

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



Impacto del apego terapéutico de la hormona de crecimiento en los resultados clínicos y bioquímicos de los pacientes pediátricos con talla baja patológica mediante dispositivo electromecánico, en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca, del 1º de Julio 2009 al 31 de Diciembre 2012.

HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A:
M.C. MARIA ALEJANDRA RAMÍREZ CALDERON

DIRECTOR DE TESIS:
E. en PED. ARTURO AYALA ESTRADA

ASESOR METODOLÓGICO:
E. en GM. MÓNICA DENNISE MARTIN DE SARO

REVISORES DE REVISORES:
E. en PED. MARÍA ENRIQUETA REYES BRAVO
E. en PED. ISRAEL VAZQUEZ CARRANZA
E. en PED. JOSÉ LUIS SÁNCHEZ CASTILLO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2014

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El tratamiento de la talla baja patológica es la hormona de crecimiento recombinante autorizada desde 1985; es diario y a largo plazo, y requiere un elevado involucro del niño y su familia. Las técnicas de administración han evolucionado así como los dispositivos de inyección, de jeringas con aguja a dispositivos de autoinyección electromecánicos. Es necesario tener apego superior al 80% para mantener una velocidad de crecimiento constante y sin fluctuaciones durante el tratamiento.

OBJETIVO. Describir el impacto del apego terapéutico de la hormona de crecimiento en los resultados clínicos y bioquímicos de los pacientes pediátricos con talla baja patológica mediante dispositivo electromecánico en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

MÉTODO. Estudio tipo cohorte descriptiva, retrospectiva y longitudinal. Se analizaron un total de 21 pacientes (11 masculino, 10 femenino), con los diagnósticos de deficiencia de hormona de crecimiento (n=14), pequeño para edad gestacional (n=4), Síndrome de Turner (n=3). Se determinó velocidad de crecimiento, IGF-1 y dosis de hormona de crecimiento basal, 6 y 12 meses. Se realizó la descarga electrónica del apego. Se realizó prueba de Wilcoxon y correlación de Pearson para diferencias estadísticas.

RESULTADOS. El apego al tratamiento en nuestra población fue del 92.6% situación que explica de forma lineal un incremento en talla y velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses, no identificamos ningún paciente con apego inferior al 80%.

CONCLUSIONES. Las variables velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1, se relacionan de forma directamente proporcional con el apego a tratamiento con representación significativa en el incremento de talla; el no contar con un grupo comparativo de bajo apego no le permite al presente estudio establecer valores estadísticamente significativos. El reporte de datos mediante dispositivo electrónico mejora el apego y beneficia los resultados clínicos del paciente.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Treatment of pathological short stature is the recombinant growth hormone authorized since 1985 it's daily and long-term, and requires a high involucre of the child and family. Delivery techniques have evolved and injection devices, from a syringe with needle to an autoinjector electromechanical device. You need to have 80% greater attachment to maintain a steady growth rate without fluctuations during treatment.

OBJECTIVE. Describe the impact of therapeutic attachment of growth hormone on clinical and biochemical outcomes of pediatric patients with pathological short stature by electromechanical device in the Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

METHOD. Study descriptive, retrospective and longitudinal cohort. A total of 21 patients (11 male, 10 female) with the diagnosis of growth hormone deficiency (n=14), small for gestational age (n=4) , Turner syndrome (n=3) were analyzed. Growth rate, IGF -1 and basal dose of growth hormone, 6 and 12 months was determined. Electronic download attachment was performed. Wilcoxon test and Pearson correlation for statistical differences was performed.

RESULTS. Adherence to treatment in our population was 92.6% situation explaining linearly increased in size and growth rate at 6 and 12 months, we did not identify any patients with lower adherence to 80%.

CONCLUSIONS. The variable growth rate and IGF-1 levels are related in direct proportion with attachment to the treatment with significant representation in the increased of size, the failure to have a comparison group of low attachment does not allow the present study to establish values statistically significant. The report data by electronic device improves adherence and clinical outcomes benefit the patient.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIONES	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODO	15
IMPLICACIONES ÉTICAS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	35

ANTECEDENTES

El crecimiento es un proceso complejo que involucra tejidos y órganos que maduran a diferente velocidad por lo que el crecimiento y desarrollo del niño consiste en una serie de cambios que son siempre altamente regulados y controlados. La talla es solamente uno de los parámetros del crecimiento, sin embargo desde el punto de vista práctico es el más útil. ^(1,2,3)

Se han diseñado diversas curvas para evaluar el crecimiento individual de los niños y jóvenes; las más comunes son las obtenidas de estudios de corte transversal en que se utilizan diferentes grupos de niños que son medidos para cada edad. Las curvas así obtenidas son especialmente útiles para evaluar el progreso de poblaciones o grupos socioeconómicos. De forma general se aceptan a las curvas de crecimiento del centro para el control y la prevención de enfermedades(CDC) para valorara el crecimiento de los niños acorde a género y edad. ⁽⁴⁾Anexo 1 y 2

El cálculo del potencial genético de estatura, es un parámetro que permite establecer un carril personal de crecimiento y así en todo momento poder comparar al paciente contra un contexto biológico más cercano a sus características, independientemente que se encuentre dentro o fuera de los límites habituales de estatura para su población⁽⁵⁾.

Aunque existen varios métodos para calcular la talla final epigenética, se recomienda utilizar formulas de Tanner, en las que la diferencia entre varones y mujeres adultos es de 13cm. La fórmula para el cálculo de la talla epigenética es: En niños: talla del padre en centímetros + Talla de la madre en centímetros + 13 / 2 ó en niñas: talla del padre en centímetros + Talla de la madre en centímetros – 13 / 2^(6,7)

Una vez calculada la estatura final epigenética esperada, se traza una línea paralela al resto de las centilas poblacionales desde la talla final hasta los dos años de edad, construyéndose así el carril familiar de crecimiento.

Con esta modificación al análisis de crecimiento, se considera que existe un trastorno del crecimiento en todo aquel individuo mayor de dos años de edad que tenga una estatura acumulada más de 4cm por debajo del carril familiar.

Velocidad de crecimiento

De todas las manifestaciones cinemáticas del crecimiento la velocidad de crecimiento es la determinante fundamental de su estudio, ya que permite analizar la relación entre el gradiente de maduración y el tamaño. Para su cálculo se multiplica la cantidad de centímetros ganados por 365 días y se divide entre el número de días transcurridos entre cada medición; mediante este cálculo se obtiene una cifra anualizada del ritmo de crecimiento.⁽⁸⁾

Las unidades para expresar la velocidad de crecimiento por acuerdo internacional siempre se referirán al periodo de un año; para estos parámetros existen graficas y tablas que permiten la comparación de lo logrado por un paciente en particular con lo expresado por una población de referencia, ya sea en desviaciones estándar o centilas.⁽⁹⁾ Anexo 3. Desde el punto de vista estadístico, se deberá de considerar que si la velocidad de crecimiento se encuentra entre la centila 10 y la 75 con respecto a la media, el proceso de crecimiento se está llevando acabo sin interferencia alguna⁽¹⁰⁾

Talla baja

Definición de talla baja

Se habla de talla baja en un niño cuando ésta se sitúa por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) para la edad y género del niño. El concepto de hipocrecimiento engloba también a aquellos niños con una velocidad de crecimiento baja de forma mantenida, es decir, una velocidad de crecimiento inferior al percentil 25 durante más de 2-3 años consecutivos. ⁽¹¹⁾

Talla baja incluye tanto a aquellos niños con talla baja patológica como a aquéllos que presentan una talla baja considerada como variante de la normalidad. Las tallas bajas variantes de la normalidad son responsables del 80% de los casos de hipocrecimiento y son debidas a un menor potencial genético de crecimiento (talla baja familiar), a un retraso en la maduración (retraso constitucional del crecimiento y la pubertad) o a una combinación de ambos procesos. ^(12,13,14)

Las causas no patológicas de talla baja reservan su tratamiento a la vigilancia sistemática, el apoyo mediante suplementos alimenticios, y a mejorar los hábitos higiénico dietéticos. Sin embargo en las causas patológicas se deberá de buscar de forma exhaustiva la enfermedad de origen y corregirla; para la causas relacionadas a la acción o concentración de la hormona de crecimiento (b-hGH) , la sustitución de la misma es el tratamiento autorizado. ^(15,16,17,18)

Las agencias de regulación farmacéuticas americanas y europeas autorizaron el uso de hormona de crecimiento recombinante(r-hGH) para la siguientes patologías ⁽¹⁹⁾ Tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones de uso de hormona de crecimiento.

