



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Tesis previa a la obtención del título de médico

“Evaluación del tratamiento durante el primer año con hormona de crecimiento en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo Marzo 2018- Abril 2019, Cuenca- Ecuador”

Autores:

Domenica Tatiana Morales Crespo

Sonia Selene Samaniego Maldonado

Directora:

Dra. Katherine Estévez

Cuenca-Ecuador

2021

AGRADECIMIENTO

A nuestra directora de tesis Dra. Katherine Estévez Abad por el apoyo brindado durante el proceso del presente trabajo al igual que a lo largo de nuestro periodo de formación universitaria.

A nuestros padres por su entrega incondicional y constancia al darnos su apoyo durante estos 6 años de carrera.

Así también a todos aquellos que formaron parte de nuestra investigación, Dr. Fray Martínez por su conocimiento estadístico y consejos, a la Universidad del Azuay a quien debemos nuestro desarrollo profesional durante estos años.

Muchas gracias.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que evaluó la respuesta durante el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con talla baja de 0 a 16 años de edad de la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo Marzo 2018-Abril 2019, con un total de 61 pacientes. Resultados: los pacientes con déficit de hormona de crecimiento fueron 57.37% hombres y 42,62% mujeres. El diagnóstico se basó en criterios clínicos y de laboratorio. La ganancia de talla a los 12 meses de tratamiento en promedio fue de 9.08 centímetros. Se evidenció un aumento significativo en el IGF-1; no se presentaron efectos adversos graves. Conclusiones: la terapia con hormona de crecimiento durante el primer año se relaciona con una adecuada ganancia de talla, considerándose eficaz y segura.

Palabras clave: talla baja, déficit de hormona de crecimiento, talla inicial, talla final.

Abstract

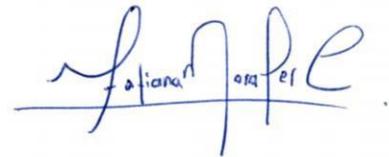
A retrospective descriptive study was carried out that evaluated the response during the first year of treatment with growth hormone in patients with short stature from 0 to 16 years of age from the pediatric endocrinology outpatient clinic of the Jose Carrasco Arteaga Hospital during the period March 2018- April 2019, with a total of 61 patients. Results: the patients with growth hormone deficiency were 57.37% men and 42.62% women. The diagnosis was based on clinical and laboratory criteria. Height gain at 12 months of treatment was on average 9.08 centimeters. A significant increase in IGF-1 was evidenced; there were no serious adverse effects. Conclusions: growth hormone therapy during the first year is related to an adequate height gain, being considered effective and safe.

Key words: short stature, growth hormone deficiency, initial height, final height.

Translated by

A handwritten signature in blue ink that reads "Jose Carrasco Arteaga".A handwritten signature in red ink that reads "Sonia Selene Samaniego Maldonado".

Sonia Selene Samaniego Maldonado

A handwritten signature in blue ink that reads "Doménica Tatiana Morales Crespo".

Doménica Tatiana Morales Crespo

ÍNDICE DE CONTENIDO

Agradecimiento	ii
Resumen.....	iii
Abstract	iv
Índice de contenido	v
Índice de tablas y contenidos	vi
Introducción	7
Materiales y Métodos.....	10
Resultados.....	12
1. Características generales.....	12
2. Diagnóstico.....	13
3. Parámetros de laboratorio previo al tratamiento	13
4. Resonancia magnética	13
5. Tratamiento con hormona de crecimiento	14
5.1 Indicación de tratamiento.....	14
5.2 Dosis y tiempo de tratamiento	14
6. Respuesta al primer año de tratamiento.....	14
6.1 Ganancia de talla	14
6.2 Cambios antropométricos.....	15
6.3 Edad ósea	16
6.4 Cambios bioquímicos	16
6.5 Efectos adversos.....	18
Discusión	19
Conclusiones.....	21
Referencias Bibliográficas.....	22
Anexo 1. Formulario de recolección de datos de las historias clínicas.....	27

ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1. Características generales de los pacientes	12
Tabla 2. Escala de Tanner según edad y sexo	13
Tabla 3. Resultados de talla, peso, IMC durante el tratamiento según sexo y edad.....	16
Tabla 4. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 durante el tratamiento según rangos de edad.....	17
Tabla 5. Datos bioquímicos de los pacientes durante el tratamiento.....	17
Ilustración 1. Aumento de talla a los 12 meses de tratamiento.....	14

INTRODUCCIÓN

El crecimiento depende de factores genéticos, hormonales y ambientales. La talla baja es una condición frecuente en endocrinología pediátrica, por lo tanto, requiere una evaluación integral que garantice el diagnóstico e inicio temprano del tratamiento. La principal causa es la deficiencia de hormona de crecimiento (DHC), debido a la secreción hipofisaria inadecuada. La incidencia de talla baja asociada al déficit de hormona de crecimiento es de aproximadamente 1: 4000 a 1: 10000 niños (1).

En Ecuador existen estudios limitados sobre la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja por deficiencia o por patologías secundarias. No se consideran todas las indicaciones clínicas que se benefician del tratamiento como las establecidas por la Administración de Medicación y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El tratamiento con somatotropina exógena permite alcanzar una estatura adecuada para la edad y sexo. Produce un crecimiento lineal apropiado, aumenta la masa muscular y ósea, regula el metabolismo de lípidos y el nivel de glucosa (2). Mejora la calidad de vida a futuro, sobre todo en aquellos con deficiencia severa.

Talla baja

El patrón de crecimiento humano es complejo. El modelo de Karlberg establece la curva de crecimiento normal en tres etapas y sus determinantes: etapa fetal o primera infancia (insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1, nutrición), etapa de la segunda infancia o prepuberal (hormona de crecimiento) y etapa puberal (hormona de crecimiento y esteroides sexuales) (3).

