



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON
SOMATROPINA EN PACIENTES CON TALLA BAJA
IDIOPÁTICA DE LA POBLACIÓN INFANTIL EN TODAS
LAS UNIDADES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
DE PETRÓLEOS MEXICANOS. REVISIÓN DE
RESPUESTA AL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO ,
CON DIFERENTES REGÍMENES TERAPÉUTICOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

DRA. FLLOR KARYNA MELO TEODORO

ASESORES:

**DR. ALDO FRAGOSO DIAZ
DRA. PATRICIA MEZA SANABRIA**



CIUDAD DE MEXICO , FEBRERO

2024



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.

**“EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA EN
PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA DE LA POBLACIÓN
INFANTIL EN TODAS LAS UNIDADES DEL SISTEMA NACIONAL DE
SALUD DE PETRÓLEOS MEXICANOS. REVISIÓN DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO A CORTO PLAZO, CON DIFERENTES REGÍMENES
TERAPÉUTICOS.”**



DRA. MARTHA LILIA MARTÍNEZ SERVIN

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. ALDO FRAGOSO DIAZ

TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA MEZA SANABRIA

ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mi madre Norma y a mi Padre Ricardo que toda la vida se han esforzado por buscar siempre lo mejor para mí, por convertirme en lo que el día de hoy soy, por su amor y dedicación. Por permitirme volar, pero siempre al pendiente de mi

A mis hermanos que me han acompañado en esta etapa de mi vida, por su amor y comprensión, porque sin ellos nada sería posible.

A mis sobrinos; Lía y Diego Emilio, porque ellos me inspiran a dar lo mejor de mí, para que siempre haya niños felices y sanos como ellos.

A mis niños; a los que están, a los que se fueron, por enseñarme algo todos los días.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mis maestros, que desde el primer día de residencia fomentaron nuestro aprendizaje y se esforzaron en convertirnos en Pediatras de calidad, pero también agradezco infinitamente por cuidarnos y hacernos sentir en familia.

A mis compañeras de viaje y amigas Teresita y Miri, porque la compañía siempre hace más fácil el camino, por aprender y crecer conmigo.

Al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos por ser mi casa durante estos 3 años y brindarme todas las herramientas para convertirme en Pediatra.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 3 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| OBJETIVOS | 12 |
| HIPÓTESIS | 14 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 14 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 17 |
| RECURSOS | 18 |
| RESULTADOS | 19 |
| DISCUSIÓN | 26 |
| CONCLUSIONES | 29 |
| BIBLIOGRAFIA | 29 |

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo | 21 |
| Tabla 2. Distribución de casos por Unidades pertenecientes al Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos | 21 |
| Tabla 3. Descripción de características previas y posterior a un año de tratamiento con Somatropina | 22 |
| Tabla 4. Comparación de respuesta al tratamiento de acuerdo distintos regímenes terapéuticos | 22 |
| Tabla 5. Edades Pediátricas al Diagnóstico vs Respuesta a tratamiento | 23 |
| Tabla 6. Sexo vs Respuesta a tratamiento | 23 |
| | |
| Gráfica 1. Respuesta a tratamiento vs dosis terapéutica de hormona de crecimiento | 24 |
| Gráfica 2. Edades Pediátrica al Diagnóstico vs Respuesta a Tratamiento | 24 |
| Gráfica 3. Sexo vs Respuesta a tratamiento | 25 |

RESUMEN

Introducción: El término “talla baja idiopática” hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos la causa de la misma, el diagnóstico se basa en exclusión de enfermedades. En la actualidad, se considera indicación absoluta para iniciar tratamiento con desde 2003. Para evaluar la respuesta al tratamiento a corto plazo (al año de tratamiento) la talla debe mostrar un cambio de 0.3 a 0.5 desviaciones estándar (DE) con respecto al inicio. **Objetivos:** Describir la respuesta del tratamiento de los pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil que recibieron Somatropina en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos en un año de seguimiento con diferentes regímenes terapéuticos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo en el que se incluyeron 37 Niños y niñas derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos con Diagnóstico de Talla Baja Idiopática de 4 a 16 años y tratamiento con Somatropina de un año, se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la dosis utilizada y se evaluó la respuesta de acuerdo al cambio de desviaciones estándar posterior a un año del inicio del tratamiento. Los datos se codificaron y analizaron en el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 29.0. **Resultados:** Se incluyeron 37 pacientes, siendo el paciente más joven de 7 años con 8 meses y el mayor de 18 años. La variable de Percentil de Inicio y al primer año de tratamiento tuvo un comportamiento parecido con relación a su aumento. Es decir, el promedio de Percentil aumentó de -2.38 a -2.15, mientras que el valor mínimo aumentó durante el primer año, siendo este de -3.51 a -3.41. Por último, el valor máximo de la muestra con relación a la Percentil fue de 0.74 al Inicio y de 0.55 a un año después del tratamiento. En la mediana se observa un incremento de 0.24 DE en un año posterior al tratamiento. En cuanto a la dosis de Hormona de Crecimiento, medido en Unidades Internacionales, se obtuvieron los siguientes resultados: el promedio de dosis fue de 0.04 UI, esto resulta en que el valor promedio de las Unidades se encuentra dentro del valor óptimo de Dosis Terapéuticas. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio nos dan un panorama general de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en niños con Diagnóstico de Talla Baja Idiopática en todas las Unidades de Pediatría del Sistema nacional de Petróleos Mexicanos, demuestran que la respuesta de los pacientes es mayor al 40%, sin embargo se describen pacientes sin respuesta al tratamiento incluso con dosis óptimas o superiores, por lo que la respuesta individual es muy variable, similar a lo descrito en la literatura, por lo que se destaca la importancia de estandarizar las dosis de tratamiento, de acuerdo a dosis descritas dentro del rango de seguridad. En este estudio se destaca la importancia de

estandarizar las dosis de tratamiento, de acuerdo a dosis descritas dentro del rango de seguridad y dados los riesgos a largo plazo del tratamiento, se deberá tener precaución al usar dosis más altas y considerar la suspensión en pacientes que no responden al tratamiento tras un año de seguimiento como lo marca la literatura.

