

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO
CON HORMONA DE CRECIMIENTO DE 2004 A 2016**

Autor:

Diana Carolina González Salcedo
Maria Vargas Umaña
Posgrado de Pediatría

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN PEDIATRIA
JULIO DE 2016

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO
CON HORMONA DE CRECIMIENTO DE 2004 A 2016**

Autor:

Diana Carolina Gonzalez Salcedo
Maria Vargas Umaña
Posgrado de Pediatría

Asesor:

Dr. Mauricio Llano
Endocrinologo Pediatra

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN PEDIATRIA
JULIO DE 2016

PAGINA DE APROBACIÓN

Firma de Director de Post Grados

Firma de Director del Programa

Firma de la Directora de Investigaciones

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD

“La universidad el Bosque no se hace Responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en el Trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y de la justicia”.

“Los autores se reservan el derecho intelectual de la presente investigación, para determinar su publicación y difusión. La institución educativa será mencionada en las afiliaciones del autor principal”.

Agradecimientos

A Dios, permitirnos servirle desde nuestro quehacer diario y poner en nuestros corazones el deseo de mejorar cada día para servirle a los niños y sus familias.

Contenido

Resumen.....	8
Abstract	9
Introducción	10
Marco teórico	12
Planteamiento del problema.....	23
Justificación.....	24
Objetivos	26
<i>Objetivo general</i>	26
<i>Objetivos específicos</i>	26
Metodología	27
<i>Tipo de estudio</i>	27
<i>Población de estudio</i>	27
<i>Fases de desarrollo del protocolo de investigación</i>	28
Plan de análisis.....	29
<i>Técnica de análisis estadístico:</i>	29
Aspectos éticos.....	34
Presupuesto	35
Resultados	36
<i>Resultados descriptivos</i>	36
Discusión.....	45
Conclusiones	48
Bibliografía	49

Lista de tablas y graficas

Tabla 1. Matriz de variables.....	30
Tabla 2. Presupuesto	35
Tabla 3. Distribución por género	36
Tabla 4. Distribución por área de procedencia.....	37
Tabla 5. Distribución de la mejoría en talla entre primera y última consulta	37
Tabla 6. Distribución de las frecuencias de los diagnósticos clínicos	38
Tabla 7. Distribución del desarrollo puberal en cada consulta	38
Tabla 8. Distribución de las desviaciones estándar de talla	41
Tabla 9. Frecuencia de consultas por paciente.....	43
Tabla 10. Edad en la primera consulta	43
Tabla 11. Distribución del género según cambio en desviaciones estándar de talla, estadio puberal y diagnóstico.	44

Resumen

Introducción: La talla baja es una causa común de consulta a los servicios de endocrinología pediátrica, la causa más frecuente obedece a la talla baja idiopática, dentro del manejo médico la posibilidad de uso de hormona de crecimiento ha mostrado cambios en el pronóstico de la talla, su uso se ha incrementado en las últimas décadas, por lo que se necesitan estudios locales que muestren el comportamiento de esta medicación sobre la auxología de los pacientes.

Objetivo: Este estudio caracteriza la población en manejo con hormona de crecimiento, atendidos en un centro ambulatorio de referencia de endocrinología pediátrica, desde el punto de vista sociodemográfico y clínico.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica de un centro ambulatorio de referencia, durante el periodo 2004 a 2016, que se encontraran en manejo con hormona de crecimiento, se analizaron las variables cualitativas y cuantitativas a estudio en Excel, y SPSS.

Resultados: Del total de pacientes incluidos en el estudio la mayoría procedían de la ciudad de Bogotá, en coherencia que es el sitio donde se encuentra ubicado el centro de referencia. La mayoría de la población a estudio eran mujeres, correspondiendo a un 62,7% del total, dentro de las cuales 118 presentaron un cambio en la diferencia de las desviaciones estándar de su talla, entre la consulta inicial y la última consulta en mayor a cero, mientras 37,3% de la muestra correspondían al género masculino, de los cuales 31,1% presentaron cambios en las desviaciones estándar de su talla entre la consulta inicial y la última consulta. Respecto a los diagnósticos de la muestra en estudio, aproximadamente la mitad, correspondían con lo descrito en la literatura como etiología más frecuente de talla baja, la talla baja idiopática.

Conclusión: Talla baja idiopática es la causa más frecuente de talla baja no patológica en nuestra población, y es el principal diagnóstico por el cual los pacientes reciben hormona de crecimiento.

Palabras claves: Talla, talla baja, talla baja idiopática, talla baja familiar.

Abstract

Introduction: Short stature is a common cause of consultation to pediatric endocrinology service. The most common cause of it is due to idiopathic short stature. Nowadays the possibility of use of growth hormone has shown changes in the forecast size, its use has increased in recent decades, so local studies that show the behavior of this medication on the auxology of patients are needed.

Objective: This study characterizes the sociodemographic and clinical characteristics of a population treated with growth hormone at an outpatient referral center of pediatric endocrinology.

Materials and Methods: A review of medical records of patients seen in outpatient pediatric endocrinology outpatient referral center during the period 2004-2016, who were in management with growth hormone was performed. The variables were analyzed qualitative and quantitative study in Excel, and SPSS.

Results: Of all patients included in the study, the majority came from the city of Bogota, where is located the center of reference. Most of the study population were women, corresponding to 62.7% of the total, among which 118 showed a change in the difference in the standard deviations of their size, between the initial consultation and final consultation in more than zero, while 37.3% of the sample corresponded to male, of which 31.1% had changes in the standard deviations of its size being the initial consultation and final consultation. Regarding the diagnostic sample under study, about half corresponded to idiopathic short stature, as it is described in the literature as the most common cause of short stature.

Conclusion: Idiopathic short stature is the most common cause of non-pathological short stature in our population, and is the primary diagnosis for which patients receive growth hormone

Introducción

El tratamiento con hormona de crecimiento inicio hace aproximadamente 65 años. Inicialmente se utilizó hormona pituitaria de cadáveres, la cual se administraba intramuscular y en pacientes con déficit severo de la misma. Esta hormona era fuente de transmisión de priones responsables del desarrollo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por lo cual se retira su uso. En 1985 sale al mercado la hormona recombinante, hormona biosintética y purificada, cuyas indicaciones no solo incluían a los pacientes deficitarios de hormona de crecimiento sino a otras entidades clínicas que cursaban con desordenes en el crecimiento. (1)(2)

La respuesta al manejo con hormona de tratamiento se mide con la velocidad de crecimiento y la talla final. Evaluarlas es una actividad dinámica, dado que el crecimiento y desarrollo de un individuo hacen parte de un proceso continuo, variable en el tiempo que va desde la concepción y culmina al final de la pubertad. Este proceso está sujeto a diversos estímulos hormonales y aportes nutricionales. Es así que podemos decir que la hormona de crecimiento cumple un papel importante en la talla después de los 2 años de vida. (3)(4)(5)

En la literatura existen diferentes estudios que miden la respuesta al manejo de hormona de crecimiento teniendo en cuenta la patología de base del paciente, la edad de inicio y la dosis utilizada. La caracterización clínica, auxológica, paraclínica y sociodemográfica adquiere importancia para conocer el beneficio en el desenlace del tratamiento en una población específica. (6)(7). El propósito de la presente investigación es caracterizar los pacientes en tratamiento con hormona de

crecimiento, atendidos en un servicio de consulta externa de endocrinología pediátrica en la ciudad de Bogotá, en el periodo abril de 2004 a abril de 2016.

