

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Unidad de Posgrado de Endocrinología

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

Análisis de las características clínicas y epidemiológicas principales de los pacientes que utilizan hormona de crecimiento atendidos en el servicio de endocrinología en el Hospital Nacional de Niños, en el período comprendido entre enero 2008 y diciembre 2023.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Endocrinología, para optar por el título de Especialista en Endocrinología

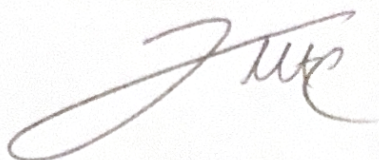
Dra. Liseth Gabriela Delgado Castro

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

San José, Costa Rica

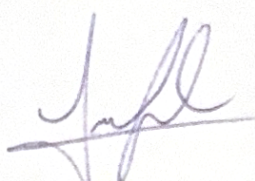
2025

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Endocrinología."



Dr. Fred Cavallo Aita

Director de Tesis



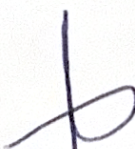
Dr. Javier Calvo Marín

Asesor de Tesis



Dra. Laura Ulate Oviedo

Asesora de Tesis



Dr. Francis Ruiz Salazar

Director y Coordinador Nacional del Posgrado de Endocrinología



Dra. Liseth Gabriela Delgado Castro

Sustentante

Dedicatoria

Dedico esa tesis a mis padres, ya que es por su amor y apoyo incondicional que he logrado llegar hasta aquí. De ellos es este mérito también, que siempre creyeron en mí y no dejaron de impulsarme a pesar de las adversidades.

Agradecimientos

Primeramente, a Dios y a mis padres, los pilares más importantes durante todos mis años de vida y estudio. Gracias por ser el mejor ejemplo de perseverancia y esfuerzo. Gracias por siempre velar por mí, y ser el apoyo más incondicional que existe.

También agradezco a mi familia, mi abuela América que fue un ejemplo de dedicación y valentía, ella siempre creyó en mí y me impulsó. Así mismo a mis abuelos Rosario y José Luis, y a mis tías Vivian y Silvia por siempre tenerme presente.

Agradezco a mis hermanos y al resto de mi familia, por siempre darme palabras de ánimo y cuidarme.

Otro agradecimiento muy especial a mis profesores de residencia del Hospital Calderón Guardia que me vieron crecer en mis primeros años; y a todos los asistentes de endocrinología y docentes del posgrado que se han preocupado por enseñarme, y han velado porque seamos mejores profesionales cada día. Muchas gracias por su guía.

Por último, y no menos importante, quiero agradecer a mis compañeros de endocrinología y amigos de residencia, que han hecho que este proceso sea mucho más bonito y que se disfrute.

Carta de revisión filológica

San José, 6 de julio, 2025

Comisión de la Especialidad en Endocrinología
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Análisis sobre de las características clínicas y epidemiológicas principales de los pacientes que utilizan hormona de crecimiento atendidos en el servicio de endocrinología en el Hospital Nacional de Niños, en el período comprendido entre enero 2008 y diciembre 2023", elaborado por la Dra. Liseth Gabriela Delgado Castro, carné B32238, para optar por el grado académico de Especialista en Endocrinología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2448

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	III
Agradecimientos.....	III
Carta de Revisión Bibliográfica.....	IV
Lista de Figuras.....	VI
Lista de Tablas.....	VIII
Lista de Abreviaturas.....	IX
Resumen.....	X
Abstract.....	XI
Introducción.....	1
Justificación.....	3
Marco Teórico.....	4
Marco Metodológico.....	31
Resultados y Discusión.....	35
Conclusiones.....	69
Limitaciones y Fortalezas.....	71
Recomendaciones.....	72
Bibliografía.....	73
Anexos.....	82

Lista de Figuras

Figura 1. Distribución de casos nuevos por año de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento.

Figura 2. Valor de Z score de talla al inicio del tratamiento por grupo diagnóstico.

Figura 3. Mediana de niveles sérico de IGF-1 (ng/ml) previo al inicio de tratamiento por grupo diagnóstico.

Figura 4. Mediana de edad en meses al inicio del tratamiento por grupo diagnóstico.

Figura 5. Mediana de dosis por peso de rhGH utilizada según grupo diagnóstico.

Figura 6. Mediana de edad al inicio de tratamiento por grupo de estado de tratamiento.

Figura 7. Mediana de dosis semanal de rhGH por grupo de estado de tratamiento.

Figura 8. Mediana en nivel de IGF-1 previo al inicio del tratamiento según estado de tratamiento.

Figura 9. Mediana de Z score de talla al inicio de tratamiento según resultado final.

Figura 10. Mediana de Z de talla potencial familiar según resultado final de tratamiento.

Figura 11. Mediana de Z score de talla final según resultado de tratamiento.

Figura 12. Mediana de edad en meses al inicio según resultado al final del tratamiento.

Figura 13. Pruebas diagnósticas (IGF1 y Pico de GH) según el resultado al final del tratamiento.

Figura 14. Asociación entre estado del tratamiento y respuesta terapéutica satisfactoria.

Figura 15. Modelo de regresión lineal multivariado de factores asociados a un resultado al final del tratamiento satisfactorio.

Figura 16. Velocidad de crecimiento anual por diagnóstico en pacientes con tratamiento activo.

Figura 17. Efectos adversos según indicación diagnóstica de tratamiento con rhGH.

Figura 18. Factores independientes asociados a la magnitud del pico de GH en la prueba de estimulación: regresión lineal multivariada.

Figura 19. Correlación entre IGF-1 basal y pico de GH en la prueba de estimulación.

Lista de Tablas

Tabla 1. Causas de baja talla según la sociedad europea de endocrinología pediátrica.

Tabla 2. Características clínicas y antropométricas basales según diagnóstico.

Tabla 3. Antecedentes personales y comorbilidades por grupo diagnóstico.

Tabla 4. Características de los pacientes según estado de tratamiento.

Tabla 5. Comparación de pacientes con tratamiento completo según resultado final.

Tabla 6. Distribución de variables según la presencia de efectos adversos.

Tabla 7. Factores relacionados con la magnitud del pico de HC en la prueba de estimulación.

Lista de Abreviaturas

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

CR: Costa Rica

DE: Desviación estándar

DHC: Deficiencia de hormona de crecimiento

EA: Efecto adverso

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos)

GH: growth hormone (hormona de crecimiento)

GHRH: growth hormone releasing hormone (hormona liberadora de la hormona de crecimiento)

HC: Hormona de crecimiento

HNN: Hospital Nacional de Niños

IGF-1: insulin like growth factor (factor de crecimiento similar a la insulina 1)

IGFBP-3: insulin-like growth factor binding protein 3 (proteína 3 de la unión al factor de crecimiento parecido a la insulina)

IRC: insuficiencia renal crónica

PEG: pequeño para edad gestacional

rhGH: Hormona de crecimiento recombinante

T/E: Talla/Edad

Resumen

Antecedentes: El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH) se utiliza en el Hospital Nacional de Niños desde 1987. El único análisis previo incluyó 295 pacientes entre 2008 y 2015, de los cuales solo el 18.3 % había completado el tratamiento. Este estudio tiene como objetivo analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con rhGH entre 2008 y 2023, así como evaluar la efectividad del tratamiento en población pediátrica costarricense.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con 672 pacientes tratados en la consulta de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños. Se recopilaron variables clínicas, antropométricas, bioquímicas y relacionadas al tratamiento. Se analizaron diferencias por diagnóstico y estado del tratamiento (activo, completo o suspendido) y se identificaron predictores de respuesta satisfactoria, definida como alcanzar una talla final ≤ 2 DE por debajo del potencial genético. Se aplicaron pruebas no paramétricas, chi-cuadrado y regresión logística binaria.

Resultados: El diagnóstico más frecuente fue déficit de GH (63.1%), seguido por síndrome de Turner (16.8%), PEG (14.4%) y otros (5.7%). La mediana de edad al inicio fue de 107.5 meses, más baja en PEG (69 meses), que también presentó el Z-score inicial más comprometido (-3.2). El 43% completó el tratamiento, 36.9% continuaba activo y 20.1% lo había abandonado. El cumplimiento fue significativamente menor en los abandonos (45.9%, $p < 0.001$). De los 289 pacientes que completaron el tratamiento, el 52.2% alcanzó una talla final satisfactoria. Los predictores significativos fueron sexo masculino (OR 3.0, $p = 0.013$), cumplimiento regular (OR 6.08, $p = 0.010$), mayor Z-score de talla inicial (OR 4.48, $p < 0.001$), mejor potencial genético (OR 2.39, $p = 0.018$) y menor pico de GH (OR 0.77, $p = 0.003$). Se reportaron efectos adversos en el 9.1%, sin relación con la dosis ni el diagnóstico.

Conclusiones: Los hallazgos concuerdan con registros internacionales como KIGS, GeNeSIS y NordiNet, y destacan la importancia del diagnóstico temprano, la adherencia sostenida y la adecuada selección diagnóstica para optimizar los resultados del tratamiento con hormona de crecimiento.

Abstract

Background: Recombinant human growth hormone therapy has been used at the Hospital Nacional de Niños in Costa Rica since 1987. The only previous analysis included 295 patients between 2008 and 2015, of whom only 18.3% had completed treatment. This study aims to analyze the clinical and epidemiological characteristics of patients treated with rhGH from 2008 to 2023, and to evaluate treatment effectiveness in the Costa Rican pediatric population.

Methods: An observational, descriptive, and retrospective study was conducted including 672 patients treated in the Endocrinology outpatient clinic at the National Children's Hospital. Clinical, anthropometric, biochemical, and treatment-related variables were collected. Differences were analyzed according to diagnosis and treatment status (active, completed, or discontinued), and predictors of a satisfactory response; defined as achieving a final height within ≤ 2 SD below the genetic target, were identified. Nonparametric tests, chi-square, and binary logistic regression were applied.

Results: The most frequent diagnosis was GH deficiency (63.1%), followed by Turner syndrome (16.8%), small for gestational age (SGA) (14.4%), and other diagnoses (5.7%). The median age at treatment initiation was 107.5 months, lower in SGA patients (69 months), who also had the most compromised initial height Z-score (-3.2). Of the total, 43% completed treatment, 36.9% remained on active therapy, and 20.1% had discontinued. Treatment adherence was significantly lower among those who discontinued (45.9%, $p < 0.001$). Among the 289 patients who completed treatment, 52.2% achieved a satisfactory final height. Significant predictors of treatment success included male sex (OR 3.0, $p = 0.013$), regular adherence (OR 6.08, $p = 0.010$), higher initial height Z-score (OR 4.48, $p < 0.001$), better genetic height potential (OR 2.39, $p = 0.018$), and lower GH peak (OR 0.77, $p = 0.003$). Adverse events were reported in 9.1% of patients, with no association with GH dose or diagnosis.

Conclusions: These findings are consistent with international registries such as KIGS, GeNeSIS, and NordiNet, and emphasize the importance of early diagnosis, sustained adherence, and appropriate diagnostic selection to optimize treatment outcomes with rhGH.

Introducción

La hormona de crecimiento (somatotropina) es una proteína de 191 aminoácidos y 22kDa producida y secretada de manera pulsátil en la hipófisis anterior. Su síntesis y secreción es controlada por dos neurohormonas liberadas del hipotálamo: la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina (hormona inhibidora de la liberación de somatotropina). Los efectos de la hormona de crecimiento están mediados principalmente por IGF-1 (insulin-like growth factor), sintetizada en su mayoría en el hígado (1). El eje de hormona de crecimiento (GH) y IGF-1 son el principal mecanismo que regula el crecimiento lineal en niños a partir del año. Uno de los principales órganos diana de la hormona de crecimiento es el hígado, en donde induce la liberación de IGF-1 y glucosa (glucogenólisis); otro objetivo es el del tejido adiposo, el cual aumenta la liberación de ácidos grasos libres (lipólisis). También hay un efecto directo sobre los condrocitos de las placas de crecimiento de los huesos largos (2). Casi el 80% de la IGF-1 circula unido a IGFBP-3 (proteína de unión) y subunidad ácido lábil (ALS) (3). El estado nutricional y la edad durante la niñez, como lo es la pubertad, ejercen efecto sobre la concentración sérica de estas. Hay que recordar que otras hormonas influyen en el crecimiento, como la hormona tiroidea, esteroides sexuales y glucocorticoides endógenos o exógenos (1).

La era del uso de hormona de crecimiento recombinante inició en 1985. Sin embargo, los resultados en regímenes actuales de tratamiento indican que todavía existe un gran porcentaje de niños que no alcanzan la talla adulta óptima (4).

La aprobación para el uso de la hormona de crecimiento para baja talla idiopática varía de acuerdo con el país. En países como Estados Unidos, por ejemplo, la FDA aprueba desde el 2003 su uso en baja talla idiopática, lo cual representa un 17% (5); esta no es una indicación aprobada en Europa y aún existe controversia en el grado de efectividad de su uso en niños con este diagnóstico, efectividad que se ha documentado menor que en los niños con clara deficiencia de hormona de crecimiento (6).

En el estudio observacional y prospectivo GeNeSIS se examinó la seguridad y efectividad a largo plazo del tratamiento con GH (Humatrope®, Eli Lilly and Company,

Indianápolis, EE. UU.) en niños con talla baja. Este estudio evidenció como diagnóstico más frecuente para su uso el de deficiencia de hormona de crecimiento en un 64% (7).

En el estudio observacional retrospectivo en Israel (2004-2014) la duración promedio de tratamiento fue de 3.6 años. Cabe destacar que, en Israel, la gran mayoría de sus pacientes (68%) eran de baja talla idiopática mientras que un 26% comprendía el grupo con deficiencia de hormona de crecimiento. En ambos casos la mayoría obtenía el mayor cambio en estatura en los primeros 2 años de tratamiento (8). El promedio de inicio de tratamiento en esta cohorte en los de deficiencia de hormona de crecimiento fue de 8.8 años, en el estudio de cohorte europeo y NordiNet la edad promedio era de 9.1 años mientras que en el estudio ANSWER de Estados Unidos eran mayores con un promedio de 11.1 años. La eficacia sí se ha documentado ser mayor a edades más tempranas y en el estadio prepuberal. En un metaanálisis del Centro Cochrane, la ganancia de talla final fue en promedio de 5-8cm (9).

El uso de hormona de crecimiento recombinante se utiliza en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional de Niños desde 1987 (año en que se aprobó en Estados Unidos el uso de Genotropin® - utilizado en su mayoría, salvo algunos períodos, en el HNN). Las indicaciones para su uso en este centro son en aquellos pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, Síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica (pre-trasplante), Síndrome Prader-Willi y pequeño para edad gestacional sin catch up, que incluye Síndrome Silver-Russell. En un 63,7% la principal indicación de su uso fue el de deficiencia de hormona de crecimiento (1).

La duración promedio de tratamiento en nuestro país fue de 4 años y 5 meses. La dosis de hormona de crecimiento utilizada en la población estudiada en CR fue de 0.27 +/- 0.04mg/kg/sem lo cual es similar a la que se recomienda por la FDA (0.025-0.035mg/kg/día). El uso de la inyección subcutánea diaria hace que la adherencia al tratamiento puede variar desde un rango tan amplio como 5-82% (10), lo cual contribuye a una inadecuada respuesta al tratamiento. En el estudio de CR previo se analizaron 295 paciente, y aquellos que habían completado tratamiento fueron solo un 18,3%, ya que muchos aún permanecían en tratamiento. El tratamiento es generalmente bien tolerado, siendo la cefalea el síntoma más frecuente (1).

Justificación

La importancia de esta investigación radica en utilizar estos datos como herramienta para poder determinar dosis óptima y duración de acuerdo con la talla final que se logra alcanzar en las condiciones específicas por la cual ha sido aprobada su uso en CR. Esto con base a los resultados de laboratorio y talla por lo cual se ajusta la dosis. Lo anterior permite analizar las ventajas y desventajas de acuerdo con la epidemiología y caracterización clínica de la población que la utiliza o ha utilizado.

Si bien existe un análisis previo de estos datos, que comprendía el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2015, en dicho estudio la gran mayoría de pacientes se encontraban aún en tratamiento y no presentaban ya una talla final de adulto. Entonces, para obtener conclusiones únicamente se contaba con el dato de 54 de 295 pacientes que ya habían finalizado su tratamiento; por lo cual mediante esta investigación se pueden actualizar dichos resultados con una mayor proporción de pacientes ya con talla adulta y de esta forma obtener un análisis más robusto.

.

Marco Teórico

Crecimiento normal

El crecimiento en estatura del ser humano está determinado por una combinación de factores genéticos y ambientales. Cuando la información genética es adecuada y el entorno favorece el desarrollo, se crean las condiciones ideales para que el crecimiento y desarrollo se alineen con el potencial genético heredado. Un entorno adecuado se caracteriza por una nutrición óptima tanto en cantidad como en calidad, así como por una estimulación psicosocial y afectiva adecuada. El máximo potencial de crecimiento se alcanza cuando, además, el niño goza de un buen estado de salud y realiza actividad física de manera normal (11).

El crecimiento en talla se refiere al aumento de la altura corporal, que ocurre principalmente debido al alargamiento de los huesos, y también va acompañado de modificaciones en el tejido muscular, la grasa corporal, los glóbulos rojos y el tamaño de los órganos, especialmente durante la pubertad. Es un proceso continuo, pero no sigue un patrón lineal. Se distinguen tres fases del crecimiento postnatal: infantil, niñez y pubertad. Cada una de estas fases presenta un patrón característico. Aunque las fases son similares para niños y niñas, el momento y la velocidad del crecimiento pueden variar, particularmente durante la pubertad (11,12).

Durante los primeros dos años de vida (fase infantil), el crecimiento lineal es muy rápido al principio, pero luego disminuye gradualmente. El crecimiento total durante este período es de aproximadamente 30 a 35 cm. En el caso de los bebés prematuros, la longitud (y el peso) debe corregirse según la edad gestacional, al menos durante el primer año. Sin embargo, en muchos casos, el crecimiento se acelera durante la segunda mitad del primer año en niños prematuros que son saludables (13).

La fase de la niñez se caracteriza por un crecimiento lineal con una velocidad relativamente constante, aunque con una ligera desaceleración hacia el final de esta etapa. En general, la mayoría de los niños crecen a las siguientes tasas, representando los percentiles entre el 10 y el 90% (11,13):

- Entre los 2 a 4 años: 5.5 a 9 cm/año
- Entre los 4 a 6 años: 5 a 8.5 cm/año
- Entre los 6 años a la pubertad: de 4 a 6 cm/año en los niños y de 4.5 a 6.5 cm/año en las niñas.

La fase puberal se distingue por un repunte de crecimiento de entre 8 a 14 cm por año, impulsado por los efectos sinérgicos de los esteroides gonadales y la hormona de crecimiento. En las niñas, este repunte de crecimiento generalmente comienza alrededor de los 10 años, aunque puede iniciarse tan temprano como a los 8 años en aquellas que maduran antes. En los niños, el repunte de crecimiento puberal suele comenzar alrededor de los 12 años, pero también puede iniciarse a los 10 años en aquellos con maduración temprana (11,14).

Las mediciones frecuentes del crecimiento son fundamentales para el seguimiento de la salud infantil. Un patrón de crecimiento dentro de los parámetros normales generalmente indica buena salud general, mientras que un crecimiento más lento de lo esperado puede señalar la presencia de una enfermedad subyacente, ya sea subaguda o crónica, incluida una posible causa endocrinológica de la falla en el crecimiento (15).

Estudio del Crecimiento en Niños

El objetivo principal de la evaluación de un niño con baja estatura es identificar a aquellos con causas patológicas, como el síndrome de Turner, la enfermedad inflamatoria intestinal u otras enfermedades sistémicas o genéticas subyacentes, o anomalías hormonales. La evaluación también debe valorar la gravedad de la baja estatura y la probable trayectoria de crecimiento para facilitar las decisiones sobre intervención, si es necesario(16).

Para realizar una evaluación efectiva de un niño con baja estatura, se debe evaluar la severidad de la baja talla, si está afectada la velocidad de crecimiento del niño, y cuál es su potencial de talla adulta. Para ello se debe realizar una historia clínica enfocada, un

examen físico y, en algunos casos, una evaluación de laboratorio para determinar si existe alguna causa de fondo, y el manejo adecuado del niño(11,16).

Algunos componentes de la evaluación pueden realizarse en atención primaria, tales como, la interpretación inicial de la curva de crecimiento y evaluación del potencial de crecimiento (basado en las alturas de los padres del niño), analizar si tiene una velocidad de crecimiento normal para su edad; y solicitar exámenes de laboratorio para detectar posibles enfermedades sistémicas o endocrinas subyacentes. Si la velocidad de crecimiento es lenta, se debe determinar la edad ósea, si está disponible una interpretación experta(17).

Para realizar la medición de la talla, en niños menores de 24 meses, la longitud se mide acostado; y en caso de niños mayores de 2 años, la altura se mide de pie. Posterior a esto la altura debe trazarse en la curva de crecimiento correspondiente a su edad y sexo. Es importante también medir el peso para obtener información adicional sobre el estado nutricional del niño(11).

Baja Talla

Se define como una talla más de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media (puntaje $Z < -2$), lo que corresponde a un percentil de altura < 2.3 . En los niños cuya talla está por debajo del percentil 2.3 (≤ -2 DE), se debe realizar una evaluación más detallada (12). Se debe realizar la determinación de la velocidad de crecimiento (VC); la cual se calcula en centímetros por año (cm/año), con un intervalo de medición de al menos seis meses; y se mide de forma seriada para detectar desviaciones progresivas fuera de su rango predicho de crecimiento. En caso de detectar una VC menor a las determinadas como normales para la edad, se debe estimar cual es la talla potencial de adulto de dicho niño. Esta se estima utilizando las alturas de los padres biológicos, la información de crecimiento del niño y el nivel de maduración esquelética (17).

Para calcular la talla potencial familiar se realiza la sumatoria de la talla materna más la talla paterna, y si se trata de un niño se suman 13 cm, y si es una niña se restan 13 cm.;

y luego se determina el rango objetivo que está entre el percentil 3 y el 97 de esta talla estimada (16). Posterior a esto, se recomienda a determinar la edad ósea mediante radiografías de la mano y muñeca izquierda; la cual proporciona información sobre el potencial de crecimiento y la probable talla adulta del niño. Una edad ósea retrasada puede indicar retraso constitucional del crecimiento o retraso puberal; así como variantes patológicas de baja talla; y una edad ósea avanzada podría reflejar pubertad precoz o hipertiroidismo, lo que puede resultar en una estatura baja como adulto si no se diagnostica y trata correctamente (11,12).

Abordaje diagnóstico de la baja talla

Una vez que se ha diagnosticado la talla baja, es fundamental identificar su causa. Para ello, se realizará una historia clínica detallada, examen físico completo y se llevarán a cabo estudios complementarios, tanto de laboratorio como de imágenes. De esta manera, se podrán clasificar las causas de la talla baja en dos grupos (18):

1. Idiopáticas: sin una causa identificable
2. Patológicas: las cuales a su vez se dividen en
 - a. Primarias: trastornos que afectan directamente el cartílago de crecimiento.
 - b. Secundarias: relacionadas con factores ambientales o enfermedades sistémicas.

