

VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

290 E: Pediatría y sus Áreas Específicas



**ESTUDIO SOBRE TRATAMIENTO CON
HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA
COMUNIDAD VALENCIANA EN NIÑOS CON
DÉFICIT DE GH Y EN PEQUEÑOS PARA LA
EDAD GESTACIONAL**

Tesis Doctoral

Julia Sánchez Zahonero

Directores

Prof. Dra. M^a José López García y Prof. Dr. Juan Brines Solanes

Valencia, 2014

Dña. M^a José López García, Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y **D. Juan Brines Solanes**, Catedrático y Profesor Honorífico del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia certifican que la tesis titulada “**Estudio sobre tratamiento con hormona de crecimiento en la Comunidad Valenciana en niños con déficit de GH y en pequeños para la edad gestacional**” ha sido realizada por **Dña. Julia Sánchez Zahonero**, bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a 11 de Junio de 2014.



Prof. Dra. M^a José López García



Prof. Dr. Juan Brines Solanes

“No existen países pequeños. La grandeza de un pueblo no se mide por el número de sus componentes, como no se mide por su estatura la grandeza de un hombre”

Víctor Hugo

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi máximo agradecimiento a mis directores de tesis, maestros y amigos M^a José López y Juan Brines. Gracias por darme el impulso necesario para embarcarme en el gran reto que supone realizar una tesis doctoral, por los “tirones de oreja” paternas que me propinabais cuando frenaba la marcha, por vuestros inteligentes consejos y originales ideas...No lo hubiera conseguido sin vosotros. Pero sobre todo, gracias por haber cuidado de mí, como unos padres, en momentos difíciles.

A todo el personal de la *Conselleria de Sanitat*, en especial a Carmen Albelda y a M^a Antonia Grau. Sin su ayuda, este trabajo no podría haberse llevado a cabo.

A los profesionales médicos de todos los hospitales de la Comunidad Valenciana que remitieron los protocolos de solicitud de tratamiento con hormona de crecimiento a la *Conselleria de Sanitat*, ya que estos documentos han constituido el material de estudio de la tesis.

A José Antonio Ruiz, por enseñarme los trucos de búsqueda bibliográfica y gestión de datos que tanto tiempo me han ahorrado en la realización de este trabajo.

A Juan Ignacio Muñoz, por presentarme a Pedro Medina, estadístico cuya ayuda me resultó fundamental para acabar los resultados de la tesis. Y por supuesto, gracias al propio Pedro Medina.

A M^a Dolores Iglesias, de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico de Valencia, por su gran amabilidad aclarando nuestras dudas.

Y de forma indispensable, gracias a mi familia y amigos, a quienes me permito dedicar esta tesis...Os quiero mucho. Nada merecería la pena sin vosotros.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ALS:** Subunidad ácido-lábil
- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- **AVS:** Agencia Valenciana de Salud
- **CA:** Circunferencia abdominal
- **CEIC:** Comité Ético para la Investigación Clínica
- **CIR:** Crecimiento intrauterino retrasado
- **DE:** Desviación estándar
- **DGH:** Déficit de hormona de crecimiento
- **EG:** Edad gestacional
- **EMA:** *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **GeNeSIS:** The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study
- **GH:** Hormona de crecimiento
- **GHBP:** Proteínas transportadoras de hormona de crecimiento
- **GH-pit:** Hormona de crecimiento de hipófisis de cadáver
- **GHR:** Receptor de la hormona de crecimiento
- **GHRH:** Factor estimulante de la hormona de crecimiento
- **hGH:** Hormona de crecimiento humana
- **IGF:** Factor de crecimiento similar a la insulina