Palabras clave: talla baja idiopática, Somatropina, respuesta al tratamiento

ANTECEDENTES

1. DEFINICIÓN

La definición de talla baja está formulada sobre bases epidemiológicas y estadísticas, así que cuando un individuo para una determinada edad y sexo se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) en relación a la media de su población de referencia hablamos de talla baja; lo que implica que en esta situación se encuentra alrededor del 2.3% de la población. La talla baja es “anormal” desde una perspectiva

Este punto de corte de -2 SDS es aceptado para propósitos clínicos de cara al estudio del paciente, aunque cabe señalar que en el contexto terapéutico están siendo utilizados puntos de corte inferiores.

2. TALLA BAJA IDIOPATICA

La terminología utilizada a lo largo de los últimos años para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada y está en constante revisión. En la mayoría de las clasificaciones diagnósticas de talla baja se distinguen tres grupos principales: trastornos primarios del crecimiento (condiciones intrínsecas a la placa de crecimiento), trastornos del crecimiento secundarios (condiciones que cambian la fisiología de la placa de crecimiento) y un grupo restante en el que no se puede reconocer la causa que provoca el problema de crecimiento.

Este último grupo es el que actualmente se conoce como talla baja idiopática (TBI) y al de “variantes normales” que incluye a la talla baja familiar y al retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).¹¹

La causa más frecuente de remisión a consultas de endocrinología pediátrica es la talla baja o la valoración del crecimiento en un niño.

La talla baja idiopática (TBI) engloba a todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipo crecimiento.¹⁴

2.1 DEFINICION

El término “talla baja idiopática” hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja (talla inferior a 2 DE de la media para edad, sexo y población determinada) en la que desconocemos la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios:

- Longitud y peso del recién nacido normal para la edad gestacional
- Proporciones corporales normales
- Ausencia de enfermedad endocrina
- Ausencia de cromosopatía
- Ausencia de trastornos psicoafectivos graves •
- Ausencia de enfermedad orgánica crónica
- Nutrición adecuada
- Tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento

Partiendo de su definición es evidente que el diagnóstico de la talla baja idiopática no está basado en el hallazgo de síntomas y signos, sino en la exclusión de enfermedades ya conocidas. Por tanto, la única forma de descartar una patología subyacente está fundamentada en una correcta recogida de datos en la historia clínica, con una exploración física exhaustiva apoyada en estudios complementarios bioquímicos y radiológicos que permitan descartar situaciones patológicas de talla baja, así como síndromes dismórficos.¹¹

Las pruebas de laboratorio deberían excluir también la deficiencia y la insensibilidad a la hormona del crecimiento. Además, en casos seleccionados, se debería completar el estudio con pruebas genéticas.¹¹

2.2 TRATAMIENTO

En los últimos años existe una gran controversia en relación al tratamiento de la talla baja idiopática, situación que se torna aún más compleja si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar. El hecho ineludible es que la talla baja idiopática condiciona una talla adulta baja.¹²

Mientras que los pacientes con déficit de GH han demostrado una capacidad reducida para la secreción de GH, los pacientes con talla baja idiopática exhiben un patrón de secreción más desordenado y menos funcional (se ha postulado una resistencia parcial a la GH), aunque cuantitativamente normal.¹⁴

En la talla baja idiopática la indicación en E.E.U.U por la F.D.A. (Food and Drug Administration) se basó en los resultados de alrededor de 40 diferentes estudios que fueron analizados en un interesante metaanálisis que concluyó que el tratamiento con GH podría incrementar la talla adulta entre 3 a 7 cm en este tipo de pacientes.¹¹

La FDA aprobó el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática con un SDS de talla inferior a -2.25 , con un crecimiento que no permita alcanzar una talla adulta normal y sin las epífisis cerradas y, por supuesto, que estén excluidas otras causas de talla baja. Existen pocos datos sobre los efectos del tratamiento con GH en la composición corporal y metabolismo en este tipo de pacientes por lo que se hace necesario durante el seguimiento terapéutico y al igual que en otras entidades, mantener los niveles de IGF-I e IGFBP-3 dentro de los límites de normalidad, así como monitorizar el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y la función tiroidea.¹¹

Por otro lado, el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society refiere que hay controversia para su tratamiento, y algunos autores han sugerido relajar los criterios de tratamiento de este grupo para aumentar la cohorte terapéutica. Por otro lado, el pronóstico de talla no se considera un criterio absoluto para la indicación del tratamiento.¹⁴

La seguridad del tratamiento está respaldada no sólo por los ensayos clínicos en la talla baja idiopática, sino por la larga experiencia en otras indicaciones. No obstante, desde la aprobación de esta indicación ha habido numerosos análisis a favor: la ganancia de talla que resulta es gratificante para la familia y el niño, el tratamiento es bien tolerado a pesar de las inyecciones, ausencia de significativos efectos colaterales.¹¹

2.2.1 TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

ANTECEDENTES

Aunque desde 1922 se había descrito que el crecimiento estaba regulado desde la hipófisis, la hormona de crecimiento (GH) no fue aislada hasta 1944 en hipófisis de animales y hasta 1956 en la hipófisis de humanos, hace 58 años el Dr. Raben describió por primera vez el uso de GH obtenida de hipófisis de cadáveres en individuos con deficiencia de GH, y en 1979 se pudo producir la GH humana recombinante (rhGH).¹²

Si bien la GH producida por la hipófisis se considera un producto natural y fisiológico del organismo, la rhGH obtenida por técnicas de DNA recombinante (disponible en forma comercial desde 1985), se conceptualiza desde el punto de vista legal como un medicamento y, por lo tanto, debe estar sujeta a las mismas regulaciones que otros tipos de agentes terapéuticos. Lo anterior se basa en que no sólo existen indicaciones formales para su uso en niños y adultos con deficiencia de GH (genética, congénita o adquirida), sino también en una serie de condiciones que no cursan con deficiencia de GH, como insuficiencia renal crónica, síndromes genéticos, talla baja idiopática y otras.