La talla baja se define como la estatura menor a -2 desviaciones estándar (DE) y talla baja extrema por debajo de -3 DE para la edad y sexo respecto a la media de la población de referencia o talla medio parental. (4)

Se debe a variantes normales (talla baja familiar, retraso de crecimiento constitucional, pequeño para la edad gestacional) y patológicas, como la talla disarmónica (displasias esqueléticas y raquitismo) y armónica (deficiencia de hormona de crecimiento, enfermedades sistémicas, síndromes genéticos). La talla baja idiopática puede tener causa genética (5,1).

Su evaluación requiere una correcta anamnesis, examen físico, exámenes complementarios y parámetros auxológicos como la velocidad de crecimiento valorada cada 6 meses (6, 7,8) y el cálculo de la talla medio parental que determina el potencial genético de crecimiento.

Indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento

Según la EMA estas son la deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, talla baja secundaria a insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi, síndrome de Noonan, pequeño para la edad gestacional (PEG) sin recuperación espontánea y las

alteraciones del gen shox (short stature homeobox-containing). La FDA añadió el tratamiento de talla baja idiopática. (9).

Déficit de hormona de crecimiento

Se produce por la falta absoluta o parcial de secreción a nivel de la adenohipófisis. Su diagnóstico es clínico basado en la antropometría y exámenes bioquímicos (IGF 1 e IGFBP-3, prueba de clonidina), resonancia magnética de la pituitaria y la evaluación radiológica de la edad ósea (10,1). El tratamiento con hormona de crecimiento (HC) demuestra una ganancia de talla significativa, especialmente si el tratamiento inicia antes de la pubertad (11).

El Síndrome Turner

Se presenta con talla baja y es causado por la monosomía parcial o total del cromosoma X. La velocidad de crecimiento es lenta durante los tres primeros años de vida hasta la niñez (12). Según un estudio de Cochrane la ganancia de talla después de un año con HC es de 7 centímetros. (13,14).

Síndrome Prader Willi

Es causado por la ausencia de expresión de genes en el brazo largo del cromosoma 15. Se manifiesta con talla baja por disfunción hipotalámica y pituitaria (15). El tratamiento prepuberal mejora la talla final (16).

Síndrome de Noonan

Es una enfermedad autosómica dominante presente en 1/1000 a 1/2500 casos (17) caracterizada por talla baja, cardiopatía congénita, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas (18). El tratamiento con HC exógena ha demostrado una ganancia de talla favorable (19).

Pequeños para la edad gestacional sin catch up

Esta condición representa el 20% de casos de talla baja. Una revisión concluyó que este grupo de pacientes tiene niveles reducidos de IGF-I tanto en la sangre del cordón umbilical como en la placenta. El tratamiento con hormona de crecimiento es seguro y efectivo (20,21).

Tratamiento

Dosis inicial de hormona de crecimiento

Varía según la indicación, se puede modificar según el nivel de IGF 1 y presencia de efectos adversos graves (22).

IGF-1 de control

Útil para analizar la respuesta luego de meses de tratamiento y ajustar la dosis. Si el IGF-1 está por encima o debajo de su valor óptimo se modifica la dosis en un 10 al 20%. Los valores bajos a pesar del tratamiento pueden indicar mala adherencia al tratamiento, dosis insuficiente, insensibilidad leve de HC, desarrollo de anticuerpos contra HC (2).

Efectos adversos

Pueden presentarse cefalea, náusea, incremento de la presión intracraneana y ocular (23), ginecomastia transitoria, artralgias, mialgias, pigmentación cutánea, aumento de nevos, edema periférico, deslizamiento de la epífisis femoral capital (24,25). Su presencia requiere el ajuste de dosis (26).

A largo plazo, accidente cerebrovascular y cáncer. Un estudio concluyó que no hay relación causal entre la somatotropina exógena y el desarrollo de tumores, pero se recomienda la evaluación regular por seguridad (27).

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta durante el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos, mediante el seguimiento de historias clínicas. Servirá como fuente de conocimiento científico a nivel local y priorizará la importancia de administrar el tratamiento cumpliendo las indicaciones establecidas por la FDA y EMA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo retrospectivo.

Universo

Todos los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento (n=74) atendidos en el servicio de consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) durante el periodo marzo 2018-abril 2019.

Selección y tamaño de muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia (n=61): pacientes con talla baja por DHC y patologías secundarias (enfermedades sistémicas, síndromes genéticos).

Variables

Las variables en estudio fueron sexo, edad, valores iniciales y finales de talla, peso e índice de masa corporal, edad de inicio de tratamiento, talla materna y paterna, edad ósea inicial y final, parámetros bioquímicos de IGF-1, TSH, T4 iniciales y finales, resonancia magnética, cariotipo, test de clonidina a los 60 minutos, escala de Tanner, indicación de tratamiento, antecedente de PEG, efectos adversos.

Criterios de inclusión y exclusión

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: edad de 0 a 16 años, talla por debajo de -2 DE según curvas de crecimiento del Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (CDC) para la edad, sexo y síndrome específico, pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento entre el periodo mencionado, pacientes con diagnóstico de DHC.

Los criterios de exclusión: madurez ósea con epífisis cerrada, talla baja por otras condiciones no mencionadas, historias clínicas incompletas.

Recolección de datos

La información se obtuvo de la revisión de historias clínicas de los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento del sistema AS400 utilizado en el HJCA. Los datos se recolectaron mediante un formulario en base a los objetivos en estudio y posteriormente transcritos al programa Excel.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante el software SPSS versión 26 y las medidas estadísticas a obtener frecuencias y medidas de tendencia central.