- **IGFBP:** Proteínas transportadoras de IGF
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **KIGS:** Kabi International Growth Study
- **LN:** Longitud al nacer
- **MAPK:** Mitogen activated protein kinase
- **NCGS:** National Cooperative Growth Study
- **EPA-OD:** Estudio observacional posautorización otros diseños
- **PEF:** Peso fetal estimado
- **PEG:** Pequeño para la edad gestacional
- **PI3-K:** Phosphatidylinositol 3-OH kinase
- **PN:** Peso al nacer
- **rhGH:** Hormona de crecimiento recombinante humana
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **SDS:** Standard deviation score
- **SS:** Somatostatina
- **SSR:** Síndrome de Silver Russell
- **STAT:** Signal transducers and activators of transcription
- **TD:** Talla diana
- **TMP:** Talla media parental
- **VC:** Velocidad de crecimiento
- Δ : Incremento
- $>$: Mayor que
- $<$: Menor que

- \succeq : Mayor o igual que

- \preceq : Menor o igual que

ÍNDICE GENERAL

	<u>Pag.</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1. Evolución del tratamiento con hormona de crecimiento humano desde sus comienzos.....	3
1.1. Hormona de crecimiento de glándula pituitaria de cadáver.....	3
1.2. Hormona de crecimiento humano recombinante: proceso de síntesis.....	5
1.3. Ampliación de las indicaciones de la hormona de crecimiento.....	8
1.4. Creación de las bases de datos de pacientes tratados con hormona de crecimiento biosintética.....	10
2. Bases fisiopatológicas del crecimiento humano.....	11
2.1. Crecimiento longitudinal.....	12
2.1.1. Factor limitante: cartílago de crecimiento.....	12
2.1.2. Factor determinante: genética.....	13
2.1.3. Factores reguladores.....	13
2.1.3.1. Factores reguladores locales.....	14
2.1.3.2. Hormonas.....	15
2.1.4. Factores permisivos.....	17
2.1.5. Eje GH-IGF-1.....	18
2.1.5.1. GH (hormona del crecimiento humano).....	18
2.1.5.2. “Sistema IGF-1”.....	21
2.2. Crecimiento prenatal.....	25
2.2.1. Factores maternos.....	25

2.2.2.	Factores placentarios.....	26
2.2.3.	Factores fetales.....	28
2.3.	Curva de crecimiento humano.....	29
2.3.1.	Gráfica de Kalberg.....	30
2.3.2.	Fenómenos de “crecimiento de recuperación”, “canalización” y “reprogramación”.....	34
3.	Niño con déficit de GH.....	35
3.1.	Características clínicas del déficit de GH.....	36
3.2.	Diagnóstico del déficit de GH.....	39
3.3.	Tratamiento con rhGH en el déficit de GH.....	44
4.	Niño pequeño para la edad gestacional.....	46
4.1.	Concepto de niño pequeño para la edad gestacional y de retraso de crecimiento intrauterino.....	46
4.2.	Causas de PEG.....	48
4.3.	Complicaciones del PEG en la infancia, adolescencias y etapa adulta.....	50
4.3.1.	Talla baja.....	50
4.3.2.	Adrenarquia y pubertad adelantada.....	51
4.3.3.	Síndrome metabólico.....	52
4.3.4.	Alteraciones neurocognitivas.....	54
4.4.	Tratamiento con rhGH en el niño PEG.....	55
5.	Seguridad del tratamiento con rhGH.....	57
6.	Comité Asesor de Hormona de Crecimiento de la Comunidad Valenciana.....	60
6.1.	Procedimiento de solicitud de tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría.....	62
6.1.1.	Procedimiento actual.....	62
6.1.2.	Procedimiento anterior.....	64
7.	Estudios realizados en la Comunidad Valenciana sobre hormona de crecimiento en pacientes pediátricos.....	65