¹²

TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN TALLA BAJA IDIOPATICA

En el año 2007 la Growth Hormone Research Society, la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la European Society for Paediatric Endocrinology formulan un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la talla baja idiopática con interesantes consideraciones sobre la utilización de la hormona de crecimiento.¹¹

El criterio de la talla varía en función de parámetros clínicos y geográficos. En E.E.U.U. y otros siete países las autoridades reguladoras han aprobado el tratamiento con GH para los niños con una talla inferior a -2.25 SDS para su edad y sexo, asociado a una pobre velocidad de crecimiento y en quienes no se ha documentado una causa específica para su talla baja y en quienes no se hayan cerrado los cartílagos de crecimiento.¹¹

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE TRATAMIENTO

La dosis de tratamiento se ajusta al peso y si la respuesta de crecimiento es inadecuada, se podría incrementar. Actualmente no existen datos relativos a la seguridad a largo plazo de dosis superiores a $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en niños con talla baja idiopática. El límite superior utilizado en otras indicaciones en Pediatría es de $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aunque la posibilidad de utilizar estas dosis también depende de las políticas económicas de salud de los diferentes países.¹¹

Se sugiere iniciar tratamiento con Somatropina a una dosis de $0,24 \text{ mg}/\text{kg}/\text{semana}$, con dosis máxima de hasta $0,47 \text{ mg}/\text{kg}/\text{semana}$.¹⁵

Desde el punto de vista de Grimberg no existen datos que respalden las ventajas de una dosificación basada en el peso $>0,47 \text{ mg}/\text{kg}/\text{semana}$ en niños con Talla Baja Idiopática.¹⁷

CRITERIOS DE INICIO

Idealmente a partir de los 4 años, y como en todas las indicaciones de uso de rhGH, a menor edad es mejor la respuesta y a mayor tiempo de tratamiento es mejor la estatura final alcanzada. Algunos estudios han demostrado ganancias medias de 10 cm, con máximas de 18 cm, con mejor respuesta en varones que en mujeres.¹²

CRITERIOS DE SUSPENSIÓN

El alta del tratamiento se establece en todo paciente que presente, al final del brote de crecimiento de la pubertad una velocidad de crecimiento inferior a 2 a 2.5 cm/año durante un período de 6 meses, con edad ósea igual o mayor a 14 años en las mujeres y a 15 años en los varones.¹²

DEFINICIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Criterios auxológicos: A corto plazo (al año de tratamiento) la talla debe mostrar un cambio de 0.3 a 0.5 SDS con respecto al inicio. La velocidad de crecimiento debería incrementarse en más de 3 cm/año o mostrar un cambio de +1 SDS.¹¹

Características bioquímicas: mediciones seriadas de IGF-I durante la terapia son útiles para evaluar la eficacia, seguridad y el cumplimiento y se ha propuesto como una herramienta para ajustar la dosis de GH.¹¹

Aunque no recomiendan ninguna otra prueba bioquímica para valorar la eficacia del tratamiento, en los seguimientos podría ser útil vigilar los niveles de hormonas tiroideas, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico al igual que en otras indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento.¹¹

Para evaluar el éxito del tratamiento con hormona de crecimiento a corto plazo (< de 2 años) debe tomarse en consideración la evolución de la talla, la edad y el desarrollo puberal. En la talla baja idiopática los mejores indicadores de respuesta terapéutica son el cambio en el SDS de la talla y la velocidad de crecimiento.¹¹

A largo plazo, sin embargo, los parámetros que definen el éxito terapéutico son el SDS de talla adulta alcanzado, la variación del SDS de talla adulta con respecto al SDS de talla al inicio del tratamiento y la relación de la talla adulta respecto a la talla diana. A largo plazo también es necesario contar con registros de seguimiento de aspectos psicosociales y metabólicos.¹¹

MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Los niños en tratamiento con hormona de crecimiento deben seguir un control rutinario con un intervalo entre las visitas de 3-6 meses en los que se debe controlar la evolución de la talla, peso, desarrollo puberal y efectos adversos.¹¹

La exploración debe evaluar la aparición o evolución de posibles efectos adversos: escoliosis, hipertrofia amigdalara, edema de papila y epifisiolisis femoral, entre otros.¹¹

Como prueba de eficacia debe evaluarse el cambio en el SDS tanto en la talla como en la velocidad de crecimiento. Asimismo, se debe valorar la evolución de la maduración ósea y del desarrollo puberal.

Se deben medir los niveles de IGF-I ya que pueden ayudar a ajustar la dosis de GH. Asimismo, hay publicaciones que señalan que estos pacientes bajo tratamiento con GH podrían presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa.¹¹

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

La rhGH se ha utilizado desde 1985. Se ha considerado segura cuando se utiliza para indicaciones aprobadas. Son escasos los efectos secundarios que se han relacionado con su uso, y la mayoría de ellos están vinculados con la condición o patología inicial que motivó el tratamiento.¹²

La GH modula la sensibilidad a la insulina, pero el tratamiento con rhGH no aumenta la incidencia de intolerancia a la glucosa ni de diabetes tipo 2.

Otros efectos secundarios raros incluyen hipertensión intracraneal con dolor de cabeza intenso y papiledema, progresión de la escoliosis, especialmente en niños con síndrome de Turner o síndrome de Prader Willi y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral.¹²

Un efecto secundario extremadamente raro informado es la pancreatitis y su relación causal con el tratamiento con rhGH sigue sin estar clara. En los supervivientes de cáncer infantil, los datos disponibles no indican un mayor riesgo de un nuevo cáncer primario o una recurrencia del cáncer primario.¹²

En 2001, tras 16 años de vigilancia en estudios clínicos experimentales y en estudios clínicos observacionales, la Sociedad de Estudio sobre Hormona de Crecimiento (GRS) afirmó que la rhGH era un medicamento seguro para las indicaciones que estaban aprobadas, pero estableció la necesidad de mantener una vigilancia durante más tiempo, en particular sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares y alteraciones del metabolismo de carbohidratos, así como sobre el hecho de que no se tenían estudios suficientes.¹²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La causa más frecuente de remisión a consultas de endocrinología pediátrica es la talla baja o la valoración del crecimiento en un niño.