Marco teórico

Para comprender la importancia de las características clínicas, auxológicas, paraclínicas y demográficas de los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, es sustancial tener ejes conceptuales que apoyen en la interpretación de la lectura de este texto. A continuación se definirán conceptos utilizados a lo largo del estudio.

1. Hormona de crecimiento (HC): polipéptido de estructura cuaternaria, producido en la hipófisis anterior cuya función es estimular el crecimiento desde la infancia hasta la adolescencia. En la vida adulta modula el metabolismo y la composición corporal.(8)

2. Hormona de crecimiento recombinante: denominada genéricamente como somatropina, es obtenida a través de ingeniería genética, se inserta un plásmido recombinante a E.coli y esta bacteria produce la proteína. (1)

3. Talla baja: talla para la edad por debajo de -2 desviaciones estándar o más por debajo de la media de niños del mismo género y edad. (7)

4. Velocidad de crecimiento: centímetros ganados en un año. Es una herramienta clave para evaluar el crecimiento. Es normal por encima del percentil 25 para edad y sexo.

Epidemiología:

En Colombia, la prevalencia de talla baja para la edad hace 10 años era del 12%, registrada como una prevalencia menor en comparación a otros países de Latinoamérica en esa época, sin diferencias significativas entre géneros, pero con incremento durante los primeros 18 a 24 meses de edad, para posteriormente estabilizarse a lo largo de la edad

preescolar, infancia y adolescencia. Los registros antes al 2005, no mostraron disminución de la prevalencia de talla baja a lo largo de los últimos diez años previos a la recolección de los datos (9) (10). Sin embargo la siguiente encuesta nutricional en Colombia, en el año 2010, mostró una prevalencia del 10% de talla baja, un 7,9% del total de la población urbana tiene talla baja, en comparación a 15,2% de la población rural que tiene talla baja, y varia a lo largo de las diferentes regiones de Colombia, con mayor prevalencia registrada en la Región Amazonía y Orinoquía, 14,3%; En general, a nivel nacional, los autores del análisis de los resultados de la ENSIN 2010 consideran que la prevalencia de talla baja en los menores de cinco años se ha reducido a la mitad en 20 años, sin embargo si se mantiene la tendencia de los últimos quinquenios, se plantea que será poco probable alcanzar el 8% de prevalencia propuesto como meta para el 2015, cuyos resultados a la fecha aún no están publicados.(11)

Entre los niños con talla baja, la prevalencia de trastornos del crecimiento es obviamente mayor respecto al resto de la población infantil, sin embargo estos trastornos constituyen la minoría, alrededor del 5%, mientras la mayoría de las causas de talla baja son de etiología genética y retraso constitucional del crecimiento durante el primero y segundo año de vida; y a lo largo de los diferentes grupos etarios de la infancia no se logra identificar causa, por lo cual hasta en el 80% corresponde a talla baja idiopática.(12)

Las indicaciones del uso de la hormona de crecimiento son cada vez es más amplias, dentro de las indicaciones autorizadas para el uso de este tratamiento están:

- Deficiencia de hormona de crecimiento
- Falla renal crónica pre-trasplante
- Síndrome de Turner

- Adultos con deficiencia de hormona de crecimiento
- Paciente con síndrome de desgaste por SIDA.
- Baja talla por síndrome de Prader-Wili
- Retardo de crecimiento intrauterino que no ha alcanzado la talla normal después de los 2 años
- Talla baja idiopática con más de 2.25 desviaciones estándar por debajo de la media de talla y que es poco probable que hagan el reatrapaje en talla

Fisiología:

La hormona de crecimiento se produce en la hipófisis anterior en las células somatotróficas. La regulación de la secreción de esta hormona depende múltiples sustancias que actúan directamente o indirectamente a través de mecanismos de retroalimentación positiva o negativa sobre el eje hipotálamo - hipófisis. A nivel hipotalámico se produce la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) la cual estimula directamente la producción de HC. La somatostatina, también producida en hipotálamo, inhibe la producción de HC y se ha demostrado que sustancias como el GABA y la insulina inhiben su secreción. Por el contrario proteínas como la dopamina, interleucina 1 y norepinefrina estimulan su secreción, inhibiendo así la síntesis de HC. En cuanto a sustancias que actúan sobre la GHRH tienen un efecto positivo la insulina, la hipernutrición, los estrógenos y andrógenos (dependiendo de la cantidad), los opioides, la clonidina por su acción estimulante sobre el receptor alfa 2 y la grelina, hormona producida en las células del fondo gástrico. (3)(4,8)

El factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) es la hormona más importante en la regulación de la secreción de la hormona de crecimiento en la vida posnatal y es la

responsable en su mayor parte, del crecimiento lineal del ser humano. Se produce en el hígado así como la proteína transportadora de la IGF-1 (IGFBP-3 por sus siglas en inglés) y de la ALS (Subunidad ácido lábil) formando un compuesto ternario. La unión entre la IGF-1 y su transportador explican la vida media más larga a nivel periférico en comparación con la HC. A nivel periférico la IGF-1 se libera de su transportador por acción enzimática (proteasas periféricas) actuando sobre diferentes órganos. La IGF-1 es la principal hormona en regular el crecimiento esquelético, los niveles aumentan durante la vida escolar. Sus síntesis están sujetas a otras condiciones propias de cada individuo como el estado nutricional, niveles de estrógenos y T4. (8)(4).

La hormona de crecimiento tiene acción pleiotropa sobre diferentes tejidos. Actúa principalmente en el tejido óseo y conectivo, estimulando la actividad de los condrocitos, condroblastos y la proliferación de osteoblastos. La IGF1 aumenta la expansión clonal de células diferenciadas en la zona proliferativa. Por otro lado, la HC actúa sobre vías del metabolismo tal como la lipólisis, cetogénesis, gluconeogénesis, síntesis y recambio proteico. El receptor de la GH pertenece a la familia de las citoquinas. Este receptor tiene dos cadenas, alfa y beta. La cadena alfa es específica al ligando y la beta da estabilidad los complejos de unión entre ligando y receptor para la transmisión de señales. Este receptor utiliza proteínas citoplasmáticas, traductoras de señales y activadores de transcripción (STATs), y las proteínas JAK las cuales al ser fosforiladas por la unión hormona – receptor activan vías de señalización con actividad tirosina quinasa. (13)(8)(4)

Asimismo, el receptor del IGF-I es de la familia de tirosina quinasa, formado por dos subunidades alfa y dos subunidades p. La subunidades alfa son de dominio extracelular y cada una se une a una molécula del ligando. Las subunidades p son intracelulares y tiene el dominio tirosina quinasa. La unión ligando-receptor lleva a la modificación de las

subunidades beta y aumento de la actividad tirosina quinasa desencadenando señales citoplasmáticas. (13)(8)(4)

Teniendo en cuenta lo anterior se puede decir que los trastornos que comprometen la acción de la hormona de crecimiento pueden encontrarse en la síntesis, transporte, receptores o mediadores de la HC. Para enmarcar de manera global los trastornos que comprometen la acción de la hormona de crecimiento se eligió la siguiente clasificación (14):

1. Alteraciones genéticas y congénitas que impiden el desarrollo adecuado del somatotropo hipofisario.
2. Enfermedades de carácter genético o adquirido que condicionan una incapacidad para secretar adecuadas cantidades de hormona de crecimiento.
3. Condiciones congénitas o adquiridas que disminuyen la sensibilidad periférica a la hormona de crecimiento.
4. Enfermedades genéticas que limitan la síntesis de IGF y de sus proteínas transportadoras.
5. Condiciones en la que existe resistencia a la acción de los factores de crecimiento IGF1, genético o adquirido.