Tabla 1. Indicaciones de uso de hormona de crecimiento.		
Alteración	Aprobación FDA	Aprobación Europea
Deficiencia de Hormona de crecimiento.	1985	1995
Insuficiencia renal crónica pretransplante.	1993	1993
Síndrome de Turner	1996	1995
Pequeño para edad gestacional	2001	2002

Harris m, Hoffman. Pediatric Drugs 2004

Las dosis sugeridas de hormona se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2. Dosificación de hormona de crecimiento.

Tabla 2. Dosificación de hormona de crecimiento		
Alteración	mg/kg/sem	UI/kg/sem
Deficiencia de GH	0.17-0.35	0.5 – 1.0
Síndrome Turner	0.35	1.0
Pequeño para edad gestacional	0.35-0.49	1.0 – 1.5
Insuficiencia renal crónica	0.35	1.0

PediatrEndocrinolRev 2009

Objetivos del tratamiento con Hormona de Crecimiento

1. Acelerar la velocidad y normalizar el patrón de crecimiento de tal manera que se pueda alcanzar la talla mediana familiar en el menor tiempo posible.
2. Lograr una talla final dentro de parámetros normales de expresión para una población sana.

3. Minimizar la posibilidad de que existan efectos secundarios adversos.
4. Administrar la dosis acumulativa total más baja posible para optimizar la relación costo–beneficio.⁽²⁰⁻²¹⁾

Presentación de Hormona de Crecimiento

Las presentaciones comerciales de la Hormona de crecimiento recombinante (r-hGH) pueden estar expresadas en miligramos o en unidades, y el cálculo de la cantidad a administrar se puede realizar por kilo de peso o por metro cuadrado de superficie corporal, sabiendo que tres unidades equivalen a un miligramo. En la actualidad las presentaciones comerciales existen en presentación liofilizada o líquida.⁽²²⁾

Horario y periodicidad

En condiciones de salud y crecimiento adecuados, los episodios de secreción de b-hGH son más altos y amplios durante la madrugada que durante el día. Para tratar de simular este patrón fisiológico, se aconseja que la r-hGH se administre en la noche, preferentemente entre las 21 y las 23 horas, independientemente de que se haya o no ingerido alimento, el sujeto se encuentre en reposo o actividad y esté dormido o despierto.⁽²³⁾

La administración de r-hGH debe hacerse los siete días de la semana, sin descanso alguno, ya que se ha demostrado que su efectividad disminuye notablemente entre menos días de la semana se aplique. Así por ejemplo, con siete días semanales es de 100%, baja a 80% con seis días a la semana, a 65–70% con cinco días a la semana, hasta 60% con cuatro días a la semana, de 40% con tres días a la semana, de 20% con dos días a la semana y de 0% con un día a la semana o lapsos mayores.⁽²⁴⁾

La administración en períodos alternos (por tres, seis ó 12 meses), con descansos entre ellos, produce igualmente una disminución de la efectividad, y por lo tanto una menor ganancia total de estatura o una talla final más baja que la administración continua del medicamento.⁽²⁵⁾

Administración

La r-hGH se administra por vía subcutánea, y su aplicación puede ser mediante jeringa de insulina, dispensadores semiautomáticos, dispensadores a presión de aire y dispositivos electromecánicos; la elección no modifica la efectividad, eficacia, biodisponibilidad ni vida media del producto, por lo que su utilización deberá indicarse con base a las características del paciente, el apego, la comodidad y confianza que tenga cada familia para el uso de uno u otro.

Los dispensadores semiautomáticos existen en presentación tipo pluma de autoinyección, en los cuales la dosis prescrita se calibra en el dispositivo por parte del paciente cada 24hrs previo a la aplicación y la adherencia se reporta mediante diarios escritos o por la entrevista médico paciente.⁽²⁶⁾

El dispositivo electromecánico cuenta con el mismo sistema de aplicación subcutánea, sin embargo el software permite configurar la dosis, establecer la profundidad y tiempo de inyección; y mediante un candado electrónico bloquear los datos establecidos evitando modificaciones; la dosificación es por tanto más precisa maximizando el uso del cartucho. De forma simultánea los dispositivos electromecánicos ofrecen un registro digital de aplicaciones permitiendo monitorizar el apego terapéutico del paciente⁽²⁷⁾

Parámetros de eficacia

El uso de r-hGH debe obligar a evaluar periódicamente su efectividad durante todo el lapso de aplicación. Los mejores parámetros para calificar los efectos de r-hGH son la velocidad de crecimiento en centímetros ganados cada 365 días (cm/año) o en DE con respecto a la media para la edad y género, la determinación semestral de IGF-1 y la progresión de la edad ósea en comparación con individuos no tratados y del mismo género.⁽²⁸⁾

Por ello se recomienda determinar la ganancia de talla trimestral en prepúberes y bimestral en púberes, y calcular la velocidad de crecimiento (VC) anualizada en cada visita, y la progresión de la maduración esquelética cada 6 a 12 meses durante la etapa prepuberal y cada cuatro a seis meses durante el desarrollo de la pubertad.⁽²⁹⁾

La determinación de los valores séricos de IGF-1 e IGFBP-3 (Anexo 4) puede ser útil desde el punto de vista académico o de investigación, pero para la atención de los pacientes no sustituyen al análisis de la velocidad de crecimiento y edad ósea como parámetros de eficacia.⁽³⁰⁾

Las variables que se asocian con una pobre respuesta y aquellas que producen una disminución de la velocidad de crecimiento con respecto a períodos previos, son enfermedades concomitantes, desnutrición, limitaciones en la ingesta calórica, desarrollo temprano de la pubertad y la falta de adherencia.

El tratamiento con r-hGH es diario y a largo plazo por lo que a menudo el apego con el tratamiento es pobre, en especial cuando se trata de padecimientos crónicos que no ponen en riesgo la vida. Las tasas de apego varían en gran medida, Haverkamp en 2008, reportó que adherencias superiores al 76%,

permitían mantener una VC de crecimiento constante y sin fluctuaciones durante el tratamiento.⁽³¹⁾

El apego terapéutico es crucial para resultados óptimos del tratamiento y, en consecuencia, para los ensayos clínicos controlados. La tasa de apego terapéutico es considerada como adecuada para su inclusión en un análisis por protocolo cuando varía del 80% al 95%, ya que es probable que los niveles de apego a largo plazo en la práctica clínica sean sustancialmente más bajos que los observados en los ensayos clínicos. La evidencia sugiere que los problemas relacionados con el apego terapéutico se presenta en 50-75% de los sujetos con padecimiento crónicos. Se ha sugerido que el apego terapéutico en padecimientos crónicos podría ser tan baja como 25-50%.⁽³²⁾

Los sujetos con deficiencia de hormona de crecimiento con falla en apego terapéutico con r-hGH pueden no lograr los beneficios físicos y psicológicos del tratamiento y sufrir posteriormente consecuencias cardiovasculares o metabólicas.⁽³³⁾

Un pobre apego terapéutico tiene un efecto dual: provoca reducidos resultados de eficacia e incrementa los costos de atención en salud. Sin embargo es difícil detectar un bajo apego terapéutico con r-hGH porque los sujetos suelen ser reacios a admitir el comportamiento; pero el reconocimiento precoz del no apego es esencial para la identificación y toma de decisión en la continuidad del tratamiento.⁽³⁴⁾

El pobre apego terapéutico asociado a una respuesta baja en el crecimiento, suele condicionar una motivación disminuida debido a que los beneficios no son aparentes en el corto plazo. Para los tratamientos a corto plazo varias intervenciones muy sencillas aumentan el apego y mejoraron los resultados.

