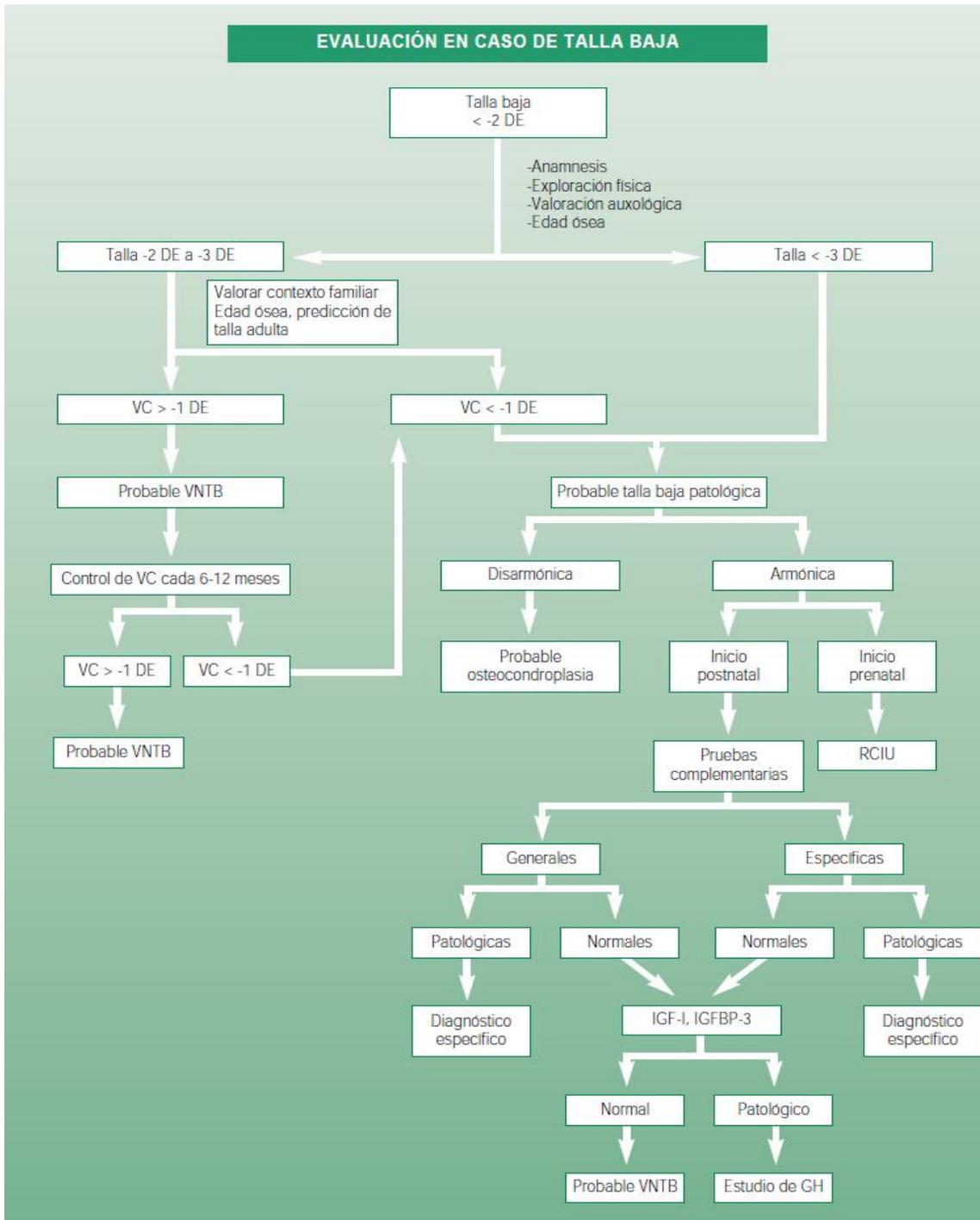
El segundo incluiría todos aquellos pacientes en los que exista una anomalía responsable de su hipocrecimiento, dentro de los hipocrecimientos patológicos, es preciso considerar su inicio pre o postnatal, ya que en éstas dos épocas de la vida, tanto los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso de crecimiento, como las causas que motivan su alteración, son diferentes. Asimismo es importante conocer si el sujeto mantiene o no las proporciones normales entre los distintos segmentos corporales, es decir si se trata de un hipocrecimiento armónico o disarmónico. Dentro de este grupo se incluyen entidades como retraso en el crecimiento intrauterino, retrasos de crecimiento de origen esquelético (osteocondrodisplasias, enfermedades óseas metabólicas y trastornos congénitos o adquiridos de la columna vertebral), malnutrición (vegetarianas estrictas, dietas restrictivas por hipercolesterolemia, alergias alimentarias, anorexia, bulimia nerviosa, síndrome de temor a la obesidad, enfermedad celiaca, infestación por giardia lamblia, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, síndrome del intestino corto, hepatopatías crónicas y enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades crónicas (enfermedades respiratorias, cardiopatías, colagenosis, enfermedades del sistema nervioso central, insuficiencia renal crónica, SIDA y otras inmunodeficiencias, anemia crónica y enfermedades neoplásicas), endocrinopatías (Deficiencia de GH, hipotiroidismo, hipercortisolismo, pubertad precoz, pseudohipoparatiroidismo y diabetes mellitus mal controlada),

hipocrecimiento psicosocial e idiopático. Todo lo anterior se resume en la siguiente

tabla: (1,6,11,13,14)

1. No patológicos – Variante normal de talla baja
 - Talla baja familiar (TBF)
 - Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)
 - Asociación de TBF y RCCD
2. Patológicos
 - 2.1. Proporcionados o armónicos
 - 2.1.1. Inicio prenatal (RCIU)
 - 2.1.2. Inicio postnatal
 - Hipocrecimiento nutricional
 - Enfermedades sistémicas crónicas
 - Enfermedades endocrinológicas
 - Hipocrecimiento psicosocial
 - Talla baja idiopática
 - 2.2. Desproporcionados o disarmónicos
 - Osteocondrodisplasias
 - Enfermedades óseas metabólicas (raquitismos)
 - Trastornos congénitos o adquiridos de la columna vertebral

En lo que a la metodología diagnóstica respecta, nuestro objetivo como médicos es distinguir aquellos niños que tienen un retraso patológico de la talla de aquellos considerados variante de la normalidad. La historia clínica, la exploración física y los datos antropométricos nos orientarán hacia un tipo de patología u otra. Después de esta evaluación inicial, sólo un grupo reducido de enfermos necesitarán un estudio más completo para aclarar la etiología del proceso. (1,6,11,13,14)



DE: Desviación estándar, *VC*: Velocidad de crecimiento, *VNTB*: Variante Normal de Talla Baja, *RCIU*: Retardo en el crecimiento intrauterino, *IGF-1*: Factor de crecimiento insulínico tipo 1, *IGFBP-3*: Proteína transportadora de factor de crecimiento insulínico tipo 3, *GH*: Hormona de crecimiento.