El estudio de talla baja tiene una amplia variedad de enfermedades que se deben estudiar y descartar. La historia clínica cobra gran importancia para realizar el enfoque diagnóstico de talla baja. Cuando nos enfrentamos a un paciente con un trastorno en el crecimiento, debemos observar las características fenotípicas y medir los segmentos corporales para determinar si estamos frente a una talla baja proporcionada o desproporcionada. Entre los diagnósticos diferenciales de la talla baja proporcionada están: talla baja familiar, retardo del crecimiento intrauterino, retardo constitucional del desarrollo, endocrinopatías y talla

baja idiopática. La talla baja desproporcionada está definida en aquella donde hay un crecimiento disarmonico, entre las cuales encontramos las displasias óseas. (15,16). En la siguiente tabla se resumen las diferentes causas de talla baja.

Causas de talla baja (5)

No patológicas	Retraso constitucional del desarrollo Talla baja familiar Nutricional
Restricción del crecimiento intrauterino	Sindromática y No sindromática
Desórdenes sistémicos	Enfermedad cardiovascular Enfermedad renal: e.g enfermedad renal crónica, acidosis tubular renal Respiratoria: e.g fibrosis quística, asma Gastrointestinal: e.g Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca. Neurológico: e.g: tumor cerebral Psicológico: e.g: anorexia nerviosa, abuso sexual.
Causas endocrinas	Deficiencia de hormona de crecimiento Resistencia de hormona de crecimiento. Hipotiroidismo Síndrome de Cushing Hiperplasia suprarrenal congénita Administración exógena de esteroides.
Causas genéticas:	Síndrome de Turner Síndrome de Noonan Síndrome Down Displasias esqueléticas: hipocondroplasia, acondroplasia, displasia espondilo epifisial. Síndrome de Seckel Síndrome de Prader Willi Otros síndromes: progeria, Síndrome Rothmund-Thompson entre otros.

La evaluación de un paciente con talla baja incluye una historia clínica completa, antecedentes familiares y personales. Entre los antecedentes preguntar por enfermedades crónicas (por ejemplo cardiopatía, enfermedades del tracto gastrointestinal, cáncer, entre otros) antecedentes perinatales anormalidades del crecimiento fetal y complicaciones perinatales, uso de medicamentos y neurodesarrollo. Se debe hacer un examen físico

detallado, describiendo hallazgos fenotípicos segmentos corporales y estadio puberal. La talla se debe graficar y observar la tendencia y velocidad de crecimiento. (5,17)

El estudio paraclínico de talla baja, se debe ampliar de acuerdo a los hallazgos del examen físico y en aquellos que no haya una diagnóstico en particular está indicado solicitar laboratorios. En mujeres con talla baja solicite un cariotipo (estudio de Síndrome Turner) y en hombres con anomalías en genitales. Este incluye: cuadro hemático, velocidad de sedimentación, función renal, electrolitos, fosfatasa alcalina, albumina, TSH y T4, tamizaje para enfermedad celiaca y niveles de IGF-I. La edad ósea debe ser evaluada por un profesional experto, esta indica el potencial de crecimiento.(17) (15)

Dentro del estudio de talla baja se debe excluir el déficit de hormona de crecimiento. Los pacientes con deficiencia moderada a severa cumplen con por lo menos tres de las siguientes características clínicas:

- Talla baja inferior a más de -2,0 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional.
- Estatura por debajo de 2 desviaciones estándar a la talla medio parental.
- Proporciones corporales armónicas
- Velocidad de crecimiento menor a la centilada con respecto al estándar poblacional.
- Pérdida corroborada de más de una desviación estándar en talla acumulada en el término de un año de observación.
- Pérdida corroborada de más de 0.5 desviaciones estándar de velocidad de crecimiento en un año de observación dadas por una insuficiencia de la hormona.

Los paraclínicos para hacer el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento son: resonancia nuclear magnética o tomografía axilar computarizada de silla turca buscando agenesia de la glándula pituitaria, silla turca vacía o masa supra celar. Los test de estimulación de hormona de crecimiento no son obligatorios en la edad pediátrica, son opcionales en pacientes con evidencia de déficit de otras hormonas hipofisarias, historia de cirugía o radiación del hipotálamo o la hipófisis o en pacientes bien nutridos con hipoglicemia, niveles bajos de IGF-I y hallazgos clínicos de deficiencia de hormona de crecimiento. En paciente que cumplan criterios de déficit de hormona de crecimiento, un valor menor a 10 ng/ml en el test de estímulo de hormona de crecimiento soporta el diagnóstico. (17)(15).

La hormona de crecimiento es específica de cada especie. Existen diversos productos disponibles de hormona de crecimiento en el mercado. La hormona de crecimiento biosintética es producida por ingeniería genética introduciendo el gen de hormona de crecimiento humana en cultivos de bacterias como la *Escherichia coli* o de células de mamíferos. No se recomienda usar diferentes marcas de laboratorio durante el tratamiento para evaluar eficazmente la respuesta al manejo. El tratamiento se debe iniciar una vez se excluye una masa intracraneal. En pacientes con falla renal se debe tener en cuenta previo al inicio de tratamiento condiciones asociadas a su patología de base como acidosis metabólica, déficit de vitamina D, bajo consumo calórico un hiperparatiroidismo secundario antes de iniciar el tratamiento ya que estas pueden ser la causa de talla baja. (2)(18).

Según las guías de la FDA estas son las dosis recomendadas de hormona de crecimiento según la patología de base y la edad: (18)

Indicación	Dosis
Déficit de hormona de crecimiento	
Escolares	0.17 to 0.3 mg/ kg/sem
Adolescentes	0.7 mg/kg/sem
Falla renal crónica	0.35 mg/ kg/sem
Síndrome Turner	0.375 mg/kg/sem
Pequeños para la edad gestacional	0.48 mg/kg/sem
Síndrome de Prader Willi	0.24 mg/kg/sem
Talla baja idiopática	0.37 mg/kg/sem
Síndrome Noonan	0.462 mg/kg/sem
Talla baja por deficiencia del gen Homeobox	0.35 mg/kg/sem

El seguimiento de los pacientes durante el tratamiento se debe hacer por el médico especialista cada 3 a 6 meses. Los indicadores de respuesta al manejo son ganancia de talla y la velocidad de crecimiento apuntados en cm/año. La ganancia de talla se debe expresar en aumento de desviaciones estándar para la edad y el sexo. Esta debe ser de por lo menos 0.25 DS. Otros parámetros de evaluación es observando la normalización de los niveles sérico de IGF-1. Para evaluar la respuesta es importante tener la velocidad de crecimiento previo al inicio de tratamiento para comparar que tan eficaz ha sido el manejo. (19)

La monitorización anual con IGF 1 es importante para garantizar la seguridad del medicamento dado que los niveles elevados de esta proteína están asociados con ciertos tipos de cáncer. De igual forma es útil para modificar la dosis y evaluar la adherencia al tratamiento. Los niveles de T4 libre y TSH se deben medir para descartar hipotiroidismo el cual puede aparecer durante el tratamiento. Otros exámenes como la glicemia y hemoglobina glicosilada se solicitan cuando se sospecha de intolerancia a los carbohidratos.