Algunos métodos actuales con objetivo de mejorar el apego terapéutico en los problemas de salud crónicos son principalmente complejos pero principalmente poco eficaces, para que los beneficios del tratamiento puedan ser los observados. Por lo que es de suma importancia apoyar innovaciones médicas con las que se apoyen los pacientes y logren seguir la prescripción de medicamento a largo plazo en los trastornos médicos.⁽³⁵⁾

Debemos tomar en cuenta que la persistencia al mal apego terapéutico de r-hGH tiene un impacto negativo en los resultados finales del paciente, ya que la supervisión médica en tiempo real puede ser difícil, ya que con los dispositivos semiautomáticos tipo pluma no es posible monitorear de manera objetiva el apego; cualquier medición depende de diarios clínicos y de la entrevista con el paciente y sus familiares.

Los dispositivos electromecánicos ofrecen la conveniencia de registrar la dosis, fecha y hora de administración; permitiendo identificar dosis no administradas acorde a la prescripción.⁽³⁶⁾

El easypod es el primer dispositivo automático de inyección electrónica para la aplicación de hormona del crecimiento, con la finalidad de reducir el error de administración.

La dosis en el dispositivo automático es preestablecida por el médico, misma que se puede ajustar según se requiera sin tener que cumplir determinado tiempo para dicho cambio; cuenta con los detalles de la última inyección y el número de dosis que quedan en el cartucho también, se muestran con el fin de ayudar a los pacientes para evitar faltantes de medicamento.⁽³⁷⁾

El uso del medicamento puede ser optimizada mediante el fraccionamiento de la dosis de más de dos cartuchos, con una instalación de compensación automática para evitar la dosificación insuficiente, con la facilidad que los pacientes pueden personalizar la profundidad, la velocidad y la duración de la inyección.

En un ensayo de usuario, este dispositivo electromecánico fue muy bien aceptado, lo cual es de suma importancia para involucrar a los pacientes y disminuir errores.⁽³⁸⁾

El dispositivo electromecánico tiene la función de memoria automática; ya que además de registrar la dosis de r-hGH inyectada, realiza historial de dosis acumulativa con la ventaja que se pueden ver en la pantalla del dispositivo como un calendario o por entrada individual de inyección.⁽³⁹⁾

El kit de conexión permite la carga de la historia de la dosis a una base de datos segura en línea, permitiendo posteriormente al médico utilizando una computadora personal, para ver e imprimir presentaciones de datos gráficos y esquemáticos, utilizando los datos para el cálculo y la exportación a otros programas informáticos. Es la primera r-hGH en dispositivo de inyección que permite un control preciso de el apego al tratamiento y la persistencia, proporcionando de ese modo una herramienta esencial para optimizar el tratamiento de r-hGH.⁽⁴⁰⁾

Esto es de suma importancia ya que mantener el compromiso con el tratamiento r-hGH es difícil, por tratarse de la administración del medicamento a largo plazo, esto está indicado para tener resultados adecuados. Si existe una fatiga al tratamiento puede tener un impacto negativo sobre el apego terapéutico.⁽⁴¹⁾

El cumplimiento del paciente es de vital importancia para el resultado de cualquier tratamiento médico. Este es un problema, especialmente en el tratamiento de las enfermedades potencialmente no mortales, como el retraso del crecimiento en niños, donde la motivación puede ser baja o en cualquier indicación para el uso de r-hGH.⁽⁴²⁾

Por lo que el seguimiento preciso de las tasas de apego es importante ya que permite al bajo apego terapéutico detectarlo y actuar en consecuencia puede permitir que el médico tenga una razón para la respuesta de crecimiento sub-óptimo y tener más confianza en sus pacientes.⁽⁴³⁾

Esto se puede manejar gracias a la innovación en dispositivos, siendo lo menos doloroso y más conveniente mejorando así la aceptabilidad de los pacientes, en un estudio reciente se comprobó que existe concordancia entre un adecuado apego terapéutico y el impacto sobre la velocidad de crecimiento óptima, esto hace que se tenga un mejor control en cuanto costos así como una aceptación adecuada del dispositivo por parte de los pacientes.^(44,45)

Por tanto una evaluación objetiva de apego terapéutico es más fiable que el cumplimiento sobre la información proporcionada por el paciente o familiar del mismo. El mal apego terapéutico es común y se asocia con el crecimiento lineal reducido.⁽⁴⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Algunos autores han descrito que la tasa de adherencia habitual de pacientes con trastornos de crecimiento relacionados a la ausencia o falta de actividad biológica de hormona de crecimiento que ameritan tratamiento sustitutivo diario y a largo plazo es tan baja como un 20-25%; sin embargo la no adherencia es difícil de detectar ya que depende habitualmente de información proporcionada por el paciente o en este caso de su cuidador ya sea de manera verbal o escrita. ⁽²⁴⁾

Existen actualmente numerosos dispositivos para administrar hormona de crecimiento, incluyendo dispositivos automáticos y electromecánicos de última generación que permiten el monitoreo preciso del apego al tratamiento indicado. El uso de estos dispositivos permite además de identificar los niveles de adherencia, establecer correlaciones con variables clínicas y bioquímicas que facilitan la toma de decisiones médicas. ⁽⁴⁰⁾

Desde 2009 nuestra institución se ha caracterizado por estar a la vanguardia prueba de ello es el uso de dispositivos de última generación para la población derechohabiente, por lo que con la finalidad de demostrar el impacto de estos dispositivos sobre el apego al tratamiento, la evolución clínica y bioquímica de los pacientes, ha surgido la siguiente **pregunta de investigación**:

1. ¿Cuál es el impacto del apego terapéutico de la hormona de crecimiento en los resultados clínicos y bioquímicos de los pacientes pediátricos con talla baja patológica mediante dispositivo electromecánico en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca, del 1º de Julio 2009 al 31 de Diciembre 2012 ?.

JUSTIFICACIONES

Científica:

Los pacientes pediátricos en tratamiento con hormona de crecimiento con falla al apego terapéutico pueden no lograr los beneficios físicos y sufrir posteriormente consecuencias cardiovasculares o metabólicas.

La literatura establece que es necesario tener apego terapéutico superior al 80% para mantener una velocidad de crecimiento constante y sin fluctuaciones durante el tratamiento.

Administrativa:

Una pobre adherencia terapéutica tiene un efecto dual: provoca reducidos resultados de eficacia e incrementa los costos de atención en salud.

Académica:

Los dispositivos electromecánicos ofrecen la conveniencia de registrar la dosis, fecha y hora de administración; permitiendo identificar dosis no administradas acorde a la prescripción.

Política:

Es difícil detectar una baja adherencia terapéutica con r-HGH porque los sujetos suelen ser reacios a admitir el comportamiento; pero el reconocimiento precoz del no apego terapéutico mediante el registro que provee un dispositivo electromecánico permite la identificación temprana y la toma de decisiones para la continuidad del tratamiento.

OBJETIVOS

a. General

- Describir el impacto del apego terapéutico de la hormona de crecimiento en los resultados clínicos y bioquímicos de los pacientes pediátricos con talla baja patológica mediante dispositivo electromecánico.

b. Específicos

- Determinar porcentaje de apego terapéutico mediante dispositivo electromecánico
- Determinar la velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses
- Determinar los niveles séricos de IGF-1 (Factor similar a la insulina) a los 6 y 12 meses.
- Averiguar edad.
- Averiguar Género.
- Identificar diagnóstico etiológico de la talla baja patológica.
- Investigar la dosis de hormona de crecimiento basal y 12 meses.

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio: Cohorte descriptiva

Diseño de Estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal

2. UNIVERSO DE TRABAJO

a. Población

Consignar expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de talla baja patológica tratados con hormona de crecimiento mediante dispositivo electromecánico

b. Límite de espacio

En la Consulta Externa del servicio de Endocrinología

c. Límite de tiempo

Durante el periodo 1º de Julio 2009 al 31 de Diciembre del 2012

3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Expedientes que acudieron a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica en el periodo de Julio de 2009 a Julio 2012

Tipo de Muestreo: no probabilístico, secuencial

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Está constituido por el número de expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de talla baja patológica que tuvieron tratamiento con hormona de crecimiento mediante dispositivo electromecánico.