Consideraciones éticas

No aplica la utilización de consentimiento informado a cada paciente en estudio debido a que se garantizó el anonimato en la recolección de datos de las historias clínicas. En cuanto a la aprobación de trabajar con pacientes del HJCA no aplica la utilización de consentimiento informado debido a que existe un convenio entre el establecimiento y la Universidad del Azuay para la realización de proyectos investigativos que usan historias clínicas.

RESULTADOS

En el presente estudio se identificaron inicialmente 74 pacientes pediátricos que se encontraban recibiendo hormona de crecimiento de los cuales, 13 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión, 4 por pérdida de seguimiento y 9 por historias clínicas incompletas. En total, los pacientes incluidos fueron 61.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La media de la edad de inicio del tratamiento fue 9,7 y desvío estándar de 3,8 años, con una edad mínima de 1,06 años y una edad máxima de 15,05 años.

La edad cronológica en menores de 5 años representó el 13,11%, entre 5-7 años el 16,39%, entre 8-10 años el 18,03%, entre 11-13 años el 27,86% y mayores de 13 años el 24,5 %.

El 57,37% (n=35) fueron hombres y el 42,62%(n=26) mujeres. Los aspectos clínicos se resumen en la tabla 1.

<i>Edad de inicio (años)</i>	9,7 (\pm 3,8)
<i>Masculino/Femenino (n)</i>	35/26
<i>Diagnóstico déficit hormona de crecimiento (n)</i>	61
<i>Diagnóstico adicional (n)</i>	19
<i>Talla medio parental (cm)</i>	162,82 (\pm 8,8)
<i>Cariotipo (n)</i>	6
<i>Resonancia Magnética (n)</i>	27
<i>Rango dosis inicial (mg/kg/día)</i>	0,03 a 0,04
<i>Efectos adversos (n)</i>	15
<i>Edad ósea inicial (años)</i>	\pm 7,84 (\pm 4,1)
<i>Pequeño para la edad gestacional (n)</i>	9

Se aplicó la escala de Tanner en todos los pacientes, se reportaron estadios I, II y III. El 68,7% (n=42) de los pacientes iniciaron el tratamiento en estadio I. No hubo pacientes en los estadios IV y V. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Escala de Tanner según edad y sexo

Estadio	Hombres		Media edad (años)	Mujeres		Media edad (años)	Total
	(n)	(%)		(n)	(%)		
I	25	40,9	9,11	17	27,8	7,32	42
II	7	11,47	13,72	8	13,11	12,03	15
III	3	4,91	13,77	1	1,63	14	4

En promedio la talla materna fue 154,2 centímetros (cm), entre una talla mínima de 140 cm y máxima de 167cm. Los padres en promedio registraron una talla de 169,04 cm, entre 147,5 cm y 190 cm. La talla medio parental de los pacientes en estudio fue 162,82 cm y desvío estándar de 8,8 entre 142,5 cm y 183 cm.

2. DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico, todos los pacientes presentaron déficit de hormona de crecimiento.

El 31,14% (n=19) presentó un diagnóstico adicional: síndrome de Turner (n=5), síndrome de Prader Willi (n=1), síndrome de Noonan (n=3), síndrome de Silver Russell (n=1), síndrome de Klinefelter (n=2), panhipopituitarismo (n=1), microadenoma pituitario (n=1), hipotiroidismo (n=4).

3. PARÁMETROS DE LABORATORIO PREVIO AL TRATAMIENTO

El valor promedio de cada parámetro analizado previo al tratamiento fue: factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) 143,55 ng/ml, TSH 2,22 mUI/L, T4 mUI/L 1,10, proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3) 3,35 ng/ml, glucosa 83,89 mg/dl; insulina 9,89 U/ml, proteínas totales 7,13 mg/dl.

En relación a la concentración bioquímica del test de clonidina a los 60 minutos la media fue de 3,51 ng/ml y desvío estándar de 1,8 entre 0,14 ng/ml y 7,80 ng/ml. El valor promedio de HC en los pacientes que obtuvieron un valor menor a 3 ng/ml fue 1,37 ng/ml y aquellos con resultados entre 3 a 7 ng/dl tuvieron un promedio de 4,48 ng/ml.

Se solicitó cariotipo a aquellos pacientes con dismorfismos, se encontraron anomalías en relación a síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Silver Russell y síndrome de Klinefelter.

4. RESONANCIA MAGNÉTICA

Los pacientes a quienes se les realizó resonancia magnética representaron el 44,26% (n=27) con una media de edad de 9,58 años entre 3 años y 15,05 años; se consideró alterada la presencia de micro o macroadenomas, hipoplasia de adenohipofisis, tallo pituitario ausente o truncado, hipofisis posterior ectópica, hiperdensidad hipofisaria; fueron

dos pacientes quienes presentaron microadenoma inactivo de mínimo tamaño, por lo cual no hubo contraindicación para su tratamiento. Se solicitó tomografía axial de cráneo a cinco pacientes, sin evidencia de alteración.

5. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

5.1 Indicación de tratamiento

La indicación principal para el inicio del tratamiento y descargo de la medicación en la institución fue el déficit de hormona de crecimiento. Además, este estudio incluyó las indicaciones de la FDA y EMA.

5.2 Dosis y tiempo de tratamiento

El rango de dosis inicial estuvo entre 0,03 a 0,04 miligramos/kilogramo/día, que se mantuvo durante un año. Para síndrome de Turner la dosis inicial fue 0,035 miligramos/kilogramo/día.