La historia clínica de un paciente con talla baja debe orientarse en obtener información sobre los antecedentes perinatales, incluyendo enfermedades maternas, factores de riesgo durante el embarazo, el crecimiento intrauterino, la edad gestacional, el peso y la talla al nacer, así como posibles complicaciones durante el parto. En cuanto a los antecedentes personales, se deben considerar el tiempo de evolución de la baja estatura, el desarrollo psicomotor, el estado nutricional, los hábitos alimentarios, el desarrollo puberal, el uso de fármacos o sustancias, la presencia de comorbilidades, los hábitos de vida, la actividad física, las horas de descanso y el entorno social (11,17). Los antecedentes familiares también son relevantes, ya que la genética juega un papel clave en la estatura. Se debe registrar la altura de los padres y familiares cercanos (medir

siempre que sea posible), además de la edad de inicio de la pubertad de ambos progenitores, la edad de menarquía de la madre, la consanguinidad y las enfermedades familiares de posible origen genético (14,18).

Con respecto al examen físico de un niño con talla baja, este debe incluir una evaluación completa que contemple el peso (P), la talla (T), la relación P/T y las proporciones corporales. Se deben medir la circunferencia craneana, la envergadura, el segmento superior (SS), el segmento inferior (SI), la relación SS/SI. Todas estas mediciones están estandarizadas por edad y sexo para una población específica. La relación SS/SI tiende a disminuir con la edad, siendo de aproximadamente 1.7 en los recién nacidos y alcanzando 1 desde los 10 años hasta la adultez. La envergadura se obtiene midiendo con los brazos completamente extendidos y en abducción de 90 grados; en condiciones normales, esta medición suele ser más corta que la estatura en los pacientes prepuberales y, después de la pubertad, se vuelve ligeramente superior a la talla (18).

Analizar las proporciones corporales es especialmente importante, ya que ciertas patologías se caracterizan por un crecimiento desproporcionado (16). Por ejemplo, en las acondroplasias e hipocondroplasias se observa un acortamiento rizomélico de las extremidades, mientras que en la haploinsuficiencia del gen SHOX (short stature homeobox), asociada al síndrome de Leri-Weill, se presenta un acortamiento mesomélico (18). En pacientes con baja estatura proporcionada y una relación P/T normal o aumentada, se pueden considerar endocrinopatías como déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo o síndrome de Cushing. Si la talla es baja y proporcional pero con una relación P/T disminuida, podría estar relacionada con patologías que aumentan el gasto metabólico, como enfermedades cardíacas, insuficiencia hepática o renal, o trastornos de malabsorción. En estos casos, se debe realizar una búsqueda activa de signos carenciales durante el examen físico, así como evaluar adecuadamente el desarrollo puberal (12,17,18).

Además, el examen físico también debe incluir la búsqueda de dismorfias y fenotipos que sugieran la presencia de síndromes genéticos asociados con baja estatura. Entre estos se encuentran el síndrome de Turner (que puede presentar cuello alado, cúbito valgo, implantación baja del cabello, coartación aórtica y malformaciones renales), el

síndrome de Noonan (con cuello corto, hendiduras palpebrales, estenosis pulmonar, malformaciones torácicas y esternales), y el síndrome de Silver-Rusell (caracterizado por una facie triangular y antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino) (18).

En cuanto a los estudios adicionales complementarios, estos deben ser dirigidos según los hallazgos obtenidos en la anamnesis, el examen físico y las mediciones, con el objetivo de dar con un diagnóstico etiopatogénico. En pacientes con talla baja en los que la historia clínica y el examen físico no indiquen una causa específica, el médico debe solicitar una serie de exámenes generales. Algunos de estos estudios complementarios son (12,17,18):

- Hemograma y marcadores inflamatorios: la talla baja puede estar asociada con anemia, talasemia, enfermedad de células falciformes, infecciones subagudas y crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos inflamatorios crónicos.
- Creatinina, electrolitos plasmáticos, estudios de orina: la enfermedad renal crónica puede estar vinculada a la baja estatura, incluso en ausencia de otros síntomas.
- Albúmina, glicemia, pruebas hepáticas: para descartar enfermedades hepáticas.
- IgA total, anticuerpos IgA anti transglutaminasa e IgA antiendomiso: ya que entre el 2 y el 8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales presentan enfermedad celíaca.
- Radiografía de carpo: para la determinación de la edad ósea y la predicción de la altura adulta. Además, es útil para evaluar anomalías óseas asociadas con el síndrome de Leri-Weill o el raquitismo.
- TSH y T4 libre: Para descartar hipotiroidismo primario, dada su prevalencia en la población general. Si los resultados son alterados, se deben realizar pruebas adicionales con anticuerpos antitiroideos y, en caso de bocio, realizar una ecografía tiroidea.
- Estudio coproparasitológico: para investigar posibles causas de malabsorción secundaria.

- Cariotipo: en caso de que se presenten dismorfias sugestivas de síndromes cromosómicos asociados con talla baja. El diagnóstico de síndrome de Turner debe ser considerado en todas las niñas con talla baja sin causa aparente. En los varones con talla baja, se debe solicitar si está asociada a anomalías genitales, retraso en el desarrollo psicomotor o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) severo sin un crecimiento compensatorio posterior.
- Estudio del eje somato tropo: si se sospecha o presenta condiciones predisponentes a déficit de hormona de crecimiento.

El retraso de crecimiento constitucional y la baja talla familiar son las causas más frecuentes de baja talla (19). A pesar de esto, es importante descartar diferentes causas patológicas de baja talla, como las expuestas en la tabla 1.

Otra forma en que se pueden clasificar y a analizar las causas es (20):

- a. Causas Proporcionales
 - i. Relación P/T aumentada o normal: orienta más a endocrinopatías como DHC, hipotiroidismo, o síndrome de Cushing.
 - ii. Relación P/T disminuida: habla más de causas sistémicas o enfermedades crónicas, como anorexia nerviosa, malabsorción, IRC, hepatopatías, cardiopatías, desnutrición.
- b. Causas Desproporcionales: en caso de displasias óseas, u enfermedades óseas, así como hipogonadismo.
- c. Causas asociadas a dimorfismos: cromosomopatías o algún síndrome genético específico.

Tabla 1. Causas de baja talla según la sociedad europea de endocrinología pediátrica.

Causas de baja talla según la sociedad europea de endocrinología pediátrica	
Primarias (alteración intrínseca del cartílago de crecimiento)	
1. Síndromes definidos:	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner • Síndrome de Noonan • Síndrome de Down • Síndrome de DiGeorge • Síndrome Cornelia de Lange • Síndrome de Silver-Russell
2. PEG sin crecimiento compensatorio	
3. Displasias esqueléticas:	<ul style="list-style-type: none"> • Acondroplasia • Hipocondroplasia • Discondrosteosis • Osteogénesis imperfecta • Mucopolisacaridosis
4. Displasias con defectos de la mineralización:	<ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo
Secundarias (alteración de la fisiología del cartílago de crecimiento)	
1. Desnutrición	
2. Enfermedades sistémicas:	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía • Enfermedad renal, pulmonar o hepática crónica • Enfermedad intestinal (malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, intestino corto) • Anemia crónica
3. Desórdenes del eje GH/IGF-1 y resistencia a GH	
4. Endocrinopatías:	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Cushing • Hipotiroidismo • Diabetes mellitus sin control metabólico
5. Enfermedades metabólicas:	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo Ca/P • Errores innatos del metabolismo (carbohidratos, lípidos, proteínas)
6. Psicosocial:	<ul style="list-style-type: none"> • Deprivación emocional • Anorexia nerviosa • Depresión
7. Iatrogénicas:	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides (local o sistémico) • Radio/Quimioterapia
Idiopática	
1.	Con/sin baja estatura familiar
2.	Con/sin maduración lenta

Adaptada de Mericq V (18).

Tratamiento con Hormona de crecimiento recombinante (rhGH)

Indicaciones para tratamiento con rhGH

El tratamiento del paciente con baja talla debe estar orientado a su causa, y la decisión se debe tomar en consenso con el paciente y la familia. El tratamiento puede incluir el uso de hormona de crecimiento en caso de pacientes que cumplan con las indicaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos FDA (12).

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) obtuvo la aprobación de la FDA para su uso clínico en 1985, inicialmente para tratar la deficiencia de GH en niños, y sus indicaciones han aumentado desde entonces. La baja estatura es una de las razones más frecuentes para referir a un niño a un endocrinólogo pediátrico (21). En los Estados Unidos, existen 8 indicaciones aprobadas por la FDA para el tratamiento pediátrico con GH (22). De estas, la baja estatura debido a la deficiencia de GH y al síndrome de Prader-Willi se debe a una falta de GH. Las otras 6 indicaciones no están relacionadas con una deficiencia de GH; en estos casos, el tratamiento busca aumentar la estatura estimulando la producción endógena de GH del cuerpo. Estas indicaciones son Síndrome de Turner, deficiencia del gen SHOX, síndrome de Noonan, baja talla idiopática, enfermedad renal crónica y niños nacidos pequeños para la edad gestacional sin recuperación del crecimiento (22,23). A continuación, se describe las características principales de las cinco indicaciones para los que se prescribe la rhGH en el Hospital de Niños de Costa Rica (1), que son las que se evalúan en el presente estudio.

1. Déficit de Hormona de Crecimiento (DHC)

El déficit de hormona de crecimiento (GH) tiene una prevalencia de 1:2500-1:6000; y una incidencia de aproximadamente 1:4000 a 1:10,000. Es la principal indicación para el tratamiento con GH humana en la infancia, lo que implica años de tratamiento con

inyecciones subcutáneas y un costo considerable para el sistema de salud; razón por la cual debe realizarse un diagnóstico lo más preciso posible (22).

La DHC se puede dividir en formas congénitas y adquiridas. El síntoma clínico más relevante en estos casos es el fallo en el crecimiento, por lo que es importante determinar la velocidad de crecimiento (20,24).

Con respecto a esta clasificación, los niños con DHC congénita suelen tener una longitud al nacer solo levemente reducida y no siempre muestran de inmediato el fracaso en el crecimiento. Si la deficiencia de GH congénita es grave, el diagnóstico es relativamente fácil de confirmar, ya que los niños afectados presentan hipoglucemia, micropene, hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, prominencia frontal, hipoplasia de la mitad de la cara, hipotonía, distribución central de la grasa corporal, voz aguda y niveles muy bajos de IGF-1 e IGFBP-3 (25). El crecimiento postnatal suele ser anómalo, y el fallo en el crecimiento puede observarse en los primeros meses de vida, aunque no siempre es evidente hasta los 6 a 12 meses de edad, cuando la velocidad de crecimiento es considerablemente lenta y se aleja de la curva de crecimiento normal. Si se asocia con deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias puede alterar las manifestaciones clínicas. Además, en algunos casos puede estar asociado a alguna alteración genética que de anomalías estructurales del encéfalo, o defectos de la línea media(26).

En el caso de los niños con DHC adquirida, estos suelen presentar un fallo grave en el crecimiento, con una edad ósea retrasada y una relación P/T aumentada. Entre las causas más comunes están los tumores intracraneales que afectan la región hipotálamo-hipofisaria, como el craneofaringioma; la irradiación craneal, el trauma craneoencefálico e infecciones o procesos inflamatorios o infiltrativos. Cabe destacar que una proporción de estos pacientes nunca se determina la causa del déficit (27).

Con respecto a qué pacientes se debe sospechar y considerar estudiar por DHC, depende de varios factores, en particular de la velocidad de crecimiento, la gravedad de la baja estatura y el potencial genético. Es necesario realizar una evaluación más detallada en los niños que presenten uno o más de los siguientes aspectos (28):

- Fallo en el crecimiento: sugiere cuando la curva de altura para la edad muestra una caída a través de dos percentiles principales de altura o cuando el niño experimenta un crecimiento más lento.
- Características que indican una posible disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario.
- Indicios de déficit en otras hormonas producidas por el hipotálamo o la hipófisis.
- Baja estatura severa (talla ≤ -2.5 DE, es decir, percentil 0.6).

Diagnóstico

La medición de los niveles de GH es complicada, ya que, fuera del período neonatal, la secreción de GH sigue un patrón pulsátil, especialmente durante el sueño profundo. Debido a que la hormona de crecimiento se secreta en picos durante el día, su medición en condiciones basales no es útil cuando se sospecha de una deficiencia (29).

El diagnóstico se establece a partir de la determinación de los niveles plasmáticos de factores de crecimiento hepáticos sintéticos o sus proteínas transportadoras, como el IGF-1 y el IGFBP-3 como prueba inicial; ya que sus valores dependen de GH, y sus niveles en circulación son más estables durante el día. Es crucial recordar que los niveles de IGF-1 no solo dependen de la GH, sino también del estado nutricional y la función hepática. Dado que los niveles de IGF-1 aumentan con la pubertad, deben correlacionarse con el grado de maduración ósea en lugar de la edad cronológica (25,29).

Si los valores de IGF-1 y/o IGFBP-3 son bajos que generen preocupación en esta prueba de cribado, pueden evaluarse más detalladamente mediante una prueba de estimulación de GH, en la que se miden los niveles de GH en respuesta a secreta-gogos farmacológicos. Los agentes utilizados en esta prueba incluyen arginina, clonidina, glucagón, insulina y L-Dopa. Para confirmar el diagnóstico de DHC, los niveles máximos de GH deben estar por debajo del umbral diagnóstico en respuesta al agente farmacológico. Usualmente el corte que se utiliza en población pediátrica para decir que se trata de un déficit de hormona de crecimiento son valores inferiores a 10 ng/ml. Dada

la complejidad del diagnóstico y las pruebas, es necesario derivar al paciente a un endocrinólogo pediátrico en caso de que se esté atendiendo en un nivel más generalizado, para que realice e interprete la prueba de estimulación de GH (26,29).

En nuestro medio, la prueba de estimulación utilizada es el test de tolerancia a la insulina (1). La hipoglucemia inducida por insulina es un potente estimulante de la liberación de GH, por lo que es de las más específicas para la deficiencia de GH. Se administra insulina regular por vía intravenosa a una dosis de 0.1 a 0.15 unidades/kg. Se espera que el pico máximo de GH ocurra entre los 15 y 30 minutos después de la administración de insulina. Los niveles de GH en suero se miden en los momentos 0, 15, 30, 45 y 90 minutos. Sin embargo, con esta prueba se debe tener cautela en cuanto a seguridad, y no realizarla en población de riesgo como epilépticos (29).

Las pruebas provocativas de GH no son necesarias en pacientes específicos donde otros criterios clínicos ya permiten confirmar el diagnóstico, incluyendo aquellos que presenten condiciones como anomalías hipofisarias junto con una deficiencia conocida de al menos otra hormona hipofisaria; así como recién nacidos con anomalías congénitas de la hipófisis, GH sérica menor a 5 mcg/L con deficiencia de alguna hormona hipofisaria y que presenten hipoglucemia. Tampoco en lactantes o niños pequeños con baja estatura extrema con nutrición adecuada, niveles muy bajos de IGF-1 (menores a -2 DE) y IGFBP-3, y con retraso en la edad ósea. Tampoco es necesario realizar pruebas provocativas en niños con baja estatura pero que tengan una edad ósea y velocidad de crecimiento adecuada, ni en aquellos cuyos niveles de IGF-1 e IGFBP-3 sean normales (30,31).

Existen algunos escenarios clínicos donde se deberían tener algunas consideraciones especiales previo a la realización de pruebas diagnósticas. La administración de esteroides sexuales antes de la prueba de estimulación de GH, conocida como "priming", aumenta la respuesta al estímulo y disminuye la posibilidad de un diagnóstico erróneo de deficiencia de hormona de crecimiento, ayudando así a diferenciar la DHC leve del retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Aunque la utilidad clínica del

"priming" no ha sido completamente establecida, las guías recomiendan su uso antes de realizar las pruebas provocativas de GH en niños prepuberales mayores de 11 años y niñas prepuberales mayores de 10 años (26,29).

Otra consideración es que, si el niño también tiene hipotiroidismo, las pruebas de secreción de GH deben posponerse hasta que la tiroxina haya sido adecuadamente reemplazada (32).

Posterior al diagnóstico clínico y bioquímico, es fundamental obtener una resonancia magnética (RM) cerebral con cortes finos en el área hipotálamo-hipofisaria para excluir tumores hipofisarios y detectar posibles anomalías morfológicas como hipoplasia de la adenohipófisis o agenesia del tallo hipofisario. Incluso, en caso de encontrarse anomalías predice que se trate de un déficit permanente. Si no se dispone de RM, una tomografía computarizada (TC) de la cabeza puede ser suficiente para detectar tumores hipofisarios (22).

Tratamiento:

La idea primordial del tratamiento con rhGH es normalizar la estatura durante la infancia y la adolescencia, y alcanzar una estatura adulta que se aproxime al potencial genético esperado. En las últimas décadas, los protocolos de tratamiento han cambiado en frecuencia, vía de administración y dosis para imitar mejor la secreción fisiológica de GH (33). Las guías actuales recomiendan iniciar con dosis de 0.023 a 0.05 mg/kg/día, aunque en algunos casos pueden ser necesarias dosis mayores para un crecimiento óptimo. Una dosis de 0.025 a 0.035 mg/kg/día es suficiente para aumentar la velocidad de crecimiento a más de 10 cm/año en niños con DHC severa (28,33). A pesar de la estandarización de dosis, comparar los resultados de los estudios es complicado debido a factores como la severidad de la deficiencia, la estatura inicial y la duración del tratamiento (30,34).

Diversos estudios muestran que la estatura al inicio del tratamiento y al inicio de la pubertad están correlacionadas con la estatura final, así como su talla genética

potencial. Los pacientes con pan hipopituitarismo alcanzan mayor estatura que aquellos con DHC aislada debido a que la pubertad en ellos inicia más tarde (30). La hormona de crecimiento también influye en la función gonadal, ayudando a la respuesta de las gónadas a las gonadotropinas, lo que impacta el desarrollo puberal. En pacientes con DHC, el tratamiento temprano con rhGH puede normalizar la pubertad, aunque si no se ha alcanzado una talla normal antes, esto podría ser perjudicial (32).

2. Pequeño para edad gestacional (PEG)

Se define a un recién nacido como pequeño para la edad gestacional cuando el peso y/o la longitud son inferiores a 2 DE para la duración del embarazo. La mayoría, alrededor de un 85-90% de los niños nacidos PEG experimentan un crecimiento compensatorio durante los primeros 2 años de vida, aunque en algunos niños puede tomar hasta cuatro años alcanzar una altura dentro del rango normal para su edad (35). En 2001, la FDA aprobó el uso de rhGH para el tratamiento a largo plazo de niños PEG que no presentaban crecimiento compensatorio a los 2 años de edad, con una dosis recomendada de hasta 0.07 mg/kg/día, mientras que la EMEA aprobó el uso de rhGH un año después para tratar a niños PEG que no mostraran crecimiento compensatorio después de los 4 años, con una dosis recomendada de 0.03 mg/kg/día (36).

Aproximadamente un 10 % de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional mantienen una estatura baja a los dos años de edad (talla < -2 DE para su edad y sexo) (36).

El mecanismo que causa el fracaso del crecimiento postnatal en estos niños no se comprende completamente. Se han planteado varias hipótesis, como un déficit irreversible en el número de células, una ingesta calórica insuficiente durante los primeros años de vida o alteraciones sutiles en el patrón de secreción de GH, similares a las observadas en adultos que sufren enfermedades críticas prolongadas (35).

Diagnóstico

Se basa en la definición previamente dicha. En los niños con baja talla asociado a haber sido PEG, los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 se encuentran en el rango bajo-normal para su edad cronológica. Estos niveles aumentan con el tratamiento con rhGH y disminuyen al suspenderse el tratamiento (36).

Aquellos niños sin crecimiento compensatorio, uno de los diagnósticos diferenciales es el síndrome de Silver-Russell. Este se caracteriza por restricción del crecimiento intrauterino, lo que lleva a una estatura reducida al nacer, dificultades en la alimentación durante la infancia, baja estatura severa, asimetría corporal, cara triangular con frente prominente y varias otras anomalías menores (37). Los pacientes con síndrome de Silver-Russell que no reciben tratamiento con rhGH suelen alcanzar una altura final adulta de entre -4.2 y -2.9 DE, lo que indica una baja estatura grave, por lo cual representa una indicación dentro del grupo de PEG (38).

Tratamiento

Las dosis efectivas de rhGH son superiores a las que se utilizan en niños con deficiencia de GH, lo que sugiere una posible resistencia relativa a la GH y/o IGF-1. Es esencial que los pacientes sean evaluados para identificar otras causas del fallo en el crecimiento antes de iniciar el tratamiento con rhGH (39). En los Estados Unidos, la rhGH está aprobada para niños PEG cuya talla se encuentra más de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio para su edad y sexo a los dos años. En Europa, se aprueba su uso en niños PEG cuya altura está 2.5 DE o más por debajo del promedio para su edad y sexo a los cuatro años con una baja velocidad de crecimiento(40).

Cuando se considera tratar a un niño PEG con rhGH, es importante evaluar la respuesta de crecimiento esperada y los beneficios potenciales para el niño, en comparación con los riesgos y la carga psicosocial que un tratamiento prolongado podría generar tanto para el niño como para la familia. Además, el costo elevado del tratamiento sostenido debe ser tomado en cuenta si los beneficios esperados no son significativos (39). Existen

diferencias en las respuestas al crecimiento de los niños con PEG, que pueden atribuirse parcialmente a la altura parental, la edad al inicio de la terapia y la duración del tratamiento, pero también al origen fisiopatológico de la restricción del crecimiento intrauterino, que rara vez puede esclarecerse en el caso individual (39,40).

Aunque aún no se ha determinado la dosis y duración óptimas para la terapia con rhGH, el rango recomendado es de 0.035 a 0.070 mg/kg/día. Durante el tratamiento, se ajusta la dosis para mantener los niveles de IGF-1 en la mitad superior del rango normal (es decir, entre 0 y +2 DE) según la edad y la etapa de desarrollo. Si los niveles de IGF-1 en suero superan el rango normal, la dosis de rhGH debe reducirse, lo que ayuda a evitar niveles excesivamente altos de IGF-1, que podrían estar relacionados con algunos efectos adversos del tratamiento (41).

El tratamiento con rhGH debe ser iniciado y supervisado por un endocrinólogo. Durante el tratamiento se deben monitorear los parámetros de crecimiento, la presión arterial y los niveles de IGF-1. Además, se recomienda monitorizar los niveles de insulina y glucosa en ayunas, lípidos séricos, debido a que la GH tiende a aumentar la resistencia a la insulina (39). En cuanto a la seguridad del tratamiento con rhGH depende de los factores de riesgo específicos de cada paciente. Hasta el momento, las observaciones a corto plazo durante la terapia con rhGH en niños nacidos PEG no han revelado problemas de seguridad significativos en comparación con otros grupos de niños tratados con rhGH (36,39).

3. Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la pérdida total o parcial de un cromosoma sexual, y afecta aproximadamente a 1 de cada 2500 niñas nacidas vivas. Su manifestación más constante es la talla baja, junto con insuficiencia ovárica primaria, alteraciones cardíacas y renales, así como una serie de rasgos fenotípicos variables (42).

El diagnóstico se hace mediante sospecha clínica por las manifestaciones antes mencionadas, y se confirma con un cariotipo donde se identifica la cromosomopatía. La manifestación clínica más constante del síndrome de Turner es la talla baja. Aunque este trastorno del crecimiento no parece deberse a alteraciones en el eje GH-IGF, se ha atribuido principalmente a la haploinsuficiencia del gen SHOX. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en niñas con ST puede mejorar significativamente la talla adulta (42,43).