GENERALIDADES SOBRE EL USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento representa 10% del contenido hormonal de la adenohipófisis y es sintetizada, almacenada y secretada por los somatotropos localizados en la parte anterolateral de la glándula. Los tejidos en los que se ha demostrado la presencia de receptores para GH incluyen hígado, riñón, esqueleto, cerebro, mama, ovario, testículo, corazón, músculo estriado, tubo gastrointestinal, bazo, timo, médula ósea y piel y en casi todos estimula la biosíntesis de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1). Se considera que los valores séricos normales de hormona de crecimiento son de 2-5 ng/ml ^(1,15,16,17).

Anteriormente los niños con deficiencia de hormona de crecimiento tuvieron posibilidades de recibir hormona humana extraída de la hipófisis de cadáveres a partir de 1950, pero debido a que su abasto era limitado, las dosis eran inadecuadas, no la recibían diario y no se realizaban ajustes a la cantidad administrada de acuerdo a la ganancia de peso ni de talla, por lo que los resultados eran subóptimos. A partir de 1985 empezaron a aparecer reportes que relacionaban el uso de la hormona extraída de hipófisis con el desarrollo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, por lo que se decidió suspender indefinidamente su uso, pero en menos de un año se terminaron las fases clínicas de investigación sobre seguridad y eficacia de la hormona de crecimiento humana biosintética producida por E. coli mediante técnicas de recombinación de ADN, lo que no sólo resolvió el problema sino que permitió obtener cantidades teóricamente ilimitadas, lo que ha favorecido el uso de dosis aparentemente fisiológicas o incluso mucho más altas, la administración del producto todos los días o,

para protocolos de investigación, en periodos más cortos y ampliar el espectro de padecimientos que se benefician con su aplicación (1).

Existen en la literatura al menos 34 pruebas de estimulación descritas con protocolos que incluyen hasta 189 diferentes combinaciones, por lo que si se realiza una prueba de estimulación en particular se deben de seguir los lineamientos establecidos de manera puntual, tanto en número, momento de aplicación y dosis farmacológica así como en el número de muestras obtenidas y tiempo de cada una de ellas, ya que de otra manera es imposible interpretar los resultados. Las pruebas de estimulación más utilizadas se encuentran: (1,18,19).

ESTIMULO	MECANISMO	DOSIS	MUESTRAS
Ejercicio	Agonista alfa adrenérgico	Ejercicio intenso durante 10 minutos	-20, 0, 20, 40 min
Clonidina	Agonista alfa adrenérgico	0.15 mg/m ² VO	-30, 0, cada 30 minutos hasta 150 minutos
Arginina	Agonista alfa adrenérgico	0.5 gr/kg (hasta 30 gr) IV al 10% + NaCl 0.9%	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Ornitina	Agonista alfa adrenérgico	12 gr/m ² IV a 6.25% + NaCl 0.9% en 30 min	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Hipoglucemia	Agonista alfa adrenérgico	Insulina Regular 0.1 a 0.05 U/kg IV en bolo	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Glucagon	Agonista alfa adrenérgico	0.03 mg/kg IM o SC	0, cada 30 min hasta 180min
Propranolol	Agonista beta adrenérgico	0.75 mg/kg VO	0, cada 30 min hasta 180 min
L-dopa	Agonista dopaminérgico	125 mg por cada 15 kg VO	-30, 0, cada 30 min hasta 120 min
Sueño	Agonista serotoninérgico	En fase de sueño profundo	Cada 10 minutos por 2 horas
GHRH	Estímulo específico	1 mcg/kg IV en bolo	-30, 0, cada 15 min hasta 120 min
Arginina + Insulina	Agonista alfa adrenérgico	Insulina 60 min después de la arginina	-30, 0, cada 15 min hasta 150 min

Propanolol + Glucagon	B antagonista y agonista	Propanolol 2 horas antes que glucagon	0, cada 30 minutos hasta 180 min
GHRH + Piridostigmina	Específico + Colinérgico	Piridostigmina 60 mg una hora antes que GHRH	-30, 0, cada 15 min hasta 120 min

La interpretación de los resultados se realiza tomando en consideración los siguientes puntos:

1. El punto de corte más frecuentemente aceptado para definir entre insuficiencia y suficiencia en la respuesta hipofisiaria es de 10 ng/ml
2. Se requieren por lo menos de 2 pruebas negativas, asociadas a talla baja y velocidad de crecimiento inferior a la centila 10, para calificar a un paciente como deficiente de hormona de crecimiento
3. Una respuesta adecuada a una o dos pruebas de estimulación farmacológica en un paciente con talla baja y velocidad de crecimiento por debajo de la centila, no descarta la posibilidad de que exista disfunción en la neurosecreción de hormona de crecimiento ^(1,18,19).

De todos los estudios mencionados, en el Hospital Central Norte de PEMEX se realizan 2 de estas pruebas para estimular la secreción de hormona de crecimiento la cuales son:

- 1) *Hormona de crecimiento en respuesta al ejercicio*, la cual requiere que el individuo se mantenga en reposo absoluto durante 20 o 30 minutos antes de tomar la primera muestra de sangre, para a continuación realizar una actividad física supervisada y adecuada para su edad y sexo e índice de masa corporal durante 20 minutos de manera ininterrumpida, de tal manera que se asegure que exista un consumo de oxígeno mayor a 85% del consumo máximo tolerado.

A los 15 o 20 minutos de haber iniciado el ejercicio se toma una segunda muestra para finalmente tras un periodo de reposo absoluto de 20 a 30 minutos tomar la última muestra de sangre. Su valor predictivo es bajo (50%) y no tiene reproducibilidad en niños prepuberales.

2) *La prueba de clonidina*, la cual se basa en su acción alfa adrenérgica que estimula la secreción de GHRH y consecuentemente en pocos minutos induce un episodio de liberación de hormona de crecimiento. La respuesta observada en la mayoría de los pacientes oscila entre 23 y 27 ng/ml de hormona de crecimiento por lo que la sensibilidad con un punto de corte de 10 ng/dl es de 80%.

En general se considera como **déficit completo** de hormona de crecimiento al tener un resultado con un valor menor de 5 ng/ml posterior a las pruebas fisiológicas o farmacológicas, **déficit parcial** de hormona de crecimiento a un valor entre 5-10 ng/ml y a un resultado mayor de 10 ng/ml se considera como **normal**.