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos

5. INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

Hoja de recolección de datos

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. Criterios de inclusión

- Expedientes completos de pacientes pediátricos entre 2 y 18 años de edad con talla baja patológica , tratados con r-hGH mediante dispositivo electromecánico por 12 meses que cuenten con:
 - Velocidad de crecimiento, a los 6 y 12 meses
 - Determinaciones sérica de IGF-1 a los 6 y 12 meses

b. Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes pediátricos que durante el tratamiento con r-hGH hayan presentado fusión de núcleos de crecimiento.
- Fallas mecánicas relacionadas al dispositivo que impidan la descarga de la información.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

a. Variables independientes

Apego al tratamiento

b. Variables dependientes

Velocidad de crecimiento, niveles de IGF-1

Tabla 3. Definiciones y clasificación de las variables estudiadas.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Edad cronológica	Tiempo transcurrido entre el nacimiento a una fecha determinada	Se establecerá la edad en la que se inicio el tratamiento para valorar repercusión en la adecuada evolución del tratamiento.	Cuantitativa Continua	Razón
Género	Rol sexual que se asigna de forma diferenciada a hombres y mujeres a través de la socialización de género	Se clasificará en masculino o femenino.	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Diagnóstico etiológico de la talla baja patológica	Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad , entidad nosológica, síndrome , o cualquier condición de salud-enfermedad	Se considerará a los pacientes con indicación autorizada por FDA para uso de hormona de crecimiento. <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome Turner. 2. Insuficiencia renal crónica. 3. Deficiencia de hormona de crecimiento. 4. Pequeños para edad gestacional. 	Cualitativa	Nominal
Dosis de hormona	Dosis indicada ponderal de hormona de crecimiento	Se establecerá la dosis inicial y dosis al final del tratamiento expresada en mg/kg/día.	Cuantitativa Discontinua	Intervalo

Apego al tratamiento	Grado en que la conducta del paciente corresponde a la prescripción.	Apego: aquellos pacientes con administración de por lo menos el 75% de la dosis indicada. No apego: aquellos pacientes con administración de menos del 75% de la dosis indicada.	Cualitativa dicotómica	Nominal.
Velocidad de crecimiento	Incremento en centímetros por año	Se calcula con la diferencia en centímetros que existe entre dos determinaciones de talla en un intervalo de 6 meses (d), dividida entre el número de días transcurridos entre las dos mediciones, proyectado a 365 días (t) y se graficara en tallas para velocidad de crecimiento $VC = d/t$	Cuantitativa continua	Razón
Niveles de IGF-1	El factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C, o IGF-1. Expresada en ng/ml.	Impacto positivo: elevación de 2 DS en relación a determinación basal. Impacto negativo: no elevación de 2 DS en relación a determinación basal.	Cuantitativa Continua	Razón.
Impacto	Conjunto de consecuencias provocadas por un hecho o actuación	Impacto positivo: Velocidad de crecimiento 1DE de la basal, 75% o mas de apego, incremento de IGF-1 2	Cualitativa	Nominal

	que afecta un entorno o ambiente social o natural	DE Impacto negativo: sin desviación de Velocidad de crecimiento, menos de 75% de apego, sin cambios en IGF-1		
--	---	---	--	--

PROCEDIMIENTO

Posterior al consentimiento del subcomité de investigación , se revisaron los expedientes de los pacientes pediátricos de la consulta del servicio de endocrinología una vez que cumplieron criterios de inclusión , se obtuvieron los siguientes datos: nombre del paciente, edad, género, diagnóstico de base, peso, talla al momento del diagnóstico, velocidad de crecimiento basal , edad ósea y valores basales de IGF-1, así como resultados secuenciales a los 6 y 12 meses de inicio el tratamiento, con estos datos se llenaron los formatos diseñados para ello (Anexo 5), se valoró el apego terapéutico mediante la descarga de la información provista por el dispositivo electromecánico, a los 6 y 12 meses. Posterior se creó una base de datos con la información obtenida que se analizó estadísticamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para el análisis de los datos obtenidos durante la realización del protocolo. Las características basales de los pacientes (edad, género, diagnóstico de base) se analizaron por medio de estadística descriptiva, posteriormente se realizó pruebas de tendencia central y dispersión.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Los registros médicos se manejaron siguiendo los estándares profesionales y de confidencialidad bajo las siguientes leyes existentes.

- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos: Capítulo I: Art. 13, 14, 15, 117,18 y 20.
- NOM 004-SSA3-2012 del expediente clínico.
- El consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Se sometió al subcomité de investigación y ética del Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca

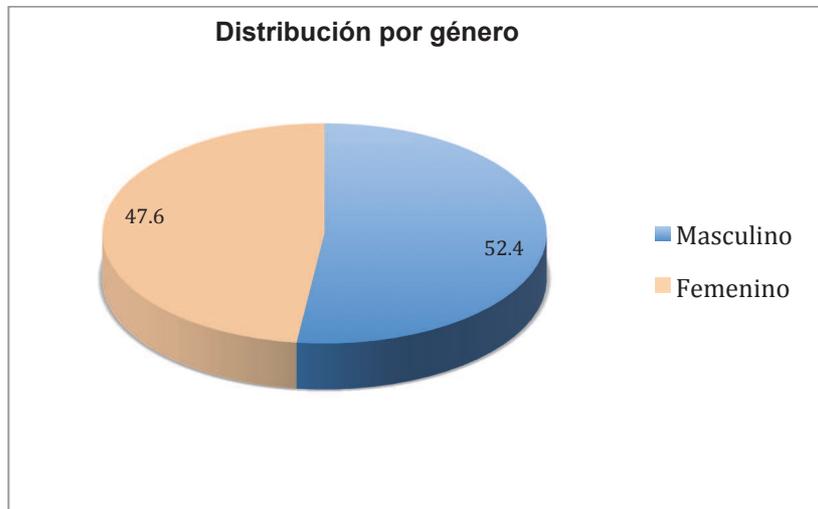
FINANCIAMIENTO.

AUTOFINANCIABLE

RESULTADOS

Ingresaron un total de 44 pacientes, de los cuales se excluyeron del estudio 23 pacientes debido a que no fue posible contar con la información completa relacionada al uso por fallas mecánicas en el dispositivo. Se analizaron un total de 21 pacientes con una mediana de edad al inicio de tratamiento con el dispositivo de 99 meses, del total de la muestra el 52.4% de los pacientes fueron del género masculino (n=11) y 47,6% femenino (n=10). Gráfica 1

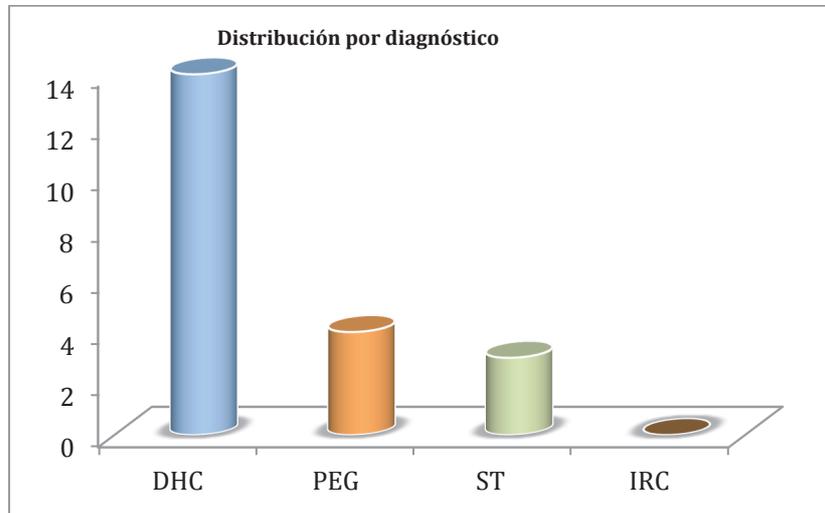
Gráfica 1. Distribución por género



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

La etiología más frecuente de la muestra fue deficiencia de hormona de crecimiento n=14 (66,7%), seguida de pequeño para edad gestacional n=4 (19,0%) y Síndrome Turner n=3 (14,3%) Gráfica 2. La mediana del valor de IGF1 basal fue de 61,3ng/ml y de talla 115cm; Al ingreso 13 de los pacientes (61,9%) tenían niveles séricos de IGF1 por debajo del rango mínimo normal. En la Tabla 4 se muestran las características basales de los pacientes.