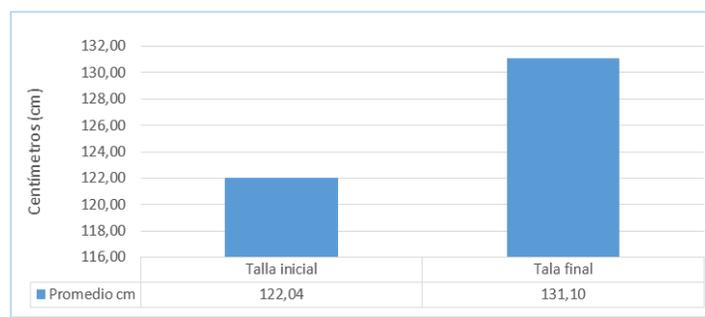
El 52,5% (n=32) de los pacientes se mantuvo en tratamiento durante 12 meses y el 47,5% (n=29) durante más de 12 meses. Para el estudio se analizaron las variables al primer año de tratamiento.

6. RESPUESTA AL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

6.1 Ganancia de talla

El promedio del aumento de talla luego del tratamiento fue de 9,08 centímetros entre 1 centímetro y 20 centímetros con un desvío estándar de 4,3.

Ilustración 1. Aumento de talla a los 12 meses de tratamiento



6.2 Cambios antropométricos

Todos los pacientes tuvieron una talla por debajo de -2 DE para la edad y sexo. El 77,04% (n=47) inició con una talla menor a -3 DE. La talla inicial promedio fue de 122,04 cm, entre 72 centímetros y 156 cm con 20,02 desvío estándar.

Las medidas antropométricas incrementaron en todos los pacientes. (Ver tabla 3)

En promedio, los hombres registraron mayor ganancia de talla en todas las edades con 9,22 centímetros en comparación a las mujeres con 7,07 cm.

El grupo de edad con mayor incremento de talla fue el de menores de 5 años con 14,25 cm en hombres y 8,13 cm en mujeres.

En relación a la concentración de clonidina a los 60 minutos el grupo con un valor menor de 3 ng/ml ganó en promedio 10,51 cm comparado al grupo con valores entre 3 a 7 ng/ml que ganó 8,10 cm.

La proporción de pacientes que no alcanzaron una talla y DE adecuada para la edad y sexo fue de 60.6% (n=37).

Los pacientes con síndrome de Noonan ganaron en promedio 7 cm, el mínimo fue de 6cm y el máximo 8cm, con una talla media inicial 123 cm y final de 130 cm.

Los pacientes con síndrome de Turner aumentaron en promedio 6,4 entre 5 cm y 8 cm, con una talla inicial de 105.9 cm y final de 112,3 cm.

El paciente con síndrome Prader Willi tuvo una ganancia total de 15 cm al año de tratamiento.

En cuanto al peso el grupo con mayor ganancia fue el de hombres igual o mayores a 14 años con 5,97 kilogramos, y en las mujeres fue el grupo de 11 a 13 años con 3,53 kilogramos.

El índice de masa corporal evidenció una disminución en ciertos rangos debido al aumento de talla sobre el peso.

Tabla 3. Resultados de talla, peso, IMC durante el tratamiento según sexo y edad						
<i>Rango de edad</i>	Hombres					
	<i>Talla inicial (cm)</i>	<i>Talla final (cm)</i>	<i>Peso inicial (Kg)</i>	<i>Peso final (Kg)</i>	<i>IMC inicial</i>	<i>IMC final</i>
<i>Menores a 5 años</i>	87,25	101,5	11,6	13,73	14,89	12,76
<i>5 a 7 años</i>	106,75	112,33	17,85	19,57	15,58	15,72
<i>8 a 10 años</i>	115,83	124,14	25,98	24,52	19,46	15,86
<i>11 a 13 años</i>	135,93	145,61	33,22	37,63	17,85	17,75
<i>Igual o mayores a 14 años</i>	142,88	151,64	39,23	45,2	19,08	19,57
	Mujeres					
	<i>Talla inicial (cm)</i>	<i>Talla final (cm)</i>	<i>Peso inicial (Kg)</i>	<i>Peso final (Kg)</i>	<i>IMC inicial</i>	<i>IMC final</i>
<i>Menores a 5 años</i>	84,87	93	11,27	14,78	15,55	18,04
<i>5 a 7 años</i>	102,33	110	19,25	21	18,33	17,49
<i>8 a 10 años</i>	121,12	126	33,4	28,63	22,7	18,08
<i>11 a 13 años</i>	131,72	139,06	33,88	37,41	18,95	19
<i>Igual o mayores a 14 años</i>	142	149,5	39,6	42,5	18,7	19,01

6.3 Edad ósea

La media de edad ósea inicial fue de 7,84 años y desvío estándar de 4,1 años. El 37,7% no correspondió con su edad de inicio.

La media de la edad ósea a los 12 meses de tratamiento fue de 9,7 años y desvío estándar de 4,4 años. Se reportó que el 16,39% no correspondió a la edad ósea final acorde a su edad y sexo; cuatro fueron hombres y seis mujeres.

6.4 Cambios bioquímicos

El nivel plasmático del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) aumentó 106, 84 ng/dl de un valor inicial de 143, 55 ng/ml a un valor final 250, 39 ng/ml durante el primer año con hormona de crecimiento. Se evidenció un aumento en todos los rangos de edad. (Ver tabla 4).