El término “talla baja idiopática” hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos la causa de la misma, considerada la causa más frecuente de talla baja en población pediátrica.

El tratamiento aprobado desde 2003 en Estados Unidos de Norteamérica es la Somatropina, los mejores indicadores de respuesta terapéutica son el cambio de las desviaciones estándar de la talla y la velocidad de crecimiento.

Por lo tanto, es importante definir ¿Existe una respuesta adecuada al tratamiento con Somatropina en diferentes regímenes en los pacientes con Talla Baja Idiopática en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos?

El estudio tiene la finalidad de describir, mejorar y estandarizar el tratamiento.

Además de que la Somatropina es un medicamento de costo elevado y de uso prolongado y muchas veces debe administrarse durante toda la vida, por lo que debe ser bien establecido y estudiado los resultados en cuanto al tratamiento.

OBJETIVOS

1.OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta del tratamiento de los pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil que recibieron Somatropina en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos en un año de seguimiento con diferentes regímenes terapéuticos.

2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Describir la respuesta al tratamiento con Somatropina en pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos bajo tratamiento con Somatropina y dosis subóptima (Por debajo de 0.03-mg/kg/día) durante un año de seguimiento.

-Describir la respuesta al tratamiento con Somatropina en pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos bajo tratamiento con Somatropina y dosis óptima (0.03-0.047 mg/kg/día) durante un año de seguimiento.

-Determinar la respuesta al tratamiento con Somatropina en pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos bajo tratamiento con Somatropina y dosis elevada (por arriba de 0.047 mg/kg/día) durante un año de seguimiento.

-Identificar puntos de mejora del tratamiento con Somatropina en pacientes con Talla Baja Idiopática de la población infantil en el Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: Si hay tratamiento adecuado con Somatropina en pacientes con Talla Baja idiopática en el Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos, hay un 60% de respuesta adecuada al tratamiento.

Hipótesis nula: Si no hay tratamiento adecuado con Somatropina en pacientes con Talla Baja idiopática en el Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos, no hay respuesta al tratamiento .

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y longitudinal, descriptivo.

2. UNIVERSO DE ESTUDIO

Niños y niñas derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos en el Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos a nivel Nacional con diagnóstico de talla baja idiopática , que cuenten con expediente clínico completo, que cumplieron con criterios para talla baja idiopática de 4 a 16 años de edad y que se encuentren en tratamiento con Somatropina por mínimo un año de tratamiento .

3. PERIODO DE ESTUDIO

Enero a Noviembre 2023

4. UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Pacientes

5. TAMAÑO DE MUESTRA

78 pacientes

6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Niños y niñas derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos con:

-Diagnóstico de Talla Baja Idiopática de 4 a 16 años y tratamiento con Somatropina de un año

-Que en su expediente clínico electrónico cuenten con los siguientes estudios de laboratorio: hemograma completo, estado ácido base, evaluación de la función renal, función hepática, metabolismo fosfocálcico niveles basales de TSH, T4 libre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Niños y niñas derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos con Diagnóstico de Talla Baja Idiopática , que no cumplan un año de tratamiento con Somatotropina y que no cuenten con estudios de laboratorio completos .

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Niños y niñas derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos con Diagnóstico de Talla Baja Idiopática, que no hayan recibido tratamiento constante con Somatotropina.

-Que el paciente haya abandonado el tratamiento con Somatotropina.

TIPO DE MUESTREO Probabilístico

7. VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S)

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | CLASIFICACION DE LA VARIABLE |
|----------|---|--|------------------------|------------------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona | Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia | Cuantitativa ordinal | 4-16 años |
| Sexo | Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres | Características biológicas que diferencian a los humanos como hombres o mujeres. | Cualitativa dicotómica | 1.Hombre 2.Mujer |

VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE |
|----------|------------------------------------|--|-----------------------|--|
| Talla | Estatura o altura de las personas. | Talla de pie a partir de los 2 años, midiendo la distancia entre el vértex y el suelo con el paciente de pie | Cuantitativa continua | menor a 0.3 DS 0.3 DS 0.4 DS 0.5 DS Mayor a 0.5 DS grupos |
| Dosis | | | | Dosis optima (0.03-0.047 mg/kg/día) Dosis suboptima (Por debajo de 0.03-mg/kg/día) Dosis elevada (por arriba de 0.047 mg/kg/día) |

8. RECOLECCIÓN DE DATOS.

PROCEDIMIENTO:

Se realizó una revisión de pacientes con Diagnóstico de Talla baja en todas las unidades del Sistema Nacional de Salud de Petróleos Mexicanos, en un rango de edad de 4 a 16 años en el periodo de Mayo a Noviembre 2023

1. Se revisaron 165 expedientes electrónicos, de pacientes con diagnóstico de talla baja.
2. Se identificaron pacientes con diagnóstico de Talla Baja Idiopática en los que se habían excluido otros diagnósticos y se abordaron de manera adecuada, que se encuentren en tratamiento con Somatropina en los Servicios de Pediatría en las Unidades de Salud de Petróleos Mexicanos.
3. Se identificó la talla con sus desviaciones estándar (en base a las gráficas de la CDC), dosis establecida de tratamiento, al inicio de tratamiento con Somatotropina.
4. Se identificó la talla con sus desviaciones estándar (en base a las gráficas de la CDC) un año después del inicio de tratamiento con Somatotropina

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la revisión de cada uno de los expedientes de los pacientes seleccionados en el estudio. Se realizó una base de datos en Excel que incluía nombre, sexo, ficha, edad, edad de diagnóstico, talla al inicio de tratamiento, percentil de talla al inicio y posterior a un año de tratamiento (expresadas en desviaciones estándar según la CDC), dosis de tratamiento. Posteriormente la base de datos se exportó al programa IBM SPSS Statistics 29.0.2.0. Las variables independientes y dependientes fueron descritas mediante medidas de tendencia central, las variables cualitativas de frecuencia se expresaron como porcentajes y las cuantitativas como media \pm DE. Los datos se resumieron en tablas y gráficas.

10. PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos se procesaron en el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 29.0.

ASPECTOS ÉTICOS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: MINIMO.

RECURSOS

Recursos Humanos: Médico residente de Pediatría

Recursos Materiales: Una computadora con conexión a internet y acceso al SIAH

Recursos financieros: No se requirió de la inversión de recursos financieros específicos al tratarse de tratamientos que se administran de manera rutinaria en las unidades de Salud de Petróleos Mexicanos

RESULTADOS

Se revisaron 75 expedientes electrónicos de niños con diagnóstico de talla baja idiopática , se eliminaron a 38 pacientes ; 30 por no cumplir tratamiento de forma adecuada por un año, 3 pacientes por abandonar tratamiento, 5 por no cumplir protocolo de estudio completo.

Se reclutaron 37 sujetos durante la investigación.

La mayoría de los pacientes fueron hombres con un poco más de la mitad de los casos, es decir 56.8%, mientras que las mujeres ocuparon el 43.2% de los pacientes. (Ver Tabla 1)

En relación con las unidades, la unidad con mayor número de casos fue el Hospital Central Norte con 8 sujetos, esto representa el 21.6% de los pacientes que recibieron tratamiento de hormona de crecimiento. Mientras tanto, Aguadulce Cuichapa y el Hospital Central Sur, fueron los menos con sólo un caso cada uno. (Ver Tabla 2)

La edad promedio al momento del estudio fue de 12 años, 9 meses, siendo el paciente más joven de 7 años con 8 meses y el mayor de 18 años. Respecto a la edad promedio de diagnóstico fue por debajo de los 10 años, la edad más frecuente de diagnóstico fue de 5 años y 10 meses en los sujetos estudiados. Por otro lado, el paciente más joven con diagnóstico fue de 3 años y el mayor fue de 14 años y 9 meses. (Ver Tabla 3)

En lo relacionado a la talla inicial, el promedio fue de 123 centímetros, mientras que el promedio final fue de 130 centímetros. Los valores de talla mínima y máxima difirieron entre la inicial y la final de un año de tratamiento. En cuestión descriptiva se observa que la talla mínima pretratamiento fue de 82 centímetros, mientras que el post tratamiento fue de 89 centímetros. Por otro lado, la talla máxima pretratamiento de los sujetos fue de 155 centímetros y a un año del tratamiento la máxima de la muestra fue de 161 centímetros. (Ver Tabla 3)

La variable de Percentil de Inicio y al primer año de tratamiento tuvo un comportamiento parecido en relación con su aumento. Es decir, el promedio de percentil aumentó de -2.38 a -2.15, mientras que el valor mínimo aumentó durante el

primer año, siendo este de -3.51 a -3.41; por último, el valor máximo de la muestra en relación al percentil, fue de 0.74 al Inicio y de 0.55 a un año después de iniciado el tratamiento. Estos datos se complementan con la Mediana en el cual se observa un incremento de 0.24 DE en un año de iniciado el tratamiento. (Ver Tabla 3)

En cuestión de la dosis de Hormona de Crecimiento, medido en Unidades Internacionales, se obtuvieron los siguientes resultados: el promedio de dosis fue de 0.04 UI, esto resulta en que el valor promedio de las Unidades se encuentra dentro del valor óptico de Dosis Terapéutica, así como la dosis utilizada con más frecuencia que fue de 0.03 UI, lo que sigue estando en el rango de Dosis Terapéutica.; por último, la cantidad mínima de hormona utilizada en alguno de los pacientes fue de 0.02 UI, mientras que la dosis máxima que se documentó fue de 0.11 UI. (Ver Tabla 3)

En lo encontrado durante la investigación se describe que a 3 sujetos se les aplicó la hormona de crecimiento en dosis Infra Terapéutica, de ellos, un poco más del 60% presentaron respuesta a tratamiento. Mientras que 31 pacientes recibieron dosis terapéutica y sólo el 45% logró la respuesta buscada. Por último, sólo 3 pacientes recibieron la hormona a mayor dosis, siendo que un poco más de la cuarta parte de los pacientes presentó respuesta. (Ver Tabla 4 y Grafica 1)

Para análisis de resultados se clasificaron las edades de los sujetos en Edades Pediátricas al Diagnóstico, por tanto se compararon con Respuesta a tratamiento y se obtuvo que de los pacientes Preescolares, el 100% no tuvo respuesta a tratamiento. Los Escolares mitad de ellos tuvo respuesta y mitad no. Por último, los adolescentes tuvieron el mismo comportamiento que los Escolares, es decir, el 50% de los Adolescentes que tuvieron tratamiento con Hormona de Crecimiento tuvieron respuesta. (Ver Tabla 5 y Grafica 2).

Es importante la comparación de sexo vs respuesta a tratamiento, obteniéndose lo siguiente: El sexo femenino tuvo casi una tercera parte con respuesta al tratamiento, mientras que en el sexo masculino, el mayor porcentaje se encuentra en el grupo de respuesta positiva a la hormona de crecimiento con 57.1% de los sujetos (Ver Tabla)

Cuando se grafican los resultados de esta comparación, se ve la importante diferencia entre uno y otro (Ver Grafica 3)

TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo

| Sexo | | |
|-----------|------------|-------|
| | Frecuencia | % |
| Femenino | 16 | 43.2 |
| Masculino | 21 | 56.8 |
| Total | 37 | 100.0 |