Gráfica 2. Distribución por diagnóstico



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

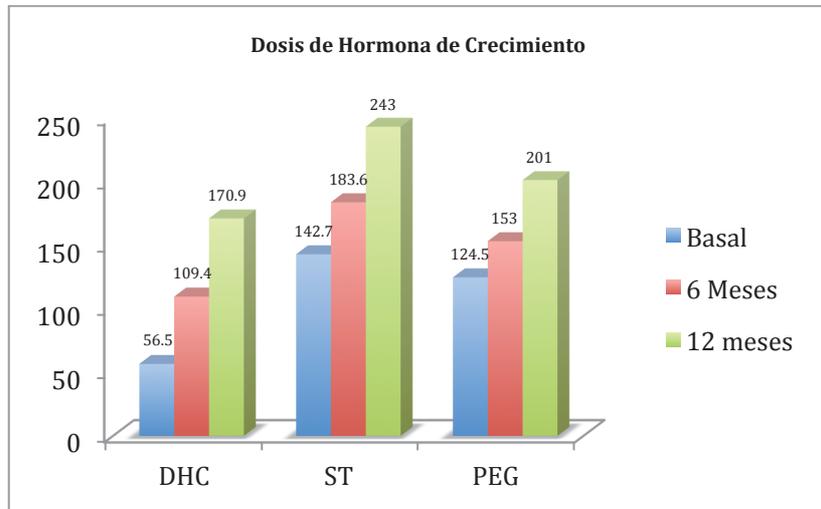
Tabla 4. Características basales de los pacientes

	Media	Mediana	DE	Rango (mín-máx)
Edad al ingreso	92,86	99,00	40,28	28-176
Peso (kg)	19,83	18,5	8,14	9,5-37
Talla (cm)	111,49	115,0	18,88	74,5-149
VC basal (cm/año)	3,62	3,2	1,05	1,7-5,7
IGF1 basal (ng/mL)	81,79	61,3	62,84	25-284
Dosis basal de HC (mg/kg/día)	0,04	0,042	0,006	0,034-0,054

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

A lo largo de un año de tratamiento la mediana de la dosis de HC fue de 0.042 mg/kg/día, para el grupo de DHC la dosis fue de 0.041mgkgdía, para el grupo ST la dosis fue 0.045 mg/kg/día, y para el grupo de PEG fue de 0.042 mg/kg/día. gráfica 3. Al final del tratamiento la dosis promedio se reportó en 0.050 mg/kg/día lo que representa un incremento del 19% de la dosis basal. Los incrementos por grupo se muestran en la gráfica 4.

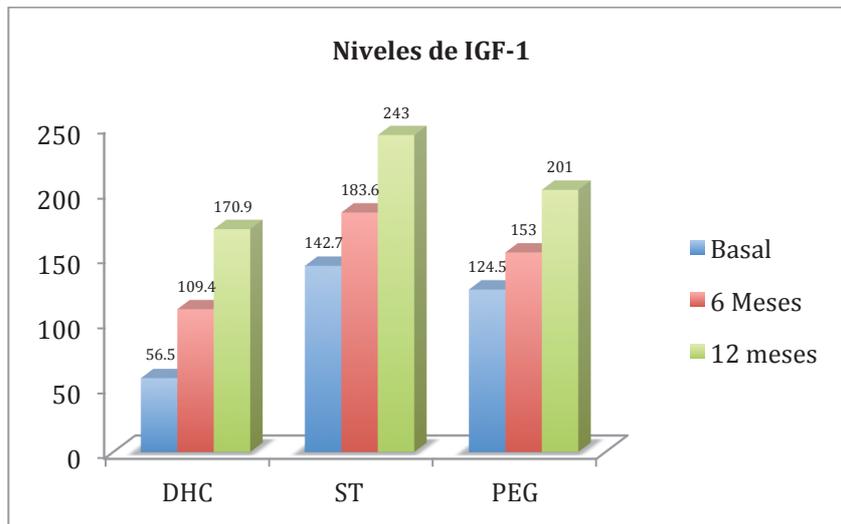
Gráfica 4. Dosis de hormona de crecimiento (ng/ml)



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

Los niveles séricos de IGF-1 para la población en estudio se determinaron en 3 tiempos basal, 6 y 12 meses, los promedios por diagnóstico se muestran en la gráfica 5.

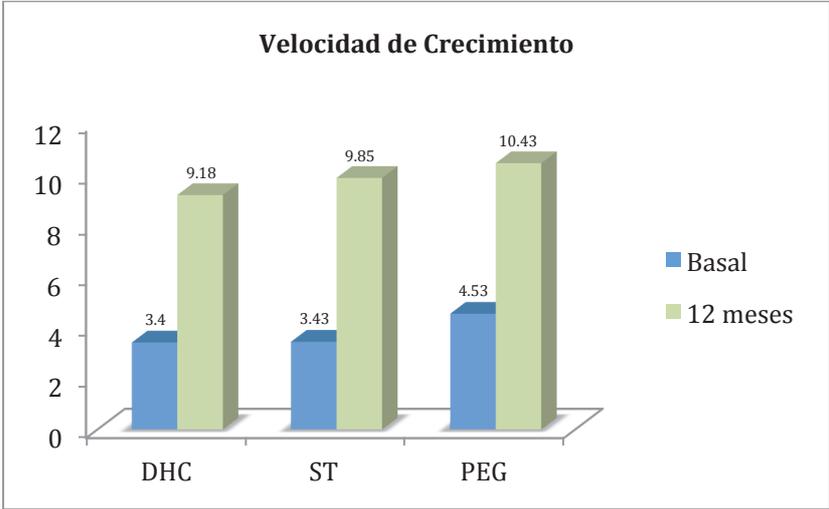
Gráfica 5. Niveles de IGF- 1 (ng/ml)



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

La velocidad de crecimiento al inicio de tratamiento fue de 3.62 cm por año, al final del mismo fue de 10.17. La distribución por grupo se muestra en la gráfica 5.

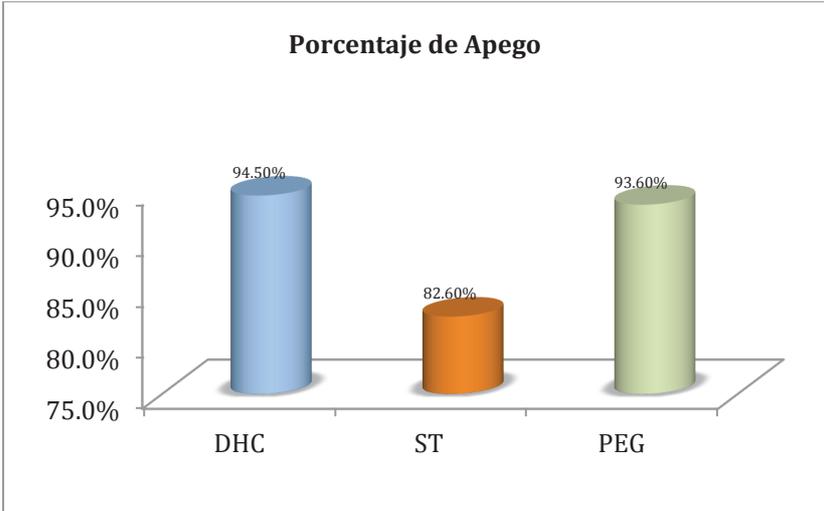
Gráfica 5. Velocidad de Crecimiento



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

El porcentaje de apego a un año de vigilancia del total de la población fue de 92.65%, y una mediana de 93,0% el apego mostrado por cada uno de los grupos se describe en la gráfica 6.