Tabla 4. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 durante el tratamiento según rangos de edad		
<i>Rangos de edad</i>	<i>Inicial ng/ml (DE)</i>	<i>Final ng/ml (DE)</i>
<i>Menores de 5</i>	52,21 (32,6)	144,87 (31,87)
<i>De 5 a 7 años</i>	97,35(92,18)	186,71(68,9)
<i>De 8 a 10 años</i>	140,45 (128,2)	226,10 (106,59)
<i>De 11 a 13 años</i>	164,29 (64,01)	304,27 (107,69)
<i>Igual o mayor a 14 años</i>	226,5 (144,5)	309,40 (67,47)

No hubo cambios significativos en los otros exámenes de control luego del tratamiento. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Datos bioquímicos de los pacientes durante el tratamiento		
<i>Parámetro</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>TSH (mUI/L)</i>	2,22	2,48
<i>T4 (mUI/L)</i>	1,10	1,43
<i>IGFBP3 (ng/ml)</i>	3,35	4,65
<i>Glucemia basal (mg/dl)</i>	83,89	87,76
<i>Insulina (U/ml)</i>	9,89	12,1
<i>Proteínas totales (mg/dl)</i>	7,13	7,32

6.5 Efectos adversos

El 24,5% (n=15) de pacientes presentaron efectos adversos, artralgia (n=3), mialgia (n=3), cefalea (n=2), reacción en el sitio de punción (n=2), escoliosis (n=1) y otros efectos: estreñimiento (n=1), hemorragia conjuntival (n=1), incremento de insulina (n=1) e incremento de glucosa (n=1). Estos efectos aparecieron antes de cumplir los 12 meses de tratamiento y no fueron indicación para la discontinuación del mismo.

DISCUSIÓN

El déficit de hormona de crecimiento es una patología preocupante para quienes la padecen y para sus padres debido al retraso global de crecimiento que genera. El diagnóstico y tratamiento temprano es fundamental para normalizar la estatura durante la infancia y alcanzar una talla final ideal, mejorando la calidad de vida (22).

Los resultados de este estudio evidencian una media de la edad de inicio del tratamiento de $9,7 \pm 3,8$ años, con una mínima de 1,06 años y una máxima de 15,05 años a diferencia con lo observado en un estudio de la Universidad Pontificia Católica del Ecuador, que comprendió una edad media de 7,07 años, una edad mínima de 1 año y máxima de 13 años (28).

En cuanto al sexo el 57,37% correspondió a hombres y 42,62% a mujeres, que se correlaciona con el estudio por Sánchez (2014) siendo el sexo más frecuente el masculino con 64,3% (29).

Encontramos que el 68,7% de pacientes iniciaron la terapia en Tanner grado I, el 24,58% en grado II y el 6,54% en grado III. Varias publicaciones relacionan una mejor respuesta de crecimiento con el inicio del tratamiento en un estadio prepuberal (11,30).

En los pacientes de nuestro estudio se halló que todos los grupos de edad presentaron una buena respuesta al tratamiento como los que comenzaron de forma temprana.

La talla media materna reportada fue 153,5 cm, y la talla media paterna fue 168,7 cm a comparación del estudio ecuatoriano Trelles (2014) que indicó una talla paterna promedio de 157 cm y una talla materna de 145 cm (31). Además el estudio Darendeliler (2011) demostró que una talla medio parental mayor influye de forma importante en la talla final adulta (30).

La resonancia magnética (RM) es muy importante para la valoración de talla baja, debe realizarse en todos los pacientes con déficit de hormona de crecimiento evaluando el hipotálamo y la glándula pituitaria en busca de defectos anatómicos o tumores (32). Según Argudo (2018) el 10,5% de pacientes contó con RM sin datos de alteración, en contraste con nuestros resultados donde el 44,26% de pacientes tuvo RM y dos presentaron alteración sugestiva de déficit de hormona de crecimiento (33).

En relación al test de clonidina a los 60 minutos se consideró alterado un valor menor a 7 ng/ml. La media fue de 3,51 ng/ml entre 0,14 ng/ml y 7,80 ng/ml. Aún existe controversia en cuanto a los grados de deficiencia de hormona de crecimiento. Se define al déficit grave como un valor menor a 3 ng/ml, existe evidencia que apoya que la respuesta al tratamiento es mayor en este grupo (34). La falta de estandarización del punto de corte para el diagnóstico ha generado criterios arbitrarios, sin embargo, sugiere que el umbral debe considerarse 7 ng/ml según la sociedad de endocrinología pediátrica de cada país por lo que los parámetros clínicos, laboratorio e imagen son los principales en orientar el diagnóstico (35,36).

En la institución de estudio el criterio principal para el inicio de la terapia fue el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, sin tomar en cuenta aquellos pacientes con otras condiciones que también se beneficiarían de la hormona de crecimiento. Sin embargo, las

indicaciones que se consideraron para el análisis de esta investigación fueron las recomendadas por la FDA y la EMA.

La dosis empleada durante el tratamiento fue similar a la registrada por otros estudios (22,37). Estados Unidos y la Unión Europea establecen un rango entre 0,025 a 0,035 mg/kg/día, así como dosis más altas antes de la pubertad 0,042 a 0,05 mg/kg/día y hasta 0,7 mg/kg/semana durante la pubertad (32).

La ganancia de talla promedio en el primer año fue 9,08 cm entre 1 cm y 20 cm, se encontraron resultados parecidos en los estudios locales Arciniegas (2015) con una ganancia total de 9,3 cm con un mínimo de 3 cm y máximo de 18 cm, y en el estudio Argudo (2018) el promedio de ganancia al año de tratamiento fue de 7,64 cm (33). El estudio Nacional de Crecimiento Cooperativo evidenció que la respuesta al tratamiento durante el primer año fue mayor con una ganancia de $10,7 \pm 2.9$ cm (34).

En cuanto a las pacientes con síndrome de Turner mostraron una ganancia media de 6,6 cm, lo que corresponde con Sánchez y colaboradores 2016 que identificó una ganancia favorable mayor de 3 cm al primer año de tratamiento. (14). Arciniegas (2015) reporta una ganancia máxima de 13.5 cm (28).