Exámenes como perfil lipídico, hemograma, marcadores óseos, niveles de insulina séricos y edad ósea no se necesitan controlar de rutina sólo cuando el médico los considere necesarios o cuando el paciente tenga una condición de base como sobrepeso u obesidad o patologías como Síndrome de Prader Willi los cuales pueden asociarse con intolerancia a los carbohidratos y dislipidemia. Por ultimo existe la recomendación de llevar control semestral o anual de la edad ósea para monitorizar la progresión de la maduración ósea.

Si la respuesta al manejo no es la esperada o los niveles de IGFI son bajos se debe aumentar la dosis según los rangos autorizados por la FDA descritos previamente. Y por el contrario si los niveles de IGF1 están por encima de los esperados se deberá disminuir la dosis. Si durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento no hay un aumento en la velocidad de crecimiento o los niveles de IGF I no aumentaron y el paciente tiene buena adherencia al manejo, este no está siendo efectivo y se debe suspender. (19,20) (6)

Las indicaciones de finalizar el tratamiento son las siguientes (20):

- Ganancia de estatura menor de 2 cm por año
- Velocidad de crecimiento menor de 0.5 DE por año
- Edad ósea igual o mayor a 14 años en mujeres y 16 años en hombres
- Adquisición de la densidad mineral ósea normal para la edad
- Desproporción entre el costo y la ganancia esperada de estatura en el siguiente año de tratamiento.
- Efectos secundarios indeseables.

Si el paciente tiene una deficiencia de hormona de crecimiento el tratamiento debe continuar hasta la vida adulta donde el endocrinólogo debe determinar el déficit hormonal.

Hay parámetros claves que ayudan a evaluar la calidad de la respuesta al manejo con hormona de crecimiento. Un mayor aumento de talla en el primer año de tratamiento en desviaciones estándar demuestra como la talla del paciente va a cambiar durante la terapia. De la misma forma la velocidad de crecimiento es importante para evaluar la eficacia del tratamiento, teniendo en cuenta que su interpretación depende de la edad del paciente. La edad de inicio del manejo también modifica la respuesta al tratamiento, entre más años de tratamiento en estadio prepuberal mejor talla final alcanzara el paciente. Otros factores asociados con una mejor respuesta al tratamiento son: menor edad ósea al inicio del tratamiento, mayor talla diana familiar, menor talla al inicio del tratamiento, mayor peso al inicio del tratamiento (excluyendo obesidad), mayor gravedad del déficit de hormona de crecimiento y ajustes periódicos a la dosis ponderal. (17,19)

Planteamiento del problema

Las indicaciones del uso de la hormona de crecimiento han variado a lo largo de la historia y esto se ha dado junto con el avance de la biología molecular lo cual permitió la síntesis de una molécula biosintética y purificada. Este número creciente de patologías en las cuales se aprueba la hormona de crecimiento no tiene como fin único lograr un aumento de la talla final sino beneficiarse de otras funciones metabólicas de la misma, como por ejemplo disminuir la lipodistrofia en pacientes con VIH. (1)(21)

Los pacientes pediátricos con trastornos del crecimiento requieren tratamiento con hormona de crecimiento recombinante para mejorar su talla final. Para optimizar la adherencia, respuesta y seguridad de este medicamento se han creado diferentes dispositivos que facilitan la posología y la vía de administración subcutánea. De la misma forma el seguimiento con el médico especialista es clave para valorar la respuesta al manejo, cambios en dosificación según el peso y seguimiento paraclínico para evaluar si la dosis utilizada es correcta y si hay complicaciones asociadas al uso de esta hormona. (22)

En Colombia no hay información disponible sobre la población que está siendo tratada con hormona de crecimiento. Conocer las características sociodemográficas, auxológicas, clínicas, paraclínicas de los pacientes que usan la hormona de crecimiento orientará a las indicaciones más frecuentes de su uso en esta región. Lo anterior abrirá camino a futuros estudios sobre eficacia, costo efectividad, accesibilidad para cada una de las indicaciones.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento, atendidos en un servicio de consulta externa de endocrinología pediátrica en la ciudad de Bogotá, en el periodo abril de 2004 y abril de 2016?

Justificación

El crecimiento del ser humano está ligado a diversos factores, tanto biológicos como psicosociales y medioambientales. La evaluación del crecimiento es una herramienta esencial para valorar el estado de salud de un individuo y más aún de una población. Por este motivo la antropometría es un método de tamizaje de múltiples enfermedades utilizada en salud pública. La evaluación del crecimiento es un proceso dinámico, se hace a través del tiempo y se evalúa junto con otras variables clínicas, para determinar si existe una causa en la alteración del patrón del crecimiento.

El estudio de los pacientes con talla baja debe ser detallado para identificar las posibles causas de la misma, clasificándola adecuadamente según las características fenotípicas y el contexto tanto médico como social para construir un algoritmo de enfoque diagnóstico con cada individuo que ingresa a la consulta con talla baja.

La descripción de la población con talla baja es similar a descifrar el contenido de una caja negra después de un accidente aéreo. La talla final depende de múltiples factores como por ejemplo nutricionales, afectivos, genéticos, enfermedades durante la infancia, por lo que estudiar la causa en un grupo poblacional va a abrir un abanico de información que podrá indicarnos si hay posibilidad de diseñar en un futuro estudios para conocer qué factores prevalecen más sobre nuestra población y así intervenir más efectivamente.

Intervenir en la talla baja tiene importancia desde el punto de vista social, ya que estudios muestran que la gente que logra mejor talla en la vida adulta tiene mayores ingresos económicos y más seguridad sobre sí mismo lo que les permite desenvolverse mejor en la sociedad (23). Pero no es solo una cuestión estética, la talla baja habla sobre las condiciones de salud, nutrición y con ella ingresos, condiciones genéticas como las

displasias óseas esqueléticas y síndromes como el Turner o Síndrome Down, que al ser estudiados bajo el termino de talla baja puede indicarnos que tan frecuentes son los diagnósticos diferenciales de este hallazgos semiológico dentro de nuestra población y de esta forma generar estrategias de estudio, seguimiento y diagnóstico según sea el caso.

En Colombia no hay estudios que demuestren la eficacia del manejo con hormona de crecimiento en la población pediátrica, teniendo en cuenta las variables prescritas para evaluar su eficacia; y se ha estudiado muy poco las características de la población infantil colombiana que recibe hormona de crecimiento, y dado la alta prevalencia en la consulta endocrinología pediátrica, este estudio representa un importante punto de partida para dar a conocer el comportamiento sociodemográfico de los pacientes que reciben manejo con hormona de crecimiento.

De igual forma este estudio permitirá identificar las características clínicas, durante el seguimiento de las variables antropométricas de cada paciente, que permitirá conocer la mejoría en talla de los pacientes pediátricos que reciben este manejo. Esto llevará profundizar en el área de la antropometría de los niños colombianos tema importante en la práctica pediátrica.

Objetivos

Objetivo general

Caracterización sociodemográfica de los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento atendidos en consulta externa de endocrinología durante 2004 al 2016.

Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento clínico de los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento atendidos en consulta externa de endocrinología.
2. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en manejo con hormona de crecimiento.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio de tipo corte transversal, en el cual se revisaron historias clínicas de pacientes en tratamiento con hormona del crecimiento.

Población de estudio

Universo:

La totalidad de los pacientes atendidos en consulta de endocrinología pediátrica que recibieron manejo con hormona de crecimiento en un período de tiempo de 12 años.

Tamaño de muestra:

Muestra por conveniencia determinada bajo criterios de selección establecidos por las investigadoras.