Gráfica 6. Porcentaje de Apego



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

A los 6 meses los pacientes mostraron un incremento en su velocidad de crecimiento, talla y niveles de IGF1 en comparación con las determinaciones basales y con diferencias estadísticamente significativas. Únicamente cinco pacientes (23,8%) tenían niveles de IGF1 por abajo del rango normal a los seis meses de tratamiento. (Tabla 5)

Tabla 5. Determinaciones de talla, velocidad de crecimiento y niveles de IGF1 a los seis meses de tratamiento

	Media	Mediana	DE
Talla (cm)*	115,61	119.30	18.2
VC (cm/año) *	9.30	8.40	3.02
IGF1 (ng/mL)*	128.58	110.00	76.14

Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p < 0.001$) Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

Tabla 6. Determinaciones de talla, velocidad de crecimiento y niveles de IGF1 a los doce meses de tratamiento

	Media	Mediana	DE
Talla (cm)*	120.41	123.00	18.3
VC (cm/año) *	10.17	10.03	1.53
IGF1 (ng/mL)*	181.00	150.00	96.9

Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p < 0.001$) Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

Únicamente un paciente (4,8%) tuvo un apego menor a 75%, posiblemente relacionado con el uso crónico de HC debido a su patología de base. Se realizó una prueba de correlación de Pearson entre la variable Apego y los niveles de IGF1, velocidad de crecimiento y talla sin encontrar valores estadísticamente significativos. (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación de Pearson entre apego, talla, VC e IGF-1 a los 6 meses.

		apego	talla6	velocidad 6	igf6
apego	Correlación de Pearson	1	.298	-.107	-.090
	Sig. (bilateral)		.190	.644	.699
	N	21	21	21	21
talla	Correlación de Pearson	.298	1	.084	.678**
	Sig. (bilateral)	.190		.716	.001
	N	21	21	21	21
velocidad	Correlación de Pearson	-.107	.084	1	.259
	Sig. (bilateral)	.644	.716		.257
	N	21	21	21	21
IGF-1	Correlación de Pearson	-.090	.678**	.259	1
	Sig. (bilateral)	.699	.001	.257	
	N	21	21	21	21

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

Tabla 8. Correlación de Pearson entre apego, talla, VC e IGF-1 a los 12 meses.

		apego	talla12	velocidad12	igf12
apego	Correlación de Pearson	1	.304	.130	-.092
	Sig. (bilateral)		.180	.573	.693
	N	21	21	21	21
talla	Correlación de Pearson	.304	1	-.332	.677**
	Sig. (bilateral)	.180		.142	.001
	N	21	21	21	21
velocidad	Correlación de Pearson	.130	-.332	1	-.111
	Sig. (bilateral)	.573	.142		.633
	N	21	21	21	21
IGF-1	Correlación de Pearson	-.092	.677**	-.111	1
	Sig. (bilateral)	.693	.001	.633	
	N	21	21	21	21

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

DISCUSIÓN

El cumplimiento del tratamiento con hormona de crecimiento para cualquiera de las patologías autorizadas representa un factor determinante en la eficacia del mismo.

Como lo reportó Haverkamp en 2008 respecto a enfermedades crónicas sugieren un apego superior al 80% para lograr efectos terapéuticos adecuados. El apego al tratamiento en nuestra población fue del 92.6% situación que explica de forma lineal un incremento en talla y velocidad de crecimiento a los 6 y 12 meses, no identificamos ningún paciente con apego inferior al 80%; los pacientes con Síndrome de Turner son las que expresaron el menor apego (82.60%), lo cual está relacionado muy probablemente al tiempo de tratamiento y a las diversas comorbilidades que esta patología presenta, es llamativo que a pesar del bajo apego el ritmo de crecimiento se mantuvo.

La deficiencia de hormona de crecimiento se considera la etiología mas frecuente para talla baja patológica, misma que presento nuestro estudio, seguida de pequeño para edad gestacional.⁽¹¹⁻¹²⁾

El no contar con un grupo comparativo de bajo apego no le permite al presente estudio establecer valores estadísticamente significativos. Sin embargo al considerar el contexto de institución pública donde se diseño el estudio, el poder garantizar un buen apego y con esto lograr resultados en un menor tiempo resulta el aspecto más relevante del uso del Easypod en la población con indicaciones para hormona de crecimiento, lo que apoya a las primeras publicaciones que se generaron respecto a experiencias de apego terapéutico con dicho dispositivo, como una herramienta útil de vigilancia.^(31,40)

Cabe mencionar que el efecto psicológico positivo que le genera al paciente el contar con un dispositivo que reporta de manera electrónica el apego, y que su ganancia de talla es directamente proporcional al apego de las inyecciones, establece un ambiente de retribución exitosa y de motivación durante las citas de revisión.

La literatura cita a la velocidad de crecimiento como uno de los mejores parámetros para calificar los efectos del uso de r- hGH situación que se confirma en nuestro estudio ya que la velocidad de crecimiento mostro incrementos lineales durante el año de vigilancia correlacionándose con el apego y la dosis de hormona de crecimiento ⁽²⁸⁻²⁹⁾

En nuestra experiencia el contar con un reporte del apego de inyecciones y horario de aplicación, nos permite normar conductas referentes a modificación en dosis y ajustes de horario, todo esto basado en variables como velocidad de crecimiento y ganancia de talla que no cuentan con la variable confusora del apego a tratamiento.

Queda pendiente el poder contar con un grupo de bajo apego para poder definir en forma estadística que porcentaje de inyecciones omitidas afecta de forma directa la ganancia de centímetros.

CONCLUSIONES

- El porcentaje de apego a tratamiento fue de 92.65% , el grupo con mejor apego fue el de deficiencia de hormona de crecimiento con 94.5%
- La dosis basal de hormona de crecimiento fue 0.042 mg/kg/día y al final del tratamiento se reporta en 0.050 mg/kg/día, representado un incremento del 19% de la dosis basal.
- El grupo de deficiencia de hormona de crecimiento fue el que se reporto con mayor frecuencia en nuestro estudio y para este grupo los niveles basales de IGF-1 promedio fueron de 56.5 ng/ml, 6 meses 109.4 ng/ml , 12 meses 170.9 ng/ml
- La velocidad de crecimiento basal fue de 3.4 cm/año, y a los 12 meses 9.18cm/año.
- Las variables velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1, se relacionan de forma directamente proporcional con el apego a tratamiento sin mostrar significancia estadística.
- La velocidad de crecimiento se sugiere como parámetro fidedigno de seguimiento el cual por ser una variable clínica no representa costo para el clínico y es una herramienta útil para valorar los efectos del uso de Hormona de crecimiento.
- El reporte de datos mediante dispositivo electrónico mejora el apego y beneficia los resultados clínicos del paciente.

- Se considera que el dispositivo electromecánico es una herramienta útil que sería de gran apoyo para otras instituciones de carácter público como ISSEMYM.
- Una población que aportaría datos importantes referente al probable desapego sería el paciente que acude a consulta privada por lo que sería de utilidad impulsar el uso de este dispositivo y la descarga de la información en este tipo de pacientes.
- Se requiere un grupo de bajo apego para establecer estadísticamente la relación apego - ganancia de centímetros.
- De manera general consideramos que la tecnología como apoyo a la práctica clínica enriquece , da certeza y permite mejores decisiones terapéuticas en beneficio del paciente.

Bibliografía

1. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª edición: Doyma; 2008 p.63-81.
2. Hernández- Rodríguez M. En Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. España: McGraw Hill, Interamericana; 2010. p. 244-74 y 669-680.
3. - Susan R, Vogiatzi M, and Kenneth C.A General Pediatric Approach to Evaluating a short Child. Pediatrics in Review. 2008; 26:410-420.
4. Lee M, Idiopathic Short Stature, N Eng J Med. 2008; 354:2576-2582.
5. Luo Zc, Albertsson-Wikland K, Carlberg J. Target, As predicted by parental heights in a population-based study. Pediatr Res. 2008; 44:563-571.
6. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse R. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height parents. Arch Dis Child. 1970; 45:755-62.
7. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse R. Assessment of skeletal maturity and prediction in adult height (TW2 method). Pediatrics 1995;56:1026-1033.
8. Luliano-Burns S, Mirwald RL, Bailey D. Timing and magnitude of peak velocity and peak tissue velocities for early, average, and late maturing boys and girls. Am J Human Biol. 2011; 13:1-8.
14. Pozo J, Argente J. Crecimiento valoración auxológica. Pediatr Integral. 2011; XV (7):590-598.
9. Wehr T. Effect of seasonal changes in daylength on human neuroendocrine function. Horm Res 2008; 49(3-4):118-24.
10. Hermanussen M. The analysis of short term growth. Horm Res 2008; 49:53-64.
11. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Society of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 92:804-810.
12. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet. 2004; 363:1977-1987.
13. Gorman G, Fivush B, Frankenfield D, Warady S, Watkins S, Brem A: Short stature and growth hormone use in pediatric hemodialysis patients.

PediatrNephrol. 2009; 20:1794-1800.