Este estudio retrospectivo evaluó a 157 mujeres adultas con ST, de las cuales 33 habían recibido tratamiento con GH durante la infancia y 124 no. El objetivo fue analizar no solo los beneficios esperados del tratamiento en la edad adulta, sino también posibles efectos adversos de mediano y largo plazo. Las mujeres del grupo GH+ alcanzaron una estatura media significativamente mayor (148.3 vs. 143.4 cm), menor índice de masa corporal y un perfil lipídico más favorable, así como menor prevalencia de hipertensión arterial. Estos resultados respaldan la eficacia del tratamiento en parámetros antropométricos y metabólicos, así como su posible rol protector cardiovascular. Sin embargo, también se observaron efectos no deseados, como una mayor frecuencia de anomalías craneofaciales, como retrognatismo, y de anexos cutáneos, como uñas encarnadas. Estas alteraciones fueron más frecuentes en quienes iniciaron el tratamiento después de los 12 años o lo recibieron por más de 3 años, sugiriendo que tanto la edad de inicio como la duración del tratamiento podrían influir en la aparición de efectos secundarios (44).

Otro estudio analizó los determinantes del desarrollo de la talla en 987 pacientes con ST tratadas con GH, incluidas en el registro internacional KIGS, que habían alcanzado la talla adulta cercana tras al menos cuatro años de tratamiento. Se aplicaron análisis de regresión múltiple para identificar los factores predictivos de la talla final y del incremento total en talla. Los principales factores que influyeron en la talla adulta fueron, en orden de importancia: la talla al inicio del tratamiento con GH (a mayor talla inicial, mayor talla adulta, la respuesta durante el primer año, la talla diana media parental, la edad de inicio de la pubertad (más tardía, mejor), la edad de inicio del

tratamiento (más temprana, mejor) y la dosis media de GH. No se encontró asociación significativa entre el cariotipo y los resultados en talla (45). Los hallazgos refuerzan que para optimizar el tratamiento con GH en ST es fundamental iniciarlo a edades tempranas, ajustar la dosis de manera individual y retrasar la inducción puberal si es clínicamente posible (43).

Tratamiento:

Se debe iniciar tratamiento con rhGH en el momento en que la talla de un paciente con síndrome de Turner caiga por debajo del percentil 5 para su edad en la curva de crecimiento para niñas de la población general. Esto generalmente ocurre entre los dos y los cinco años de edad. La terapia se continua hasta que el crecimiento esté completo o casi completo; por ejemplo, cuando la edad ósea supera los 13.5 a 14 años y el crecimiento disminuye a menos de 2 cm por año (46).

En cuanto a la dosis, en Estados Unidos la dosis inicial recomendada es de aproximadamente 0.35 a 0.375 mg/kg/semana, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea. En otros países como Europa o Australia, las dosis empleadas son algo más bajas (47). Una dosis superior a 0.05 mg/kg/día no se recomiendan habitualmente. Se recomienda medir las concentraciones séricas de IGF-1 al menos una vez al año, y así que la dosis pueda ajustarse para mantener los niveles de IGF-1 dentro de la mitad superior del rango normal (es decir, entre 0 y +2 desviaciones estándar [DE]) según la edad y/o la etapa de desarrollo de Tanner, idealmente por encima de la media (aproximadamente +1 DE) (46).

En pacientes sin tratamiento, la talla adulta promedio en niñas con síndrome de Turner suele estar aproximadamente 20 cm por debajo de su talla genética esperada. Aunque desde la aprobación del uso terapéutico de la GH se ha documentado una ganancia relativa en talla, la magnitud exacta de la ganancia absoluta alcanzable aún no se ha determinado con precisión (48). En un meta-análisis del Cochrane Center, solo se identificaron 4 estudios que comparaban a pacientes tratados con no tratados, y la ganancia de altura alcanzada varió entre 5 y 8 cm, lo cual fue algo decepcionante. No

obstante, otros estudios han mostrado variabilidad en los resultados en cuanto a la ganancia en estatura (49).

Las niñas con síndrome de Turner tienen un perfil de riesgo diferente al de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, ya que los efectos secundarios a corto plazo se observan con mayor frecuencia según lo reportado en algunas publicaciones. Por lo tanto, los efectos secundarios deben ser monitoreados cuidadosamente en este grupo de pacientes, tanto durante el tratamiento como después de completar el tratamiento con rhGH (50).

4. Enfermedad Renal Crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) se caracteriza por una disminución en la depuración de creatinina. Esta condición puede ser provocada por defectos estructurales en el riñón, como la uropatía obstructiva, o por enfermedades renales intrínsecas, como la glomeruloesclerosis segmentaria focal, riñón aplásico, enfermedad renal poliquística, entre otras enfermedades sistémicas que afectan la función renal. En los adultos con IRC, el aumento de la mortalidad está relacionado principalmente con la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, en especial la hipertrofia ventricular izquierda, así como con las infecciones. Además, los pacientes con IRC tienen un mayor riesgo de desarrollar malignidades, siendo el cáncer de piel el más prevalente (22).

En los niños que sufren de IRC, los problemas más comunes incluyen la anemia y la acidosis. Es crucial un adecuado control de la presión arterial en ambos grupos, ya que la hipertensión crónica puede ocasionar alteraciones cardíacas y acelerar la progresión de la enfermedad renal, incluso si otros factores de riesgo no están presentes (51).

Falla del crecimiento

El deterioro del crecimiento es un problema común en los niños con enfermedad renal crónica y está asociado con una morbilidad y mortalidad significativas. Diversos factores pueden contribuir a este problema, incluyendo una nutrición inadecuada,

acidosis metabólica, osteodistrofia renal e insensibilidad a la acción de la hormona de crecimiento (52). Aproximadamente el 40% de los niños con enfermedad renal crónica (ERC) alcanzan tallas en la edad adulta por debajo del percentil tres sin tratamiento con hormona de crecimiento (22).

En niños con deterioro del crecimiento persistente a pesar de medidas para tratar estos factores predisponentes, la terapia con rhGH es una intervención eficaz y bien tolerada que mejora el crecimiento. Se ha visto que la insensibilidad a la hormona de crecimiento asociada a la IRC puede ser superada mediante dosis supra fisiológicas de GH exógena. Esto resulta en un aumento de los niveles circulantes de IGF-1 total y libre, lo que eleva la tasa de crecimiento longitudinal (52).

Tratamiento:

La meta en niños con IRC al utilizar tratamiento con rhGH es normalizar la talla final; lo cual puede ser ya sea alcanzando una talla dentro del rango del potencial genético; o alcanzando una talla dentro del rango de la población normal (un percentil mayor a 3% o mayor a 2 DE). Para definir a cuáles niños se les va a iniciar tratamiento se han definido los siguientes criterios que se deben cumplir en su totalidad (51,52):

- Deterioro del crecimiento persistente; que persiste más de 3 meses en lactantes y 6 meses en niños mayores.
- Ya se han manejado los factores contribuyentes como una nutrición inadecuada, acidosis metabólica, anemia, trastornos hidroelectrolíticos, y osteodistrofia renal.
- Presencia de IRC significativa; ya sea estadio 3 al 5, pacientes en diálisis, y receptores de trasplante renal
- Aún hay potencial de crecimiento según los datos de la radiografía ósea.
- No hay malignidades activas.

En cuanto al momento óptimo para comenzar la terapia con rhGH, sigue siendo un tema de debate; pero se ha visto que iniciar el tratamiento a una edad temprana (antes de los

seis años) y de manera precoz en el curso de la IRC lleva a una mejor respuesta al tratamiento, aumentando las probabilidades de lograr una estatura adulta normal o casi normal. Se ha propuesto comenzar cuando la talla esté entre el percentil 3 y 10, o con una VC menor al percentil 25 para edad (52). Este enfoque se apoya en datos de los ensayos pediátricos renales norteamericanos y otros estudios clínicos que demostraron que los niños que cumplían con la definición de falla en el crecimiento antes de comenzar el tratamiento no lograron un crecimiento compensatorio suficiente para alcanzar una altura adulta normal (53).

En cuanto a la dosis de rhGH utilizada para tratar el fallo en el crecimiento relacionado con la IRC, es mayor que la dosis típica para el tratamiento de la deficiencia de GH. Esto se debe a la comprensión actual de que la ERC causa insensibilidad a la GH. Para niños con IRC se recomienda de 0.045 a 0.05 mg/kg de peso corporal por día, mediante inyección subcutánea. En un meta-análisis se observó que una dosis de rhGH de 4 UI/m²/día resultó en una mejor VC (diferencia promedio de 1.18 cm/año) en comparación con una dosis más baja de 2 UI/m²/día (54).

Con respecto a la eficacia del tratamiento con rhGH en IRC, está respaldada por ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que demuestran que rhGH mejora los parámetros de crecimiento en niños con enfermedad renal crónica(53,55). En el meta-análisis mencionado anteriormente, se observó que la terapia con rhGH mejoró la VC en comparación con el placebo (diferencia media de +3.9 cm en el primer año, IC 95% 3.3-4.4 cm). Los estudios observacionales también han demostrado una mejora en la velocidad de crecimiento en niños con ERC tratados con rhGH (54).

5. Síndrome de Prader Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético que se caracteriza por deficiencias en el desarrollo, obesidad y baja estatura (56). Según los estudios realizados en Europa, la incidencia del síndrome de Prader-Willi (PWS) se estima en aproximadamente 1 de cada 15,000 a 30,000 nacimientos, afectando de manera equitativa a niños y niñas (57).

En los lactantes con SPW, se observan síntomas como hipotonía, reflejos deficientes y dificultades para succionar, lo que conduce a malnutrición y retraso en el crecimiento, siendo común la necesidad de sondas de alimentación. Los niños mayores desarrollan hiperfagia, que generalmente comienza alrededor de los 2 años de edad. Esta condición, que tiene un origen probablemente en el hipotálamo, conduce a la obesidad central. La composición corporal de los afectados se caracteriza por un alto porcentaje de grasa corporal y una baja masa muscular (58). Además, presentan características faciales distintivas, como fisuras palpebrales en forma de almendra, un diámetro bifrontal estrecho, el labio superior delgado y las comisuras de la boca hacia abajo. Otras peculiaridades fenotípicas incluyen acromicria y bordes ulnares rectos. Los niños con SPW suelen tener retrasos en el desarrollo, y tanto niños como adultos pueden presentar discapacidad intelectual leve (56).

Diagnóstico

El síndrome de Prader-Willi se debe a la falta de expresión de los genes localizados en la región 15q11.2-q13 del cromosoma 15 heredado del padre, lo cual puede ser causado por defectos en la impronta, delección o disomía uniparental. Las pruebas iniciales para diagnosticar el SPW incluyen un análisis de metilación del ADN. Si este estudio muestra anomalías, se recomienda realizar un FISH o un microarreglo cromosómico para identificar posibles delecciones (22).

Falla del crecimiento

Los pacientes con PWS presentan un crecimiento limitado, que probablemente se debe a una combinación de deficiencia de hormona de crecimiento y de IGF-1, además de la ausencia de un repunte del crecimiento puberal (57). Entre 40-100% de los lactantes y niños con PWS son o serán deficientes en GH, según los protocolos de prueba estándar. Los niños con PWS que tienen deficiencia de GH no experimentan la aceleración del crecimiento típica de la pubertad, lo que lleva a una estatura adulta baja. Sin

tratamiento, la altura promedio en adultos con PWS es de 155 cm en los hombres y 148 cm en las mujeres (59).

Tratamiento

El tratamiento con rhGH está aprobado por la FDA para estos niños desde el año 2000, y se ha demostrado que mejora tanto el crecimiento como la composición corporal. Además, se han observado efectos positivos sobre perfil lipídico, las funciones cognitivas y motoras, la capacidad para realizar ejercicio, el control cardiorrespiratorio durante el sueño, y los riesgos en intervenciones quirúrgicas (59). Por su contraparte, también se reportado la muerte súbita en niños con PWS tratados con rhGH, con predisponentes que incluyen apnea del sueño, hipertrofia de amígdalas y adenoides, insuficiencia adrenal central o una combinación (56).

En un estudio que se llevó a cabo para evaluar el crecimiento en un grupo de más de 500 niños con PWS durante tres años de tratamiento con rhGH, utilizando la base de datos internacional de crecimiento de Pfizer (KIGS), se observó que tratamiento temprano resultó en un mayor aumento de altura, y un periodo de tratamiento más largo produjo mejores resultados tanto para la altura como para el BMI (57).

En cuanto a la dosis, las guías clínicas más recientes para el uso de rhGH en PWS recomiendan que los lactantes y niños comiencen con una dosis de GH de 0.5 mg/m²/día, ajustándola gradualmente cada 3 a 6 meses según la respuesta clínica, hasta alcanzar una dosis de 1.0 mg/m² (60).

Duración del tratamiento con rhGH

La terapia con hormona de crecimiento humana recombinante generalmente se continúa al menos hasta que el crecimiento lineal disminuya a menos de 2.0 a 2.5 cm por año; sin embargo, esta decisión debe ser personalizada y, en algunos adolescentes, puede ser apropiado interrumpir la terapia antes. Posteriormente, se recomienda que los pacientes sean evaluados nuevamente para deficiencia de GH utilizando una prueba

de estimulación con rhGH, con el fin de determinar si el tratamiento debe continuar en la adultez por razones metabólicas, es decir, para mantener una composición corporal saludable, perfiles lipídicos adecuados y masa ósea (26,28).

Entre los niños con deficiencia aislada de GH, más de dos tercios tendrán resultados normales cuando se les vuelva a evaluar para deficiencia de GH en la adultez. Dado que la mayoría de estos pacientes con deficiencia aislada de GH durante la infancia tendrán suficiente GH en la adultez, es importante repetir la prueba de estimulación de GH durante el período de transición para determinar si necesitarán terapia continua. Por el contrario, la deficiencia de GH generalmente es permanente en pacientes con causas genéticas, o estructurales de deficiencia de GH (31).

Efectos adversos del tratamiento con rhGH

Efectos agudos del tratamiento con rhGH

Los efectos secundarios agudos del tratamiento con rhGH son poco frecuentes y, en su mayoría, manejables. Su aparición depende del diagnóstico y la razón por la cual se prescribe la terapia con rhGH. El efecto secundario más común son los dolores de cabeza, que suelen ser benignos. Además, se ha observado un riesgo ligeramente mayor de desarrollar hipertensión intracraneal idiopática (anteriormente conocida como pseudotumor cerebral), aumento de la presión intraocular, epifisiólisis capital femoral y empeoramiento de la escoliosis preexistente. Aunque no se sabe si estos efectos son consecuencia directa del tratamiento con rhGH o si están relacionados con el rápido crecimiento inducido por la hormona, es crucial monitorear a los pacientes para detectar estos problemas durante el tratamiento (61).

Otros efectos secundarios raros incluyen reacciones de hipersensibilidad graves, pancreatitis, ginecomastia transitoria y aumento del crecimiento y la pigmentación de los nevos sin degeneración maligna. La formación de anticuerpos contra la hGH, que puede inhibir el crecimiento, ha sido extremadamente rara desde la introducción de la GH recombinante en la terapia. Los niños tratados con rhGH con condiciones

predisponentes como el síndrome de Prader-Willi, pueden desarrollar resistencia a la insulina y trastornos de intolerancia a la glucosa, aunque la relevancia clínica de estos efectos es baja (62).

Efectos a largo plazo del tratamiento con rhGH

Se ha planteado la preocupación sobre un posible vínculo entre el tratamiento con rhGH o su mediador, el IGF-1, y el riesgo de cáncer. Varios estudios observacionales han intentado determinar si el tratamiento con rhGH incrementa el riesgo de cáncer. Analizando dichas publicaciones, se puede concluir que para los pacientes con fallo de crecimiento aislado, y sin otros factores de riesgo, el tratamiento con rhGH no aumenta el riesgo de leucemia ni otros cánceres en comparación con la población general emparejada por edad. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico primario de cáncer o condiciones asociadas con un mayor riesgo de cáncer pueden experimentar un aumento considerable en la mortalidad global y en la mortalidad relacionada con el cáncer comparado con los riesgos esperados para la población general. Este aumento en la mortalidad por cáncer no se asoció con las dosis de rhGH administradas, y se sugiere que el aumento en la incidencia de cáncer secundario probablemente no esté relacionado con el tratamiento con rhGH, sino con la terapia oncológica previa. Los datos más sólidos provienen del estudio SAGhE, que siguió a casi 24,000 pacientes, la mitad de los cuales tenían fallo de crecimiento aislado (63).

Con respecto a la mortalidad en pacientes con otros diagnósticos no relacionados con el cáncer, se observó un aumento modesto en la mortalidad general en un grupo específico de pacientes. Esto incluía a pacientes con múltiples deficiencias hormonales hipofisarias, varios síndromes con riesgos de mortalidad conocidos, y malformaciones congénitas severas. Por esta razón, no parece que el aumento en la mortalidad se relacione con el tratamiento con rhGH, ya que no hubo relación entre la dosis y el aumento en la mortalidad, y los pacientes tienen diagnósticos subyacentes asociados con mayor mortalidad (64).

Tratamiento con IGF-1

El síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento es una causa rara de baja estatura en niños, mucho menos frecuente que la DHC. Puede originarse por deficiencia primaria de IGF-I, debido a la resistencia a la hormona de crecimiento provocada por mutaciones en el receptor de GH, conocido también como síndrome de Laron, por mutaciones en los segundos mensajeros o en el gen de IGF-I. Los criterios clínicos para clasificar este trastorno son estatura severamente baja (menos de 3 DE), secreción normal o elevada de GH, y niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3 en suero, que no aumentan tras el tratamiento con rhGH (30).

El tratamiento es con la hormona recombinante de IGF-I (mecasermin), desarrollada en 1986. En los estudios realizados a nivel mundial, se utilizaron dosis de rhIGF-I entre 40 y 120 mg/kg/día (1 o 2 inyecciones subcutáneas diarias) para inducir un aumento significativo en la tasa de crecimiento. Aunque la mejora en la tasa de crecimiento es pequeña, la estatura final de los pacientes no tratados generalmente se encuentra entre -4 y -10. En cuanto a efectos secundarios, el más común y potencialmente más peligroso es la hipoglucemia, debido al efecto similar a la insulina del IGF-I (28).

Transición de los pacientes pediátricos a adultos

Una pequeña proporción de los niños con DHC continuará con la deficiencia en la adultez y necesitará tratamiento continuo con GH. El "período de transición" se refiere al intervalo que va desde la adolescencia media y tardía hasta seis o siete años después de alcanzar una altura cercana a la adulta. La persistencia de la DHC en la adultez depende de la causa subyacente. En caso de DHC idiopática aislada, más de 2/3 de los niños tendrán resultados normales en las pruebas en la adultez. Es crucial repetir la prueba de estimulación de GH durante el período de transición para determinar si requieren tratamiento continuo. Por otro lado, en casos de DHC genética, estructural u orgánica, esta suele ser permanente, como en los pacientes con antecedentes familiares, hipoplasia del nervio óptico o cirugía cerebral o radioterapia (65).

Evaluación durante la transición

Si no se identificó una enfermedad orgánica en la infancia, las pruebas durante el período de transición son útiles para distinguir entre las diferentes causas de la DHC. En aquellos donde si hay alguna de estas causas de fondo, no es necesario realizar pruebas. Generalmente se realiza cuando se alcanza una altura cercana a la adulta, es decir, cuando la velocidad de crecimiento disminuye a menos de 2.0 a 2.5 cm/año, durante la pubertad tardía; y si es una DHC leve, incluso podría realizarse en la pubertad media. La prueba de tolerancia a la insulina (ITT), que induce hipoglucemia para estimular la liberación de GH, es comúnmente utilizada para evaluar la DHC durante el período de transición. Una respuesta máxima de GH inferior a 5 ng/mL sugiere una DHC permanente. En algunos casos, puede ser útil evaluar la concentración de IGF-1 en suero durante al menos un mes sin tratamiento con GH (65,66).

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes con DHC infantil, que también muestran evidencia de DHC durante el período de transición, se recomienda continuar el tratamiento con GH en la adultez. Sin embargo, para los pacientes asintomáticos sin causas subyacentes de DHC, especialmente si los resultados de las pruebas de GH son inciertos, el tratamiento no es necesario. Las dosis de rhGH para adultos son más bajas que para los niños, tanto en términos de dosis absoluta como por kg de peso corporal o por m² de superficie corporal. La dosis inicial para un adulto es aproximadamente de 0.2 a 0.3 mg/día. Las mujeres suelen necesitar una dosis mayor. Para los adolescentes en el período de transición, comenzamos con la dosis de adulto y ajustamos según sea necesario para alcanzar un nivel de IGF-1 en la parte superior del rango normal para la edad y el sexo (65,66).

Marco Metodológico

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas principales de los pacientes que utilizan hormona de crecimiento atendidos en el servicio de endocrinología en el HNN durante el periodo comprendido entre enero 2008 y diciembre 2023?

Objetivos de la Investigación

Objetivo general

Analizar las características clínicas y epidemiológicas principales de los pacientes que utilizan hormona de crecimiento atendidos en el servicio de endocrinología en el HNN durante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2023.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que utilizan la hormona de crecimiento recombinante en el periodo de estudio.
2. Identificar las indicaciones para el uso de hormona de crecimiento y la dosificación de esta en el periodo de estudio.
3. Valorar la talla final obtenida en los pacientes que utilizan la hormona de crecimiento en el periodo de estudio.
4. Describir los efectos adversos asociados al uso de la terapia con hormona en el periodo de estudio.

Tipo de Investigación

La investigación es un estudio de diseño observacional, retrospectivo, descriptivo, sin grupo control, basado en registros médicos, con exención del consentimiento informado, realizado en un solo centro, pero con población nacional al ser el único

centro de referencia; lo cual va a permitir ver los resultados obtenidos en la población infantil que utiliza GH en el servicio de endocrinología del HNN, y así documentar claramente el impacto que tiene su uso en su talla final tanto a nivel clínico como a nivel epidemiológico.

Criterios de inclusión

1. Niños y niñas de todas las áreas geográficas atendidas en el HNN.
2. Edades entre 1-17 años.
3. Que cumplan criterios de iniciar o continuar en tratamiento con hormona de crecimiento hasta que clínicamente se defina que ha completado tratamiento: velocidad de crecimiento menor a 2cm/año.
4. Que sean vistos en el servicio de endocrinología del HNN a los cuales se les ha indicado el uso de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento, Síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica (pre-trasplante), Síndrome Prader-Willi y pequeño para edad gestacional sin catch up- incluye Síndrome Silver-Russell).

Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyo expediente no aporte al menos el 30% de la información necesaria que se requiere en la hoja de recolección de datos de acuerdo a las variables que se plantean para el estudio.
2. Pacientes que después de prescrito no hayan iniciado tratamiento o tengan un tiempo menor a 12 meses de tratamiento total.

Población

No se trabaja con muestra, si no que se incluye el total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que se les hubiese tratado con hormona de crecimiento en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2023. Se obtiene una población total que cumplen con criterios de inclusión de 690 pacientes, sin embargo, posterior a

aplicar los criterios de exclusión se obtienen 672 pacientes para realizar el análisis. Se excluyen 18 pacientes debido a pérdida de expedientes, ausencia de datos o debido a que posterior a la prescripción del tratamiento, el mismo nunca fue iniciado.

Variables del estudio

Variables cualitativas: sexo, provincia, eventos adversos, comorbilidad, cariotipo, FISH, diagnóstico (DHC, Turner, PEG, IRC y Prader Willi).

Variables cuantitativas: edad (cronológica, ósea), talla inicial, talla final, peso inicial, peso final, IMC, desviación estándar (Z) de la talla al inicio, desviación estándar (Z) de la talla al final del tratamiento con hormona de crecimiento, pronóstico de talla familiar, nivel de IGF-1, pico de hormona de crecimiento y dosis de hormona de crecimiento.