Fuentes de información:

1. Historias clínicas de la consulta de endocrinología pediátrica del instituto de investigación hormonal entregados por el director/médico tratante.
2. Base de datos generada en Excel para la recolección de la información.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con edades entre 2 a 18 años adscritos a la consulta pediátrica.
2. Pacientes en manejo con hormona de crecimiento por lo menos por 6 meses.
3. Pacientes con registro clínico de adecuado de talla.

4. Pacientes con por lo menos dos eguimientos clínicos por endocrinología pediátrica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnósticos clínicos asociados a síndromes genéticos
2. Registros insuficientes en la historia clínica (menos del 60% del registro habitual).
3. Pacientes en manejo con otro fármaco diferentes a hormona de crecimiento.
4. Paciente con registro en historia clínica de mala adherencia al tratamiento (suspensión de tratamiento sin indicación médica).

Fases de desarrollo del protocolo de investigación

1. Fase de selección de pacientes basado en criterios de inclusión y exclusión determinados por las investigadoras.
2. Fase de construcción de base de datos y tabulación de información.
3. Fase de análisis estadístico de la información mediante el uso de:
 - Excel para la creación de base de datos.
 - SPSS versión 21 para el análisis de la base de datos.

Plan de análisis

Técnica de análisis estadístico:

- Para las variables de tipo cualitativo se realizó un análisis descriptivo donde se muestra una distribución de las frecuencias relativas y absolutas.
- Se realizó una evaluación de la naturaleza de las variables, para conocer si su distribución es normal o no.
- Para las variables de tipo cuantitativo se realizó un análisis descriptivo donde se presentan las medidas de dispersión y tendencia central dependiendo de la naturaleza de la variable.

Tabla 1. Matriz de variables

<i>Matriz de Variables</i>					
Nombre	Definición	Indicador operacional	Escala de Medición	Naturaleza	Tipo
Procedencia	Ciudad donde reside el paciente	Nombre de la Ciudad	Listado de Ciudades	Cualitativa	Catagórica
Velocidad de crecimiento (Vc)	Incremento de talla en un intervalo de tiempo correspondiente a un (1) año	Cm/año	1;1,1;1,2;3;4... . Cm/año	Cuantitativa	Continua
Edad cronológica	Años exactos cumplidos en el momento de la primera consulta, al inicio del tratamiento, posterior al inicio del tratamiento, y en la última consulta.	Años	0= Menores de 1 año 1,100; 1,101; 1;1002..... 2,100; 3..	Cuantitativa	Continua.
Talla	Longitud desde la planta hasta región craneal más superior.	Centímetros	50,51,51.1,52, ...	Cuantitativa	Continua
Talla Paterna	Altura en Centímetros del padre del paciente.	Centímetros	100,101.1, 101.2...102,103,104,...	Cuantitativa	Continua
Talla Materna	Altura en Centímetros de la madre del paciente.	Centímetros	100,101.1, 101.2...102,103,104,...	Cuantitativa	Continua
Talla medio parental	Promedio de la talla paterna y materna ajustada para cada sexo	Centímetros	Niñas: [(Talla materna + Talla Paterna)/2]+6,5 Niños: [(Talla materna + Talla Paterna)/2]+6,5	Cuantitativa	Continua
Pronostico de talla adulta (Th)	Talla calculada mediante un método de predicción de talla adulta utilizando la talla y la edad ósea al momento de la consulta ² .	Centímetros	50,51,51.1,52, ...	Cuantitativa	Continua
Dosis	Cantidad de hormona de crecimiento en mg en función de Kg del paciente que se	mg/kg/ss.	0,16 a 0,24 mg / kg / semana	Cuantitativa	Continua

	administra semanalmente.				
Sexo	División del género humano en dos grupos: mujer u hombre.	Femenino o Masculino	1= Masculino 2= Femenino	Cualitativa	Nominal
Estadio puberal	Estadificación según telarquia y volumen testicular en prepuberal o puberal basado en escala de Tanner.	Prepuberal Puberal	PP:Prepuber . Puntaje 1. P:púber: Puntaje mayor a 2.	Cualitativa	Nominal
Desarrollo Mamario	Característica sexual secundaria evaluada en la escala de Tanner, que marca el inicio de la pubertad en las mujeres.	Escala de desarrollo del 1 al 5	1: Sin tejido glandular; la areola sigue los contornos de la piel del tórax; mamas infantiles. 2: Botón mamario, con una pequeña zona de tejido circundante glandular; la areola comienza a ensancharse. 3: La mama comienza a elevarse, y se extiende más allá de los límites de la areola, que continúa aumentando, pero permanece dentro del contorno mamario 4: Elevación y aumento de tamaño de los senos; areola y pezón forman un montículo secundario que sobresale del reborde de la mama 5: La mama alcanza su tamaño definitivo de adulto; la areola vuelve al nivel de la superficie mamaria, pero el pezón sigue haciendo	Cualitativo	Nominal

<p>Desarrollo Gonadal</p>	<p>Ítem de la clasificación Tanner que estadifica el desarrollo sexual masculino a través de observación. Se complementa con el volumen testicular determinado por el orquidómetro de Prader el cual define el inicio de la pubertad en hombres con volumen testicular mayor a 4 ml.</p>	<p>Escala de desarrollo del 1 al 5</p>	<p>prominencia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Testículos, escroto y pene son de características infantiles. 2. El pene no se modifica, mientras que los testículos y el escroto aumentan ligeramente de tamaño. La piel del escroto se enrojece y se modifica su estructura, haciéndose más laxa; el testículo alcanza un volumen mayor a 4 ml. 3. Se caracteriza por aumento del grosor del pene. Los testículos y el escroto están más desarrollados. 4. Hay mayor crecimiento peneano, con aumento de su diámetro y desarrollo del glande. 5. Los genitales tiene forma y tamaño semejante a los del adulto , con un volumen testicular entre 12-27ml. 	<p>Cualitativo</p>	<p>Nominal</p>
---------------------------	--	--	---	--------------------	----------------

<p>Diagnostic o</p>	<p>Patología por la cual se encuentra en tratamiento con hormona de crecimiento</p>	<p>Diagnóstico</p>	<p>Talla Baja Idiopática Talla Baja Familiar Retardo constitucional desarrollo. (RCD) Madurador rápido. (MR) Pequeño para la edad gestacional. (PEG)</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Nominal</p>
<p>Cambio en la talla</p>	<p>Diferencia entre la talla en la consulta inicial y la talla de la consulta final</p>	<p>cm</p>	<p>Si: Cuando la diferencia en las desviaciones estándar de la Talla entre la primera y la última consulta es mayor a cero. No: Cuando la diferencia de la Talla entre la primera y la última consulta es menor a cero.</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Nominal</p>

Aspectos éticos

El presente estudio respeta los acuerdos establecidos en la declaración de Helsinki y los principios de beneficencia, no maleficencia, respeto de la autonomía y justicia.

Con base en la resolución 008430 de 1993, en su artículo 11 se considera que este estudio está clasificado como una investigación sin riesgo, ya que es una investigación que emplea una recolección documental retrospectiva de datos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se respeta además el acuerdo de confidencialidad de un documento como la historia clínica y se manifiesta que los resultados de la presente investigación tienen un uso netamente investigativo.

Se declara además que no hay convenio ni patrocinio por ninguna entidad comercial y que las investigadoras no tienen conflictos de interés.