En la actualidad todos los pacientes con diagnóstico comprobado de deficiencia de hormona de crecimiento deben recibir hormona de crecimiento biosintética a la brevedad posible, pero eso también es cierto para individuos que desde el punto de vista teórico se benefician con su uso tanto desde el punto de vista antropométrico como funcional. Tal es el caso de las siguientes entidades: síndrome de Turner, Síndrome de Noonan, Síndrome de Silver-Rusell, Síndrome de Prader-Willi, Insuficiencia Renal Crónica (tanto pre como post trasplante renal), raquitismo hipofosfatémico, algunas displasias óseas, sobrevivientes de neoplasias, retraso de crecimiento intrauterino o pequeños para la edad gestacional que no mostraron

crecimiento de recuperación y talla baja idiopática, particularmente si los niveles de IGF-1 se encuentran más de una desviación estándar por debajo de la media y los de IGFBP-3 (proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulínico) por debajo de la media. Establecer el diagnóstico de deficiencia total o parcial de hormona de crecimiento, ya sea que ésta sea aislada o esté acompañada de otras deficiencias de hormonas hipofisarias, puede requerir que se reúnan criterios clínicos (antecedentes gestacionales, perinatales, familiares y personales así como características somáticas), auxiológicos (talla para parámetros poblacionales y epigenéticos, proporcionalidad y composición corporales), radiológicos (edad ósea, tomografía axial computarizada o resonancia magnética de la región hipotálamo-hipofisaria), bioquímicos (niveles basales de hormona de crecimiento, IGF-1, IGFBP-3, GHBP (receptor de la hormona de crecimiento), pruebas fisiológicas y farmacológicas de estimulación de secreción hipofisaria de hormona de crecimiento, ya sea con o sin cebamiento previo con esteroides sexuales, pruebas de generación de IGF-1, y de ser posibles genéticos (defectos en los genes GH-1, GHRH-R, GH-R, IGF-1, IGF-1-R, ALS, PROP-1, Pit-1, Hex-1, SHOX), sin embargo en la actualidad, sólo menos de 5% de las publicaciones científicas se puede encontrar todos los criterios señalados (1,20,21).

El objetivo primario del tratamiento es normalizar el crecimiento y permitir que cada paciente alcance una estatura final normal, que en condiciones óptimas debe coincidir con la estatura epigenética familiar. Otro objetivo es mejorar la densidad mineral ósea que se presenta por la deficiencia parcial o total de hormona de crecimiento, aunque es poco probable que se pueda situar por arriba de la media poblacional, particularmente la de la columna lumbar. También es indispensable que exista una relación favorable entre el costo del medicamento y los beneficios que recibe el

paciente, razón por lo cual siempre que se decida la conveniencia de utilizar hormona de crecimiento se debe exponer de manera clara y sencilla, tanto al o la paciente como a sus padres, los objetivos, el costo, la ganancia de talla, el tiempo mínimo de aplicación, las condiciones de uso diario, los efectos secundarios que se pueden presentar desde el punto de vista teórico, la periodicidad de las consultas, los estudios a los que será sometido el paciente y la necesidad de ajustar la dosis semanal de acuerdo a los incrementos de peso ^(1,20).

El medicamento debe aplicarse por vía subcutánea, cada 24 horas y los siete días de la semana, en una dosis que varía de acuerdo a la etiología, y que oscila entre 0.023 mg/kg/día (0.07 U/kg/día) hasta 0.06 mg/kg/día (0.18 U/kg/día), o incluso, durante periodos cortos hasta 0.11 mg/kg/día (0.34 U/kg/día), ya que se ha demostrado que a mayor dosis no sólo es mejor la respuesta inicial sino la ganancia total de crecimiento y la estatura final (-1.5 DE en dosis de 0.16 mg/kg/semana vs -0.7 Desviación estándar con 0.3 mg/kg/semana). Estas dosis están fundamentadas más en la respuesta clínica que se ha observado en grupos de pacientes que en las necesidades individuales de la hormona, ya que la producción fisiológica consuetudinaria se desconoce ^(1,19,20,22,23).

Existe una relación dosis-respuesta en términos de velocidad de crecimiento durante los dos primeros años de tratamiento, y la respuesta observada es mejor a mayor dosis, a mayor número de días aplicados cada semana, a menor edad cronológica del paciente, a mayor distancia entre la estatura del paciente y la media poblacional y a mayor estatura epigenética familiar existan al momento de iniciar el tratamiento^(1,22).

Durante la pubertad se aconseja aumentar la dosis ponderal de hormona de crecimiento debido a que en condiciones fisiológicas tanto varones como mujeres

producen casi el doble de hormona de crecimiento, este aumento guarda una relación directamente proporcional con la aceleración de la velocidad de crecimiento y es mediado, en parte por las hormonas gonadales esteroideas que son capaces de aromatizarse en el interior de las células (testosterona) o que sin este proceso (estrógenos) los andrógenos no aromatizables (oxandrolona, dihidrotestosterona) no tienen efecto sobre la producción de hormona de crecimiento (1,22,24,25).

Los efectos adversos con su uso son raros y pueden incluir cefaleas, náuseas, vómitos, problemas visuales, edema facial y distal de extremidades, artralgias, mialgias, parestesias, hipotiroidismo, ginecomastia puberal y reacciones locales en el sitio de inyección. Es importante mencionar que existen diferencias en cuanto a los valores de estos productos en el mercado. Existen en la actualidad, diversos preparados comerciales de HG disponibles en el mercado, se ha estimado que existen 9 marcas comerciales disponibles en un total de 14 presentaciones. Las principales diferencias entre las distintas presentaciones están relacionadas con el modo de aplicación (frasco ampolla, jeringas prellenadas, etc) y no con la droga en sí. Si bien las presentaciones existentes pueden diferir en ciertos aspectos técnicos como el material al que se transfiere el material genético o las técnicas de purificación, en todos los casos se trata del mismo principio activo: hormona de crecimiento humana elaborada mediante tecnología de ADN recombinante; sin embargo no se encontró evidencia científica que haya demostrado la superioridad de alguna forma de hormona de crecimiento sobre otra ni de una forma de aplicación o presentación sobre otra. En el Hospital Central Norte de PEMEX se utilizan diferentes marcas como HUMATROPE, GENOTROPIN, PROTOPHIN y SAIZEN CLICK EASY. En el mercado el costo de un tratamiento anual estándar puede variar en el mercado entre los \$155,000 a 620,000 de acuerdo a la

marca elegida desglosándose de la siguiente manera: GENOTROPIN de 16 UI (5.3 mg) precio varía en el mercado de \$1,232-1,299, HUMATROPE de 15 UI su precio es de \$1,999, PROTOPHIN de 4 UI su precio varía de \$350-645, de 16 UI es de \$1,500, SAIZEN de 4 UI su precio varía de \$335-895, de 24 UI (8 mg) el precio varía de \$2,000-3,195 pesos, en nuestro ámbito hospitalario los precios varían a los comparados con el mercado ya que el costo de PROTOPHIN de 4 UI (1.33 mg) se compra en \$210, el GENOTROPIN de 16 UI se compra en \$1,621.7 y SAIZEN CLICK EASY de 24 UI (8 mg) se compra en \$2,188.8. La decisión por uno u otro tratamiento sí puede estar basada en otros aspectos como preferencias de los pacientes, accesibilidad y costos (8, 26).