Recolección y procesamiento de datos

Para la recolección de datos se revisaron tanto el expediente electrónico (Medisys) con el cual cuenta el HNN, así como EDUS, implementado a partir de agosto del año 2018; así como expedientes físicos escaneados en una base de datos del hospital para los casos más antiguos que no hubiese información en las plataformas digitales. Los datos de laboratorio serán recolectados del LabCore, software utilizado para reportar los resultados de los exámenes de laboratorio utilizado en el Hospital Nacional de Niños.

Los datos se recolectaron con base en la hoja de recolección estandarizada, y se ingresaron en una base de datos electrónica mediante un documento de Excel. El almacenamiento de datos se realizó por medio de un disco duro externo custodiado por la investigadora en la oficina de Endocrinología, sin acceso público. Así mismo a cada paciente se le asignará un número consecutivo, protegiendo así su identidad. De acuerdo con la Ley 9234 que regula la Investigación Biomédica en nuestro país, se mantendrán los datos originales de esta investigación clínica durante 30 años.

Para garantizar la integridad y veracidad de datos se minimiza la alteración de los datos puesto que se obtendrán únicamente de un expediente clínico y se encuentran objetivados, no son modificables. Además, los entes del Ministerio de Salud de CR y CEC del HNN estarán autorizados para realizar monitoreos y auditorías del estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico que se utilizó en este estudio es principalmente estadística descriptiva, orientado a evaluar perfil clínico y demográfico de los pacientes; así como, así como indicaciones y dosis de tratamiento, resultados y efectos adversos. Para crear la base de datos se utilizará el programa Microsoft Excel.

Para la comparación de variables continuas entre los distintos grupos, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, un análisis no paramétrico adecuado cuando no se cumplen los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianza, y se tienen más de dos grupos independientes. Los resultados se presentan como medianas con rangos intercuartílicos, y un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para las variables categóricas (como antecedentes personales), se aplicaron pruebas de chi-cuadrado para comparación de proporciones. Estos análisis permitieron identificar diferencias significativas entre los grupos diagnósticos, tanto en las características clínicas como en las comorbilidades asociadas al momento de inicio de tratamiento.

Aspectos éticos

Se cuenta con la aprobación del CEC del HNN bajo el número de protocolo CEC-HNN-004-2022, y el CONIS.

La información recolectada no será transmitida con fines ajenos a los expuestos. Al ser un análisis retrospectivo se utiliza información ya registrada por lo que no hay conflicto que atente contra la integridad de cada niño que esté incluido en el estudio. Se procurará sacar el mejor provecho de la información recolectada para que sea confiable. Además, un beneficio de un estudio de investigación es el de documentar hallazgos que puedan favorecer a la comunidad médica y a los pacientes actuales o a futuro. En este estudio se utilizará el expediente de manera debida para que la información no sea utilizado por terceros. Además, este estudio es observacional lo cual tiene la ventaja de no poner al niño en riesgo o sufrir algún daño físico o psicológico.

Resultados y Discusión

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes

Mediante la revisión de la hoja de registro del servicio de Endocrinología del HNN que se leña al iniciar a un niño con tratamiento con GH, así como el registro de farmacia, se obtuvo un total de 690 pacientes quienes contaban con atención recibida durante el período del 1 de enero de 2008 al 1 de diciembre de 2023, en este servicio. Se excluyeron dieciocho pacientes debido a que el expediente de salud en esos casos se había perdido o por ausencia de datos; y en dos casos debido a que posterior a la prescripción del tratamiento, el mismo nunca fue iniciado por el paciente. Luego de esta aplicación de criterios de exclusión se obtuvo un total de 672 pacientes que calificaron para ser analizados dentro de esta investigación. En promedio, el tratamiento se inició en 42 pacientes por año, siendo el año en que más se prescribió el 2019 con 62 pacientes, el que menos se inició el tratamiento el 2013 con 27 pacientes. En la figura 1 se puede observar la distribución de estos por cada año incluido en el estudio.

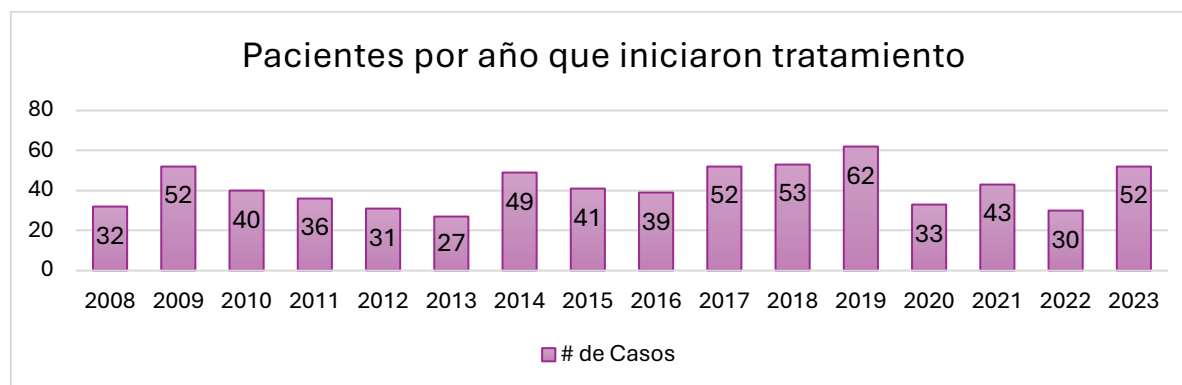


Figura 1. Distribución de casos nuevos por año de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento.

De estos 672 pacientes, 327 eran mujeres (48.7%) y 345 hombres (51.3%), con una ligera predominancia masculina. El diagnóstico más frecuente fue déficit de hormona de crecimiento (DHC), presente en 424 pacientes (63.1%), seguido por síndrome de

Turner (113 pacientes, 16.8%), talla baja para la edad gestacional o PEG (97 pacientes, 14.4%) y otros diagnósticos menos frecuentes (38 pacientes, 5.7%), que incluye Prader Willi con 12 pacientes; y IRC pre trasplante con 26 pacientes. La tabla 2 resume las características principales de la población según el diagnóstico por el cual se inició el tratamiento con hormona de crecimiento. En cuanto a las variables continuas que no presentaban una distribución normal, como edad, talla, peso, IMC, Z score del paciente y del potencial genético, la dosis utilizada y el IGF-1 inicial, al momento de inicio de tratamiento, lo que se observa son medianas y dentro de paréntesis los respectivos rangos.

Tabla 2. Características clínicas y antropométricas basales según diagnóstico.

Variable	Déficit HC	Turner	PEG	Otros	Total	Valor p
n (%)	424 (63.1%)	113 (16.8%)	97 (14.4%)	38 (5.7%)	672 (100%)	
Sexo Femenino	163 (38.4%)	109 (96.5%)	41 (42.3%)	14 (36.8%)	327 (48.7%)	<0.001
Edad meses	108 (70-132)	96 (48-133)	69 (50-102)	82 (44-148)	101 (60-131)	<0.001
Talla (cm)	114 (99-126)	109 (90-123)	99 (88-112)	102 (90-130)	111 (95-123)	<0.001
Peso (kg)	20 (15-26)	20 (13-31)	14 (11-18)	17 (13-28)	19 (14-26)	<0.001
IMC	15.8 (14.7-17.1)	16.8 (15.5-19.3)	14.5 (13.6-15.8)	16.1 (14.5-18.3)	15.8 (14.5-17.3)	<0.001
Z score inicial	-2.9 (-3.5-2.4)	-2.9 (-3.2-2.0)	-3.2 (-3.9-2.7)	-2.5 (-3.7-2.3)	-2.9 (-3.6-2.4)	<0.001
Z score Potencial	-1.1 (-1.6-0.6)	-1.0 (-1.4-0.6)	-1.1 (-1.6-0.7)	-0.8 (-1.4-0.3)	-1.0 (-1.6-0.5)	0.074
Dosis de GH mg/kg/sem	0.28 (0.25-0.30)	0.29 (0.27-0.32)	0.30 (0.28-0.32)	0.30 (0.28-0.33)	0.29 (0.26-0.31)	<0.001
IGF1 (ng/ml)	81.0 (49.0-125.0)	124.0 (74.5-165.2)	86.2 (39.8-143.0)	204.0 (91.9-276.0)	83.9 (50.0-131.0)	0.001

En esta cohorte de 672 pacientes, se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los distintos grupos diagnósticos en relación con las características antropométricas y clínicas basales previas al inicio del tratamiento. El grupo con diagnóstico de talla baja por pequeño para edad gestacional (PEG) presentó la talla más baja al inicio (mediana 99 cm), lo cual concuerda con el fenotipo esperado en esta condición, caracterizada por un crecimiento posnatal subóptimo persistente. El grupo con déficit de hormona de crecimiento (DHC) presentó características intermedias, con una talla inicial de 114 cm (la mediana más alta) y un Z-score de -2.9 . El grupo clasificado como “Otros” mostró una gran heterogeneidad, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica pre trasplante y síndromes de pradera Willi, lo cual se reflejó en la variabilidad tanto del Z-score inicial como del IGF-1.

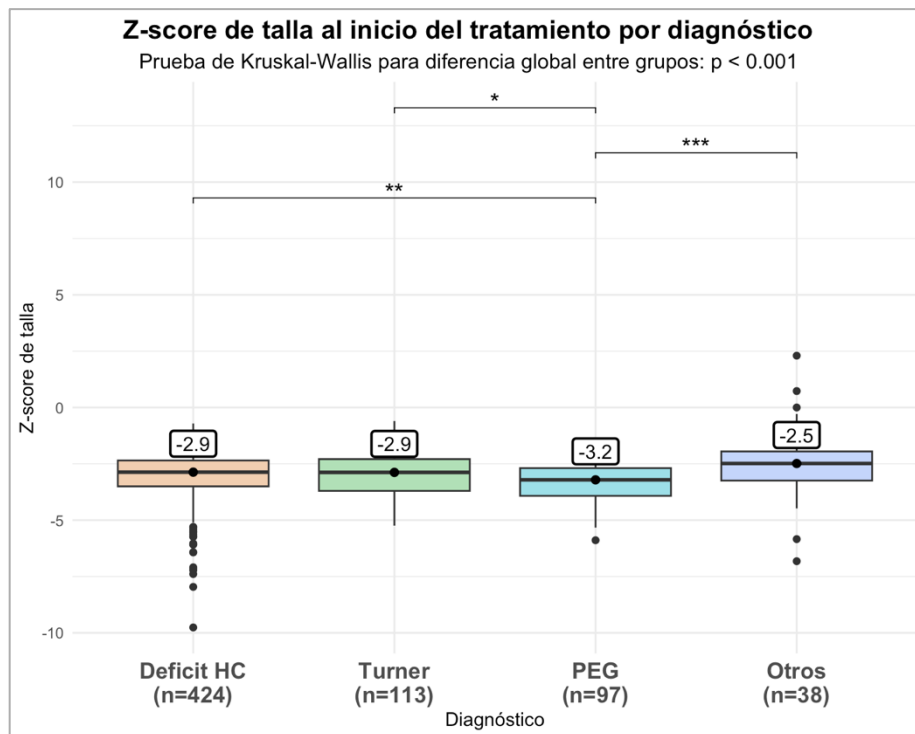


Figura 2. Valor de Z score de talla al inicio del tratamiento por grupo diagnóstico.

En la figura 2 se ilustra como el Z-score de talla al momento de inicio del tratamiento mostró diferencias significativas entre diagnósticos ($p < 0.001$). Los pacientes PEG presentaron el compromiso de crecimiento más severo (-3.2), seguidos por déficit de GH y Turner (ambos con -2.9). El grupo “Otros” tuvo el Z-score más elevado (-2.5), posiblemente debido a una mayor heterogeneidad etiológica. Estos hallazgos reflejan el

fenotipo característico de cada entidad antes del inicio de la terapia, lo cual es crucial para establecer expectativas realistas respecto a la respuesta al tratamiento.

Con respecto a la concentración sérica de IGF-1 en el momento previo al inicio del tratamiento, también difirió significativamente entre grupos ($p < 0.001$) como se refleja en la figura 3. El grupo "Otros" mostró los valores más elevados (mediana de 204 ng/mL), probablemente reflejando condiciones no asociadas con deficiencia somatotropa, como ERC, obesidad o síndromes genéticos. En contraste, los valores más bajos se observaron en el grupo con déficit de GH (81 ng/mL), coherente con su fisiopatología. Turner y PEG mostraron niveles intermedios (124 y 86.2 ng/mL respectivamente). Estas diferencias también podrían estar influenciadas por el momento de la medición, la edad, el estadio puberal, el estado nutricional o el uso concomitante de estrógenos en pacientes con Turner.

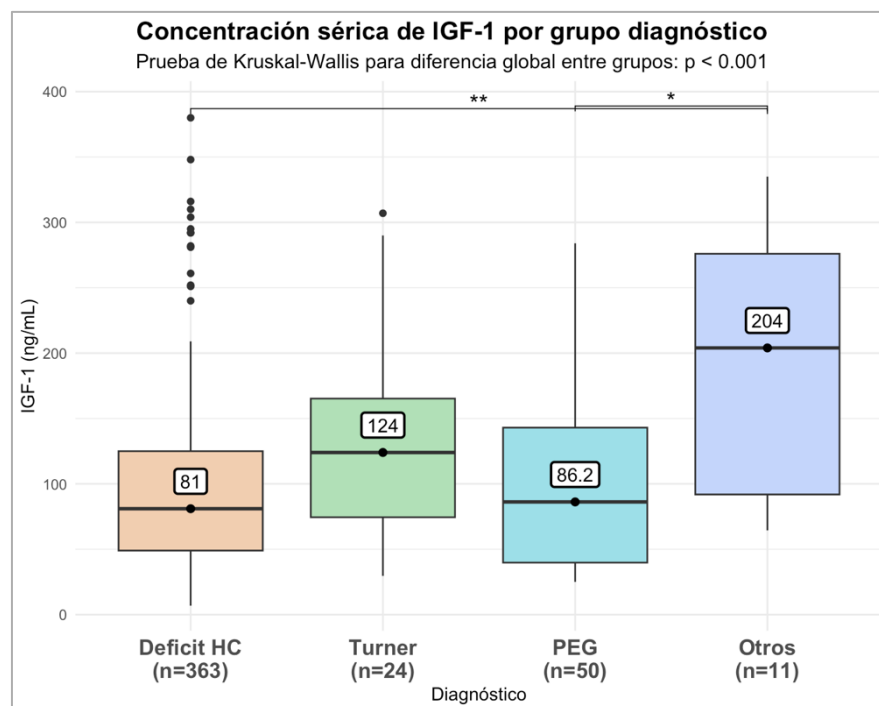


Figura 3. Mediana de niveles sérico de IGF-1 (ng/ml) previo al inicio de tratamiento por grupo diagnóstico.

Desde el punto de vista nutricional, los pacientes PEG tuvieron los valores más bajos de IMC (mediana 14.5), mientras que las niñas con Turner presentaron el IMC más alto (16.8), lo cual puede relacionarse con su composición corporal característica y menor

masa magra. La edad al inicio del tratamiento también mostró diferencias importantes como se muestra en la figura 4. Los pacientes PEG comenzaron a edades más tempranas (69 meses), mientras que los del grupo “Otros” iniciaron más tardíamente (82 meses), posiblemente debido a diagnóstico diferido. Estas diferencias son relevantes, ya que el pronóstico de crecimiento está influenciado por la edad de inicio del tratamiento.

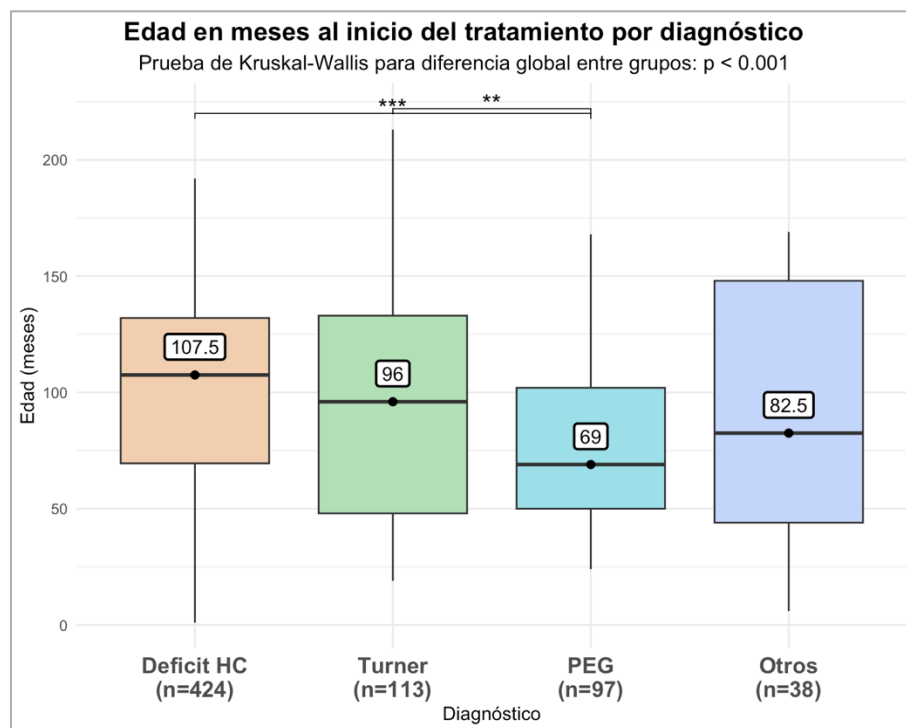


Figura 4. Mediana de edad en meses al inicio del tratamiento por grupo diagnóstico (p < 0.001*** p < 0.01 ** p < 0.05 * para las diferencias entre cada grupo.)

En cuanto a la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes provenían del Gran Área Metropolitana, destacando la provincia de San José con 288 casos (42.9%), seguida de Alajuela (16.7%), Heredia (13%) y Cartago (10.4%). Provincias costeras como Puntarenas (7.6%), Limón (5.1%) y Guanacaste (4.3%) aportaron proporciones menores, reflejando potenciales desigualdades en el acceso o referencia especializada. Estos datos se pueden observar más adelante en la tabla.

En relación a la dosis ajustada por peso corporal de GH, se puede ver en la figura 5 como mostró diferencias significativas entre grupos (p < 0.001). Los pacientes PEG y “Otros” recibieron las dosis más altas (0.30 mg/kg/sem), seguidos por Turner (0.29) y déficit de GH (0.28). A pesar de que estas diferencias son modestas, podrían reflejar tanto guías

clínicas diferenciadas por etiología como la necesidad de dosis mayores para alcanzar objetivos de crecimiento en ciertos grupos, como Turner y PEG, que tienen menor potencial de crecimiento espontáneo. Además, es importante recalcar que la significancia estadística aún siendo una diferencia en la dosis muy pequeña, puede también estar relacionada a un tamaño de la población grande que se analizó. Estas diferencias deben analizarse en conjunto con la respuesta clínica y los niveles de IGF-1 alcanzados durante el seguimiento.

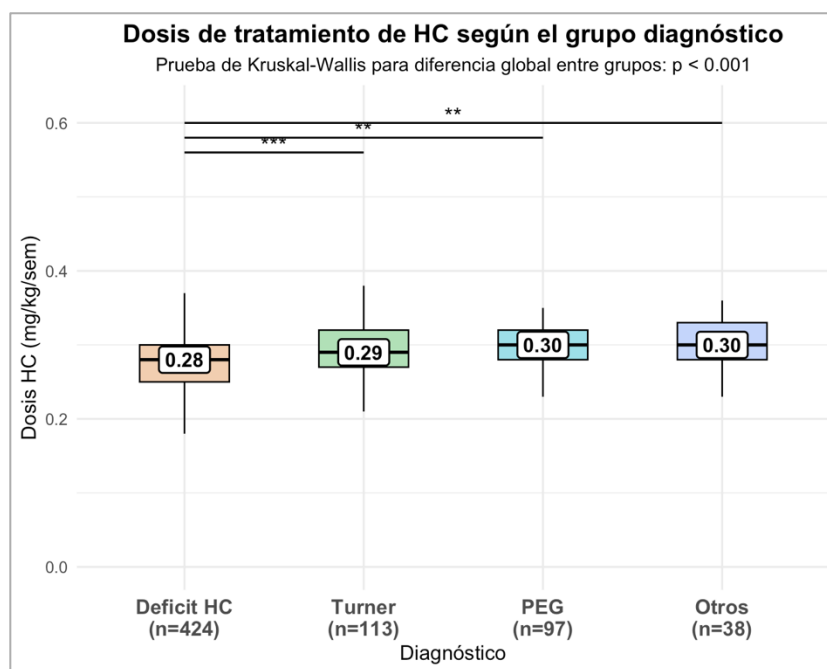


Figura 5. Mediana de dosis por peso de rhGH utilizada según grupo diagnóstico.

Por otro lado, con respecto a las comorbilidades por grupo diagnóstico que presentaban los pacientes al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), estas se presentan en la tabla 3. Al analizar se encontró una distribución significativa según el grupo diagnóstico. El hipopituitarismo fue casi exclusivo del grupo con DHC (18.6%), con 79 de 80 pacientes, lo cual refuerza la fisiopatología central de esta condición. La cardiopatía congénita se identificó predominantemente en pacientes con síndrome de Turner (14.2%), para 16 de 31 pacientes, hallazgo ampliamente descrito en la literatura. Por su parte, las nefropatías se concentraron en el grupo “Otros” (65.8%), donde se presentaron 25 de los 36 casos, probablemente debido a que este grupo incluía pacientes con enfermedad renal crónica, en quienes el uso de rhGH

está indicado ante el compromiso del crecimiento secundario previo a trasplante renal. No se observaron diferencias significativas en la presencia de epilepsia, asma o déficit atencional entre los grupos, aunque se detectó una tendencia no significativa a mayor prevalencia de trastornos de atención en PEG. Cabe destacar que casi la mitad de los pacientes no reportaban antecedentes relevantes, aunque esto varió significativamente entre los grupos diagnósticos.

Tabla 3. Antecedentes personales y comorbilidades por grupo diagnóstico.

Variable	Déficit HC	Turner	PEG	Otros	Total	Valor p
n (%)	424 (63.1%)	113 (16.8%)	97 (14.4%)	38 (5.7%)	672 (100%)	
Hipopituitarismo	79 (18.6%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	80 (11.9%)	<0.001
Cardiopatía congénita	9 (2.1%)	16 (14.2%)	5 (5.2%)	1 (2.6%)	31 (4.6%)	<0.001
Nefropatía	2 (0.5%)	8 (7.1%)	1 (1%)	25 (65.8%)	36 (5.4%)	<0.001
Epilepsia	18 (4.2%)	1 (0.9%)	2 (2.1%)	1 (2.6%)	22 (3.3%)	0.309
Déficit atencional	9 (2.1%)	3 (2.7%)	7 (7.2%)	0 (0%)	19 (2.8%)	0.066
Asma	17 (4%)	4 (3.5%)	4 (4.1%)	2 (5.3%)	27 (4%)	0.929
Otros	122 (28.8%)	40 (35.4%)	42 (43.3%)	14 (36.8%)	218 (32.4%)	0.035
Ninguno	226 (53.3%)	52 (46%)	48 (49.5%)	3 (7.9%)	329 (49%)	<0.001

Estado actual de los pacientes con tratamiento con hormona de crecimiento

Del total de 672 pacientes tratados con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), para la fecha de corte, el 43% completó su tratamiento (289 pacientes), el 36.9% continuaba en tratamiento activo (248 pacientes), y el 20.1% lo había abandonado o suspendido (135 pacientes). En la tabla 4 se encuentran los análisis de diferentes

variables de acuerdo con el estado de tratamiento (completo, activo o abandono/suspensión).

Tabla 4. Características de los pacientes según estado de tratamiento.