<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	67
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	73
1. Diseño.....	75
2. Material y métodos.....	76
2.1. Criterios de inclusión y de exclusión.....	76
2.2. Material: Protocolos de solicitud de tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría y gráficas de crecimiento.....	78
2.2.1. Datos recogidos de los protocolos: Variables del estudio.....	79
2.3. Métodos.....	95
2.3.1. Métodos auxológicos.....	95
2.3.2. Métodos informáticos.....	96
2.3.3. Métodos estadísticos.....	98
<u>RESULTADOS</u>	101
1. Muestra del estudio.....	103
2. Protocolos de sujetos tratados por déficit de GH.....	104
2.1. Tamaño de la muestra y distribución por sexos.....	104
2.2. Criterios de exclusión.....	104
2.3. Análisis estadístico del grupo con déficit de GH.....	106
2.3.1. Tipo de déficit de GH.....	106
2.3.2. Causas del déficit de GH.....	106
2.3.3. Comorbilidades asociadas.....	108
2.3.4. Origen de los progenitores.....	108
2.3.5. Datos auxológicos familiares.....	109
2.3.6. Datos previos al inicio de la terapia.....	110
2.3.6.1. Datos auxológicos: talla, peso y velocidad de crecimiento.....	110
2.3.6.2. Edad ósea.....	112

2.3.6.3.	Estadio puberal y casos de déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad.....	113
2.3.6.4.	Estudios de laboratorio.....	114
2.3.6.5.	RMN hipotálamo-hipofisaria.....	115
2.3.7.	Protocolos en los que se concedió el tratamiento y no cumplen estrictamente los criterios exigidos para ello.....	117
2.3.8.	Número de tratamientos iniciados cada año, dosis y duración de la terapia.....	121
2.3.9.	Datos auxológicos tras el inicio de la terapia.....	123
2.3.9.1.	Análisis descriptivo.....	123
2.3.9.2.	Análisis inferencial.....	128
2.3.10.	Evolución de los datos de laboratorio tras inicio de la terapia.....	133
2.3.11.	Casos con déficit de GH de inicio en la pubertad.....	133
2.3.11.1.	Análisis descriptivo.....	133
2.3.11.2.	Análisis inferencial.....	135
2.3.12.	Protocolos que incumplen algún criterio exigido para el inicio del tratamiento.....	138
2.3.12.1.	Análisis descriptivo.....	138
2.3.12.2.	Análisis inferencial.....	141
3.	Protocolos de sujetos tratados por PEG.....	144
3.1.	Tamaño de la muestra y distribución por sexos.....	144
3.2.	Criterios de exclusión.....	144
3.3.	Análisis estadístico del grupo PEG.....	146
3.3.1.	Clasificación de PEG.....	146
3.3.2.	Datos perinatales.....	146
3.3.3.	Comorbilidades asociadas.....	147

3.3.4.	Datos auxológicos familiares.....	147
3.3.5.	Datos previos al inicio de la terapia.....	149
3.3.5.1.	Datos auxológicos: edad cronológica, talla y peso.....	149
3.3.5.2.	Diferencia entre la talla media parental y la talla al inicio del tratamiento.....	150
3.3.5.3.	Estadio puberal.....	151
3.3.5.4.	Edad ósea.....	151
3.3.5.5.	Datos de laboratorio.....	152
3.3.6.	Protocolos en los que se concedió el tratamiento y no cumplen estrictamente los criterios exigidos para ello.....	153
3.3.7.	Número de tratamientos iniciados cada año, dosis y duración de la terapia.....	156
3.3.8.	Datos auxológicos tras el inicio de la terapia.....	158
3.3.8.1.	Análisis descriptivo.....	158
3.3.8.2.	Análisis inferencial.....	162
3.3.9.	Resultados en PEG menores y mayores de 5 años.....	168
3.3.10.	Evolución de los datos de laboratorio tras inicio de la terapia.....	171
4.	Comparación de la talla final entre casos con déficit de GH y PEG.....	172
	<u>DISCUSIÓN</u>	175
1.	Protocolos con déficit de GH.....	177
1.1.	Déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad.....	186
1.2.	Protocolos DGH que incumplen algún criterio para el inicio del tratamiento.....	188