El paciente con síndrome de Prader Willi ganó 15 centímetros en el primer año de tratamiento en comparación a lo encontrado por Bakker y colaboradores (2017) donde se evidenció un aumento de 4 cm por año (16) y 18 cm según Arciniegas (2015) (28).

Los pacientes con síndrome de Noonan aumentaron 7 cm al año en contraste con la cohorte NCGS y KIGS que demostraron un aumento de 4,1 centímetros y 4,8 centímetros al primer año de tratamiento respectivamente (19).

Hubo una diferencia entre la edad ósea ideal y la edad cronológica previa al tratamiento con un retraso de alrededor de 1 a 2 años, el 37,7% no correspondió a su edad inicial. La media de la edad ósea a los 12 meses de tratamiento aumentó $\pm 1,91$ años, mientras que el 16,39% no correspondió a la edad ósea final. Resultados similares se obtuvieron en el estudio Lavaredas (2013), así como lo señalado por Carrascosa (2014) donde el aumento de la edad ósea final fue $2,5 \pm 0,6$ años (38,39).

Uno de los criterios auxológicos determinantes en el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento es el IGF-1. Sus niveles varían según la edad, sexo y estado puberal. Un nivel IGF-I > 0 DE en cualquier edad hace que esta condición sea poco probable, mientras que los valores por debajo -1 DE son sugestivos del diagnóstico aumentando la probabilidad si se valoran junto a valores bajos de IGFBP3 (35). En este estudio todos los pacientes iniciaron con valores séricos de IGF-1 por debajo de los valores normales establecidos. Luego del primer año de tratamiento, el nivel plasmático de IGF-1 aumentó en 106,84 ng/dl alcanzando valores normales lo que podría relacionarse con una buena adherencia al tratamiento y por lo tanto considerarse eficaz y seguro.

En cuanto a los datos séricos de glucosa, insulina, proteínas, y perfil tiroideo, no se presentaron cambios importantes luego del tratamiento, resultados semejantes se observaron en otros estudios realizados (29,33).

Los efectos adversos que se pueden presentar con el tratamiento tanto a corto como a largo plazo son infrecuentes y bien tolerados por lo que no amerita suspensión del mismo (40). El 24,5% de los pacientes de este análisis presentaron en mayor frecuencia artralgias,

mialgias y cefalea, a diferencia de Aramburu (2019) que demostró además aumento de la presión intraocular, riesgo de hipertensión intracraneal y deslizamiento de epífisis femoral (41). En general el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante es seguro y el beneficio supera al riesgo (42).

CONCLUSIONES

- La mayoría de pacientes en este estudio fueron hombres. Sin embargo, el déficit de hormona de crecimiento se presenta en la misma frecuencia sin predominio de sexo.
- El inicio del tratamiento en un estadio puberal temprano se asocia a mejores resultados. Si bien este estudio incluyó más pacientes en estadio prepuberal, todos los grupos de edad tuvieron una ganancia de talla al año de tratamiento.
- La edad ósea final no tuvo relación con la edad cronológica en una baja proporción de pacientes.
- Se consideraron las indicaciones y el rango de dosis para el inicio de tratamiento recomendadas por la FDA y EMA.
- El diagnóstico se realizó en base a la clínica y parámetros bioquímicos en especial el IGF-1, IGFBP3 y test de clonidina a los 60 minutos.
- Los efectos adversos más frecuentes durante los 12 meses de terapia fueron mialgia, artralgia y cefalea, por lo que se considera un tratamiento seguro.
- Los criterios de laboratorio como glucosa, insulina, perfil tiroideo y proteínas no se alteraron. El IGF-1 final alcanzó en promedio el valor normal para cada rango de edad en comparación a lo inicial, demostrando una buena adherencia al tratamiento y por lo tanto eficaz y seguro.
- La ganancia promedio de talla en pacientes con déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, síndrome de Noonan y síndrome de Prader Willi luego de un año de tratamiento fue 9,08 cm; el grupo con mayor deficiencia de HC según el test de clonidina obtuvo mejores resultados, lo que se correlaciona con la bibliografía citada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogol, MD, PhD, A. and Richmond, Dr. (2019). *Diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento en niños*. [Online] UptoDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-growth-hormone-deficiency-in-children?search=diagnostic%20of%20growth%20hormone%20deficiency%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=default&display_rank=1. [Accessed 7 Noviembre.2019].
2. Rogol, MD, PhD, A. and Richmond, Dr. (2019). *Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento en niños*. [Online] UptoDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-growth-hormone-deficiency-in-children?search=hormona%20de%20crecimiento&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Accessed 7 Noviembre.2019].
3. Riaño Galán, I. (2018). *Importancia de la correcta valoración de los patrones madurativos puberales*. [Online] Revista Española Endocrinología Pediátrica. Available at: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E26/P1-E26-S1566-A481.pdf> [Accessed 7 Nov. 2019].
4. Ibáñez Toda L, Arcos Salas M. (2015). *Abordaje de la talla baja*. [Online] Actualización en pediatría. <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p85-94.pdf> [Accessed 8 Nov. 2019].
5. Rogol, MD, PhD, A. and Hoppin, Dr. (2018). *Causas de baja estatura*. [Online] UptoDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?search=growth%20hormone%20deficiency%20in%20prader%20willi&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 [Accessed 8 Nov. 2019].
6. Mira, M. and Cassorla, F. (2018). *Trastornos del crecimiento*. [Online] Guía de práctica clínica en pediatría. Available at: <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/publication.pdf> [Accessed 8 Nov. 2019].
7. Cohen, MD, L. (2014). *Idiopathic Short Stature A Clinical Review*. [Online] JAMA. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794372> [Accessed 8 Nov. 2019].
8. Altamirano Bustamante, N., Altamirano Bustamante, M., Valderrama Hernández, A. and Montesinos Correa, H. (2014). *La evaluación del crecimiento*. [Online] Instituto Nacional de Pediatría. Available at: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2014/apm143j.pdf> [Accessed 8 Nov. 2019].
9. Hayes Dorado, D. (2016). *Talla baja: Tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante*. [Online] Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. Available at: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v55n1/v55n1_a05.pdf [Accessed 8 Nov. 2019].