Variable	Completo	Activo	Abandono/ Suspensión	Total	Valor p
n (%)	289 (43%)	248 (36.9%)	135 (20.1%)	672 (100%)	
Sexo Femenino	153 (52.9%)	119 (48%)	56 (41.5%)	328 (48.8%)	0.084
Provincia					0.249
Alajuela	44 (15.2%)	51 (20.6%)	17 (12.6%)	112 (16.7%)	
Cartago	32 (11.1%)	27 (10.9%)	11 (8.1%)	70 (10.4%)	
Guanacaste	16 (5.5%)	7 (2.8%)	6 (4.4%)	29 (4.3%)	
Heredia	39 (13.5%)	33 (13.4%)	15 (11.1%)	87 (13%)	
Limón	11 (3.8%)	17 (6.9%)	6 (4.4%)	34 (5.1%)	
Puntarenas	20 (6.9%)	16 (6.5%)	15 (11.1%)	51 (7.6%)	
San José	127 (43.9%)	96 (38.9%)	65 (48.1%)	288 (42.9%)	
Antecedentes					
Hipopituitarismo	37 (12.8%)	36 (14.5%)	7 (5.2%)	80 (11.9%)	0.022
Cardiopatía congénita	14 (4.8%)	11 (4.4%)	6 (4.4%)	31 (4.6%)	0.970
Nefropatía	19 (6.6%)	8 (3.2%)	9 (6.7%)	36 (5.4%)	0.172
Epilepsia	8 (2.8%)	7 (2.8%)	7 (5.2%)	22 (3.3%)	0.377
Déficit atencional	4 (1.4%)	8 (3.2%)	7 (5.2%)	19 (2.8%)	0.076
Asma	9 (3.1%)	12 (4.8%)	6 (4.4%)	27 (4%)	0.574
Edad inicial (meses)	114 (92-148)	66.5 (46.8-107.2)	107 (63.5-132)	101 (60-131)	<0.001
Talla inicial (cm)	118 (108-130.5)	98.8 (87-115)	112 (96-121)	111 (95.0-123.4)	<0.001
Z score inicial	-2.9 (-3.5-2.4)	-2.7 (-3.6-2.3)	-3.3 (-3.9-2.7)	-2.9 (-3.6-2.4)	<0.001
Z score potencial	-1.1 (-1.6-0.5)	-1.0 (-1.4-0.5)	-1.2 (-1.7-0.8)	-1.0 (-1.6-0.5)	0.002
Dosis de HC (mg/kg/sem)	0.29 (0.26-0.31)	0.29 (0.25-0.30)	0.29 (0.26-0.32)	0.29 (0.26-0.31)	0.018
IGF1 (ng/ml)	100.50 (61.15–151.75)	64.80 (40.80–96.90)	87.55 (50.05–131.50)	83.90 (49.95–131.00)	<0.001
Indicación de tratamiento					<0.001
Déficit HC	194 (67.1%)	153 (61.7%)	77 (57%)	424 (63.1%)	
ERC	15 (5.2%)	3 (1.2%)	8 (5.9%)	26 (3.9%)	
PEG	24 (8.3%)	42 (16.9%)	31 (23%)	97 (14.4%)	
Prader-Willi	2 (0.7%)	7 (2.8%)	3 (2.2%)	12 (1.8%)	
Turner	54 (18.7%)	43 (17.3%)	16 (11.9%)	113 (16.8%)	
Presencia de efectos adversos	31 (10.7%)	7 (2.8%)	23 (17%)	61 (9.1%)	<0.001
Cumplimiento regular de Tx	260 (90%)	227 (91.5%)	62 (45.9%)	549 (91.7%)	<0.001

No se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo o la provincia de residencia, sin embargo, se identificaron asociaciones clínicamente relevantes entre el estado del tratamiento y el diagnóstico de base. Por ejemplo, el diagnóstico de déficit de GH predominó en todos los grupos, pero fue más frecuente en quienes completaron el tratamiento (67.1%), mientras que los pacientes con diagnóstico de PEG mostraron mayor frecuencia de abandono o suspensión (23%), lo que podría reflejar desafíos en la adherencia, o una menor respuesta percibida; así como problemas adicionales de fondo en esta población que comprometa el crecimiento.

También se observó una asociación significativa entre el antecedente de hipopituitarismo y mayor probabilidad de completar o continuar el tratamiento ($p = 0.022$), posiblemente debido a un seguimiento endocrinológico más riguroso y a una mejor respuesta descrita en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Otros antecedentes personales no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el estado del tratamiento.

Es relevante que los pacientes que abandonaron o suspendieron el tratamiento iniciaron con características clínicas más desfavorables; como una menor talla inicial (mediana 112 cm), Z-score de talla más comprometido (-3.3), y menor IGF-1 basal (87.5 ng/ml), en comparación con quienes completaron o mantenían el tratamiento activo ($p < 0.001$ en todas las comparaciones). Estos valores corresponden al estado previo al inicio del tratamiento, lo cual podría sugerir que una presentación más severa al diagnóstico podría relacionarse con menor adherencia posterior, quizá por frustración frente a expectativas, dificultades logísticas o barreras terapéuticas. La dosis inicial de rhGH fue similar entre grupos, aunque con diferencias significativas marginales ($p = 0.018$), lo cual puede estar vinculado al diagnóstico subyacente, y elección del médico tratante, más que al cumplimiento.

Por otra parte, la presencia de efectos adversos fue significativamente mayor en quienes abandonaron el tratamiento (17% vs. 2.8% en tratamiento activo, $p < 0.001$), lo que respalda la hipótesis de que estos eventos pueden influir negativamente en la continuidad terapéutica. Finalmente, el cumplimiento regular fue claramente más bajo

en este grupo (45.9% vs. >90% en los demás), confirmando que la adherencia es un determinante crítico para lograr mantener el tratamiento a largo plazo.

La edad al inicio del tratamiento mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estado terapéutico ($p < 0.001$) como se ilustra en la figura 6. Los pacientes con tratamiento activo iniciaron a una edad más temprana (mediana 66.5 meses), mientras que quienes lo abandonaron o suspendieron comenzaron más tardíamente (mediana de 107 meses), y quienes lo completaron a los 114 meses. Esta distribución probablemente refleja una combinación de factores temporales y clínicos; los pacientes activos iniciaron tratamiento más recientemente, en una etapa más temprana de la vida, posiblemente por mejoras en el tiempo de diagnóstico y acceso al tratamiento. Por otro lado, el mayor abandono en quienes iniciaron más tarde podría asociarse con menor expectativa de ganancia en talla o menor adherencia a largo plazo.

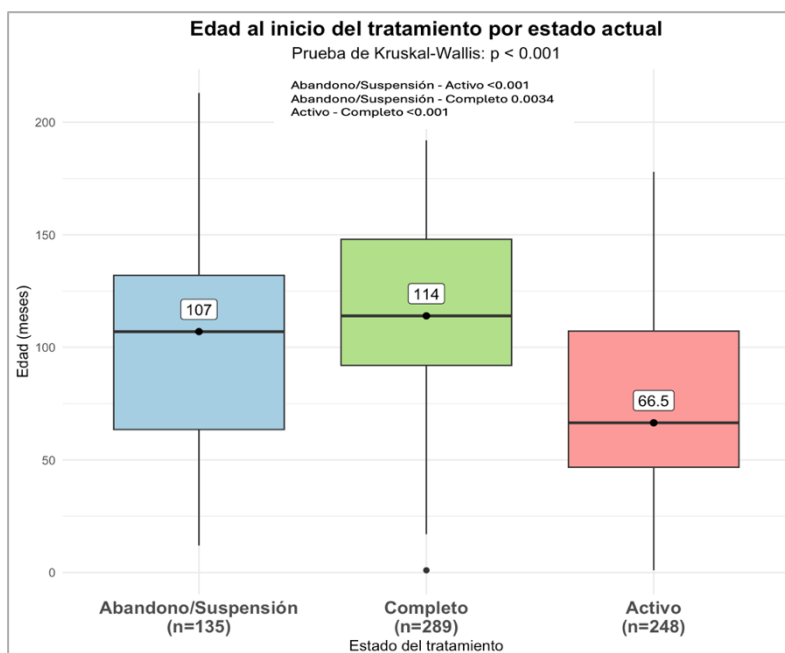


Figura 6. Mediana de edad al inicio de tratamiento por grupo de estado de tratamiento.

En cuanto a las dosis semanales de rhGH por peso, si bien fueron muy similares entre los tres grupos (0.30 mg/kg/sem), se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.018$) representada en la figura 7, especialmente entre los grupos de abandono/suspensión y tratamiento activo ($p = 0.0367$). Esto sugiere que, aunque la dosis no varió clínicamente de forma marcada, las diferencias pueden deberse a la

distribución en los extremos o a ajustes individuales por respuesta o tolerancia. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de abandono y completo, ni entre completo y activo, lo cual sugiere que la dosis en sí misma no explica del todo el abandono del tratamiento, aunque podría contribuir parcialmente cuando se combina con otros factores.

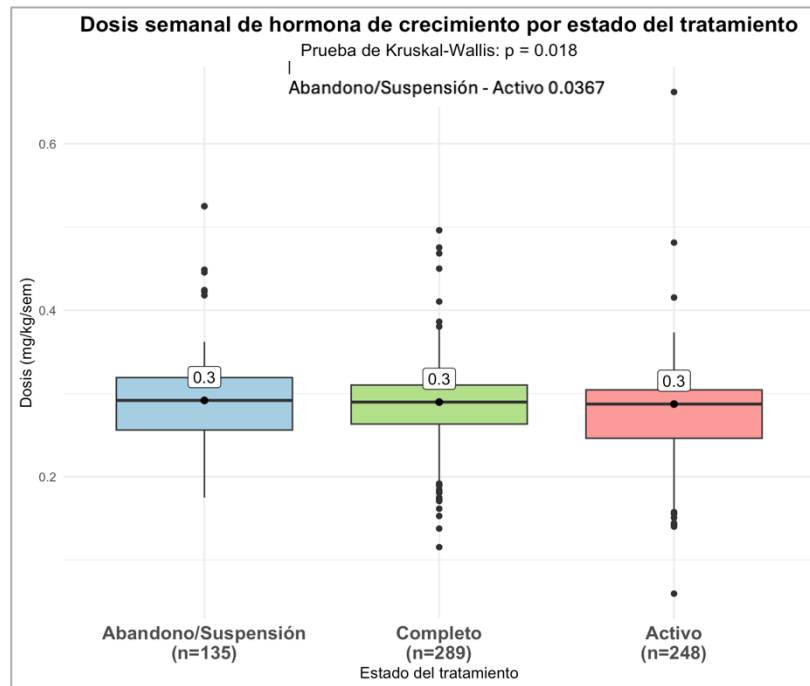


Figura 7. Mediana de dosis semanal de rhGH por grupo de estado de tratamiento.

Con respecto a los niveles de IGF-1, estos también mostraron diferencias significativas ($p < 0.001$). En la figura 8 se puede ver como los pacientes con tratamiento completo presentaron concentraciones más altas (100.5 ng/mL) que los de tratamiento activo (64.8 ng/mL) y abandono/suspensión (87.6 ng/mL). Es importante aclarar que estos valores corresponden a mediciones realizadas antes de iniciar tratamiento, por lo que no reflejan necesariamente su eficacia final. No obstante, es probable que esto se relacione con otras características observadas en la población, como edad de inicio mayor en pacientes que ya completaron el tratamiento y una talla mayor, lo cual podría correlacionar con que al momento del inicio también tuviesen un nivel más alto de IGF-1. También se podría hipotetizar que pacientes con niveles más bajos de IGF-1 al inicio tendrían una respuesta más lenta, y usualmente una talla y edad menor, y, por ende, mayor tiempo de tratamiento por lo que es más probable que aún se encuentren activos.

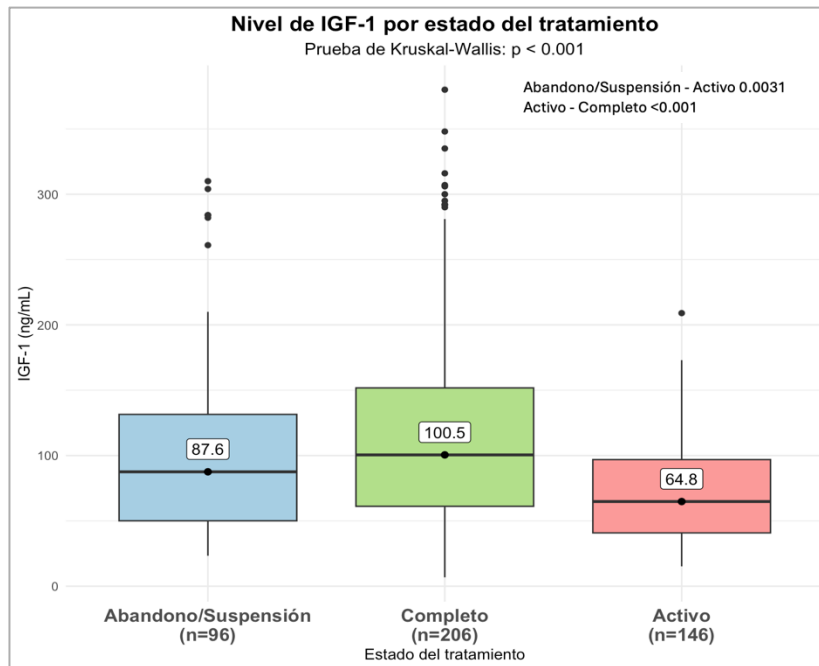


Figura 8. Mediana en nivel de IGF-1 previo al inicio del tratamiento según estado de tratamiento (abandono/suspensión - Activo 0.0031; activo - completo <0.001).

En cuanto al cumplimiento terapéutico regular se documentó en el 91.7% del total de pacientes, pero varió de forma significativa según el estado del tratamiento como se resumen en la tabla 3. En los pacientes que completaron la terapia, el 90% mantuvo cumplimiento regular, porcentaje que se elevó al 91.5% en los que continuaban activos. En cambio, en el grupo que abandonó o suspendió el tratamiento, solo el 45.9% reportó cumplimiento regular ($p < 0.001$). Estos datos resaltan la fuerte asociación entre adherencia sostenida y finalización exitosa del tratamiento, y señalan la necesidad de estrategias dirigidas a mejorar la adherencia, especialmente en subgrupos vulnerables.

Análisis de talla final obtenida en paciente que ya completaron tratamiento

De los 289 pacientes que completaron el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, el 52.2% (151 pacientes), alcanzó una respuesta satisfactoria, definida como una talla final no inferior en más de 2 desviaciones estándar al Z score de la talla del potencial genético. En la tabla 5 se comparan las características entre aquellos pacientes que completaron el tratamiento con hormona de crecimiento y presentaron una respuesta satisfactoria y aquellos que tuvieron una respuesta no satisfactoria.

Tabla 5. Comparación de pacientes con tratamiento completo según resultado final.

Variable	Satisfactorio	No satisfactorio	Total	Valor p
n (%)	151 (52.2%)	138 (47.8%)	289 (100%)	
Sexo Femenino	60 (39.7%)	93 (67.4%)	153 (52.9%)	<0.001
Provincia				0.358
Alajuela	27 (17.9%)	17 (12.3%)	44 (15.2%)	
Cartago	12 (7.9%)	20 (14.5%)	32 (11.1%)	
Guanacaste	6 (4%)	10 (7.2%)	16 (5.5%)	
Heredia	22 (14.6%)	17 (12.3%)	39 (13.5%)	
Limón	5 (3.3%)	6 (4.3%)	11 (3.8%)	
Puntarenas	12 (7.9%)	8 (5.8%)	20 (6.9%)	
San José	67 (44.4%)	60 (43.5%)	127 (43.9%)	
Antecedentes				
Hipopituitarismo	27 (17.9%)	10 (7.2%)	37 (12.8%)	0.012
Cardiopatía congénita	9 (6%)	5 (3.6%)	14 (4.8%)	0.516
Nefropatía	7 (4.6%)	12 (8.7%)	19 (6.6%)	0.249
Epilepsia	6 (4%)	2 (1.4%)	8 (2.8%)	0.286
Déficit atencional	2 (1.3%)	2 (1.4%)	4 (1.4%)	1.000
Asma	5 (3.3%)	4 (2.9%)	9 (3.1%)	1.000
Otros	37 (24.5%)	53 (38.4%)	90 (31.1%)	0.015
Diagnóstico que justifica tratamiento				<0.001
Déficit HC	129 (85.4%)	65 (47.1%)	194 (67.1%)	
ERC	6 (4%)	9 (6.5%)	15 (5.2%)	
PEG	3 (2%)	21 (15.2%)	24 (8.3%)	
Prader-Willi	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	
Turner	12 (7.9%)	42 (30.4%)	54 (18.7%)	
Presencia de efecto adverso	15 (9.9%)	16 (11.6%)	31 (10.7%)	0.791
Cumplimiento regular de Tx	142 (94%)	118 (85.5%)	260 (90%)	0.027
Edad inicial (meses)	125 (94.5–153)	107.5 (89.5–137)	114 (92–148)	0.007
Talla inicial (cm)	124 (111.5–133.9)	113 (104.6–124)	118 (108–130.5)	<0.001
Z inicial	-2.6 (-3.0–2.2)	-3.3 (-3.8–2.8)	-2.9 (-3.5–2.4)	<0.001
Z Potencial	-1.0 (-1.4–0.4)	-1.4 (-1.7–0.8)	-1.1 (-1.6–0.5)	<0.001
Z final	-1.2 (-1.6–0.8)	-2.8 (-3.2–2.3)	-1.9 (-2.8–1.2)	<0.001
Dosis de GH mg/kg/sem	0.29 (0.26–0.31)	0.29 (0.27–0.31)	0.29 (0.26–0.31)	0.042
IGF1 (ng/ml)	90.00 (61.15–141.00)	113.00 (62.45–169.00)	100.50 (61.15–151.75)	0.246
Pico GH	4.9 (3–6.8)	6.3 (4.3–8.1)	5.6 (3.2–7.4)	0.019
Glicemia mínima	32 (25.5–37)	32 (25–37)	32 (25–37)	0.66

Se observó una diferencia significativa por sexo; los varones mostraron una mayor tasa de respuesta satisfactoria (60.3% vs. 39.7% en mujeres, $p < 0.001$), lo que puede reflejar diferencias fisiológicas en el crecimiento o en el momento del inicio del tratamiento.

Entre los antecedentes clínicos, el hipopituitarismo se asoció significativamente con una mayor probabilidad de alcanzar talla final satisfactoria ($p = 0.012$), lo cual es esperable dada la buena respuesta al reemplazo con rhGH en deficiencia pura. El otro grupo que se asoció a una diferencia significativa, pero de una respuesta no satisfactoria es el de “otros” antecedentes, pero probablemente por la heterogeneidad del grupo, y que entre mayor cantidad de comorbilidades es probable tener una menor respuesta al tratamiento.

Con respecto al diagnóstico inicial de indicación de tratamiento, si presentó diferencias significativas entre los grupos. Aquellos que se les dio tratamiento por PEG tuvieron tasas más bajas de respuesta satisfactoria, con 3 de 21 pacientes (14.3%), comparado con aquellos con déficit de GH que 129 de 194 (66.5%) presentaron respuesta satisfactoria ($p < 0.001$). Esto resalta la menor respuesta esperada en condiciones con talla genéticamente limitada o con etiología no hormonal. Además, el diagnóstico de Turner también se asoció con menor tasa de respuesta satisfactoria, con 12 de 54 pacientes (22.2%), lo cual coincide con lo reportado en la literatura, donde alcanzar la talla diana en este grupo es particularmente difícil aún con dosis altas de GH. Con respecto a los diagnósticos con menos representación de la población, en el caso de ERC tuvieron una tasa de respuesta satisfactoria de 40% con 6 de 15 pacientes; y de 2 pacientes con Prader Willi, 1 tuvo respuesta satisfactoria, sin embargo, ambas poblaciones son muy pequeñas para poder sacar conclusiones.

Los pacientes que alcanzaron una respuesta satisfactoria tenían una talla inicial mayor (124 cm vs. 113 cm), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Además, los pacientes con desenlace satisfactorio tenían un Z-score de talla al inicio menos comprometido (-2.6 vs -3.3, $p < 0.001$) y también un Z-score de potencial genético más favorable (-1.0 vs -1.4, $p < 0.001$) como se representa en las figuras 9 y 10. Esto indica que la severidad basal del déficit de crecimiento y una talla genética más baja fueron factores asociados a una menor probabilidad de éxito terapéutico, incluso si se completó el tratamiento. Esto podría estar relacionado a posibles defectos genéticos familiares que no se ha realizado algún diagnóstico.

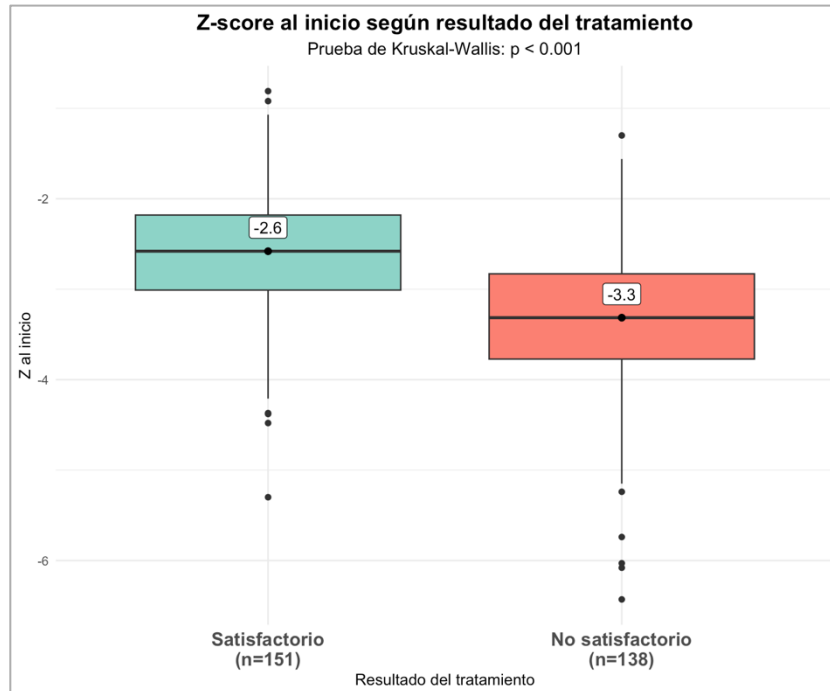


Figura 9. Mediana de Z score de talla al inicio de tratamiento según resultado final.

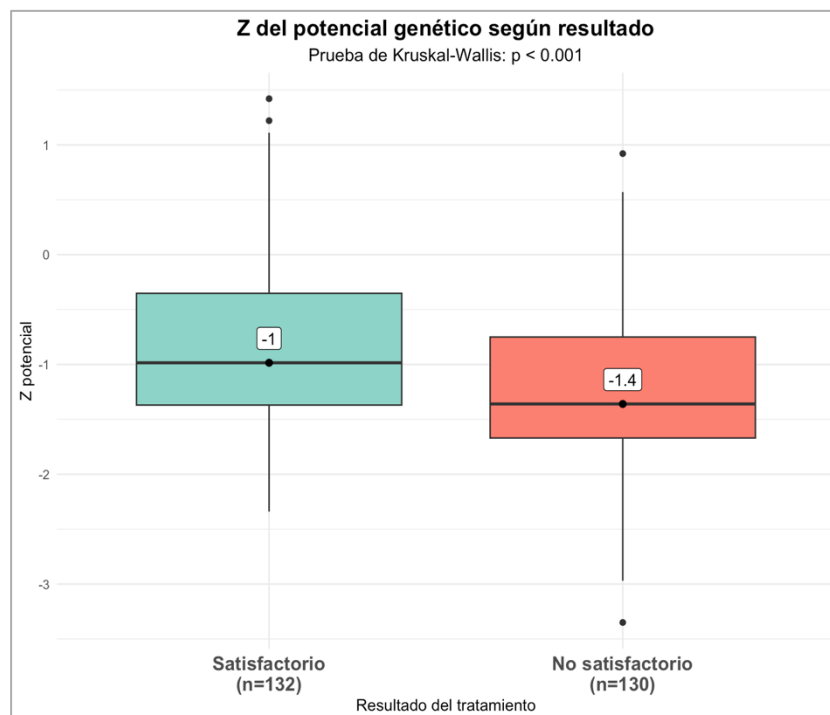


Figura 10. Mediana de Z de talla potencial familiar según resultado final de tratamiento.