Presupuesto**Tabla 2. Presupuesto**

ITEM	TOTAL
A. PERSONAL: Honorarios del investigador.	0
B. EQUIPOS : Computador, internet, impresora, etc.	250.000.00
C. VIAJES: Transporte para recolección de información	250.000.00
D. MATERIALES: Papelería, fotocopias, impresiones.	400.000.00
E. SERVICIOS TÉCNICOS: Transcripción de datos.	500.000.00
TOTAL	1.400.000.00

Resultados

En el periodo comprendido entre abril de 2004 y abril de 2016, en la consulta externa de Endocrinología pediátrica de referencia, se atendieron 231 pacientes pediátricos entre 0 a 17 años, por talla baja, quienes recibieron manejo con Hormona de crecimiento. De estos se excluyeron 5 pacientes por diagnósticos clínicos que aplicaban dentro de los criterios de exclusión, y 1 paciente por datos faltantes, finalmente la muestra quedó conformada por 225 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Resultados descriptivos

La tabla 3, muestra que la población a estudio fueron 225 niños, de los cuales el 37,3% corresponden al género masculino, mientras el 62,7% al género femenino.

Tabla 3. Distribución por género

Sexo	n	%	% Valido
Femenin o	141	62,7	62,7
Masculin o	84	37,3	37,3
Total	225	100,0	100,0

Tabla 4 muestra el área de procedencia, donde la mayoría de los pacientes atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica, proviene de la ciudad Bogotá, un 80,9% del total; En segundo lugar, la ciudad de procedencia fue Barranquilla, ciudad de la cual provenían 15 pacientes, que corresponde a un 6,7%.

Tabla 4. Distribución por área de procedencia

Procedencia	n	%	% Valido
Bogotá	182	80,9	80,9
B/quilla	15	6,7	6,7
B/manga	1	,4	,4
Cali	2	,9	,9
C/gena	1	,4	,4
Chía	1	,4	,4
Chiquinquirá	1	,4	,4
Cúcuta	4	1,8	1,8
Duitama	1	,4	,4
Florencia	1	,4	,4
Ibagué	3	1,3	1,3
Neiva	2	,9	,9
Sogamoso	2	,9	,9
Tunja	1	,4	,4
Villaviciencio	2	,9	,9
Extranjero	6	2,7	2,7
Total	225	100,0	100,0

La tabla 5, muestra una diferencia en talla entre la consulta inicial y su última consulta mayor a cero en el 83,6% de los casos; Sólo 37 pacientes no presentaron cambio mayor a cero en talla entre su primera y su última visita a la consulta externa de endocrinología pediátrica.

Tabla 5. Distribución de la mejoría en talla entre primera y última consulta

Cambio en talla	n	%	% Valido
Si	188	83,6	83,6
No	37	16,4	16,4
Total	225	100,0	100,0

La tabla 6 Muestra que aproximadamente la mitad de los pacientes tenían diagnóstico de talla baja idiopática, en segundo lugar, el 31,6 % de los pacientes tenía un diagnóstico de talla baja familiar, Retardo constitucional del desarrollo y Madurador rápido comparten el tercer lugar de frecuencia, correspondiendo al 6,7% y 6,2% del total respectivamente.

Tabla 6. Distribución de las frecuencias de los diagnósticos clínicos

Diagnostico	n	%	% Valido
Talla Baja Idiopática	118	52,4	52,4
Talla Baja Familiar	71	31,6	31,6
RCD	15	6,7	6,7
MR	14	6,2	6,2
PEG	7	3,1	3,1
Total	225	100,0	100,0

En la tabla 7 se observa distribución del desarrollo puberal a lo largo de las consultas de seguimiento, la mayoría de los pacientes se encontraban en estado puberal. Para la primera consulta solo el 37,3% estaban en estado prepuberal mientras el 62,7% se encontraban en estado puberal, y en la segunda consulta.

Tabla 7. Distribución del desarrollo puberal en cada consulta

Variable	Categoría	n	%	% Valido
Desarrollo Puberal 1	Pre-puber	84	37,3	37,3
	Pubertad	141	62,7	62,7
	Total	225	100,0	100,0
Desarrollo Puberal 2	Pre-puber	65	28,9	28,9
	Pubertad	160	71,1	71,1
	Total	225	100,0	100,0
Desarrollo Puberal 3	Pre-puber	39	17,3	21,1
	Pubertad	146	64,9	78,9
	Subtotal	185	82,2	100,0

	Perdidos	40	17,8	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 4	Pre-puber	27	12,0	17,3
	Pubertad	129	57,3	82,7
	Subtotal	156	69,3	100,0
	Perdidos	69	30,7	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 5	Pre-puber	24	10,7	17,9
	Pubertad	110	48,9	82,1
	Subtotal	134	59,6	100,0
	Perdidos	91	40,4	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 6	Pre-puber	17	7,6	15,5
	Pubertad	93	41,3	84,5
	Subtotal	110	48,9	100,0
	Perdidos	115	51,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 7	Pre-puber	13	5,8	14,4
	Pubertad	77	34,2	85,6
	Subtotal	90	40,0	100,0
	Perdidos	135	60,0	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 8	Pre-puber	10	4,4	13,5
	Pubertad	64	28,4	86,5
	Subtotal	74	32,9	100,0
	Perdidos	151	67,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 9	Pre-puber	6	2,7	10,5
	Pubertad	51	22,7	89,5
	Subtotal	57	25,3	100,0
	Perdidos	168	74,7	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 10	Pre-puber	6	2,7	12,8
	Pubertad	41	18,2	87,2
	Subtotal	47	20,9	100,0
	Perdidos	178	79,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 11	Pre-puber	7	3,1	19,4
	Pubertad	29	12,9	80,6
	Subtotal	36	16,0	100,0
	Perdidos	189	84,0	
	Total	225	100,0	

	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 12	Pre-puber	6	2,7	21,4
	Pubertad	22	9,8	78,6
	Subtotal	28	12,4	100,0
	Perdidos	197	87,6	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 13	Pre-puber	4	1,8	16,0
	Pubertad	21	9,3	84,0
	Subtotal	25	11,1	100,0
	Perdidos	200	88,9	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 14	Pre-puber	2	,9	10,5
	Pubertad	17	7,6	89,5
	Subtotal	19	8,4	100,0
	Perdidos	206	91,6	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 15	Pre-puber	1	,4	7,1
	Pubertad	13	5,8	92,9
	Subtotal	14	6,2	100,0
	Perdidos	211	93,8	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 16	Pre-puber	1	,4	9,1
	Pubertad	10	4,4	90,9
	Subtotal	11	4,9	100,0
	Perdidos	214	95,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 17	Pre-puber	1	,4	12,5
	Pubertad	7	3,1	87,5
	Subtotal	8	3,6	100,0
	Perdidos	217	96,4	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 18	Pre-puber	1	,4	16,7
	Pubertad	5	2,2	83,3
	Subtotal	6	2,7	100,0
	Perdidos	219	97,3	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 19	Pre-puber	1	,4	16,7
	Pubertad	5	2,2	83,3
	Subtotal	6	2,7	100,0
	Perdidos	219	97,3	
	Total	225	100,0	

Desarrollo Puberal 20	Pre-puber	1	,4	20,0
	Pubertad	4	1,8	80,0
	Subtotal	5	2,2	100,0
	Perdidos	220	97,8	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 21	Pre-puber	1	,4	20,0
	Pubertad	4	1,8	80,0
	Subtotal	5	2,2	100,0
	Perdidos	220	97,8	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 22	Pubertad	3	1,3	100,0
	Perdidos	222	98,7	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 23	Pubertad	2	,9	100,0
	Perdidos	223	99,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 24	Pubertad	2	,9	100,0
	Perdidos	223	99,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 25	Pubertad	2	,9	100,0
	Perdidos	223	99,1	
	Total	225	100,0	
Desarrollo Puberal 26	Pubertad	2	,9	100,0
	Perdidos	223	99,1	
	Total	225	100,0	

En la tabla 8 se observa distribución de las desviaciones estándar de la talla en los pacientes de la muestra, en la consulta inicial la media de las desviaciones estándar de la talla fue -1,78, con la menor desviación estándar de talla para ese momento de -4,77 y la mayor desviación estándar de 0,44; Mientras en la última consulta la media de las desviaciones estándar corresponde a -1,06.