Tabla 2. Distribución de casos por Unidades pertenecientes al Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos

| Unidades de PEMEX | | |
|-------------------|------------|-------|
| | Frecuencia | % |
| HCN | 8 | 21.6 |
| Reynosa | 7 | 18.9 |
| Coatzacoalcos | 2 | 5.4 |
| Aguadulce | 1 | 2.7 |
| Cuichapa | 1 | 2.7 |
| Salina Cruz | 2 | 5.4 |
| Salamanca | 6 | 16.2 |
| Villahermosa | 2 | 5.4 |
| HCSAE | 1 | 2.7 |
| Madero | 7 | 18.9 |
| Total | 37 | 100.0 |

Tabla 3. Descripción de características previas y posterior a un año de tratamiento con Somatropina

| No. Sujetos: 37 | Edad | Edad de diagnóstico | Peso (kg) | Talla Inicio (cm) | Talla 1 año (cm) | Δ Talla (cm) | Percentila al Inicio (DE) | Percentila a 1 año (DE) | Δ DE | Dosis (UI) |
|--------------------|-----------------|---------------------|-----------|-------------------|------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|------------|
| Promedio | 12 años 9 meses | 9 años 5 meses | 25.5 | 123.4 | 130.2 | +6.8 | - 2.38 | -2.15 | +0.23 | 0.04 |
| Moda | 11 años 3 meses | 5 años 10 meses | 16 | 118 | 124 | +6 | - 3.02 | -1.86 | +1.16 | 0.03 |
| Mediana | 12 años 3 meses | 9 años 10 meses | 23.5 | 123 | 131 | +8 | -2.56 | -2.32 | +0.24 | 0.03 |
| Desv. estándar | +/- 28 meses | 2 años 6 meses | 9.1 | 15.9 | 15.7 | -0.2 | 0.83 | 0.88 | -0.05 | 0.02 |
| Mínimo | 7 años 8 meses | 3 años | 10.0 | 82 | 89 | +7 | - 3.51 | -3.41 | +0.10 | 0.02 |
| Máximo | 18 años | 14 años 9 meses | 46.8 | 155 | 161 | +6 | 0.74 | 0.55 | -0.19 | 0.11 |

Tabla 4. Comparación de respuesta al tratamiento de acuerdo distintos regímenes terapéuticos

| | | Respuesta a tratamiento | | |
|-------------------|-------------------|-------------------------|---------------|--------|
| | | Sin respuesta | Con Respuesta | Total |
| Dosis Terapéutica | Infra terapéutica | 1 | 2 | 3 |
| | % | 33.3% | 66.7% | 100.0% |
| | Dosis Terapéutica | 17 | 14 | 31 |
| | % | 64.8% | 45.2% | 100.0% |
| | Sobre terapéutica | 2 | 1 | 3 |
| | % | 66.7% | 33.3% | 100.0% |
| Total | Total | 20 | 17 | 37 |
| | % | 54.1% | 45.9% | 100.0% |

Tabla 5. Edades Pediátricas al Diagnóstico vs Respuesta a tratamiento

Edades Pediátricas al Diagnóstico vs Respuesta a tratamiento

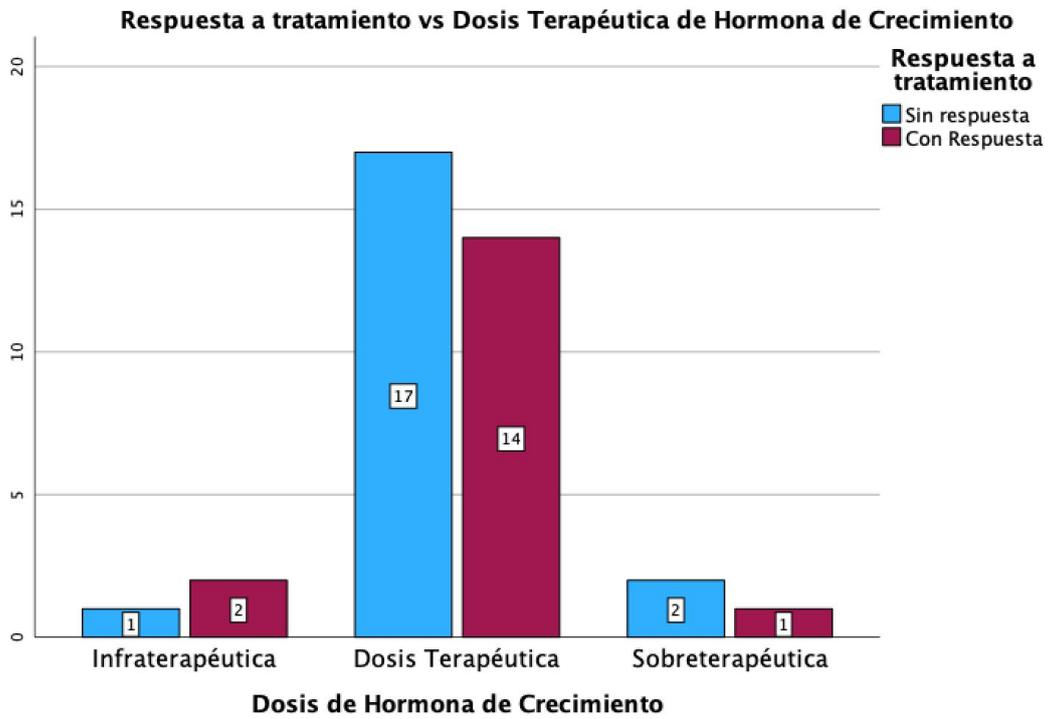
| Edades Pediátricas al Diagnóstico | | Respuesta a tratamiento | | Total |
|-----------------------------------|----------|-------------------------|---------------|--------|
| | | Sin respuesta | Con Respuesta | |
| Preescolar | Recuento | 3 | 0 | 3 |
| | % | 100.0% | 0.0% | 100.0% |
| Escolares | Recuento | 14 | 14 | 28 |
| | % | 50.0% | 50.0% | 100.0% |
| Adolescentes | Recuento | 3 | 3 | 6 |
| | % | 50.0% | 50.0% | 100.0% |
| Total | Recuento | 20 | 17 | 37 |
| | % | 54.1% | 45.9% | 100.0% |