La vigilancia periódica de los pacientes incluye el análisis de cada una de las siguientes variables:

- ✓ Diferencia de estatura con respecto a la media poblacional, determinada mediante la ganancia de Desviación estándar talla/año, cada 3 meses
- ✓ Velocidad de crecimiento (cm/año), cada 3 meses
- ✓ Proporcionalidad corporal, particularmente relación entre segmento superior/segmento inferior en pacientes que recibieron radioterapia a nivel de columna vertebral, cada 3 meses
- ✓ Edad ósea cada seis meses
- ✓ Niveles séricos de IGF-1 y de IGFBP-3, que deben encontrarse por arriba de la media esperada para la edad pero no más de 2 desviaciones estándar por arriba de ésta, a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 meses

- ✓ El tratamiento con HG puede desenmascarar un hipotiroidismo subclínico, por lo que debe cuantificarse la tiroxina total (T4) o tiroxina libre (FT4), y hormona estimulante de tiroides (TSH), a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento y posteriormente una vez por año

- ✓ Ante sospecha de falla hipofisiaria múltiple deben monitorizarse 1-2 veces por año las concentraciones de tiroxina (T4), triyodotironina (T3), hormona estimulante de tiroides (TSH), cortisol, hormona estimuladora de la corteza suprarrenal (ACTH), prolactina y durante el desarrollo puberal la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante de folículos (FSH) y testosterona en varones o estradiol en mujeres.

- ✓ La monitorización de las concentraciones de insulina y del perfil de lípidos no se recomienda en niños que reciban hormona de crecimiento, a menos que el padecimiento de base curse con un riesgo elevado de presentar diabetes mellitus o dislipidemia ^(27,28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como uno de los aspectos más tangibles del crecimiento es el incremento progresivo de la talla, los pediatras son consultados cada vez con más frecuencia por la posible talla baja de los niños, lo que nos obliga a identificar lo más precozmente posible las alteraciones del crecimiento ya que, en algunos casos pueden beneficiarse de los tratamientos que se disponen en la actualidad, por lo que los pacientes con diagnóstico comprobado con deficiencia de hormona de crecimiento humana deben recibir hormona de crecimiento biosintética a la brevedad posible, pero esto es también en algunos individuos que desde el punto de vista teórico se benefician con su uso tanto desde el punto de vista antropométrico como funcional. Por lo tanto existen protocolos bien establecidos sobre el inicio del manejo de la hormona de crecimiento por lo que decidimos realizar una revisión por medio de expedientes electrónicos con la finalidad de conocer qué criterios se utilizan en nuestro ámbito hospitalario para la administración de hormona de crecimiento en la población pediátrica con síndrome de talla baja; todo ello con el fin de conocer si existe un uso adecuado de la hormona de crecimiento ya que esto implica costos elevados en la infraestructura hospitalaria.

Por tal motivo surgen las siguientes preguntas:

¿Cuáles son los criterios utilizados para el inicio de manejo con hormona de crecimiento recombinante en la población pediátrica con síndrome de talla baja del Hospital Central Norte de PEMEX?

¿Existe una correlación con los criterios descritos en la bibliografía?

Una vez establecido el tratamiento ¿Existe un seguimiento adecuado de dichos pacientes?

JUSTIFICACION

Una de nuestras principales funciones como médicos, es la de responder con un tratamiento efectivo a la necesidad del paciente que presenta un problema de salud. Generalmente, la respuesta terapéutica que ofrecemos va precedida de un análisis completo, muchas veces complejo, de la patología que lo aqueja. Luego de indagar en el origen del problema, su etiopatogenia y actualmente también basados en la que se ha denominado medicina basada en evidencias, intentamos dar alternativas de tratamiento que permitan la recuperación del paciente y/o una mejor calidad de vida.

El crecimiento constituye sin duda, una de las áreas básicas de estudio de la pediatría. Entre las alteraciones de crecimiento es la talla baja la que ocupa mayor atención en cuanto a la investigación de etiología y posibilidades de tratamiento.

Es importante tomar en cuenta que se considera como un problema desde el mismo momento en que el niño y su familia manifiestan su insatisfacción en relación a la talla motivo por el cual consultan y quieren una solución. No obstante, consideramos que ante los actuales requerimientos sociales y culturales marcados, evidentemente, por la relación entre estética, imagen y éxito debe tomarse en cuenta que el paciente es subsidiario de tratamiento farmacológico es decir a la administración de la hormona de crecimiento humana, sin embargo existen protocolos para inicio de la misma por lo que se debe buscar exhaustivamente la etiología de la talla baja y de acuerdo a la misma valorar si el paciente es subsidiario para inicio de tratamiento con el fin de obtener un incremento de la estatura y velocidad de crecimiento acorde a su edad en lo que se permita su talla epigenética final, además de los elevados costos del tratamiento y su uso prolongado los cuales influyen también en la infraestructura

hospitalaria. Por tal motivo se decide realizar una revisión en los expedientes electrónicos de pacientes pediátricos con síndrome de talla baja y que reciben tratamiento con hormona de crecimiento biosintética para evaluar los criterios de selección para inicio de tratamiento con el mismo y compararlos con los criterios establecidos en la bibliografía.

Actualmente se dispone en nuestro ámbito hospitalario de diferentes marcas comerciales de Hormona de Crecimiento Humana recombinante entre las cuales se encuentran: Humatrope, Protrophin, Genotropin y Saizen que se pueden utilizar en los pacientes especificados todo ello con el fin de obtener una mejor calidad de vida para los pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Cuáles son los criterios de inicio de tratamiento en el Hospital Central Norte de PEMEX para manejo con hormona de crecimiento en la población pediátrica con diagnóstico de talla baja.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar si los pacientes manejados con hormona de crecimiento recombinante cumplen los criterios descritos en la bibliografía para el inicio de la misma

Determinar si posterior al inicio del manejo se da un seguimiento adecuado incluyendo exámenes de laboratorio, gabinete y ajuste de la dosis de acuerdo a su peso actual.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

- No existen bases sustentables para el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento ni un seguimiento adecuado, ni ajuste de la dosis una vez que se inicia el mismo en la población pediátrica con síndrome de talla baja en el Hospital Central Norte de PEMEX

HIPOTESIS

- Existen bases bien fundamentadas para el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento así como un seguimiento adecuado y ajuste de la dosis de acuerdo al peso actual de cada paciente una vez que se inicia dicho manejo médico en la población pediátrica con síndrome de talla baja del Hospital Central Norte de PEMEX

METODOLOGIA

Se trata de un estudio Observacional, Descriptivo, Longitudinal y Retrospectivo, cuyo universo de trabajo se realizará en la población pediátrica del Hospital Central Norte de PEMEX quienes reciben actualmente manejo con hormona de crecimiento y que acudan a valoración por los servicios de Endocrinología y Pediatría.

Dentro de los criterios de selección para este estudio. Se incluyen a pacientes de ambos sexos, derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX, con vigencia médica, diagnosticados con síndrome de talla baja que reciben tratamiento actual con hormona de crecimiento recombinante y quienes tengan apego al tratamiento médico. Se excluyen del estudio a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de talla baja sin recibir manejo con hormona de crecimiento y sin vigencia médica.

Para la selección de la muestra se captarán y revisaran expedientes electrónicos de los pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa de Pediatría y Endocrinología.