Tabla 8. Distribución de las desviaciones estándar de talla

Variable	n	x	s	Min.	Max.
SD Talla 1	25	-1,78	,76	-4,77	,44
SD Talla 2	2	-1,67	,69	-3,73	,24

2	25				
SD Talla	2				
3	25	-1,57	,67	-3,42	,71
SD Talla	2				
4	25	-1,55	,63	-3,38	,28
SD Talla	2				
5	25	-1,53	,61	-3,15	,62
SD Talla	2				
6	25	-1,50	,67	-3,40	,49
SD Talla	2				
7	25	-1,43	,60	-2,64	,59
SD Talla	2				
8	25	-1,43	,59	-2,71	-,22
SD Talla	2				
9	25	-1,37	,57	-2,39	-,21
SD Talla	2				
10	25	-1,42	,55	-2,53	-,06
SD Talla	2				
11	25	-1,46	,59	-2,60	,14
SD Talla	2				
12	25	-1,46	,49	-2,62	-,13
SD Talla	2				
13	25	-1,44	,47	-2,62	-,56
SD Talla	2				
14	25	-1,41	,49	-2,74	-,54
SD Talla	2				
15	25	-1,25	,58	-2,75	-,50
SD Talla	2				
16	25	-1,30	,62	-2,84	-,45
SD Talla	2				
17	25	-1,23	,71	-2,51	-,36
SD Talla	2				
18	25	-1,18	,72	-2,37	-,45
SD Talla	2				
19	25	-1,09	,80	-2,43	-,34
SD Talla	2				
20	25	-,92	,83	-2,33	-,16
SD Talla	2				
21	25	-,87	1,04	-2,59	,10
SD Talla	2				
22	25	-,39	,45	-,87	,02
SD Talla	2				
23	25	-,48	,63	-,92	-,03
SD Talla	2				
24	25	-,58	,43	-,88	-,27
SD Talla	2				
25	25	-,50	,04	-,52	-,47
SD Talla	2				
26	25	-1,06	,33	-1,29	-,82

En la tabla 9 se observa el seguimiento de los pacientes en la consulta externa de endocrinología pediátrica, por el mismo especialista, la mediana de las consultas corresponde a 8 consultas, con un mínimo de 2 consultas por paciente y máximo 33 consultas por paciente.

Tabla 9. Frecuencia de consultas por paciente

Variable	n	Mediana	Rango Intercuartilico		Mi n.	Ma x.
Cantidad de Consultas	25	8	4	12	2	33

En la tabla 10 se identifica la edad de la primera consulta, donde la mediana de este grupo de pacientes, corresponde a 12 años, la menor edad observada fue 3 años, y la edad máxima de primera consulta es 17 años.

Tabla 10. Edad en la primera consulta

Variable	n	Mediana	Rango Intercuartilico		Mi n.	Ma x.
Edad en años 1	25	12	10	13	3	17

En la tabla 11 se identifica la distribución del genero según el cambio en la desviación estándar, donde la mayoría de los pacientes de la muestra eran mujeres, correspondiendo a un 62,7% del total, dentro de las cuales 118 presentaron un cambio en las desviaciones estándar de su talla, mayor a cero, en la diferencia de la talla entre la consulta inicial y la última consulta, las cuales corresponden al 52,4% de las mujeres, mientras 37,3% de la muestra correspondían al género masculino, de los cuales 31,1% presentaron cambios en las desviaciones estándar de la talla. También se observa el estadio puberal inicial y final según el género, se observa independiente del género, es más frecuente el estado puberal entre los pacientes de la muestra, dentro de las mujeres el 36,4% y 55,1% estaban en estadio puberal del desarrollo en la primera y última consulta.

Respecto a los diagnósticos según el género, en la tabla se presenta con mayor frecuencia el género femenino para los diagnósticos de talla baja idiopática, talla baja familiar,

madurador rápido, pequeño para la edad gestacional, sin embargo, para el diagnóstico de retardo constitucional del desarrollo es más frecuente entre el género masculino con un 4,9%, que corresponde a 11 pacientes respecto a 4 pacientes de género femenino.

Tabla 11. Distribución del género según cambio en desviaciones estándar de talla, estadio puberal y diagnóstico.

Variable	Categoría	Sexo				Total		p
		Femenino		Masculino		n	%	
		n	%	n	%			
Cambio mayor a Cero en desviación estándar de talla (entre primera y última consulta)	Si	11 8	52,4 %	70	31,1 %	1 88	83,6 %	0,9 5
	No	23	10,2 %	14	6,2%	3 7	16,4 %	
Total		14 1	62,7 %	84	37,3 %	2 25	100,0 %	
Estadio Puberal Inicial	Pre-puber	59	26,2 %	25	11,1 %	8 4	37,3 %	0,0 7
	Pubertad	82	36,4 %	59	26,2 %	1 41	62,7 %	
Total		14 1	62,7 %	84	37,3 %	2 25	100,0 %	
Estadio Puberal Final	Pre-puber	17	7,6 %	7	3,1%	2 4	10,7 %	0,3 8
	Pubertad	12 4	55,1 %	77	34,2 %	2 01	89,3 %	
Total		14 1	62,7 %	84	37,3 %	2 25	100,0 %	
Diagnóstico	Talla Baja Idiopática	83	36,9 %	35	15,6 %	1 18	52,4 %	0,0 4
	Talla Baja Familiar	40	17,8 %	31	13,8 %	7 1	31,6 %	
	RCD	4	1,8 %	11	4,9%	1 5	6,7%	
	MR	11	4,9 %	3	1,3%	1 4	6,2%	
	PEG	3	1,3 %	4	1,8%	7	3,1%	
Total		14 1	62,7 %	84	37,3 %	2 25	100,0 %	

Discusión

El uso de hormona de crecimiento para el tratamiento de talla baja en la población pediátrica ha aumentado en los últimos años dado que se ha reconocido su beneficio en ganancia de talla final en patologías específicas. En nuestro estudio se analizó la ganancia de talla en un grupo de 225 pacientes que recibían tratamiento con hormona de crecimiento y se hizo un seguimiento por consulta externa a lo largo del tiempo de tratamiento encontrando que el 83.6% de los pacientes tuvo cambio en la desviación estándar de su talla con respecto a la talla inicio de tratamiento y talla al final del seguimiento.

La talla baja idiopática es un diagnóstico que se realiza después de excluir diagnósticos endocrinos, metabólicos, cromosómicos, nutricionales o sistémicos. Dentro de la población pediátrica con talla menor a -2 DS el 60-80% corresponde a talla baja idiopática hallazgo que se encontró de manera similar en la población a estudio (17). La clasificación de ESPE divide la talla baja idiopática en familiar y no familiar, esta subcategorización se diferencia porque la familiar tiene historia familiar de talla baja y la talla baja idiopática crecen por debajo de su talla objetivo genético (24). De esta forma la talla baja idiopática no familiar (definida en el trabajo como talla baja idiopática) no muestra preferencia según el género en la literatura, en comparación a los datos evidenciados que muestran una preferencia por el género femenino, esto podría estar en relación a que la muestra hay mayor número de mujeres.