Tabla 6. Sexo vs Respuesta a tratamiento

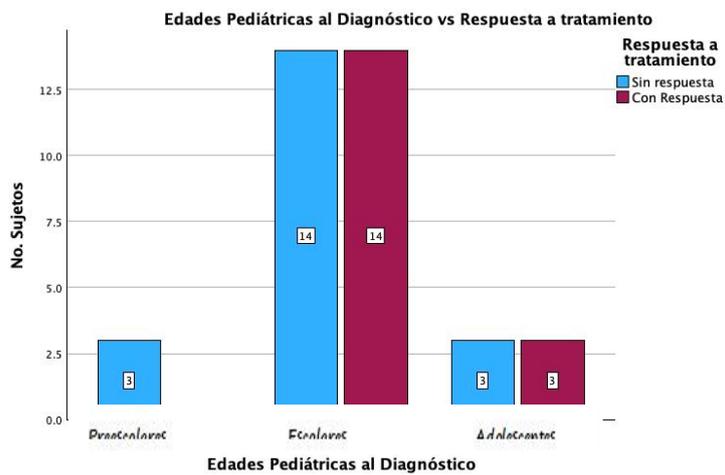
Sexo vs Respuesta a tratamiento

| Sexo | | Respuesta a tratamiento | | Total |
|-----------|----------|-------------------------|---------------|---------|
| | | Sin respuesta | Con Respuesta | |
| Femenino | Recuento | 11 | 5 | 16 |
| | % | 68.8 % | 31.3 % | 100.0 % |
| Masculino | Recuento | 9 | 12 | 21 |
| | % | 42.9 % | 57.1% | 100.0 % |
| Total | Recuento | 20 | 17 | 37 |
| | % | 54.1% | 45.9% | 100.0 % |

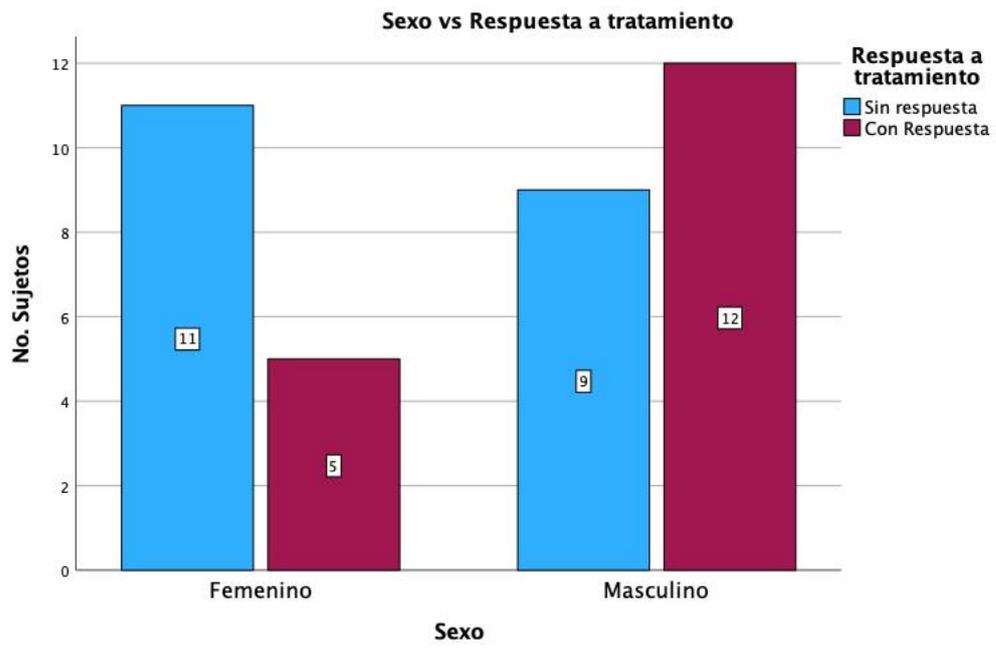
Gráfica 1. Respuesta a tratamiento vs dosis terapéutica de hormona de crecimiento



Gráfica 2. Edades Pediátrica al Diagnóstico vs Respuesta a Tratamiento



Gráfica 3. Sexo vs Respuesta a tratamiento



DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron a 37 pacientes con diagnóstico de talla baja idiopática, que tuvieron tratamiento con Somatropina y se evaluaron al año de inicio de tratamiento.

Desde el punto de vista de la Base de datos de crecimiento internacional de Kabi/Pfizer, la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante durante el primer año se considera un indicador importante de futuros aumentos de altura.¹⁶

La edad promedio al momento de nuestro estudio fue de 12 años, 9 meses, siendo el paciente más joven de 7 años con 8 meses y el mayor de 18 años.

Como sostienen Deodati y Cianfarani el aumento de altura promedio de los niños tratados con hormona de crecimiento humana recombinante, en el ensayo controlados aleatorio más grande, la media alcanzada para sujetos con Talla baja Idiopática tratados según su protocolo con Hormona de Crecimiento 0,47 mg/kg/semana o 0,23 mg/kg/semana fueron $-1,5$ y $-1,7$, respectivamente, frente a $-2,2$ para los controles, con una ganancia media en desviaciones estándar de 1,3 y 1,2, respectivamente, frente a 0,4. Sin embargo, hubo una variabilidad significativa en las respuestas entre los individuos.¹⁶

En nuestro estudio la variable de Percentil de Inicio y al primer año de tratamiento tuvo un comportamiento parecido en relación a su aumento. Es decir, el promedio de Percentila aumentó 0.23 desviaciones estándar. Estos datos se complementan con la Mediana en el cual se observa un incremento de 0.24 desviaciones estándar en un año de iniciado el tratamiento. Por lo que la respuesta que se obtuvo en los sujetos estudiados es menor en contraste con lo reportado en la literatura.

En cuanto a la dosis de Hormona de Crecimiento, se estudiaron a pacientes con diferentes esquemas de tratamiento, sin embargo se observa que hay una gran variabilidad en cuanto a la respuesta, puesto que hay pacientes que no tuvieron

respuesta al tratamiento incluso con dosis terapéutica o mayor a la descrita a la literatura .