Como se observa en la figura 11, era esperable que el Z-score final fue significativamente mejor en el grupo con resultado satisfactorio (-1.2 vs -2.8 , $p < 0.001$), confirmando la definición operacional utilizada.

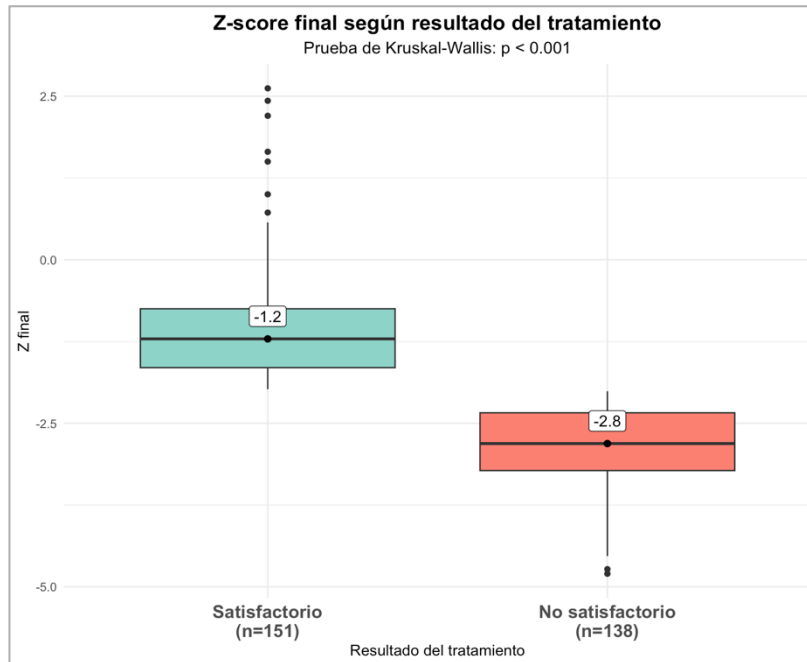


Figura 11. Mediana de Z score de talla final según resultado de tratamiento.

En términos de edad al inicio, también se observaron diferencias relevantes expuestas en la figura 12. Los pacientes con respuesta satisfactoria comenzaron el tratamiento a una edad ligeramente mayor (mediana 125 meses vs. 107.5, $p = 0.007$), aunque esta diferencia puede estar influenciada por otros factores como la maduración ósea o el diagnóstico subyacente y al corregir por estas se comporta de manera neutra.

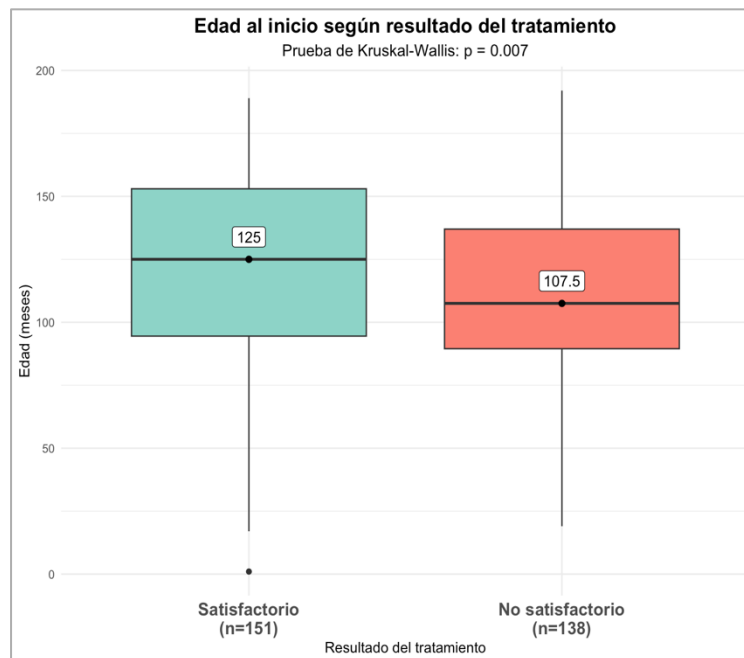


Figura 12. Mediana de edad en meses al inicio según resultado al final del tratamiento.

La dosis promedio de GH fue ligeramente superior en los respondedores (0.29 mg/kg/sem vs. 0.29, $p = 0.042$), aunque la diferencia es casi nula, y probablemente con significancia estadística por el tamaño de la población, pero ante esta mínima variación impresiona clínicamente marginal.

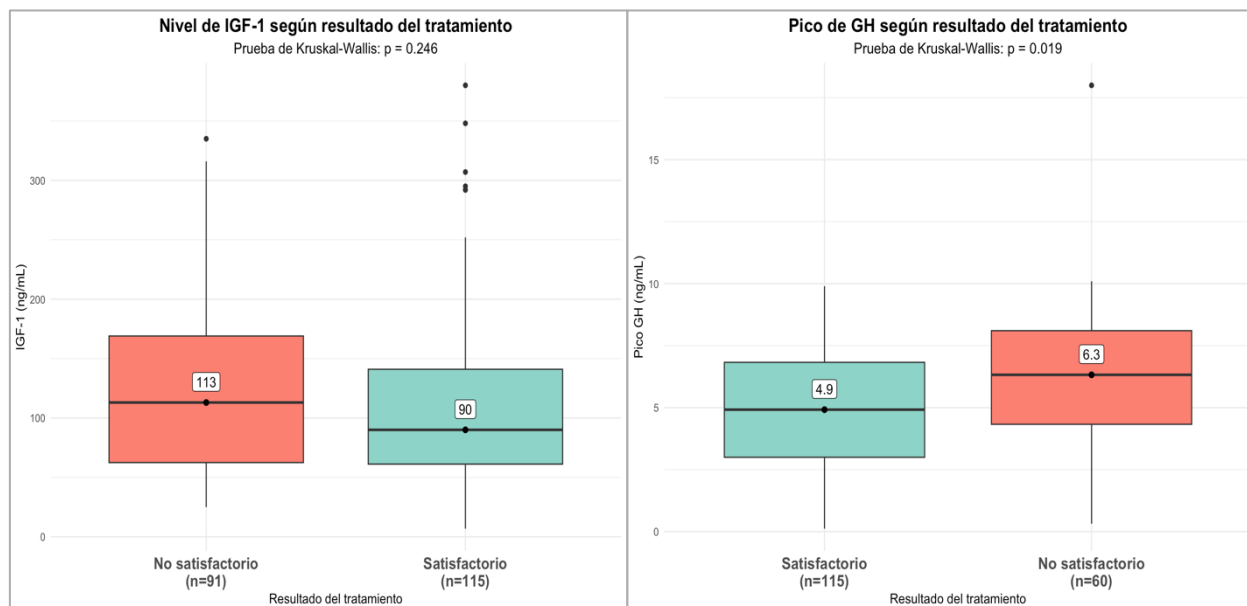


Figura 13. Pruebas diagnósticas (IGF1 y Pico de GH) según el resultado al final del tratamiento. A la izquierda se representa la mediana del nivel de IGF-1 previo al inicio de tratamiento. A la izquierda se encuentra la mediana del Pico de GH durante la prueba de ITT previo al inicio de tratamiento.

Como lo ilustra la figura anterior, un hallazgo interesante es que el pico de GH en las pruebas diagnósticas fue significativamente menor en quienes tuvieron respuesta satisfactoria (mediana 4.9 vs. 6.3 ng/mL, $p = 0.019$). Esto puede sugerir que los pacientes con mayor grado de deficiencia funcional de GH (pico más bajo) podrían beneficiarse más del reemplazo hormonal, y asociar a una mejor respuesta al tratamiento. Refuerza también la validez clínica de la indicación terapéutica basada en pruebas de estimulación. En cuanto a la concentración sérica de IGF-1, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (113 vs 90 ng/mL, $p = 0.246$), lo que sugiere que este valor basal no predijo el desenlace clínico. Esto es coherente con el hecho de que el IGF-1 puede verse afectado por múltiples variables

como edad, sexo, estado nutricional y dosis de GH, y su utilidad como predictor basal puede ser limitada.

El cumplimiento también fue significativamente mayor en el grupo con buena respuesta (94% vs. 85.5%, $p = 0.027$), lo que refuerza el impacto de la adherencia terapéutica como variable clave en los resultados.

Otro hallazgo que refuerza la importancia del seguimiento y la adherencia terapéutica como factores determinantes del éxito del tratamiento con hormona de crecimiento se muestra en la figura 14.

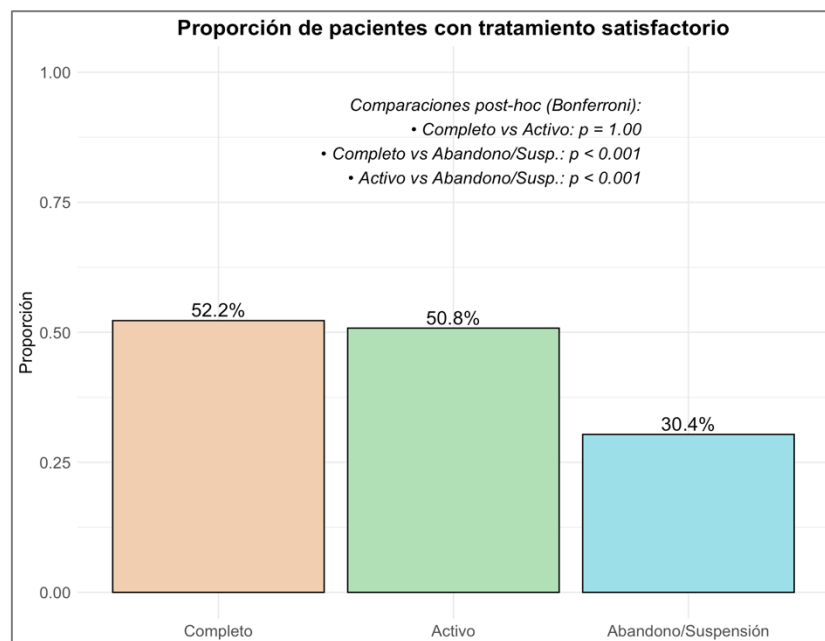


Figura 14. Asociación entre estado del tratamiento y respuesta terapéutica satisfactoria.

Se evaluó la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica satisfactoria según el estado actual del tratamiento. Se observó que el 52.2% de los pacientes con tratamiento completo y el 50.8% de aquellos con tratamiento activo alcanzaron una talla final dentro de ≤ 2 DE del potencial genético, en contraste con solo el 30.4% de quienes abandonaron o suspendieron el tratamiento. Las comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento completo y abandono ($p < 0.001$), así

como entre tratamiento activo y abandono ($p < 0.001$), mientras que no hubo diferencia significativa entre los grupos completo y activo ($p = 1.00$).

El hecho de que no se observe diferencia significativa entre los pacientes que han completado el tratamiento y aquellos que aún lo continúan sugiere que muchos pacientes en seguimiento activo podrían alcanzar una talla final satisfactoria si mantienen la adherencia y continúan hasta la madurez ósea. Por el contrario, el abandono precoz del tratamiento se asocia con tasas significativamente menores de éxito, posiblemente debido a una interrupción antes de completar el potencial de crecimiento.

Factores asociados con un resultado satisfactorio

Se realizó un modelo de regresión logística binaria multivariada para identificar predictores independientes de una respuesta satisfactoria al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes que completaron la terapia. Los resultados están en la figura 15, y se expresan como odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y valores p asociados.

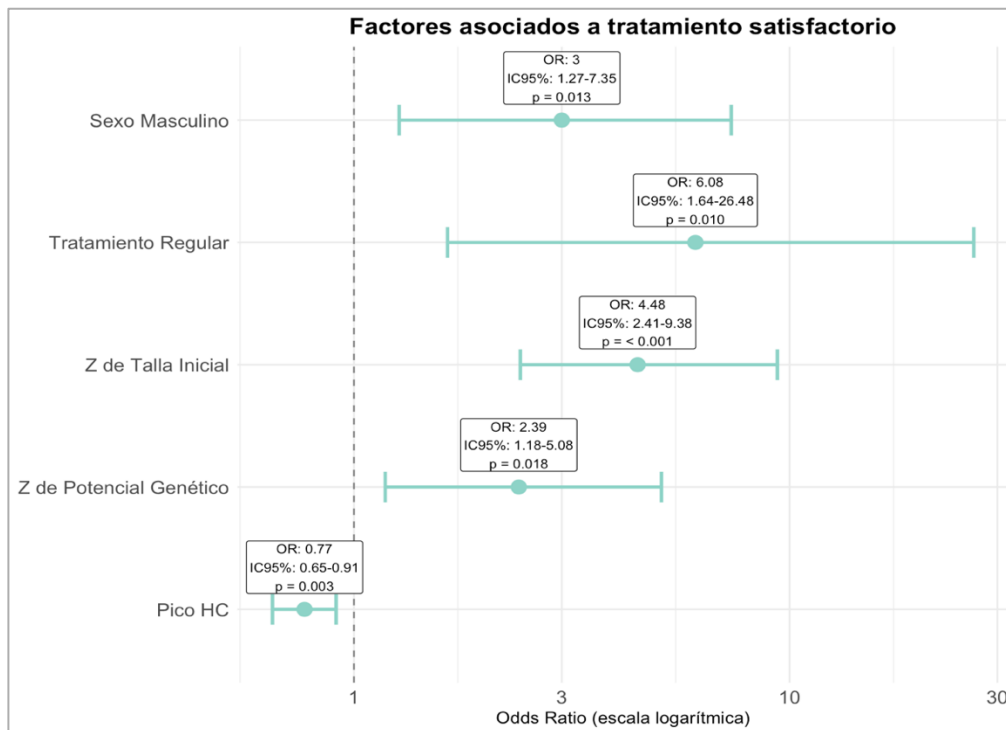


Figura 15. Modelo de regresión lineal multivariado de factores asociados a un resultado al final del tratamiento satisfactorio.

Los factores que se asociaron de forma significativa con mayor probabilidad de éxito terapéutico fueron sexo masculino (OR: 3.0, IC95%: 1.27–7.35, $p = 0.013$), donde se observa que los hombres tuvieron tres veces más probabilidad de alcanzar una talla final satisfactoria en comparación con las mujeres; un cumplimiento regular del tratamiento (OR: 6.08, IC95%: 1.64–26.48, $p = 0.010$), que fue el predictor más fuerte; así como el Z-score de talla inicial (OR: 4.48, IC95%: 2.41–9.38, $p < 0.001$) y el Z-score del potencial genético (OR: 2.39, IC95%: 1.18–5.08, $p = 0.018$), donde un menor déficit de talla al inicio aumentó sustancialmente la probabilidad de alcanzar una talla final adecuada, y un potencial genético más alto (es decir, niños con una talla esperada mayor) se asoció con mejores desenlaces.

El sexo masculino se asoció significativamente con una mayor probabilidad de alcanzar una talla final satisfactoria, con una odds ratio de 3.0. Este hallazgo ha sido descrito en algunas series y podría deberse tanto a diferencias fisiológicas en la respuesta somatotropa como a factores sociales y clínicos, como mayor potencial genético, mejor detección temprana y mayor presión por alcanzar una talla normalizada. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar si estas diferencias son biológicas o reflejan variaciones en la conducta diagnóstica y terapéutica. Con respecto al cumplimiento regular del tratamiento, este fue el factor predictor más fuerte del modelo, lo que refuerza el rol central de la adherencia terapéutica para lograr una respuesta adecuada. Esto puede deberse a una mayor exposición acumulada a rhGH (dosis efectiva), así como menor probabilidad de interrupciones que afecten el ritmo de crecimiento, y también puede reflejar contextos familiares más organizados o con mejor acceso al sistema de salud y educación.

Con respecto a la talla inicial y el potencial genético; como se mencionó anteriormente, una talla inicial menos comprometida (Z más alto) aumentó significativamente la probabilidad de éxito. Esto puede explicarse porque los pacientes más cercanos al rango de normalidad tienen mayor posibilidad de alcanzar el potencial genético con el mismo estímulo hormonal. También un potencial genético más alto (es decir, una talla diana familiar más elevada) se asoció con mejor respuesta, lo cual refleja que puedan incluso

existir desórdenes heredados o síndromes genéticos no identificados en aquellos pacientes con una baja talla familiar.

Por otro lado, se encontró que un pico de GH más alto en pruebas diagnósticas se asoció con menor probabilidad de éxito terapéutico (OR: 0.77, IC95%: 0.65–0.91, $p = 0.003$), lo cual probablemente refleja que los pacientes con menor secreción endógena (y por ende mayor deficiencia) responden mejor a la suplementación con rhGH.

Velocidad de crecimiento en pacientes aún con tratamiento activo

Se evaluó la velocidad de crecimiento anual (cm/año) en los 248 pacientes con tratamiento activo con rhGH, estratificada por diagnóstico (figura 16).

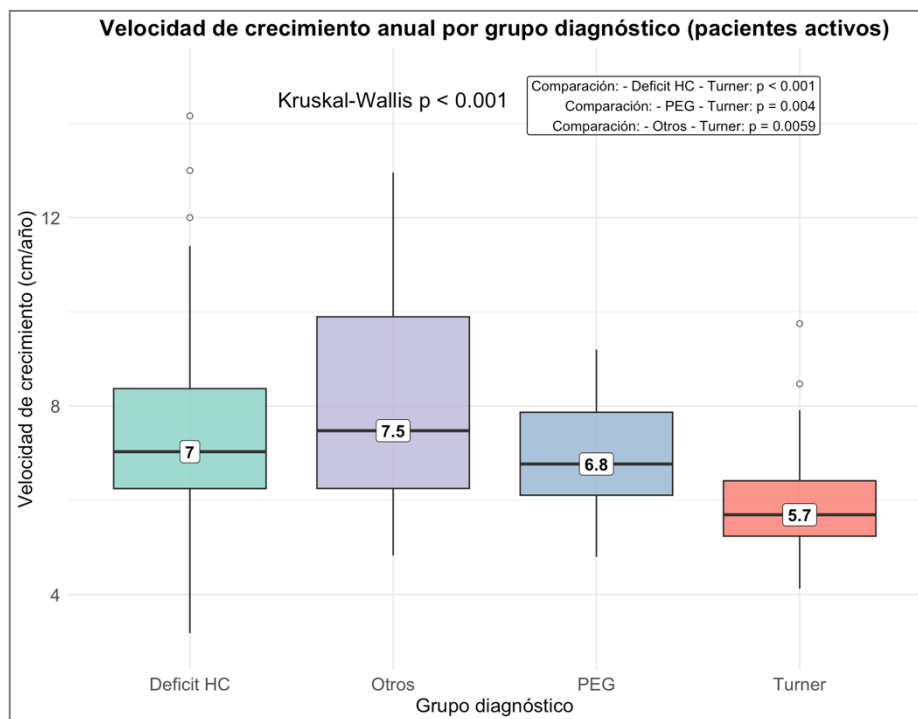


Figura 16. Velocidad de crecimiento anual por diagnóstico en pacientes con tratamiento activo.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (prueba de Kruskal-Wallis, $p < 0.001$). El grupo con mayor velocidad de crecimiento fue el de pacientes clasificados como “otros” (mediana 7.5 cm/año), seguido por el grupo con déficit de GH (7 cm/año), PEG (6.8 cm/año) y síndrome de Turner (5.7 cm/año). En el análisis post-hoc con corrección de Bonferroni, se evidenció que las velocidades de

crecimiento en los grupos de déficit de GH, PEG y otros fueron significativamente mayores en comparación con el grupo Turner ($p < 0.001$, $p = 0.004$ y $p = 0.0059$, respectivamente); pero no entre los primeros tres.

Estos hallazgos son consistentes con el patrón fisiopatológico esperado. El menor incremento en la velocidad de crecimiento observado en pacientes con síndrome de Turner refleja tanto la resistencia parcial al tratamiento con GH como el hecho de que, en esta población, las respuestas suelen ser más lentas y menos pronunciadas, especialmente si el inicio del tratamiento fue tardío o la dosis no fue intensificada. Estudios internacionales como KIGS y NordiNet han documentado velocidades promedio similares en Turner ($\approx 5-6$ cm/año) durante el primer año de tratamiento, especialmente en aquellas con talla muy baja al inicio o pubertad avanzada.

Por el contrario, los pacientes clasificados como "Otros", compuesto por pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y síndrome de Prader-Willi (SPW), presentó la mayor mediana de crecimiento (7.5 cm/año). Este hallazgo puede explicarse por las particularidades fisiopatológicas de estos dos subgrupos. En el caso de SPW, se ha documentado una hiposomatotropinemia funcional con adecuada sensibilidad al tratamiento con GH, lo que favorece una respuesta de crecimiento superior en ausencia de disfunción hipotalámica severa. Asimismo, muchos de estos pacientes reciben tratamiento precoz, lo cual mejora la velocidad de crecimiento. Por su parte, aunque los pacientes con ERC tienen un pronóstico de crecimiento más reservado debido a la disfunción tubular, alteraciones del metabolismo mineral y desnutrición crónica, aquellos que fueron incluidos en esta cohorte probablemente representen casos seleccionados y estables, que iniciaron GH tras optimización nutricional y manejo nefrológico integral, lo cual puede explicar la buena respuesta observada. Además, estudios como GeNeSIS y KIGS han reportado velocidades de crecimiento de hasta 8-9 cm/año durante el primer año de tratamiento en niños con ERC en estadios 2-3 con intervención temprana.

La buena respuesta observada en el grupo con déficit de GH confirma su alta sensibilidad al tratamiento, y refuerza el valor del diagnóstico temprano. En cuanto a PEG, aunque la respuesta fue ligeramente inferior, se mantiene dentro de un rango

clínicamente favorable, lo cual también ha sido reportado en estudios multicéntricos como GeNeSIS y PEG España.

Efectos adversos asociados al uso de la terapia con hormona de crecimiento

En la cohorte analizada, el 9.1% de los pacientes (n=61) presentó algún tipo de efecto adverso durante el tratamiento con hormona de crecimiento. Al analizar la distribución de estos eventos por diagnóstico, se observó que la mayoría ocurrieron en pacientes con diagnóstico de déficit de GH (68.9%), seguido por PEG (16.4%) y síndrome de Turner (9.8%). Sin embargo, esta distribución refleja en parte la proporción de pacientes por grupo diagnóstico y no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico y la presencia de efectos adversos ($p = 0.467$).