14. Werther G, Wang M, Cowell CT. An auxology based growth hormone program: update of the Australian experience. J PediatrEndocrinolMetab. 2004; 17:613-618.

15. Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: Height gain is less dose dependent over the long term than over the short. Pediatrics. 2008; 115:458-462.

16. Ong K, de Zegher, Ibanez L: Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. Horm Res. 2006; 65:145-152.

17. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. PediatrNephrol. 2006; 21:793-799.

18. Johannsson G, Ahlmen J. End stage renal disease: endocrine aspects of treatment. Growth Horm IGF Res. 2003; 11:59-71.

19. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. Pediatric Drugs. 2004; 6:93-106.

20. Nelly Mauras. GH Use in the transition of Adolescence to adulthood. Endocr. Dev. Basel. 2010; 18:109-125.

21. Farber RS, Kerrigan JR. The multiple indications for growth hormone treatment of pediatric patients. Pediatr Am. 2006; 35:926-932.

22. Calzada R, Dorantes LM, Barrientos M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica A.C. para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005;62(5):362-374.

23. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter E, 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 for Pediatric Endocrinology. J ClinEndocrinolMetab. 2008; 93: 4210-4217.

24. Sizonemko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RT, Tanka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2001; 3:137-165.

25. Haverkamp F, Johannsson L, Dumas H, Lanham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. ClinTher. 2008; 30:307-316.

26. Sjoblom K, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA, Thoren M, Johannsson G, Degerbland M, et al. Patient evaluation of a new injection pen for growth hormone treatment in children and adults. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 411:63-65.
27. Dahlgren J, Veimo D, Johansson L, Beach I. Patient acceptance of a novel electronic auto-injector device to administer recombinant human growth hormone: results from an open-label, user survey of everyday use. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23:1649-1655.
28. Kappor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in Growth Hormone Therapy. *Arch Dis Child.* 2008; 93:147-150.
29. Desosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GH Monitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3:327-331.
30. Dumas H, Panayiotopoulos P, Parker D, Pongpaichana V. Understanding and meeting the needs of those using growth hormone injection devices. *BMC Endocr Disord.* 2008;11:4-6.
31. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and Persistence in Pediatric and Adult Patients Receiving Growth Hormone Therapy. *Endocr Pract.* 2008;14(2):143-154.
31. Dahlgren J. Easypod: a new electronic injection device for growth hormone. *Expert Rev. Med Devices.* 2008;5(3): 297-304.
32. Rees I. Compliance and Persistence in Pediatric and Adult patients receiving Growth Hormone Therapy. *Endocr Pract.* 2008;30:307-316.
33. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:458-462.
34. Norgen S. Adherence remains a challenge for patients receiving growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;4:545-548.
35. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yako X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Rev.* 2008;4:1745-1780.
36. Bozzola M, Colle M, Zignani M. Treatment adherence with the easypod growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocrin Disord.* 2011;11(4):1-10.
37. Dahlgren J. Easypod: a new electronic injection device for growth hormone. *Expert Rev. med Devices.* 2008;5(3):297-304.

38. Tauber M, Payen C, Cartault A, Jouret B, Eduard T, Roger D. User trial off Easypod an electronic autoinjector for growth hormone. *Ann Endocrinol.* 2008;69: 511-516.
39. Curfield S, Derraik B, Gunn J, Reid K, Delany E. Non-Compliance with Growth Hormone treatment in Children is Common and Impairs Linear Growth. *Endocrin Disorders.* 2011;4:223-226.
40. Kirk J. Improving adherence to GH therapy with an electronic device: first experience with easypod. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6:549-552.
41. Allen D, Fost N. Growth Hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden. *JPediatr.* 2000;118:16-21.
42. Hunter I, de Vries C, Morris A, Mac Donald T. Human growth hormone therapy: poor adherence equals poor growth. *Arch Dis Child.* 2005;82:245-248.
43. Jorgensen JT. Improvement of patients convenience in treatment with growth hormone. *JPediatr Endocrinol.* 2004;7(2):175-180.
44. Piette JD, Heisler M, Krein S, Kerr EA. The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Arch Intern Med* 2005;165:1749-1755.
45. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *NEngl J Med.* 2005;353: 487-497.