10. Rapaport, R., Teran, E. and Chesner, J. (2016). *Growth and growth hormone: An overview*. [Online] Growth Hormone & IGF Research. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.02.004> [Accessed 8 Nov. 2019].
11. Reiter, E. and Price, D. (2006). *Efecto del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) sobre la altura casi final de 1258 pacientes con deficiencia idiopática de GH: análisis de una gran base de datos internacional*. [Online] The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16537676> [Accessed 8 Nov. 2019].
12. Goecke, C. and García, H. (2018). *Actualización en el manejo del Síndrome de Turner en niñas y adolescentes. Revisión de la Literatura e Incorporación de Recomendaciones de las nuevas Guías Clínicas*. [Online] Revista chilena de endocrinología y diabetes. Available at: http://revistasoched.cl/4_2018/03%20Goecke.pdf [Accessed 8 Nov. 2019].
13. Baxter, L., Cave, C., Bryant, J. and Milne, R. (2010). *Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome*. [Online] Cochrane Database of Systematic Reviews. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003887.pub2/epdf/full> [Accessed 8 Nov. 2019].
14. Sánchez Marcoa, S. and de Arriba Muñoz, A. (2016). *Hormona de crecimiento y síndrome de Turner*. [Online] Anales de Pediatría. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.009> [Accessed 8 Nov. 2019].
15. Scheimann, A. (2019). *Características clínicas, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Prader-Willi*. [Online] UptoDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-prader-willi-syndrome?search=growth%20hormone%20deficiency%20in%20prader%20willi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H26 [Accessed 8 Nov. 2019].
16. Bakker, N. and Lindberg, A. (2017). *Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data from the KIGS Database*. [Online] The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Available at: <http://doi:10.1210/jc.2016-2962> [Accessed 8 Nov. 2019].
17. Burkit, E. and Kerr, B. (2021). *Síndrome de Noonan*. [Online] UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/noonan-syndrome?search=tratamiento%20hormona%20de%20crecimiento%20en%20noonan&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2708366156 [Accessed 13 May 2021].
18. Campoverde Loor, M. and Carangui Moreira, M. (2020). *Etiología de talla baja en pacientes de 5 a 15 años atendidos en consulta externa del Hospital General del norte de Guayaquil Los Ceibos en el periodo comprendido entre julio del 2018 a julio del 2019*. [Online] Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Available at:

<<http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/14961/1/T-UCSG-PRE-MED-967.pdf>>
[Accessed 13 May 2021].

19. Noonan, J. and Kappelgaard, A. (2015). *The Efficacy and Safety of Growth Hormone Therapy in Children with Noonan Syndrome: A Review of the Evidence*. [Online] Hormone Research in Pediatrics. Available at: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503994/>> [Accessed 13 May 2021].

20. Renes, J. Doorn, J. Hokken-Koelegaa, A. (2019). *Current insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age*. [Online] Hormone research in pediatrics. Available at: file:///C:/Users/Pavilion/Documents/TESIS%20HORMONA%20CRECIMIENTO/Alteraciones%20de%20HC%20y%20IGF1%20en%20PEG.pdf [Accessed 8 Nov. 2019].

21. Asociación Española de Pediatría. (2018). *Actualización en Pediatría 2018*. [Online] Available at: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/libro_15_curso_aepap_final_web.pdf [Accessed 8 Nov. 2019].

22. Rojo Portolés, M, Carcavilla, A, Patón García, M. and Aragonés, A. (2015). *Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de atención primaria*. [Online] FAPAP. Available at: http://archivos.fapap.es/files/639-1273-RUTA/04_FAPAP_3_2015_Hormona_crecimiento.pdf [Accessed 8 Nov. 2019].

23. Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O. (2014). *Treatment with recombinant human growth hormone during childhood is associated with increased intraocular pressure*. [Online]. PubMed. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22727870>. [Accessed 8 November 2019].

24. Blethen S, Allen D, Graves D. (1996) *Seguridad de la hormona de crecimiento recombinante derivada del ácido desoxirribonucleico: la experiencia del Estudio Cooperativo Nacional de Crecimiento*. [Online]. PubMed. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=8626820>. [Accessed 8 November 2019].

25. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 86, Issue 5, 1 May 2001, Pages 1868–1870, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7471>.

26. Garcia Garcia E. (2014). *Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones* [Online]. Actualización en pediatría. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/hcrecimiento_evidencias.pdf. [Accessed 8 November 2019].

27. Chae H, Kim D. (2015). *Growth hormone treatment and risk of malignancy* [Online]. PubMed. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774194>. [Accessed 8 November 2019]

28. Arciniegas L. (2015). *Evaluación de la velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años, con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, pequeño para la edad gestacional, síndrome de Prader Willi y síndrome de Turner tratados con hormona de crecimiento*

recombinante humana en la ciudad de quito - ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014 [Online]. PUCE. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/143440068.pdf>. [Accessed 13 May 2021].