En lo encontrado durante la investigación se describe que a 3 sujetos se les aplicó la hormona de crecimiento en dosis Infra Terapéutica, de ellos, un poco más del 60% presentaron respuesta a tratamiento. Mientras que 31 pacientes recibieron dosis terapéutica y sólo el 45% logró la respuesta buscada.

Albertsson Wikland et al. Afirman que, en los sujetos de estudio con Talla Baja Idiopática, la diferencia en la ganancia de talla en desviaciones estándar con tratamiento entre 0,23 y 0,47 mg/kg/semana (33 y 67 µg/kg/día) no fue significativa.¹⁵

Por último, en nuestro estudio, sólo 3 pacientes recibieron la hormona a mayor dosis, siendo que un poco más de la cuarta parte de los pacientes presentó respuesta.

Desde el punto de vista de Grimberg no existen datos que respalden las ventajas de una dosificación basada en el peso >0,47 mg/kg/semana en niños con Talla Baja Idiopática.¹⁵

En cuanto a las edades de los sujetos los pacientes Preescolares, el 100% no tuvo respuesta a tratamiento. De los escolares el 50% tuvo respuesta, similar a los Adolescentes que tuvieron tratamiento con Hormona de Crecimiento .

El sexo femenino tuvo casi una tercera parte con respuesta al tratamiento, mientras que, en el sexo masculino, el mayor porcentaje se encuentra en el grupo de respuesta positiva a la hormona de crecimiento con 57.1%

Sin embargo, como sostiene la Base de datos de crecimiento internacional de Kabi/Pfizer, se encontraron algunas diferencias en la respuesta de crecimiento según las características de los pacientes. En general, las niñas parecieron tener mayores ganancias prepuberales o totales en la SDS de altura que los niños, contrario a lo descrito en nuestro estudio.¹⁵

Una de las limitantes de nuestro estudio es que no existe estandarización en el seguimiento de los pacientes y que no se ha homogeneizado el protocolo de atención a niños con talla baja idiopática en todas la unidades participantes .

Por ultimo citando a Grimberg los estudios han demostrado que el tratamiento con Hormona de crecimiento aumenta la altura media de las cohortes tratadas, pero existe una marcada variabilidad interindividual en las respuestas, incluidos algunos individuos

que no responden al tratamiento , lo que es similar a nuestro estudio puesto que la respuesta es similar en cada grupo de acuerdo a la dosis y refuerza lo ya descrito en la bibliografía , ya que no hay evidencia científica suficiente de la eficiencia del tratamiento con Hormona de crecimiento en Talla Baja idiopática.¹⁵

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en niños con Diagnóstico de Talla Baja Idiopática en todas las Unidades de Pediatría del Sistema nacional de Petróleos Mexicanos los pacientes es mayor al 40%, sin embargo se describen pacientes sin respuesta al tratamiento incluso con dosis óptimas o superiores, lo que refuerza la evidencia científica de que la respuesta individual es muy variable .

No existe evidencia suficiente relacionada con la variable más adecuada para evaluar respuesta al tratamiento con Hormona de Crecimiento, para fortalecer la evidencia en futuras investigaciones se deberá considerar optar por una metodología más rigurosa en cuanto al seguimiento de los pacientes, incluyendo sus estudios de control y la antropometría.

Además, sería beneficioso en futuros estudios evaluar a largo plazo los efectos secundarios del tratamiento como: Diabetes mellitus, hipertensión intracraneal idiopática, escoliosis y aunque raramente reportados también se encuentra el riesgo de neoplasias, ausencia de datos a largo plazo, tras finalizar terapia.

En este estudio se destaca la importancia de estandarizar las dosis de tratamiento, de acuerdo a dosis descritas dentro del rango de seguridad y dados los riesgos a largo plazo del tratamiento, se deberá tener precaución al usar dosis más altas y considerar la suspensión en pacientes que no responden al tratamiento en un año, además de continuar estudiando el costo beneficio del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez-Pérez A, Alonso Alonso A, González García A, Riaño Galán I. Tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría, ¿qué podemos mejorar? *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2023;70(5):313–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.012>
2. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed* [Internet]. 2020;91(1):29–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9182>
3. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(5):285–300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.22>
4. Hage C, Gan H-W, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(10):608–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00539-5>
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(7):1911–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
6. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;30(6):749–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.005>
7. Ranke MB. Short and long-term effects of growth hormone in children and adolescents with GH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:720419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>
8. Pf C-S, Ambler, Pf B, Bidlingmaier, Bmk B, Mcs B, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A growth hormone research society international perspective. *Yearb Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/ey.17.4.1>
9. Chen SC, Bryce J, Chen M, Charmandari E, Choi J-H, Dou X, et al. Development of A minimum dataset for the monitoring of recombinant human growth hormone (rhGH) therapy use in children with growth hormone deficiency (GHD) - A GloBE-Reg initiative. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000533763>
10. Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un

- diagnóstico arbitrario. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2012;76(2):53–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.10.009>
11. Lee B, Kwon C-Y, Jang S. Comparative effectiveness of East Asian traditional medicine for treatment of idiopathic short stature in children: Systematic review and network meta-analysis. *Integr Med Res* [Internet]. 2022;11(2):100832. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imr.2022.100832>
 12. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA. (2022). Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica.
 13. Arias, M. P. (2009c). Tratado de endocrinología pediátrica. POMBO 4ED.
 14. Juan Pedro, & Ana Belem. (2021). Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática. *Esp Endocrinol Pediatr*, 12(1).
 15. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2016;86(6):361–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000452150>
 16. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;107(12):3287–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac517>
 17. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2017;29(4):466–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000505>
 18. Lee B, Kwon C-Y, Jang S. Comparative effectiveness of East Asian traditional medicine for treatment of idiopathic short stature in children: Systematic review and network meta-analysis. *Integr Med Res* [Internet]. 2022;11(2):100832. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imr.2022.100832>