En el mismo orden de ideas la talla baja idiopática familiar incluye a aquellos pacientes con una velocidad de crecimiento baja normal en toda la vida pero en el carril de

crecimiento de su talla familiar. En nuestro estudio fue la segunda causa más frecuente de uso de la hormona de crecimiento. De manera conceptual la talla baja idiopática (familiar y no familiar) puede ser secundaria a variaciones genéticas con grandes o pequeños impactos sobre la talla como por ejemplo mutaciones en el gen SHOX (gen Short Stature Homebox) el cual es responsable del 1 al 4 % de las tallas bajas clasificadas como idiopáticas pero que en la actualidad si tiene una causa real. De igual forma con el desarrollo de los estudios genéticos ha permitido identificar que pacientes con displasias óseas esqueléticas con fenotipos menos evidentes que anteriormente se englobaban en este grupo. (25,26)

De esta manera sería interesante conocer a detalle que numero de nuestra población categorizada con el diagnostico de talla baja idiopática corresponde por estudios óseos y genéticos a otra enfermedad y con esto aumentar la vigilancia para direccionar adecuadamente el manejo y los recursos hacia esta población.

El retardo constitucional del desarrollo (RCD) es una causa de pubertad tardía se caracteriza por pacientes con talla baja con buena velocidad de crecimiento, retraso puberal y edad ósea retrasada. En nuestro estudio representó el 6,7% de todos los diagnósticos, según la literatura esta patología es más frecuente en hombres acorde a ello en este estudio se encuentra que la mayoría de los pacientes con este diagnóstico son de género masculino, es decir 15 hombres frente a 4 mujeres (27). El componente genético es importante, se estima que los hijos de padres con pubertad tardías tienen un desarrollo similar al de sus progenitores por lo que la edad de menarquia materna o edad de inicio de desarrollo puberal en padres nos ayudaría a orientar el diagnóstico al enfrentarnos a un paciente con talla baja y las características anteriormente mencionadas (28). Estos pacientes tienen una diferencia importante de talla con sus pares en la adolescencia pero en la mayoría de casos

se da un reatrapaje del crecimiento cuando entran a la pubertad. Hay estudios que reportan que la talla final corresponde a su talla blanco calculada, sin embargo estudio como el de EC Crowne y colegas quienes evaluaron la historia natural de pacientes masculinos con RCD encuentran que el 20% queda 5 cm por debajo de su talla final calculada (29).

El seguimiento de los pacientes con hormona de crecimiento, se hace importante para la evaluación de la respuesta, modificación de dosis e identificación de efectos adversos. Se considera acorde a los protocolos internacionales un seguimiento 2 a 4 controles por año. En este estudio la media de consultas de seguimiento correspondió a 8 consultas por paciente, lo cual se considera buen seguimiento, teniendo en cuenta que dentro de estos controles anuales deben realizarse seguimientos bioquímicos, que sería importante describir en futuras investigaciones.

Conclusiones

- El manejo con hormona de crecimiento es un plan terapéutico muy frecuente en la consulta externa de endocrinología pediátrica, dado la alta prevalencia de la talla baja, por lo cual su abordaje diagnóstico y terapéutico representa un reto para el especialista.
- Es importante tanto para el abordaje terapéutico como para el pronóstico de talla baja, el adecuado enfoque etiológico, teniendo en cuenta que su causa más común en nuestra población es la talla baja idiopática.
- El seguimiento clínico es importante para evaluar la respuesta en función de cambios antropométricos de cada paciente, especialmente de las desviaciones estándar de la talla.
- La talla baja idiopática familiar y no familiar debe estudiarse a profundidad, y bajo seguimiento fenotípico y de salud ósea para excluir diagnósticos genéticos.
- El objetivo final de una talla final adulta adecuada se traza desde la infancia, por lo cual el rol del pediatra en diagnóstico correcto es de un gran valor pronóstico.

Bibliografía

1. Ayyar V. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(7):162.
2. Comité Nacional de Endocrinología, Sociedad Argentina de Pediatría. [Growth hormone treatment update]. *Arch Argent Pediatría.* 2014 Feb;112(1):89–95.
3. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59(5):500.
4. Schwartz DI, Grunt JA. Growth, Short Stature, and the Use of Growth Hormone: Considerations for the Practicing Pediatrician--An Update. *Curr Probl Pediatr.* 1997;27:14–40.
5. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *The Lancet.* 2004 Jun;363(9425):1977–87.
6. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):339–52.
7. Avilés Espinoza C, Bermúdez Melero C, Martínez Aguayo A, García Bruce H. [Adult height of children with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy]. *Rev Chil Pediatría.* 2016 Feb;87(1):37–42.
8. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne y Levy fisiología* [Internet]. 6th ed. Barcelona: Elsevier España; 2009 [cited 2016 Apr 16]. Available from: http://www.123library.org/book_details/?id=48626
9. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia, 2005.
10. Neufeld L, Rubio M, Pinzon L, Tolentino L. *Nutrición en Colombia: estrategia de país 2011-2014* [Internet]. Banco Interamericano de Desarrollo; 2010. Available from: <http://www.iadb.org>
11. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Ocampo Tllez PR, Heredia Vargas AP, Fonseca C Zulma. *Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010.* Bogotá: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2010.
12. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Apr;18(2):89–110.
13. Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2007 Apr;19(2):117–23.
14. Maria Victoria Lopera, Campuzano Maya Germán, Balthazar González Vital, Alfaro Velásquez Juan Manuel. Estudio del paciente con talla baja. *Med Lab.* 2009;15(11-12):511–31.
15. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):S1–14.e6.
16. Mehlman CT, Ain MC. Evaluation of the Child with Short Stature. *Orthop Clin North Am.* 2015 Oct;46(4):523–31.
17. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4210–7.

18. Franklin SL, Geffner ME. Growth Hormone: The Expansion of Available Products and Indications. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Oct;58(5):1141–65.
19. Savage O. M, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2):S178–84.
20. Calzada - León R, Álvarez - Dorantes LM, Barrientos -Pérez M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A. C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005 Oct;62:362–74.
21. Devesa J, Devesa P, Reimunde P. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas. *Med Clínica.* 2010 Nov;135(14):665–70.
22. Kochar I. Recent Trends in Use of Growth Hormone Therapy. *Apollo Med.* 2010 Mar;7(1):13–20.
23. Voss LD. Short normal stature and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2001 Jun;14(6):701–11.
24. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206–17.
25. Allen DB, Cuttler L. Short Stature in Childhood — Challenges and Choices. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1220–8.
26. Batey L, Moon JE, Yu Y, Wu B, Hirschhorn JN, Shen Y, et al. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight Into IGF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E153–9.
27. Bordini B, Rosenfield RL. Normal Pubertal Development: Part II: Clinical Aspects of Puberty. *Pediatr Rev.* 2011 Jul 1;32(7):281–92.
28. Wohlfahrt-Veje C, Mouritsen A, Hagen CP, Tinggaard J, Mieritz MG, Boas M, et al. Pubertal Onset in Boys and Girls Is Influenced by Pubertal Timing of Both Parents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2667–74.
29. Crowne EC, Shalet S, Wallace WHB, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child.* 1990;65:1109–12.