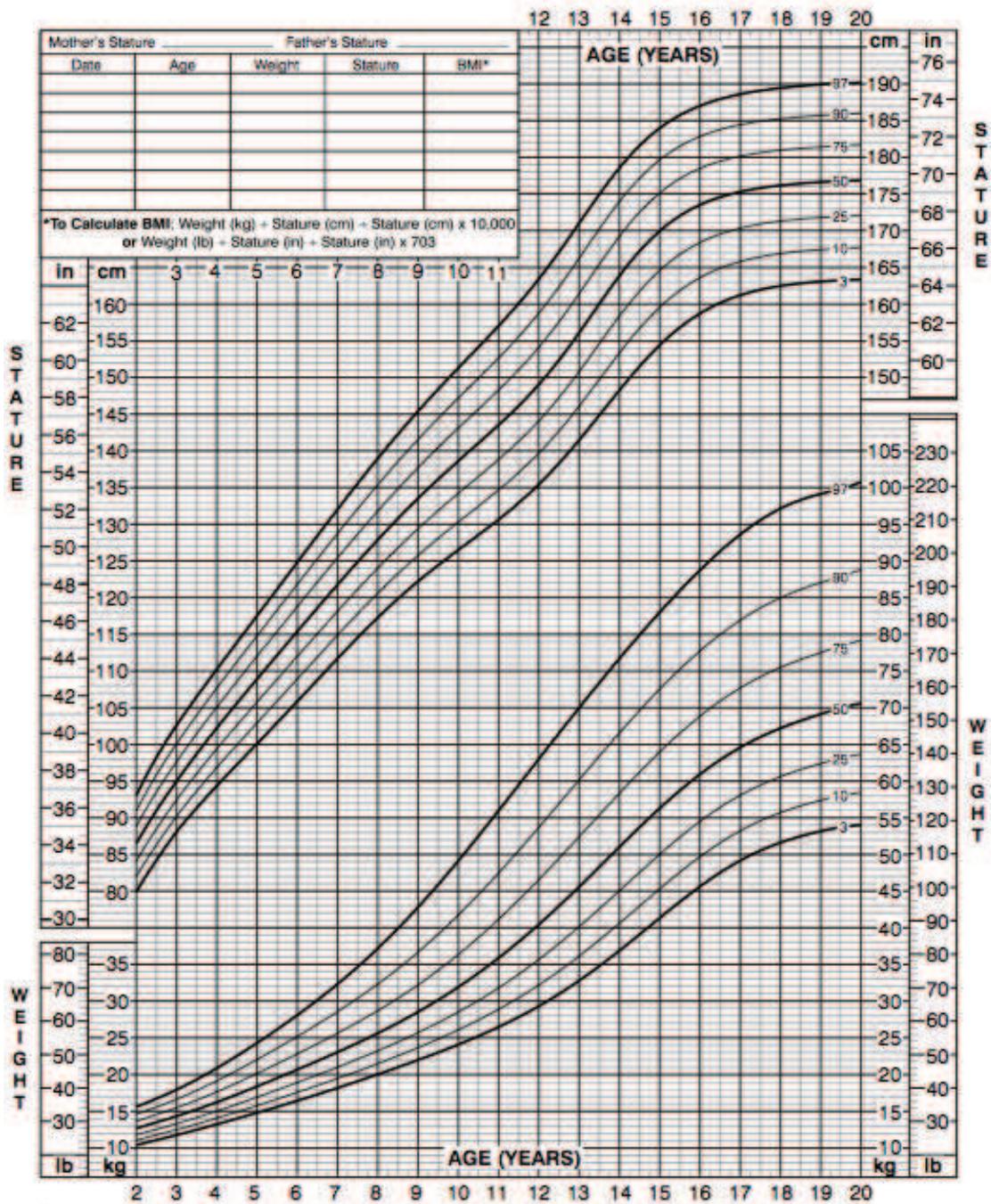
ANEXO 1 GRÁFICAS DE CRECIMIENTO PARA NIÑOS DE 2 A 20 AÑOS

2 to 20 years: Boys

NAME _____

Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

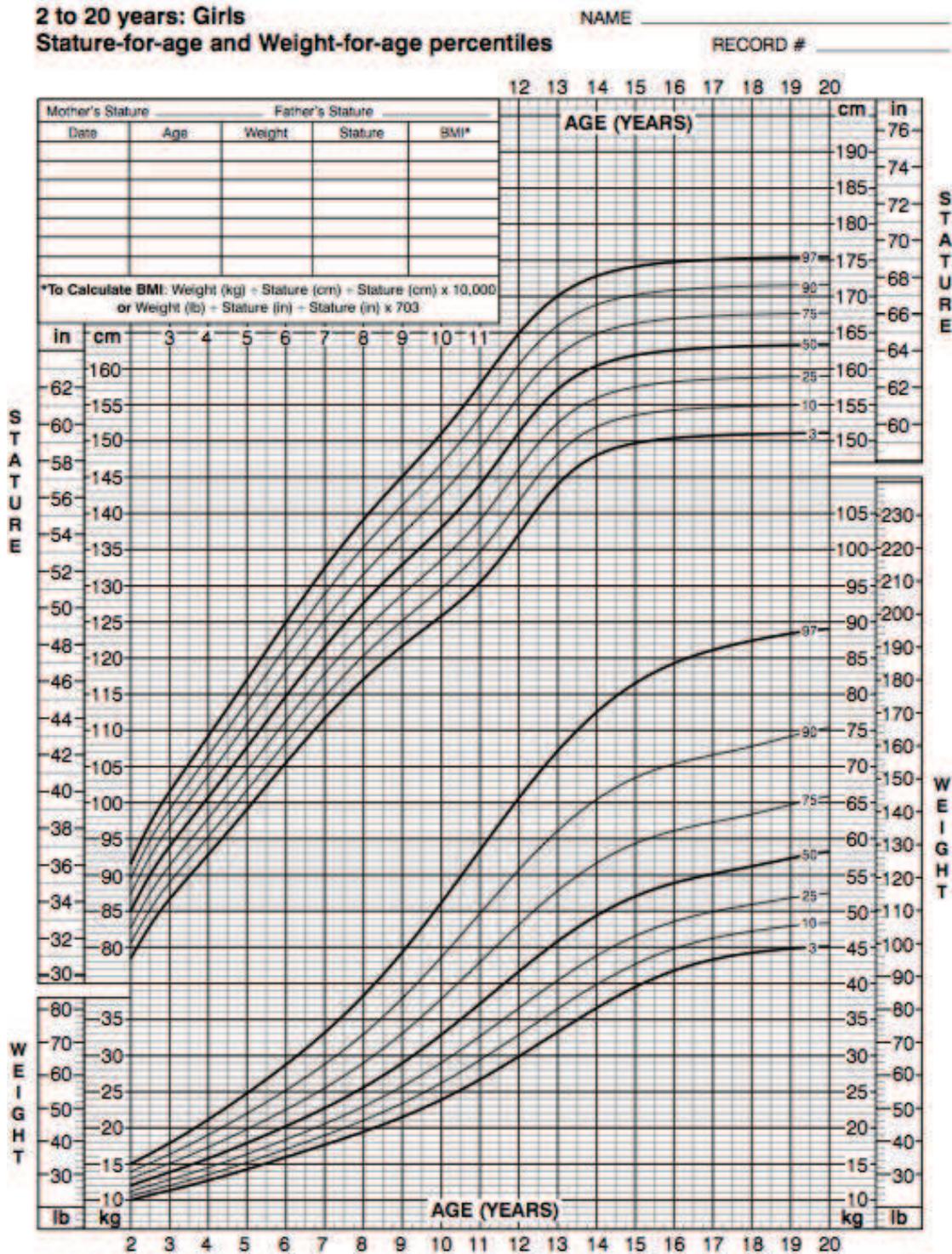
RECORD # _____



Revised and corrected November 21, 2000.
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



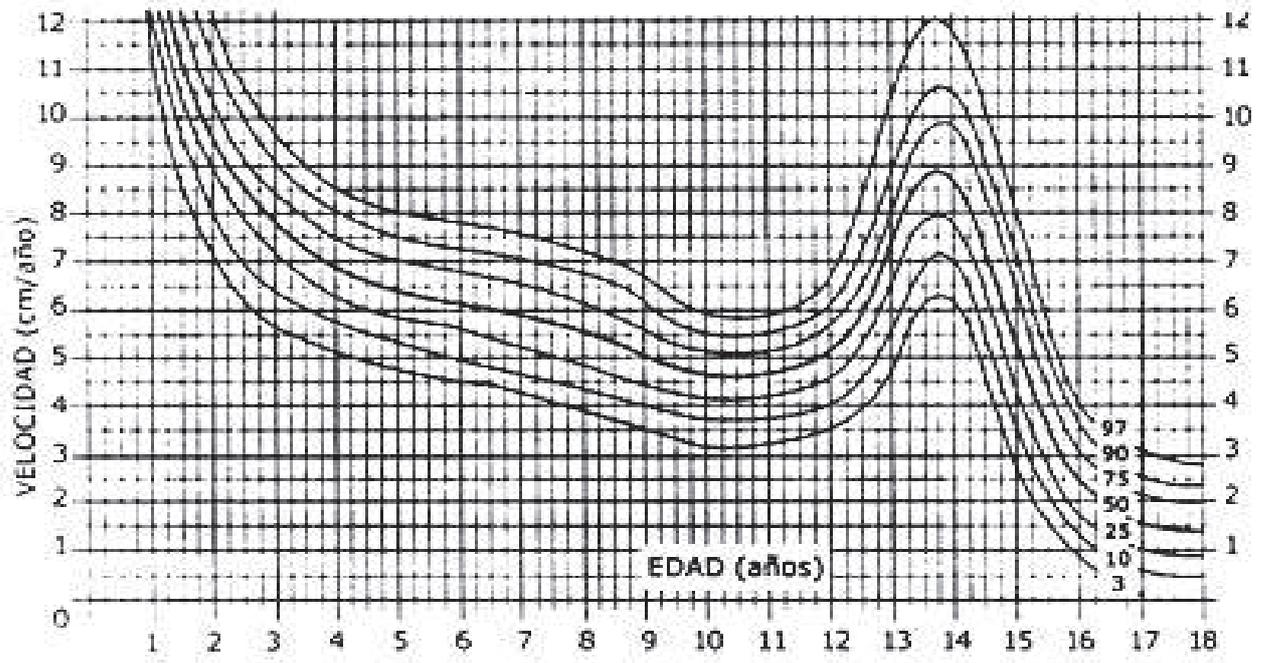
ANEXO 2 GRÁFICAS DE CRECIMIENTO PARA NIÑAS DE 2 A 20 AÑOS



Revised and corrected November 21, 2000.
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



ANEXO 3 GRÁFICA DE VELOCIDAD DE CRECIMIENTO



ANEXO 4 VALORES NORMALES DE IGF-1

VALORES NORMALES DE IGF-1			
EDAD	VALOR (ng/ml)	EDAD	VALOR (ng/ml)
1	51 a 327	10	88 a 452
2	51 a 303	11	11 a 551
3	49 a 289	12	143 a 693
4	49 a 283	13	183 a 850
5	52 a 286	14	220 a 972
6	52 a 297	15	237 a 996
7	57 a 316	16	226 a 903
8	64 a 345	17	193 a 731
9	74 a 388	18	163 a 584

ANEXO 5 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMA DE REPORTE DE CASO			
Nombre:			
Iniciales:			
Fecha de recolección de datos:			
Género:	Masculino	Femenino	
Edad al iniciar el tratamiento:			

Datos Basales			
Peso:		Talla	
Velocidad crecimiento:		cm/año	
IGF-1:		Rangos:	
Dosis inicial de hormona de crecimiento:			
Desorden medico que conduce a la necesidad de terapia de hormona de crecimiento:			
		Deficiencia de hormona de crecimiento	
		Síndrome Turner	
		Insuficiencia renal crónica	
		Pequeño para edad gestacional	

Datos a los 6 meses de tratamiento			
Peso:		Talla	
Velocidad crecimiento:		cm/año	
IGF-1:		Rangos:	

Datos a los 12 meses de tratamiento			
Peso:		Talla	
Velocidad crecimiento:		cm/año	
IGF-1:		Rangos:	
Dosis final de hormona de crecimiento:			

Porcentaje de apego	
---------------------	--