2.	Protocolos PEG.....	189
2.1.	Protocolos PEG que incumplen algún criterio para el inicio del tratamiento.....	195
3.	Comparación de los resultados de crecimiento entre las dos muestras del estudio.....	196
4.	Aspectos modificables del protocolo de la Comunidad Valenciana.....	197
5.	Reflexiones finales.....	200
	<u>CONCLUSIONES</u>	207
	<u>ANEXOS</u>	213
1.	Anexo 1.....	215
2.	Anexo 2.....	227
3.	Anexo 3.....	249
4.	Anexo 4.....	267
5.	Anexo 5.....	269
6.	Anexo 6.....	359
	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	361

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Pag.</u>
Tabla 1: Causas de déficit de GH.....	38
Tabla 2: Mutaciones de genes que codifican moléculas implicadas en el crecimiento longitudinal.....	39
Tabla 3: Valores de IGF-1 en mg/mL (media \pm 1,96 DE).....	41
Tabla 4: Equivalencia de las concentraciones de GH entre el método antiguo y el actual.....	44
Tabla 5: Complicaciones del niño pequeño para la edad gestacional.....	49
Tabla 6: Causas de pequeño para la edad gestacional.....	49
Tabla 7: Origen de los progenitores en DGH.....	109
Tabla 8: Talla diana en DGH.....	109
Tabla 9: SDS de talla del progenitor más bajo en DGH.....	109
Tabla 10: Talla baja familiar en DGH.....	110
Tabla 11: Datos auxológicos antes de iniciar la terapia en DGH...	110
Tabla 12: Protocolos con DGH secundario a un tumor cerebral que presentan un SDS de talla $>$ -2.....	111
Tabla 13: Protocolos con DGH idiopático que presentan un SDS de talla $>$ de -2.....	112
Tabla 12: Edad ósea al inicio del tratamiento en DGH.....	112

Tabla 13: Estadio puberal al inicio del tratamiento en DGH.....	113
Tabla 14: Déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad.....	113
Tabla 15: valores de IGF-1 en DGH.....	114
Tabla 16: Test de estímulo de GH (1).....	114
Tabla 17: Test de estímulo de GH (2).....	114
Tabla 18: Estudio tiroideo al inicio en DGH.....	115
Tabla 19: Tipo de alteración encontrada en la RMN hipotálamo-hipofisaria.....	116
Tabla 20': Tipo de alteración encontrada en la RMN hipotálamo-hipofisaria.....	117
Tabla 21: Protocolos DGH que no cumplen estrictamente todos los criterios exigidos para el inicio del tratamiento.....	118
Tabla 22': Protocolos DGH que no cumplen estrictamente todos los criterios exigidos para el inicio del tratamiento.....	119
Tabla 23: N° de sujetos con DGH tratados cada año.....	121
Tabla 24: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo DGH...	123
Tabla 25': Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo DGH...	124
Tabla 26: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 1ª.....	129
Tabla 27: Prueba t de muestras relacionadas en muestra total de DGH.....	129

Tabla 28: Estadísticos descriptivos de la talla diana y talla final en n=126.....	130
Tabla 29: Prueba t de muestras independientes (Talla final-talla diana) en DGH.....	130
Tabla 30: Contrastes multivariados ^a en DGH.....	131
Tabla 31: Prueba de esfericidad de Mauchly ^a 1 ^a	131
Tabla 32: Correlaciones VC-Talla final en DGH.....	132
Tabla 33: Evolución de los datos de laboratorio en DGH.....	133
Tabla 34: Estadísticos descriptivos de la muestra de protocolos con DGH de inicio en la pubertad.....	134
Tabla 35: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 2 ^a	136
Tabla 36: Prueba de muestras relacionadas en DGH idiopático de inicio en la pubertad.....	137
Tabla 37: Contrastes multivariados ^a en DGH idiopático de inicio en la pubertad.....	138
Tabla 38: Estadísticos descriptivos de los protocolos que incumplen algún criterio para el inicio del tratamiento.....	139
Tabla 39: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 3 ^a	141
Tabla 40: Prueba t de muestras relacionadas en DGH que incumplen algún criterio.....	142
Tabla 41: Contrastes multivariados ^a en DGH que incumplen algún criterio.....	143
Tabla 42: Casos que no cumplen criterios de PEG.....	145