MATERIAL

- Lápiz o pluma
- Hojas blancas
- Calculadora
- Computadora

VARIABLES

DEFINICION CONCEPTUAL DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Talla Baja	Independiente	Talla por debajo de 2 desviaciones estándar para edad y sexo.	Patológica Idiopática
Hormona de Crecimiento	Dependiente	Hormona producida por adenohipófisis cuya principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Se mide en ng/ml	Normal Disminuida
Sexo	Antecedente	Se refiere al género del paciente	Masculino Femenino
Edad	Antecedente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	2-17 años
Talla	Ordinal	Se refiere a la estatura en cm	Normal Menor 2 DE o más
Velocidad de crecimiento	Numérica	Es el incremento en cm de la talla durante 6 meses.	<4 cm por año >4 cm por año
Talla epigenética	Ordinal	Estatura acumulada más de 4 cm por debajo de lo esperado con respecto a la expresión epigenética de las estaturas de ambas ramas familiares	Igual a la esperada Menor a la esperada
Edad Biológica	Ordinal	Es la que se corresponde con el estado funcional de nuestros órganos comparados con patrones estándar para una edad	Igual a la cronológica Menor a la cronológica
Dosis	Ordinal	Es el contenido de principio activo de un medicamento de acuerdo al peso de cada paciente	Terapéutica Subterapéutica
Marcas de Hormona de crecimiento	Ordinal	Se refiere a la producción de hormona de crecimiento por diferentes laboratorios.	Humatrope Protophin Genotropin Saizen

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

FICHA:

EDAD:

SEXO:

DIAGNOSTICO:

CRITERIOS:

- **CLINICOS:**
 - ANTECEDENTES:
 - CARACTERISTICAS SOMATICAS:
- **AUXIOLOGICOS:**
 - TALLA EPIGENETICA:
 - PROPORCIONALIDAD Y COMPOSICION CORPORALES:
- **RADIOLOGICOS:**
 - EDAD OSEA:
 - TAC:
 - IRM DELA REGION HIPOTALAMO-HIPOFISIARIA:
- **BIOQUIMICOS:**
 - NIVELES BASALES DE HG:
 - NIVELES DE IGF1, IGFBP-3, GHBP:
 - PRUEBAS FISIOLÓGICAS O FARMACOLÓGICAS:
- **GENETICOS:**

EDAD AL INICIO TX HCG:

FECHA INICIO TX:

PESO PREVIO AL TX HCG:

TALLA PREVIO AL TX HCG:

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO:

PERFIL TIROIDEO, NIVELES IGF-1 Y NIVELES IGFBP-3 POST A INICIO DE TX:

EDAD OSEA POST A INICIO DE TX:

DOSIS Y MEDICAMENTO:

TIPO DE MEDICAMENTO UTILIZADO:

RESULTADOS

Se evaluaron en total los expedientes electrónicos de 16 pacientes quienes reciben actualmente manejo con hormona de crecimiento biosintética, de éstos 11 son del sexo femenino (69%) y 5 del sexo masculino (31%), con edades comprendidas al inicio del manejo entre los 6 a 15 años de edad. Ver Gráfico 1.

DISTRIBUCION POR SEXO

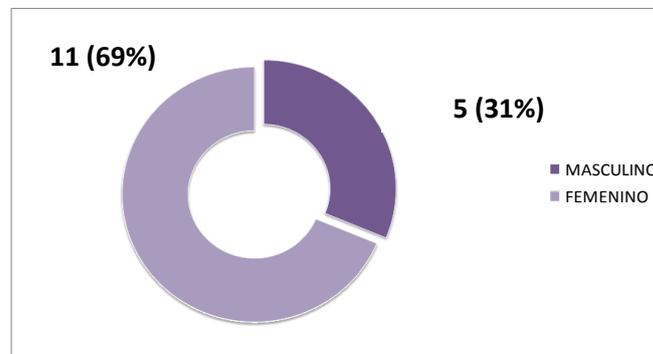
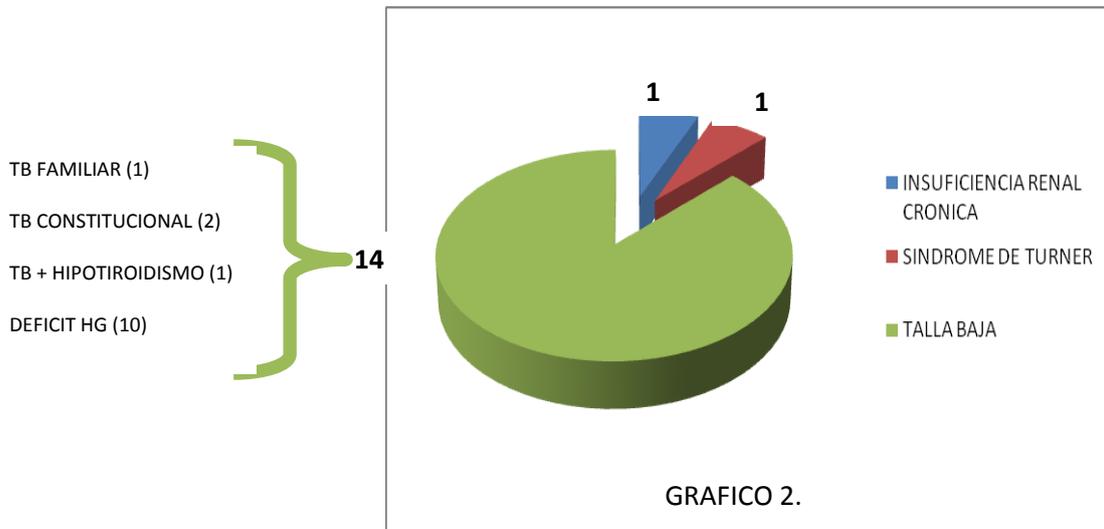


GRAFICO 1

De éstos 16 pacientes la indicación para inicio de tratamiento fue: 1 por Insuficiencia Renal Crónica, 1 por Síndrome de Turner y 14 por talla baja de éstos últimos fue 1 por talla baja familiar, 2 por talla baja constitucional, 1 paciente con talla baja más hipotiroidismo y 10 pacientes por déficit de hormona de crecimiento (Gráfico 2). A continuación se hará análisis de los 14 pacientes con talla baja; de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y Síndrome de Turner se hará un análisis al final por tener criterios diferentes.

PACIENTES CON TALLA BAJA



Los estudios que se realizaron en los 14 pacientes con diagnóstico de talla baja se encontró que 12 de los 14 pacientes presentaban talla por debajo de 2 desviaciones estándar, 2 pacientes se encontraban con talla límite baja (percentila 10-25), la talla epigenética se encontró sólo en 4 de los 14 pacientes, 6 de los 14 pacientes tienen antecedentes (4 con Retraso en el crecimiento intrauterino y/o peso bajo para edad gestacional y 2 con Retardo en la velocidad de crecimiento), asimismo a 12 de los 14 pacientes se le realizaron niveles basales de hormona de crecimiento que se reportaron en todos ellos niveles bajos de la misma, 6 de los 14 pacientes tuvieron niveles de IGF-1 y que se reportaron en todos ellos bajos, 1 paciente de los 14 tuvo niveles de IGFBP-3 también reportándose en niveles bajos; las pruebas farmacológicas o fisiológicas se realizaron en 12 de los 14 pacientes de los cuales fueron positivas para talla baja en 11 pacientes, 1 fue negativa para talla baja y en 2 pacientes no se realizó, asimismo de los estudios de gabinete se encontró que la edad ósea se realizó en 10 de los 14 pacientes, TAC (Tomografía Axial Computada) de cráneo en 3 de los 14

pacientes e IRM (Imagen de Resonancia Magnética) de cráneo en 1 de los 14 pacientes. Lo anterior se muestra en el cuadro 1.

ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON TALLA BAJA

	TALLA <2DE	TALLA EPIG	ANTEC	NIVELES BASALES HG	NIVELES IGF-1	NIVELES IGFBP-3	PRUEBAS FARMAC O FISIOLOG	EDAD OSEA	TAC	IRM
POSITIVO PARA TALLA BAJA	12	4	6	12	6	1	11	10	3	1
NEGATIVO PARA TALLA BAJA	2	0	8	0	0	0	1	0	0	0
NO REALIZADO	0	10	0	2	8	13	2	4	11	13
TOTAL	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

ANTEC: ANTECEDENTES, EPIG: EPIGENETICA, FARMAC: FARMACOLOGICAS, FISIOLOG: FISILOGICAS, TAC: TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA, IRM: IMAGEN DE RESONANCIA MAGNETICA, IGF-1: FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINICO TIPO 1, IGFBP-3: PROTEINA TRANSPORTADORA DE CECIMIENTO INSULINICO TIPO 3.

Cuadro 1

De los 12 pacientes a los cuales se les tomaron niveles basales de hormona de crecimiento todos tuvieron niveles menores de 2 ng/ml, asimismo de los 12 pacientes que se les realizó estimulación de secreción de hormona de crecimiento con pruebas fisiológicas o farmacológicas fueron 9 pacientes a los cuales se les realizaron pruebas fisiológicas (post ejercicio) y a 1 se le realizó pruebas farmacológicas (clonidina), a 1 paciente se le realizó ambas pruebas y en 1 paciente no se especifica.

De los 9 pacientes en total a los cuales se les realizó prueba post ejercicio se encontró que 6 pacientes tuvieron valor <2 ng/ml, 2 pacientes de 2-5 ng/ml y 1 paciente de 5-10 ng/ml; de la prueba farmacológica sólo se realizó en 1 paciente encontrándose un valor de más de 10 ng/ml. Ver cuadro 2.

PRUEBAS BASALES Y DE RESERVA HIPOFISIARIA (FISIOLOGICA O FARMACOLOGICA)

	<2 ng/ml	2-5 ng/ml	5-10 ng/ml	>10 ng/ml	No Especificado	No Realizado
HG BASAL	12	0	0	0	0	2
HG POSTEJERCICIO	6	2	1	0	1	-
HG CLONIDINA	0	0	0	1	1	-
PACIENTES CON PRH	6	2	1	1	2	2

HG: HORMONA DE CRECIMIENTO; PRF: PRUEBA DE RESERVA HIPOFISIARIA.

DE LOS 14 PACIENTES CON TALLA BAJA SOLO SE REALIZO A 12 PACIENTES LAS PRUEBAS DE RESERVA HIPOFISIARIA

Cuadro 2

De los 12 pacientes a quienes se les realizó prueba ya sea farmacológica o fisiológica de estimulación de secreción de hormona de crecimiento, sólo a un paciente se le realizó más de una prueba para confirmar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento.

El crecimiento de los pacientes con diagnóstico de talla baja, se resume en el Cuadro 3 donde podemos ver que en términos generales la velocidad de crecimiento o se normaliza o se incrementó con respecto a lo esperado, sólo en un caso fue menor (paciente con talla baja constitucional) a lo esperado. Como es sabido en cualquier tipo de paciente que reciba hormona de crecimiento se acelera la velocidad de crecimiento inicial pero si no se administra por déficit de hormona de crecimiento se corre el riesgo de que los núcleos de osificación se cierren antes de tiempo y la talla final va a ser baja. El tiempo de tratamiento en éstos pacientes oscila de los 3 meses a los 7 años aproximadamente.

RELACION DE CRECIMIENTO PARA LA EDAD

DIAGNOSTICOS	CALCULO VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	VC NORMAL	VC MENOR A LA ESPERADA	VC MAYOR A LA ESPERADA	VC NO ESPECIFICADA	TOTAL
DEFICIT HG	0	5	0	4	1	10
TB + HIPOTIROIDISMO	0	0	0	1	0	1
TALLA BAJA CONSTITUCIONAL	0	0	1	1	0	2
TALLA BAJA FAMILIAR	0	0	0	1	0	1
TOTAL	0	5	1	7	1	14

HG: HORMONA DE CRECIMIENTO, VC: VELOCIDAD DE CRECIMIENTO, TB: TALLA BAJA

Cuadro 3

Con respecto al seguimiento de los pacientes podemos observar que de los 16 pacientes quienes reciben manejo con hormona de crecimiento, en ninguno se consigna en expediente electrónico la ganancia de talla/año, ni la velocidad de crecimiento en cm/año, ni se ha realizado niveles de IGF-1 ni IGFBP-3 de control, sólo se ha realizado en 1 paciente edad ósea posterior al inicio de tratamiento y perfil tiroideo de control en 9 pacientes de los cuales 2 no son valorables por tener menos de 6 meses de haber iniciado el manejo y a 7 pacientes no se les ha realizado. Ver Cuadro 4.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES QUIENES RECIBEN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

	TALLA/AÑO	VC CM/AÑO	EDAD OSEA	NIVELES IGF-1, IGFBP-3	PERFIL TIROIDEO
SI	0	0	1	0	7
NO	16	16	15	16	7
NO VALORABLE	0	0	0	0	2

SI: Se refiere al número de pacientes a quienes se consigna en expediente electrónico los datos mencionados en las columnas.

NO: Se refiere al número de pacientes a los cuales no se les consigna en expediente electrónico los datos mencionados en las columnas.

NO VALORABLE: Se refiere al número de pacientes a quienes se les consigna en expediente el dato solicitado o bien el estudio de laboratorio o gabinete solicitado sin embargo con un periodo menor o mayor al tiempo que debe de realizarse.

Cuadro 4

Asimismo el número de consultas anual para seguimiento por manejo con hormona de crecimiento varía de 1 hasta 6 veces por año, sólo en 1 de los 16 pacientes no se ha reportado aún ninguna revisión médica posterior debido a inicio reciente del tratamiento.

Además los pacientes quienes reciben tratamiento actual con hormona de crecimiento biosintética han recibido manejo con las diferentes marcas de dicha hormona (humatrope, saizen, genotropin y protophin) con las que se cuenta en nuestro ámbito hospitalario de manera indistinta variando los costos anuales dependiendo de la marca elegida y la dosis administrada, sin embargo se estima que el costo anual total promedio durante el último año de tratamiento de los 16 pacientes captados durante el estudio es de \$2,448,122.00. Todo lo anterior se resume en la siguiente tabla:

DIAGNOSTICOS	NO. FCOS HUMATROPE	NO. FCOS SAIZEN	NO. FCOS PROTOPHIN	NO. FCOS GENOTROPIN	COSTO ANUAL APROXIMADO
DEFICIT HG	-	805	3,741	638	\$1,701,883
TB + HIPOTIROIDISMO	-	60	365	91	\$119,260
TALLA BAJA CONSTITUCIONAL	-	121	730	-	\$209,802
TALLA BAJA FAMILIAR	-	60	-	91	\$140,566
IRC	-	91	547	-	\$157,351
SX TURNER	-	60	365	91	\$119,260
TOTAL	-	1,197	5,748	911	\$2,448,122

En cuanto a los 2 pacientes restantes: uno con Insuficiencia Renal Crónica y uno con Síndrome de Turner, encontramos que a sólo a un paciente se le realizó niveles basales de hormona de crecimiento y prueba de reserva hipofisiaria (fisiológica). Lo anterior se resume en el cuadro 5.

ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON TALLA BAJA POR SINDROME DE TURNER O INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

	TALLA EPIGENETICA	NIVELES BASALES HG	NIVELES IGF-1	NIVELES IGFBP-3	PRUEBAS FARMAC O FISIOLOG	EDAD OSEA	TAC	IRM
POSITIVO PARA TB	0	1	0	0	1	1	0	0
NEGATIVO PARA TB	0	0	0	0	0	0	0	0
NO ESPECIFICADO	2	1	2	2	1	1	2	2
TOTAL	2	2	2	2	2	2	2	2

TB: TALLA BAJA, FARMAC: FARMACOLOGICA, FISIOLOG: FISIOLOGICA, TAC: Tomografía Axial Computada, IRM: IMAGEN DE RESONANCIA MAGNETICA

Cuadro 5

Asimismo encontramos que el paciente con Síndrome de Turner la velocidad de crecimiento es menor a la esperada para su edad y en el segundo es normal a lo esperado.

En la siguiente tabla se muestra la fecha de inicio de tratamiento, fecha de última revisión, edad inicial y actual, así como talla inicial y actual de los 16 pacientes que reciben manejo con hormona de crecimiento biosintética.

PACIENTE	FECHA DE INICIO TX	EDAD INICIAL	TALLA INICIAL	FECHA DE ULTIMA REVISION	EDAD ACTUAL	TALLA ACTUAL
1. P.E.O.L.	31/08/2006	11 AÑOS	1.30 MTS	31/08/2006	15 AÑOS	1.56 MTS
2. E. C.D.L.	27/04/2010	8 AÑOS	1.15 MTS	27/04/2010	8 AÑOS	1.17 MTS
3. M.I.C.L.	25/05/2010	9 AÑOS	1.18 MTS	25/05/2010	9 AÑOS	1.20 MTS
4. A.G.R.G.	30/10/2009	12 AÑOS	1.26 MTS	30/10/2009	13 AÑOS	1.30 MTS
5. A.C.C.S.	15/12/2009	8 AÑOS	1.15 MTS	15/12/2009	8 AÑOS	1.18 MTS
6. M.A.N.R.	19/06/2008	10 AÑOS	1.21 MTS	19/06/2008	12 AÑOS	1.35 MTS
7. N.B.C.	12/08/2010	9 AÑOS	1.26 MTS	12/08/2010	9 AÑOS	NO
8. O.F.A.	09/11/2009	11 AÑOS	1.34 MTS	09/11/2009	12 AÑOS	1.39 MTS
9. M.I.C.R.	04/12/2009	11 AÑOS	1.40 MTS	04/12/2009	13 AÑOS	1.42 MTS
10. J.S.C.P.	22/04/2005	6 AÑOS	1.04 MTS	22/04/2005	11 AÑOS	1.48 MTS
11. C.L.J.C.	06/09/2007	11 AÑOS	1.27 MTS	06/09/2007	14 AÑOS	1.42 MTS
12. E.G.R.G.	28/05/2010	15 AÑOS	1.50 MTS	28/05/2010	15 AÑOS	1.51 MTS
13. M.A.H.M.	02/04/2004	9 AÑOS	1.18 MTS	02/04/2004	16 AÑOS	1.59 MTS
14. G.I.V.S.	01/08/2005	11 AÑOS	1.17 MTS	01/08/2005	16 AÑOS	1.44 MTS
15. M.G.M.	12/04/2010	9 AÑOS	1.23 MTS	12/04/2010	9 AÑOS	1.26 MTS
16. M.F.T.G.	08/04/2008	8 AÑOS	1.22 MTS	08/04/2008	10 AÑOS	1.35 MTS

De acuerdo a lo anterior, se grafica la curva de crecimiento de éstos pacientes dependiendo del sexo de la siguiente forma:

DISCUSION

Se encontró que de los 16 pacientes quienes reciben manejo con hormona de crecimiento, sólo 14 pacientes tenían tallas inferiores a 2 desviaciones estándar; 2 pacientes tenían tallas limítrofes inferiores, es decir dentro de la percentila 10-25 (1 paciente con talla por déficit de hormona de crecimiento diagnosticado de forma ExtraPEMEX y uno con talla baja constitucional) los cuales por definición no se consideran como talla baja, aún así se les inició tratamiento observándose que no han presentado cambios significativos en la curva de crecimiento manteniéndose en rangos normales para su edad. Además se observó que en la mayoría de los casos se toman niveles basales de hormona de crecimiento y en una sola muestra. De los 13 pacientes que cuentan con niveles basales de hormona de crecimiento (12 por talla baja y 1 por Insuficiencia Renal Crónica); 9 tuvieron déficit completo de dicha hormona, 2 pacientes tuvieron déficit parcial de hormona de crecimiento, en 1 paciente no se especifica el valor obtenido con dichas pruebas y 1 paciente tuvo una respuesta adecuada con la prueba farmacológica sin embargo aún así se inició manejo con hormona de crecimiento biosintética.

Como ya se ha mencionado previamente, para hacer el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento se requiere de 2 pruebas de estimulación de hormona de crecimiento con respuesta inferior a 10 mcg/L (10 ng/ml) junto a una curva de crecimiento que demuestre una talla baja o pérdida de velocidad de crecimiento sin otras causas que lo justifiquen, la cual se realizó sólo en 2 pacientes de los 16 pacientes que reciben actualmente manejo con dicha hormona.

Asimismo se encontró que 2 pacientes uno con Síndrome de Turner y uno con Insuficiencia Renal Crónica estaba totalmente justificado el inicio del tratamiento médico sin necesidad de haber realizado estudios complementarios y esto se menciona porque a uno de ellos (Insuficiencia Renal Crónica) se le realizó niveles basales de hormona de crecimiento y prueba fisiológica de estimulación de secreción de hormona de crecimiento. Además se encontró que sólo en 1 de los 16 pacientes no se consigna en expediente electrónico ningún estudio ya que aparentemente ya había sido estudiado por medio particular y sólo se continuó el manejo con hormona de crecimiento por lo que al no tener pruebas basales ni antecedentes mencionados en dicho expediente que justifiquen su uso, creemos que no debió de haberse iniciado manejo con el mismo.