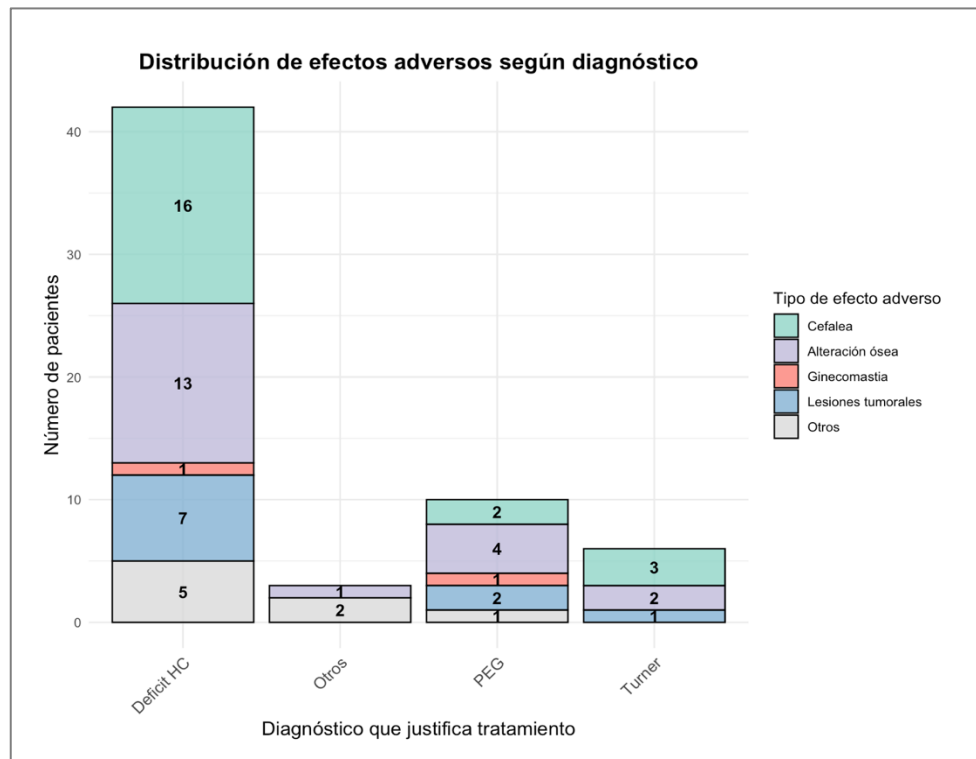


Figura 17. Efectos adversos según indicación diagnóstica de tratamiento con rhGH.

Entre los tipos de eventos reportados (ver figura 17), la cefalea fue el efecto adverso más frecuente, seguida por alteraciones óseas (como escoliosis o displasia), lesiones tumorales (crecimiento de tumores previamente existentes o aparición de lesiones nuevas), y ginecomastia. Solo 17 pacientes presentaron efectos severos que ameritaron suspensión de tratamiento:

- Escoliosis severa: 3 pacientes (2 con DHC, 1 PEG)
- Un caso de asimetría de miembros inferiores (paciente PEG)
- Apneas en 2 pacientes con SPW
- Lesiones tumorales:
 - Aumento de lesiones en vitiligo: 1 caso en paciente PEG
 - Aumento de neurofibromas en neurofibromatosis tipo 1: 1 caso en DHC.
 - Pseudotumor cerebral: 1 caso en paciente DHC
 - Recidiva de craneofaringioma: 2 casos en DHC
 - Recaída de histiocitosis: 1 paciente con DHC
 - LLA-B común dos años post finalización de rhGH en un paciente con antecedente de Germinoma tratado con radioterapia (RT) y quimioterapia: 1 paciente con DHC
 - Recidiva de un germinoma de SNC un año post término de GH con antecedente igual de RT: 1 paciente con DHC
 - Germinoma pineal de novo 1 año posterior al tratamiento: 1 caso en paciente PEG con resultado no satisfactorio).
 - Sangrado digestivo bajo por síndrome de poliposis juvenil: 1 caso en paciente con Turner.

Se encontró que la buena adherencia al tratamiento fue significativamente menor en quienes presentaron EA ($p = 0.009$), lo cual puede interpretarse tanto como consecuencia de los efectos adversos como posible contribuyente a su aparición, por interrupciones o reinicios del tratamiento. El resto de las variables (sexo, edad de inicio, diagnóstico, Z-score inicial, dosis administrada) no mostraron diferencias significativas, lo que sugiere que los EA no están claramente asociados a un diagnóstico específico ni a la dosis de GH utilizada, al menos en esta muestra (ver tabla 6).

La única variable continua con diferencia significativa fue el nivel de IGF-1 basal, que fue más bajo en pacientes con efectos adversos ($p = 0.019$). Aunque la diferencia es estadísticamente significativa, no parece clínicamente relevante de forma concluyente. Habría que evaluar si estos valores están por debajo de los rangos esperados para edad y sexo; y no necesariamente implica causalidad.

Tabla 6. Distribución de variables según la presencia de efectos adversos

Variable	Con EA	Sin EA	Total	Valor p
n (%)	61 (9.1%)	611 (90.9%)	672 (100%)	
Sexo Femenino	32 (52.5%)	296 (48.4%)	327 (48.7%)	0.643
Edad inicial (meses)	100 (64-125)	101 (59-132)	101 (60-131)	0.711
Z inicial	-3.0 (-3.7--2.5)	-2.9 (-3.6--2.4)	-2.9 (-3.6--2.4)	0.216
Dosis de GH (mg/kg/sem)	0.29 (0.26-0.32)	0.29 (0.26-0.31)	0.29 (0.26-0.31)	0.677
IGF1 (ng/ml)	65.00 (49.00-90.70)	87.00 (50.20-134.50)	83.90 (49.95-131.00)	0.019
Diagnóstico				0.467
Deficiencia de HC	42 (68.9%)	382 (62.5%)	424 (63.1%)	
PEG	10 (16.4%)	87 (14.2%)	97 (14.4%)	
Síndrome de Turner	6 (9.8%)	107 (17.5%)	113 (16.8%)	
Otros	3 (4.9%)	35 (5.7%)	38 (5.7%)	
Tratamiento Regular	57 (93.4%)	492 (80.5%)	549 (91.7%)	0.009

Factores asociados al pico de GH en la prueba de estimulación

Al analizar los factores asociados con la magnitud del pico de hormona de crecimiento durante la prueba de estimulación, se identificaron tres variables con asociación estadísticamente significativa como lo ilustra la tabla 7.

Tabla 7. Factores relacionados con la magnitud del pico de HC en la prueba de estimulación

Variable	Pico de HC (ng/ml)	IC 95%	Valor p
Edad (años)	0.058	(-0.032, 0.148)	0.2049
Sexo (ref. Mujer)	0.392	(-0.222, 1.005)	0.2098
Diagnóstico (PEG vs Deficiencia)	7.432	(5.235, 9.629)	<0.001
IGF-1 basal (ng/mL)	0.009	(0.004, 0.014)	<0.001
Z inicial	0.091	(-0.19, 0.372)	0.5260
Z potencial	-0.371	(-0.784, 0.042)	0.0780
IMC inicial	-0.215	(-0.335, -0.095)	<0.001
Edad ósea (años)	0.019	(-0.087, 0.124)	0.7287
Diferencia edad ósea vs cronológica	0.005	(-0.013, 0.023)	0.5895

Los pacientes con diagnóstico de PEG mostraron un pico de GH significativamente más elevado en comparación con aquellos con déficit de GH (coef. 7.43 ng/ml; IC95%: 5.24–

9.63; $p < 0.001$), lo que concuerda con el hecho de que la mayoría de los PEG no presentan deficiencia orgánica del eje somatotrófico. Asimismo, los niveles basales de IGF-1 se asociaron positivamente con el pico estimulado (coef. 0.009; $p < 0.001$), reflejando una asociación directa, aunque modesta, entre el nivel basal del IGF-1 y la respuesta en la prueba de estimulación. El índice de masa corporal (IMC) se relacionó inversamente con la magnitud del pico (coef. -0.215 ; $p < 0.001$), lo cual es un hallazgo coherente con la literatura, que describe que el exceso de adiposidad puede suprimir transitoriamente la respuesta somatotrófica. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad, el sexo, la edad ósea ni con los Z-scores de talla inicial o potencial genético con la magnitud del pico de GH.

Al aplicar un modelo de regresión lineal multivariado (figura 18), se confirmaron como predictores independientes.

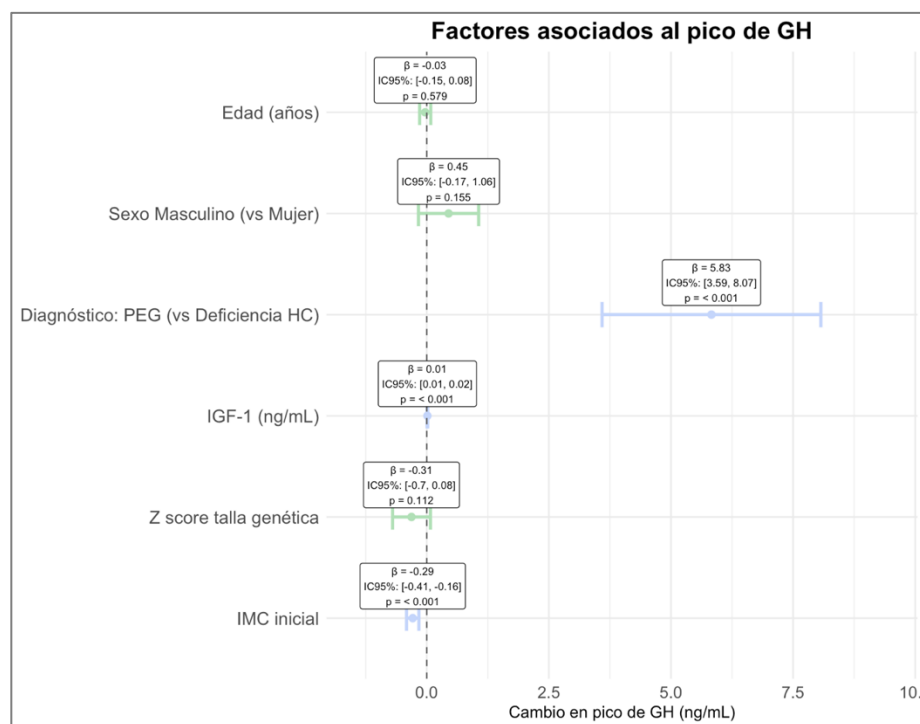


Figura 18. Factores independientes asociados a la magnitud del pico de GH en la prueba de estimulación: regresión lineal multivariada.

Este análisis explora los efectos independientes de diferentes variables sobre el pico de GH (ng/mL), luego de ajustar por las otras variables incluidas en el modelo de regresión lineal multivariado. En estas tres variables demostraron una asociación significativa con

la magnitud del pico de hormona de crecimiento durante la prueba de estimulación. El diagnóstico de PEG se asoció con un incremento marcado en el pico de GH en comparación con el grupo con déficit de GH ($\beta = 5.83$ ng/mL; IC95%: 3.59–8.07; $p < 0.001$), resultado esperable dada la fisiopatología distinta de ambos grupos. Asimismo, niveles más altos de IGF-1 basal se relacionaron con un mayor pico de GH ($\beta = 0.01$; $p < 0.001$); entonces por cada aumento en una unidad de IGF-1 se asocia con un aumento pequeño pero significativo en el pico de GH; sugiriendo que un IGF-1 más alto predice una mejor respuesta en la prueba. Por otro lado, un mayor IMC inicial se asoció con una menor respuesta ($\beta = -0.29$; $p < 0.001$), que se alinea con la evidencia que describe la inhibición central de la secreción de GH en estados de sobrepeso u obesidad, posiblemente mediada por leptina, insulina y aumento del tono somatostatínico. En contraste, variables como la edad, el sexo y el Z-score de talla genética no mostraron asociaciones significativas tras el ajuste por covariables.

Adicionalmente, se valoró la correlación entre los valores basales de IGF-1 y los valores obtenidos en el pico de GH durante la prueba de estimulación. La línea punteada en la gráfica de la figura 19 indica una tendencia lineal, mientras que análisis estadístico de Spearman $\rho = 0.24$ ($p < 0.001$) muestra una correlación positiva pero débil.

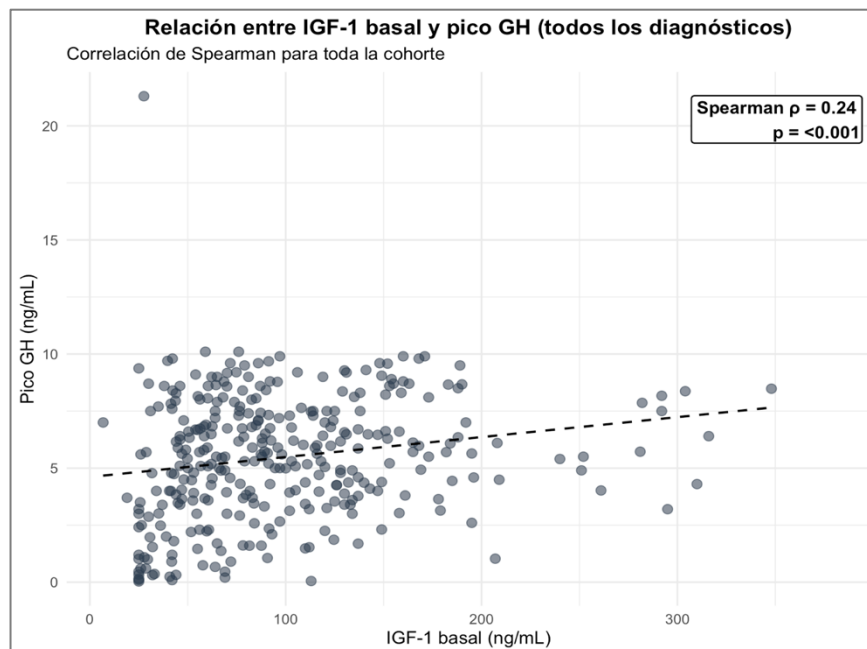


Figura 19. Correlación entre IGF-1 basal y pico de GH en la prueba de estimulación. Se observa una correlación positiva débil pero significativa ($\rho = 0.24$, $p < 0.001$).

Se exploró la correlación entre los niveles basales de IGF-1 y el pico de GH alcanzado durante la prueba de estimulación en la cohorte total de pacientes. Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa pero débil ($\rho = 0.24$, $p < 0.001$), indicando que niveles más altos de IGF-1 basal se asocian en promedio con una mayor respuesta de GH al estímulo, aunque con considerable dispersión entre casos individuales.

Aunque la asociación es estadísticamente significativa, su magnitud es débil ($\rho = 0.24$), lo que implica que el IGF-1 por sí solo no es un predictor suficientemente confiable del resultado en la prueba de estímulo para la mayoría de los pacientes. Esto es consistente con estudios previos que han demostrado que el IGF-1 tiene alta especificidad pero baja sensibilidad para el diagnóstico de déficit de GH. En otras palabras, niveles bajos de IGF-1 aumentan la probabilidad de déficit, pero niveles normales o altos no lo excluyen (67). Por tanto, no sería apropiado eliminar sistemáticamente la prueba de estimulación basada únicamente en el IGF-1, ya que existe un solapamiento amplio, muchos pacientes con niveles normales de IGF-1 pueden tener picos bajos de GH, y viceversa. Sin embargo, en casos donde el IGF-1 se encuentra marcadamente bajo (por ejemplo, por debajo del percentil 3 o -2 DE ajustado por edad y pubertad), podría considerarse una indicación más fuerte para iniciar estudios o incluso, en contextos clínicos seleccionados, iniciar tratamiento con menor umbral de confirmación adicional.

Comparación con registros internacionales

En comparación con los registros internacionales más representativos sobre terapia con hormona de crecimiento (KIGS, GeNeSIS y NordiNet), los resultados del presente estudio presentan una alta concordancia en múltiples aspectos clínicos y terapéuticos. Al igual que en estos registros, el diagnóstico más común en la cohorte del Hospital Nacional de Niños fue el déficit de hormona de crecimiento (63.1%), lo cual coincide con las proporciones observadas en KIGS un 80% y GeNeSIS un 70% (7,68). La edad al inicio del tratamiento en nuestro estudio (mediana de 107.5 meses en DHC) fue

comparable con la media registrada en KIGS y NordiNet, que se sitúa entre los 8.4 y 9 años, reflejando prácticas similares en el momento de inicio del tratamiento (68,69).

En esta cohorte, niños con tratamiento completo iniciaron más temprano (mediana 114 meses) que los activos (66.5 meses), mientras el grupo que abandonó lo hizo a una edad intermedia. Este patrón es consistente con NordiNet y ANSWER, donde iniciar antes se asocia a mayor adherencia y mejores resultados (70). Además, KIGS y GeNeSIS también reportan mediana de inicio entre 9–11 años (108–132 meses), muy similar a este estudio (7,68). El análisis multivariado mostró que ser de sexo masculino triplica la probabilidad de un resultado satisfactorio (OR 3; $p=0.013$). Hallazgos similares se han descrito en el estudio KIGS de GHD idiopático, donde los niños obtienen mayor ganancia de talla que las niñas, independientemente de IGF-1, aunque no ha sido reportado de forma consistente en los estudios internacionales, donde el sexo no suele figurar entre los predictores principales (68). Una posible explicación es que en nuestra cohorte las niñas presentaban mayor retraso en el inicio del tratamiento o menor adherencia terapéutica, lo cual podría haber influido negativamente en los resultados finales.

La adherencia representó una variable clave, multiplicando por más de seis la probabilidad de éxito. Al igual que en GeNeSIS y NordiNet, donde el cumplimiento diario correlaciona fuertemente con resultados favorable, este estudio refuerza que más dosis y adherencia continua potencian la eficacia del tratamiento (69). El presente estudio refleja que los pacientes que abandonaron el tratamiento tienen una probabilidad significativamente menor de alcanzar una talla final satisfactoria (solo un 30.4%), en contraste con aquellos que completaron o aún continúan en seguimiento activo (alrededor del 52%). Este hallazgo coincide plenamente con el reporte de NordiNet, donde la adherencia sostenida es uno de los principales predictores de éxito, y se ha señalado que el abandono precoz puede reducir el potencial de ganancia final en hasta 2–4 cm, dependiendo del diagnóstico de base (69).

Un Z-score inicial más alto (menos déficit) aumentó la probabilidad de éxito (OR 4.5), y un Z del potencial genético menos negativo también fue predictor. Estos resultados

coinciden con la literatura, donde mayor talla basal y genética favorable se traducen en mejor respuesta (68). Sorprendentemente, valores más altos de pico GH se asociaron con menor probabilidad de éxito (OR 0.77). Esto sugiere que aquellos con reserva pituitaria residual tienen menos déficit real, lo que podría traducirse en una menor ganancia de talla con GH exógena comparado con déficit más severo. Aunque no siempre se reporta en KIGS/GeNeSIS, sí se ha documentado que déficit profundo predice mejor respuesta, lo que explica esta asociación inversa (69).

En el estudio KIGS, se reportó una ganancia de talla más importante en niños con DHC idiopática que en otros diagnósticos, con mediana de inicio similar (10.7 años) y predominio de tratamiento temprano (68). El estudio GeNeSIS corroboró que la adherencia y dosis fueron variables clave, especialmente en CHD, Turner y SGA (7). En las cohortes de NordiNet/ANSWER se evidenció que comenzar temprano mejora los resultados en ganancia de talla, así como la duración del tratamiento, particularmente en PWS y TS (70)

En la cohorte de KIGS, los niños con deficiencia orgánica de GH presentaron un aumento medio de +1.6 DE (rango 0.5–3.2) tras 1 año, y +2.6 DE (0.9–4.6) en déficit múltiple de GH. En nuestra población, aunque comparamos cifras de ganancia de talla, sí se observó que el Z-score inicial fue un predictor clave de respuesta, lo que implica que la ganancia esperable en estaría en ese rango positivo, especialmente en los grupos con déficit severo (68).

En el estudio comparativo dentro de KIGS, niños con DHC aislado alcanzaron la talla parental al 89 %, y múltiples déficits al 81 %. Según el estudio GeNeSIS (Italia, n=711), el 94 % de los pacientes con déficit orgánico de GH y el 88 % con déficit idiopático alcanzaron una altura final DE > -2, comparado con solo el 62 % de las niñas con síndrome de Turner. En esta cohorte, el 52.2 % del total de completadores alcanzó una talla dentro de ≤ 2 DE del potencial genético; y al analizar por subgrupos, si bien si se asoció el antecedente de hipopituitarismo y el que la indicación fuese DHC con un resultado satisfactorio, un 66.5% de estos pacientes alcanzaron la talla mayor a -2 DE; posiblemente por una mayor heterogeneidad diagnóstica y un inicio tardío del tratamiento en muchos casos. En cuanto los pacientes de Turner, solo un 22.2 % lo logró,

una diferencia aún más marcada, aunque consistente con las dificultades conocidas en ST (68).

Los datos de NordiNet/ANSWER indican que iniciar GH cuanto antes (idealmente antes de los 10 años) mejora la ganancia de talla y las tasas de cumplimiento del tratamiento. Esta cohorte también mostró que iniciar antes se asoció con tratamiento activo y mayor respuesta, lo cual es coherente con estos hallazgos. En pacientes PEG y Turner, se reflejan los mismos desafíos reportados en dichos registros en cuanto a resultados satisfactorios y cumplimiento (70).

En este estudio, el 9.1 % presentó efectos adversos, principalmente cefalea, sin asociación clara con dosis o diagnóstico. Aunque no es un valor estándar, es compatible con los registros internacionales, donde se reportan frecuencias similares de eventos leves, reforzando la seguridad del tratamiento; por ejemplo, en el estudio GeNeSIS, se reportó que un 8,1% de los pacientes comunicaron acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento, siendo las complicaciones más comunes el aumento de presión intracraneal, artralgias, edema periférico, y alteraciones transitorias en glucemia o perfil lipídico (7). En 7 niños se comunicaron acontecimientos adversos graves, que en 2 casos se consideraron posiblemente relacionados con GH. En la presente cohorte, 17 pacientes de 672 presentaron algún efecto adverso que requirió suspensión de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves y manejables, aunque en algunos casos llevaron a suspensión o modificación del tratamiento.

Este hallazgo respalda la seguridad del tratamiento con rhGH en condiciones reales de uso, tanto en nuestra región como en poblaciones internacionales.

En cuanto al diagnóstico de PEG, los pacientes de este estudio iniciaron tratamiento con una edad más tardía (mediana de 69 meses), y presentaron el Z-score más comprometido al ingreso (-3.2). Estos datos son similares a los reportados en el estudio español de PEG, donde la talla media inicial fue de -3.1 ± 0.8 DE. A pesar de ello, en dicho estudio, el 76% de los pacientes alcanzó una ganancia superior a 1 DE en dos años, lo que indica que, con un diagnóstico más temprano y adecuado monitoreo, el

potencial de respuesta es significativo incluso en casos con mayor afectación inicial (71).

Otro aspecto comparativo relevante es la tasa de abandono o suspensión del tratamiento. En esta cohorte, el 20.1% de los pacientes suspendió o abandonó la terapia. Esta cifra es similar o incluso menor que la observada en registros internacionales, donde las tasas de abandono oscilan entre 20% y 30%, aunque no siempre se reportan de manera explícita. En NordiNet, por ejemplo, se documentaron múltiples razones para interrupción, incluyendo eventos adversos leves, baja respuesta percibida por la familia, y dificultades logísticas o económicas (69,70). En nuestro análisis, el grupo que abandonó el tratamiento tuvo el menor porcentaje de cumplimiento regular (45.9%), lo que refuerza la necesidad de estrategias para mejorar la adherencia.