Tabla 43: Comorbilidades asociadas en PEG.....	147
Tabla 44: Talla diana en PEG.....	148
Tabla 45: Talla baja familiar en PEG.....	148
Tabla 46: Estadísticos descriptivos del SDS de talla del progenitor más bajo en PEG.....	148
Tabla 47: Datos auxológicos antes de iniciar la terapia en PEG...	149
Tabla 48: Casos cuyo SDS de talla previamente a iniciar el tratamiento es $> -2,5$	150
Tabla 49: Diferencia entre el SDS de la TMP y el SDS de la talla al inicio del tratamiento.....	150
Tabla 50: Casos en los que la diferencia entre el SDS de la TMP y el SDS de la talla al inicio del tratamiento es < 1	151
Tabla 51: Edad ósea en PEG.....	151
Tabla 52: Datos de laboratorio en PEG.....	152
Tabla 53: Casos PEG en los que se concedió el tratamiento pero que no cumplen estrictamente los criterios exigidos para el inicio de la terapia.....	153
Tabla 54': Casos PEG en los que se concedió el tratamiento pero que no cumplen estrictamente los criterios exigidos para el inicio de la terapia.....	154
Tabla 55: N° de sujetos PEG tratados cada año.....	156

Tabla 56: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo PEG sin datos de talla final.....	158
Tabla 57: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo PEG sin datos de talla final.....	159
Tabla 58: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el subgrupo de protocolos PEG que alcanzan talla final.....	159
Tabla 59: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 4 ^a	164
Tabla 60: Prueba t de muestras relacionadas en PEG.....	164
Tabla 61: Prueba t de muestras independientes (talla final-talla diana) en PEG.....	165
Tabla 62: Estadísticos de contraste ^a U de Mann-Whitney.....	165
Tabla 63: Contrastes multivariados ^a en PEG.....	166
Tabla 64: Prueba de esfericidad de Mauchly ^a 2 ^a	166
Tabla 65: Correlaciones VC-Talla final en PEG.....	167
Tabla 66: Estadísticos descriptivos en subgrupo PEG que inician el tratamiento con edad ≤ 5 años.....	169
Tabla 67: Estadísticos descriptivos en subgrupo PEG que inician el tratamiento con edad > 5 años.....	169
Tabla 68: Estadísticos de grupo (PEG ≤ 5 años – PEG > 5 años)..	170

Tabla 69: Prueba t de muestras independientes (PEG \leq 5 años – PEG > 5 años).....	170
Tabla 70: Evolución de datos de laboratorio en PEG.....	171
Tabla 71: Estadísticos de grupo (DGH – PEG).....	172
Tabla 72: Prueba t de muestras independientes (DGH – PEG).....	173
Tabla 70: Comparación de los resultados obtenidos en nuestra de DGH muestra con los de otros estudios.....	202-203
Tabla 71: Comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra de PEG con los de otros estudios.....	204-205
Tabla 72: Valores normales de testosterona total (ng/mL) por edad y estadio puberal.....	220

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>Pag</u>
Figura 1: Estrategias de producción de rhGH en <i>E. Coli</i>	8
Figura 2: Zonas del cartílago de crecimiento.....	14
Figura 3: Regulación de la secreción de GH.....	22
Figura 4: Acciones metabólicas de la GH.....	22
Figura 5: Acciones directas e indirectas de la GH.....	23
Figura 6: Gráfica de Kalberg.....	33
Figura 7: Diagrama de sectores que expresa el número de casos de cada una de las indicaciones de rhGH que son objeto de estudio en esta tesis, en relación al número total de protocolos revisados.....	103
Figura 8: Diagrama de barras donde se expresa la frecuencia con la que se incumple cada criterio.....	120
Figura 9: Diagrama de barras que indica en número de casos que incumplen más de un criterio.....	120
Figura 10: Diagrama de barras que representa el número de casos de n=254 tratados cada año de los abarcados por el estudio.....	122
Figura 11: Diagrama de cajas y bigotes de edad cronológica en n=126.....	125