29. Sanchez J. (2014). *Estudio sobre tratamiento con hormona de crecimiento en la comunidad valenciana en niños con déficit de GH y en pequeños para la edad gestacional* [Online]. Universidad de Valencia. Available from: [file:///C:/Users/Pavilion/Downloads/TESIS%20DOCTORAL%20\(JULIA%20S%C3%81NCH EZ%20ZAHONERO\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Pavilion/Downloads/TESIS%20DOCTORAL%20(JULIA%20S%C3%81NCH EZ%20ZAHONERO)%20(1).pdf) [Accessed 13 May 2021].

30. Darendeliler F, Lindberg A. (2011). *Respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en la deficiencia aislada de la hormona del crecimiento versus deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias* [Online]. PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778748/> [Accessed 13 May 2021].

31. Trelles J, Yange G. (2014). *Prevalencia de talla baja y factores asociados en niñas y niños de 0 a 5 años de edad en el centro de salud 1. Cuenca Ecuador 2014* [Online]. Universidad de Cuenca. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22491/1/TESIS.pdf>. [Accessed 13 May 2021].

32. Grimberg, A. (2016). *Pautas para el tratamiento con hormona de crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina I en niños y adolescentes: deficiencia de hormona de crecimiento, baja estatura idiopática y deficiencia primaria de factor de crecimiento similar a la insulina I.* [Online] Hormone Research Pediatrics. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884013/> [Accessed 13 May 2021].

33. Argudo M. (2018). *Evolución del tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos. Consulta externa endocrinológica del Hospital José Carrasco Arteaga. Febrero 2017-Febrero 2018* [Online]. Universidad del Azuay. Available from: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/8505/1/14223.pdf>. [Accessed 13 May 2021].

34. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 3rd ed. (1998). *Effect of Long-Term Recombinant Growth Hormone Therapy in Children the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994.* London, pp.407-408.

35. Collett Solberg, P. (2019). *Diagnóstico, genética y terapia de la baja estatura en niños: una perspectiva internacional de la Sociedad de Investigación de la Hormona del Crecimiento.* [Online] Hormone Research in Pediatrics. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514194/> [Accessed 13 May 2021]

36. Pombo, M. and Castro Feijóo, L. (2010). *Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia.* [Online] Revista Española de Endocrinología Pediátrica. Available at: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E1/P1-E1-S12-A11.pdf> [Accessed 13 May 2021].

37. Kor Y, Keskin M. (2016). *Evaluación de la respuesta al tratamiento del primer año en casos con deficiencia de hormona del crecimiento* [Online]. PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149129/>. [Accessed 13 May 2021].

38. Lavaredas A, de la Puerta R. (2013). *Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío* [Online]. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Available from: <http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/465.pdf>. [Accessed 13 May 2021].
39. Carrascosa A. (2010). *El estado de secreción de la hormona del crecimiento evaluado por el pico de la hormona del crecimiento después de dos estímulos farmacológicos de liberación de la hormona del crecimiento no influyó significativamente en el crecimiento de recuperación de dos años inducido por la terapia con hormona del crecimiento en 318 niños prepúberes bajos con retraso del crecimiento idiopático*. [Online]. Europe PMC. [Accessed 13 May 2021]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20975249>
40. Moix E, Gimenez O. (2018). *Tratamiento con hormona del crecimiento en el síndrome de prader-willi* [Online]. PubMed. [Accessed 13 de May 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510967/>
41. Aramburu A, Gutierrez E. (2019). *Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento* [Online]. Centro Nacional de Salud Pública de Perú. [Accessed 13 May 2021]. Available from: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1254/ETS%2004-2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
42. Sävendahl L, Polak M. (2019). *Tratamiento de niños con GH en los Estados Unidos y Europa: seguimiento a largo plazo del programa IOS y ANSWER de NordiNet* [Online]. PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305924/>. [Accessed 13 May 2021].

Anexo 1. Formulario de recolección de datos de las historias clínicas

“Evaluación del tratamiento durante el primer año con hormona de crecimiento en el Hospital José Carrasco Arteaga en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica. Marzo 2018- Abril 2019, Cuenca- Ecuador”

1. Características generales

- Edad de inicio de tratamiento (años cumplidos):
- Sexo: Hombre Mujer
- Talla mamá:cm
- Talla papá:cm
- Talla medio parental:.....cm
- Edad ósea (años)

Inicial: Final:.....

- Escala Tanner (grados)

I II III IV V

- Cariotipo

SI NO

- Indicación de tratamiento:
.....
- Dosis inicial:mg/kg/día
- Duración del tratamiento:..... meses

- Diagnóstico adicional:

- Antecedente de pequeño para la edad gestacional

SI NO

2. Estudios de imagen

- Resonancia Magnética

SI NO

Alteraciones:.....

- Tomografía de cráneo (si requiere)

SI NO

Alteraciones:.....

3. Laboratorio

- Valor test de clonidina a los 60 minutos (<7ng/ml):.....

- IGF-1 (ng/ml)

Inicial:.....

Final:.....

- IGFBP3 (ng/ml)

Inicial:.....

Final:.....

- TSH (mUI/L)

Inicial:..... Final:.....

- T4 (mUI/L)

Inicial:..... Final:.....

- Insulina (U/ml)

Inicial:..... Final:.....

- Glicemia basal (mg/dl)

Inicial:..... Final:.....

- Proteínas totales (mg/dl)

Inicial:..... Final:.....

4. Medidas antropométricas

- Talla < -2 DE según curva de crecimiento por edad y sexo (CDC)

SI NO

- DE:.....

- Talla (cm)

Inicial:..... Final:.....

- Peso (kg)

Inicial:..... Final:.....

- Índice de masa corporal

Inicial:..... Final:.....

- Ganancia de talla:.....cm

5. Efectos adversos

Cefalea

Mialgia

Artralgia

Reacción en sitio de punción

Escoliosis o deformidad en extremidades

Otros:

.....