En cuanto a la velocidad de crecimiento anual (cm/año), el patrón observado en los diagnósticos más frecuentes es congruente con lo descrito en la literatura. Los pacientes con déficit de GH y PEG mostraron velocidades de crecimiento superiores a las del grupo con síndrome de Turner, siendo estos últimos los de peor respuesta inicial, con una mediana de 5.7 cm/año. Este valor es consistente con las cifras reportadas en KIGS y NordiNet, donde la velocidad de crecimiento en Turner durante el primer año de tratamiento oscila entre 5.5 y 6.5 cm/año, dependiendo de la edad al inicio y del uso concomitante de estrógenos (68,69). Sin embargo en el presente estudio lo que se analizó fue la velocidad de crecimiento promedio que han presentado aquellos pacientes que aún se encuentran activos en el tratamiento, y en estos estudios fue específicamente la velocidad de crecimiento en el primer año.

En este presente estudio, el grupo denominado “otros”, integrado por pacientes con SPW e IRC, presentó una velocidad de crecimiento más elevada (7.5 cm/año). En GeNeSIS, los pacientes con SPW tratados desde edad temprana mostraron respuestas similares, confirmando una buena sensibilidad a la rhGH en ausencia de obesidad avanzada o hipotonía severa (7). En el caso de la IRC, se ha reportado que una intervención oportuna con rhGH puede generar respuestas similares a las de pacientes con DHC, siempre que exista control metabólico y estabilidad renal, lo cual coincide con

los resultados acá expuestos, asociado a una probable adecuada selección de los pacientes (55,68).

Respecto al pico de GH en la prueba de estimulación, el análisis multivariado que se realizó en el presente estudio muestran que los pacientes con PEG tienen una respuesta significativamente menor que aquellos con DHC, lo cual se alinea con hallazgos previos de KIGS y GeNeSIS, donde se describe una menor secreción endógena de GH en PEG, aunque no tan marcada como en DHC clásico (7,68). Además la asociación débil pero significativa del valor basal de IGF-1 con el pico de GH es consistente con estudios previos, como NordiNet, donde se valoró la utilidad del IGF-1 basal como herramienta de tamizaje antes de indicar pruebas de estimulación, y se vio que un valor bajo de IGF-1 aumentan la probabilidad de déficit, pero niveles normales o altos no lo excluyen, por lo cual no es un predictor suficientemente confiable del resultado en la prueba de estímulo para la mayoría de los pacientes (67,69).

Comparación con el estudio nacional previo (2008–2015)

El presente estudio amplía y actualiza significativamente los hallazgos del único análisis nacional previo sobre el uso de hormona de crecimiento (GH) en Costa Rica, realizado en el mismo centro entre 2008 y 2015 (1). En aquel primer análisis, se incluyó un total de 295 pacientes, mientras que en la cohorte actual se incorporan 672 pacientes, lo que representa más del doble de la muestra inicial y ofrece una visión más robusta y representativa de la evolución del tratamiento con GH en la población pediátrica costarricense durante un periodo de 16 años.

Uno de los hallazgos más destacados es el notable aumento en el porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento. En el estudio de 2015, solo un 18.3 % de los pacientes habían finalizado la terapia al momento del análisis, mientras que en el presente estudio esa proporción ascendió a 43 % (no toma en cuenta suspensión o abandono que son un 20.1% de los pacientes), lo cual sugiere una mayor maduración

de los casos tratados en etapas más tempranas del período, así como una mejora potencial en la adherencia y seguimiento longitudinal.

En cuanto a los diagnósticos más frecuentes, ambos estudios coinciden en que el déficit de hormona de crecimiento (DHC) es el diagnóstico predominante, seguido por síndrome de Turner y pequeños para edad gestacional (PEG). Sin embargo, en la cohorte actual se observa un leve incremento proporcional de casos de Turner y PEG, posiblemente relacionado con una mayor captación diagnóstica o acceso más oportuno a endocrinología pediátrica (1).

Respecto a la efectividad del tratamiento, medida por la talla final alcanzada, el estudio actual proporciona un análisis más detallado mediante la definición de “respuesta terapéutica satisfactoria” como aquella talla final que no se aleja más de 2 desviaciones estándar del Z de la talla genética. Bajo esta definición, un 52.2 % de los pacientes que completaron tratamiento logró una respuesta satisfactoria. El estudio anterior no contaba con un criterio estandarizado para este análisis, por lo que no fue posible hacer una comparación directa del éxito terapéutico en términos antropométricos.

Otro aporte clave del presente análisis es el uso de regresión logística multivariada para identificar factores predictores de éxito, metodología no aplicada en el estudio anterior. Este enfoque permitió establecer con mayor precisión la influencia de variables como el sexo masculino, el Z de talla inicial, el potencial genético y el grado de cumplimiento, además de relacionar niveles basales de IGF-1 y resultados del test de estimulación. Este nivel de análisis fortalece la aplicabilidad clínica de los hallazgos y promueve una práctica más personalizada.

Finalmente, el nuevo estudio también describe en mayor detalle los efectos adversos del tratamiento con GH, reportando una tasa global del 9.1 %, sin relación con la dosis ni el diagnóstico. Esta información era escasa o no sistematizada en el análisis de 2015, lo que posiciona al presente trabajo como un referente actualizado no solo en términos de efectividad, sino también de seguridad terapéutica.

Conclusiones

Este estudio proporciona una visión integral del uso de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional de Niños entre 2008 y 2023. Con una muestra amplia de 672 pacientes, se logró caracterizar de forma detallada las indicaciones, evolución y resultados del tratamiento a lo largo de 15 años de seguimiento clínico.

El diagnóstico más frecuente fue el déficit de hormona de crecimiento, seguido por síndrome de Turner y niños pequeños para la edad gestacional (PEG), reflejando una distribución diagnóstica similar a la observada en registros internacionales.

La edad de inicio fue tardía en muchos casos, particularmente en PEG, lo cual pudo haber limitado el potencial de ganancia en talla final en ciertos pacientes. No obstante, más de la mitad de quienes completaron el tratamiento alcanzaron una talla final satisfactoria según su potencial genético, lo que confirma la eficacia clínica de esta terapia en nuestra población.

El cumplimiento terapéutico fue uno de los principales predictores de éxito. Los pacientes con adherencia regular tuvieron una probabilidad significativamente mayor de alcanzar una talla final adecuada, lo que resalta la importancia del seguimiento constante y la educación a las familias como pilares del tratamiento.

Asimismo, un mayor Z-score de talla al inicio, mejor talla blanco familiar y niveles más bajos del pico de GH también se asociaron con mejor pronóstico, permitiendo perfilar mejor a los pacientes con mayor potencial de respuesta.

Se identificaron características particulares en la cohorte costarricense, como una asociación significativa entre sexo masculino con una mayor probabilidad de éxito terapéutico.

Además, la tasa de efectos adversos fue baja (9.1%) y sin eventos graves, confirmando la seguridad del tratamiento en condiciones reales de uso.

Aunque se observa una correlación significativa entre IGF-1 basal y pico de GH, su baja magnitud impide que el IGF-1 se utilice como sustituto de la prueba de estimulación en

la mayoría de los casos. No obstante, valores marcadamente bajos podrían ser útiles para identificar candidatos prioritarios para confirmación diagnóstica.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan el valor del tratamiento con rhGH en la práctica clínica, pero también evidencian la necesidad de optimizar el diagnóstico oportuno, mejorar la adherencia y garantizar un monitoreo estructurado. El estado del tratamiento se asocia significativamente con el éxito terapéutico, siendo el abandono uno de los principales factores limitantes en la efectividad del uso de hormona de crecimiento en esta cohorte pediátrica. Estos datos subrayan la importancia de estrategias para reducir el abandono, como el acompañamiento continuo, educación a cuidadores y seguimiento estructurado. El conocimiento generado en este estudio ofrece una base sólida para mejorar la atención en crecimiento y desarrollo infantil en Costa Rica y contribuir con evidencia local al contexto internacional.

Los hallazgos del presente estudio concuerdan ampliamente con la evidencia internacional reportada en los registros KIGS, GeNeSIS, NordiNet y en estudios poblacionales específicos como el análisis español de pacientes PEG. La distribución diagnóstica, los valores de talla al inicio, las tasas de éxito terapéutico y la frecuencia de efectos adversos se mantienen dentro de los rangos reportados globalmente.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra su diseño retrospectivo, basado en registros clínicos, lo que conlleva riesgo de sesgos por pérdida de información o datos incompletos, así como limitaciones que estén ajenas al control del investigador. Para evitar esto al máximo se decidió consultar ambas plataformas de expediente digital, así como los expedientes físicos en caso necesario.

Durante el periodo de la pandemia por Covid-19, así como el lapso de 4 meses donde se perdió el acceso a EDUS durante el año 2022 se pudo dar pérdida de registros. Para evitar perder pacientes en el registro se revisó adicional al expediente el registro de farmacia sobre a quienes se les ha prescrito hormona de crecimiento.

Al ser atendidos los pacientes por diferentes especialistas, esto podría influir en que la cantidad de información anotada en cada expediente sea diferente.

Algunos pacientes aún permanecían en tratamiento activo al cierre del periodo de análisis, por lo que su respuesta final no pudo ser evaluada. Asimismo, variables relevantes como el tiempo exacto de retraso diagnóstico, la adherencia medida de forma objetiva o factores psicosociales no fueron sistemáticamente registradas en todos los expedientes.

A pesar lo anterior, la muestra amplia, el uso de análisis estadísticos robustos y la comparación con registros internacionales permiten extraer conclusiones válidas y relevantes para la práctica clínica en el contexto nacional. Al ser un estudio con una población con talla final de casi 300 pacientes, así como una población total mayor a 600 individuos, así como comprender un período de tiempo de análisis de 16 años, confiere un mayor peso estadístico y reflejo de la realidad nacional.

De esta forma, este estudio permite analizar el manejo óptimo de la administración de hormona de crecimiento en el servicio de endocrinología del HNN destacando beneficios y riesgos, analizando resultados y describiendo características epidemiológicas, y extrapolar información obtenida de una muestra grande de las diferentes patologías en las que se ha aprobado su uso en nuestro país.

Recomendaciones

- Fortalecer la detección temprana de trastornos del crecimiento, especialmente en pacientes PEG y con síndrome de Turner, dado que el inicio más precoz del tratamiento se asocia con mejores resultados, como ha sido ampliamente demostrado en registros internacionales.
- Implementar estrategias estructuradas para el registro de la adherencia terapéutica, considerando que el cumplimiento fue uno de los predictores más sólidos de respuesta satisfactoria.
- Mejorar la sistematización del cálculo y uso del Z-score de talla blanco familiar, como criterio clínico útil para establecer expectativas realistas y monitorear adecuadamente la respuesta, ya que un mejor potencial genético se asoció con mayor probabilidad de éxito terapéutico.
- Realizar estudios prospectivos multicéntricos nacionales, que incluyan herramientas estructuradas para medir adherencia, calidad de vida, y percepción familiar; aspectos no incluidos sistemáticamente en un estudio retrospectivo.
- Evaluar el impacto económico del tratamiento con rhGH, tanto desde la perspectiva del sistema de salud como de las familias, lo cual permitiría realizar análisis de costo-efectividad y apoyar decisiones de política de salud pública.
- Estudiar trayectorias de crecimiento con modelado longitudinal, incluyendo tasas de crecimiento anuales y velocidad de cambio en el Z-score, lo que permitiría una caracterización más precisa de los patrones de respuesta terapéutica.
- Explorar variables psicosociales, educativas y culturales que podrían influir en el abandono del tratamiento o la baja adherencia.

Bibliografía

1. Sáenz Bonilla A. Caracterización clínica de los pacientes valorados por baja talla que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el período de enero 2008 a diciembre de 2015. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2016.
2. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* junio de 2018;7(6):R212-22.
3. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology.* 1 de octubre de 2001;54(5):311-6.
4. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 1 de septiembre de 2021; 12.
5. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de octubre de 2019;104(10):4730-42.
6. Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 15 de enero de 2018;23-32.
7. Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Caveda Cepas E, Vázquez Salvi LA, García-Pérez LE. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *An Pediatr (Engl Ed).* marzo de 2016;84(3):139-47.
8. Ben-Ari T, Chodick G, Shalev V, Goldstein D, Gomez R, Landau Z. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of Growth Hormone Treatment Among Children in Israel Over the Past Decade (2004–2015). *Front Pediatr.* 20 de agosto de 2021;9.

9. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 11 de marzo de 2011;342(mar11 1):c7157-c7157.
10. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the Growth Hormone Therapy Adherence Paradigm: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(4):189-96.
11. Muzzo B S. CRECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE. *Revista chilena de nutrición*. agosto de 2003;30(2).
12. 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*, 1 de noviembre de 2008;93(11):4210-7.
13. Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. septiembre de 1985;107(3):317-29.
14. KERRIGAN JR, ROGOL AD. The Impact of Gonadal Steroid Hormone Action on Growth Hormone Secretion During Childhood and Adolescence*. *Endocr Rev*. mayo de 1992;13(2):281-98.
15. Léger J. How should we investigate children with growth failure? *Ann Endocrinol (Paris)*. junio de 2017;78(2):106-7.
16. Storr HL, Freer J, Child J, Davies JH. Assessment of childhood short stature: a GP guide. *British Journal of General Practice*. abril de 2023;73(729):184-6.
17. Patel R, Bajpai A. Evaluation of Short Stature in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 16 de diciembre de 2021;88(12):1196-202.

18. Verónica Mericq G, Jeannette Linares M, Joel Riquelme R. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2013;24(5):847-56.
19. Vogiatzi MG, Copeland KC. The Short Child. *Pediatr Rev*. 1 de marzo de 1998;19(3):92-9.
20. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr*. mayo de 2014;164(5):S1-S14.e6.
21. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. *Growth Hormone & IGF Research*. febrero de 2019;44:20-32.
22. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr*. agosto de 2022;69(1):203-17.
23. Guzzetti C, Ibba A, Incandela V, Loche S. GH Therapy in Non-Growth Hormone-Deficient Children. *Children*, 24 de diciembre de 2024;12(1):3.
24. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. *Eur J Endocrinol*. noviembre de 2020;183(5):481-8.
25. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr*. junio de 2020;72(3).
26. Society GR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de noviembre de 2000;85(11):3990-3.
27. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 1995;80(5):1532-40.

28. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-97.
29. Hawkes CP, Grimberg A. Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? *Pediatr Endocrinol Rev*. diciembre de 2013;11(2):126-46.
30. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. junio de 2015;29(3):339-52.
31. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research*. agosto de 2015;25(4):182-8.
32. Gabreanu GR. An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. *Discoveries*. 12 de abril de 2018;6(1):e82.
33. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research*. agosto de 2015;25(4):182-8.
34. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated Growth Hormone Deficiency (GHD) in Childhood and Adolescence: Recent Advances. *Endocr Rev*. 1 de junio de 2014;35(3):376-432.
35. Karlberg JPE, Albertsson- K, Kwan EYW, Lam BCC, Low LCK. The Timing of Early Postnatal Catch-Up Growth in Normal, Full-Term Infants Born Short for Gestational Age. *Horm Res*. 1997;48(1):17-24.
36. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabañas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en

- pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Engl Ed)*. mayo de 2017;86(5):249-54.
37. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*, 2 de febrero de 2017;13(2):105-24.
 38. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of Long-Term Growth Hormone Treatment on Final Height of Children with Russell-Silver Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):212-7.
 39. Johnston LB. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short, small for gestational age children? *Arch Dis Child*. 1 de agosto de 2004;89(8):740-4.
 40. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics*. 1 de junio de 2003;111(6):1253-61.
 41. Chernausek SD. Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age: US Perspective, 2005. *Horm Res Paediatr*. 2005;64(Suppl. 2):63-6.
 42. Milbrandt T, Thomas E. Turner Syndrome. *Pediatr Rev*. 1 de septiembre de 2013;34(9):420-1.
 43. Sánchez Marco SB, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Engl Ed)*. febrero de 2017;86(2):81-6.
 44. Ranke MB, Lindberg A, Longás AF, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, et al. Major Determinants of Height Development in Turner Syndrome (TS) Patients Treated With GH: Analysis of 987 Patients From KIGS. *Pediatr Res*., enero de 2007;61(1):105-10.

45. Irzyniec T, Jeż W, Lepska K, Maciejewska-Paszek I, Frelich J. Childhood growth hormone treatment in women with Turner syndrome - benefits and adverse effects. *Sci Rep.* 4 de noviembre de 2019;9(1):15951.
46. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 5 de junio de 2024;190(6):G53-151.
47. Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Hormone & IGF Research.* diciembre de 2011;21(6):305-13.
48. Cave C, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome. En: Cave C, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
49. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de septiembre de 2007;92(9):3406-16.
50. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de febrero de 2008;93(2):344-51.
51. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric Nephrology.* 1 de julio de 2006;21(7):917-30.
52. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 13 de septiembre de 2019;15(9):577-89.
53. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatric Nephrology.* 1 de agosto de 2007;22(8):1195-204.

54. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 15 de febrero de 2012;2012(3).
55. Aldridge MK, Trnka P, Francis A, McTaggart SJ. Effectiveness of growth hormone on growth and final height in paediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 6 de marzo de 2022;37(3):651-8.
56. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 11 de diciembre de 2015;38(12):1249-63.
57. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de mayo de 2017;102(5):1702-11.
58. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*. enero de 2012;14(1):10-26.
59. Angulo M, Abuzzahab MJ, Pietropoli A, Ostrow V, Kelepouris N, Tauber M. Outcomes in children treated with growth hormone for Prader-Willi syndrome: data from the ANSWER Program® and NordiNet® International Outcome Study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 10 de diciembre de 2020;2020(1):20.
60. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de junio de 2013;98(6):E1072-87.
61. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de mayo de 2001;86(5):1868-70.

62. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1996;81(5):1704-10.
63. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2017;102(5):1661-72.
64. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* agosto de 2020;8(8):683-92.
65. Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr (Rio J).* noviembre de 2021;97(6):595-602.
66. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* febrero de 2005;152(2):165-70.
67. Iwayama H, Kitagawa S, Sada J, Miyamoto R, Hayakawa T, Kuroyanagi Y, et al. Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency. *Sci Rep.* 9 de agosto de 2021;11(1):16159.
68. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 25 de noviembre de 2022;107(12):3287-301.
69. Blankenstein O, Snajderova M, Blair J, Pournara E, Pedersen BT, Petit IO. Real-life GH dosing patterns in children with GHD, TS or born SGA: a report from the NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol.* agosto de 2017;177(2):145-55.

70. Höybye C, Sävendahl, Christesen, Lee, Pedersen, Schlumpf, et al. The NordiNet® International Outcome Study and NovoNet® ANSWER Program®: rationale, design, and methodology of two international pharmacoepidemiological registry-based studies monitoring long-term clinical and safety outcomes of growth hormone therapy (Norditropin®). Clin Epidemiol. abril de 2013;119.
71. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabañas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. An Pediatr (Engl Ed). mayo de 2017;86(5):249-54.

Anexos**1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Análisis de las características clínicas y epidemiológicas principales de los pacientes que utilizan hormona de crecimiento atendidos en el servicio de endocrinología en el Hospital Nacional de Niños en el periodo comprendido entre enero 2008 y diciembre 2023.

Investigadores: Fred Cavallo Aita, Liseth Gabriela Delgado Castro.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Niños de todas las áreas geográficas atendidas en el HNN.</p> <p>Edades entre 1-17 años.</p> <p>Que cumplan criterios de iniciar o continuar en tratamiento con hormona de crecimiento hasta que clínicamente se defina que ha completado tratamiento: velocidad de crecimiento menor a 2cm/año.</p> <p>Que sean vistos en el servicio de endocrinología del HNN a los cuales se les ha indicado el uso de hormona de crecimiento: deficiencia de hormona de crecimiento, Síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica (pre- trasplante), Síndrome Prader-Willi y pequeño para edad gestacional sin catch up- incluye Síndrome Silver-Russell.</p>	<p>Pacientes cuyo expediente no aporte al menos el 30% de la información necesaria que se requiere en la hoja de recolección de datos de acuerdo con las variables que se plantean para el estudio.</p> <p>Aquellos pacientes con mala adherencia (determinado por historia clínica y laboratorios: velocidad de crecimiento menor y valores de IGF-1 bajos) o que hayan abandonado su tratamiento.</p>

- 1) Código del sujeto: _____
- 2) Sexo:
 1. Masculino
 2. Femenino
- 3) Fecha de nacimiento: _____
- 4) Fecha de diagnóstico: _____

- 5) Fecha de inicio de terapia con GH
- 6) Fecha de finalización de la terapia con GH
- 7) Provincia:
1. San José
 2. Alajuela
 3. Cartago
 4. Heredia
 5. Guanacaste
 6. Puntarenas
 7. Limón
- 8) Edad en meses de inicio del tratamiento _____
- 9) Edad en meses de suspensión del tratamiento _____
- 10) Edad ósea al inicio del tratamiento: _____ meses
Diferencia edad ósea edad cronológica _____ meses
- 11) Edad ósea al final del tratamiento: _____ meses
Diferencia edad ósea edad cronológica _____ meses
- 12) Diagnóstico que justifica el tratamiento:
- 12.1 Déficit de hormona de crecimiento:
1. SÍ
 2. NO
- 12.1.1 pico Hormona de crecimiento: _____
- 12.1.2 Glicemia BASAL _____
- 12.1.3 Glicemia mínima _____
- 12.1.4 IGF-1 _____
- 12.1.5 IGFBP3 _____
- 12.2 Síndrome de Turner:
1. SÍ
 2. NO
- 12.2.1 cariotipo:
1. 45 X
 2. Otro
- 12.3 Insuficiencia renal crónica
1. SÍ
 2. NO
- 12.3.1 creatinina al inicio del tratamiento _____ mg/dl
- 12.4 Síndrome de Prader Willis:

1. () SÍ
2. () NO
- 12.4.1 FISH_____

12.5 Pequeño para la edad gestacional al nacimiento:

1. () SÍ
2. () NO
- 12.5.1 Peso al Nacer_(g)____
- 12.5.2 Talla al Nacer(cm)_____
- 12.5.3 Edad gestacional al nacimiento_____

12.6 Otra _____

- 13) Talla al inicio del tratamiento: _____ cm
 - 13.1 Desviación estándar al inicio del tratamiento(Z)_____
 - 13.2 Percentil_____
 - 13.3 DOSIS TOTAL_____MGXD
 - 13.3.1 DOSIS _____mg/KG/d
- 14) Peso al inicio de tratamiento _____kg
 - 14.1. IMC_____
 - 14.2. PERCENTILO_____
- 15) Talla final del tratamiento: _____ cm
 - 15.1. Desviación estándar al final del tratamiento:_____
 - 15.2. percentil_____
 - 15.3. ganancia de talla_____
- 16) Peso al final de tratamiento _____kg
 - 16.1. IMC_____
 - 16.2. Percentil
- 17) Talla de la madre: _____ cm
- 18) Talla del padre: _____ cm
- 19) Potencial genético _____cm,
 - 19.1. desviación estándar talla final(Z) _____
 - 19.2. Percentil
 - 19.3. Diferencia desviaciones estándar con talla final /potencial_____
 - 19.4. Diferencia de percentil con talla final /potencial_____

20) Efectos adversos reportados

1. () SÍ

2. () NO

20.1 Cuáles_____

21) Cumplimiento regular del tratamiento:

1. () SI

2. () NO

22) Tratamiento

1. Completo_____

2. Continúa_____

3. Abandono _____

4. Suspensión por no respuesta _____

5. Suspensión por efecto secundario o recaída

22. 1 Duración _____

23) Antecedentes personales patológicos:

1. Pan hipopituitarismo post –resección tumoral

2. Hipopituitarismo secundario a malformaciones congénitas del SNC

3. Otra causa de hipopituitarismo

4. Cardiopatías congénitas

5. Nefropatía

6. Epilepsia

7. Déficit atencional

8. Asma

9. Otro

10. Ningún antecedente

NOMBRE DEL RECOLECTOR:_____FECHA:_____