También consideramos que es importante consignar la talla de ambos padres para realizar el cálculo de la talla epigenética y con ello saber en qué momento se alcanzaría la talla final en cada paciente y sólo se menciona en 4 de los 16 pacientes, en uno de ellos se muestran 2 diferentes tallas epigenéticas con amplios rangos entre cada uno de ellas lo que hace pensar que no se está calculando de manera adecuada, además el paciente con diagnóstico de Talla Baja Familiar no se incluye éste dato tan importante.

Además observamos que no existe una adecuada vigilancia periódica en los pacientes que incluya los exámenes de laboratorio (perfil tiroideo, IGF-1 e IGFBP-3) y gabinete (edad ósea), ni se consigna en expediente cálculo de velocidad de crecimiento ni ganancia de talla/año ya que cuando el seguimiento anual debe incluir 4 revisiones, en algunos pacientes sólo se llega a realizar sólo una vez al año, sólo en un paciente de los 16 pacientes de muestra recién inició tratamiento y aún no se ha podido consignar

datos actuales en expediente electrónico, aún así la dosis del medicamento es ajustada para el resto de los pacientes de acuerdo al peso, sin embargo en cuanto a la velocidad de crecimiento respecta, al no referirse en expediente electrónico, se tuvo que calcular durante el estudio por lo que consideramos que no se lleva un seguimiento adecuado de la misma y por tanto consideramos que no se realiza el ajuste del medicamento a dosis respuesta ya que se encontró que en 2 pacientes (un paciente con Síndrome de Turner y un paciente con Talla Baja Constitucional) la velocidad de crecimiento es menor a la esperada para su grupo de edad por lo que el tratamiento en estos 2 pacientes ha sido inútil.

Con base a lo observado durante el estudio, se emplean de modo indistinto los diferentes tipos de hormona de crecimiento biosintética como: humatrope, saizen, protophin y genotropin de acuerdo a la existencia de los mismos en farmacia, sin embargo los costos varían de acuerdo a las marcas elegidas y de acuerdo a la dosis recibida.

Consideramos que habrá que concluir el estudio en los próximos años en cuanto los pacientes que reciben manejo con hormona de crecimiento cumplan 18 años o bien en cuanto haya cierre de los núcleos de osificación para poder valorar si el manejo con hormona de crecimiento fue útil o no en cada uno de ellos.

CONCLUSION

Con el presente estudio se concluye que para el inicio de manejo con hormona de crecimiento en el Hospital Central Norte de PEMEX no se cumplen todos los criterios establecidos por la Asociación de Endocrinología Pediátrica.

Consideramos que es de vital importancia, debido a los costos-beneficios del tratamiento fundamentar de manera adecuada el uso de hormona de crecimiento biosintética ya que generalmente es un tratamiento a largo plazo que influye en la infraestructura hospitalaria y que se tiene que administrar hasta que se logra alcanzar la talla epigenética ó bien hasta que exista una osificación de los núcleos de crecimiento en el control radiológico para cálculo de edad ósea de lo que deriva la importancia de un buen seguimiento médico el cual tampoco es adecuado en nuestra población pediátrica por lo que desde nuestro punto de vista se está empleando de forma inadecuada los recursos con los cuales contamos en nuestro ámbito hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

1. Calzada-León R. Identificación y Manejo del niño con Talla Baja. Editores Inter Sistemas. México. 2007. P. 1-9, 29-60, 157-162, 201-228, 234-291, 1276-1284.
2. Castro-Feijóo L, Quintero C, Campbell J, Barreiro J, Pombo M. Tratamiento con análogos de GnRH Y GH en niños con talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 4): 106-112.
3. Castro-Feijóo L, Quintero C, Campbell J, Barreiro J, Pombo M Tratamiento combinado con análogos de GnRH Y GH. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 2): 15-23.
4. Sizoneno PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormona deficiency in childhood and adolescente. Part1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGD Res* 2001; 11:137-65.
5. Calzada-León R. Talla baja nutricional, en García VM yPurlido A (Editores): Humanismo y Medicina, Infancia y Sociedad. 1a Edición. México: Instituto nacional de Nutrición y Academia Mexicana de Pediatría. 1994. p. 293-297.
6. Aguirrezabalaga B, Pérez C. Talla Baja: Diagnóstico y seguimiento desde Atención Primaria. *Bol. Pediatr* 2006; 46:261-264.
7. García G. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones En AEPap Ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid:Exlibris. P.55-64.
8. Halperin I, Obiol G, Torres E, Webb S, Catalá M, et al. Guía Clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. *Endrocr Nutr* 2007; 54(1): 34:43.
9. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrinol Rev.* 2001;22:425-50.
10. Hochberg Z. Endocrine control of skeletal maturation. Annotation to bone age readings. Basel:Karger, 2002
11. Soto, B. Retraso de crecimiento: talla baja y falla para medrar. *Pediatr Integral* 2003;VII (6):399-411.
12. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: arandomized, multicenter trial. Genentech Inc; Cooperative Study Groups. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3653-3660.
13. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: crecimiento, clasificación y metodología diagnóstica. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2da edición. Editorial Doyma. Madrid. 2000; p.p.201-246.
14. González JP, Castro JR, López R. Talla baja: concepto, clasificación y enfoque diagnóstico. Manual de Endocrinología Pediátrica para Atención Primaria. Editorial Aula Médica. Madrid 2000; p.p. 8-16.
15. García H. Semiología del crecimiento y desarrollo. en: Beass FF (Editor). *Endocrinología del niño y el adolescente*. 2da edición. Mediterráneo: Santiago de Chile. 2002. p.88

16. Mayo KE, Miller T, DeAlmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Prog Horm Res.* 2000; 55:237-266.
17. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5592-5595
18. Iuliano-Burns S, Mirwald RL, Bailey DA. Timing and magnitude of peak velocity and peak tissue velocities for early, average, and late maturing boys and girls. *Am J Human Biol* 2001; 13:1-8.
19. Hochberg Z. Endocrine control of skeletal maturation. Annotation to bone age readings. Basel:Karger, 2002
20. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; 22: 425-250
21. Jorgensen JO. Human growth hormone replacement therapy: pharmacological and clinical aspects. *Endocr Rev* 1991; 12: 1289-207
22. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech Inc; Cooperative Study Groups. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3653-3660.
23. Silvers J, Marinova B, Mercer M, Connors A, Cuttler L. A National Study of physician Recommendations to Initiate and Discontinue Growth Hormone for Short Stature. *Pediatrics*. Vol 126. No. 3. September 2010.p.p. 268-476.
24. Benso L, Vannelli S, Pastorin L, Benso A, Milani S. Variation of bone age progression in healthy children. *Acta paediatr* 1997; 23 (Suppl): 109-112.
25. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4908-4911.
26. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: crecimiento, clasificación y metodología diagnóstica. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2da edición. Editorial Doyma. Madrid. 2000; p.p.201-246.
27. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescent: summary statement of the GH Research Society. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3.
28. Mauri M, Alfayate R. Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de hormona de crecimiento. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (4): 225-9.
29. Calzada-León R. El crecimiento, un signo de salud. *Acta Pediatrica Mex* 1994; 15 (4) 162-163.
30. Diago J, Carrascosa A, Del Valle CJ, Fernández A, Gracia R, Pombo M. Talla baja idiopática: definición y tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64 (4): 360-4.