Figura 12: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de talla en n=126.....	125
Figura 13: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de VC en n=126.....	126
Figura 14: Representación gráfica de la evolución de la media del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el grupo de protocolos con DGH.....	127
Figura 15: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el subgrupo de protocolos tratados por déficit de GH de comienzo en la pubertad.....	135
Figura 16: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el subgrupo de protocolos que incumplen algún criterio para instaurar el tratamiento con rhGH.....	140
Figura 17: Diagrama de barras que representa el número de casos que incumple cada criterio.....	155
Figura 18: Diagrama de barras que representa el número de criterios incumplidos por cada caso.....	155
Figura 19: Diagrama de barras que representa el número de casos de n=115 tratados cada año de los abarcados por el estudio.	157
Figura 20: Diagrama de cajas y bigotes de edad cronológica en n=35.....	160

Figura 21: Diagrama de cajas y bigotes de SDS de la talla en n=35.....	160
Figura 22: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de VC en n=35..	161
Figura 23: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el grupo de protocolos PEG que alcanzan la talla final (n=35).....	162

INTRODUCCIÓN

1. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO DESDE SUS COMIENZOS

1.1. HORMONA DE CRECIMIENTO DE GLÁNDULA PITUITARIA DE CADÁVER

Los primeros intentos de tratar el déficit de hormona de crecimiento (GH) tuvieron lugar en los años veinte del siglo pasado. Tras observar los buenos resultados obtenidos al administrar insulinas bovina y porcina purificadas a pacientes diabéticos, se pretendió hacer lo mismo con la somatotropina, pero se fracasó dado que las estructuras moleculares de dichas hormonas son diferentes a la humana.

El primer éxito en el tratamiento del déficit de GH en seres humanos lo consiguió Maurice Raben, un endocrinólogo de la *Tufts University School of Medicine* de Boston, en 1958. Fue capaz de purificar suficiente GH de las hipófisis de cadáveres humanos sometidos a autopsia, para tratar a un adolescente de 17 años de edad, y lo publicó en una carta al editor de la revista *Journal Endocrinology and Metabolism*¹. Posteriormente, surgieron más trabajos relativos a este descubrimiento^{2,3}.

Tras el éxito de Raben, se extendió el uso de hipófisis de cadáveres con este fin⁴⁻⁶. El principal problema que presentaba la nueva terapia era la gran dificultad para obtener cantidades suficientes de GH, por lo que durante la década de los sesenta y setenta su empleo se restringió a casos de déficit muy grave.

Para controlar la adquisición y distribución de GH de cadáver (GH-Pit) se crearon organismos reguladores en distintos países. El primero fue la *National Pituitary Agency* fundada por el *Instituto Nacional de Salud* de Estados Unidos en 1960⁷, en Canadá se originó el *Medical Research Council Therapeutic Trial of Growth Hormone*, y en Francia la *Association France Hypophyse*.

En los primeros años de la década de los ochenta, se recogían alrededor de 300.000-400.000 hipófisis en todo el mundo, lo que suponía unos 5-6 millones de UI de GH, cantidades suficientes como para empezar a tratar deficiencias parciales de hormona de crecimiento⁸.

En 1985 se detuvo temporalmente la distribución de GH-Pit, debido a la aparición de casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob entre pacientes que habían recibido la hormona⁹⁻¹². En 1994, los franceses comunicaron la aparición de esta enfermedad en 30 pacientes que habían sido tratados con GH de cadáver¹³; y en 2003 se publicó otro artículo con 38 casos más, aparecidos en el Reino Unido entre 1959 y 1985¹⁴.

Casi simultáneamente a descubrirse la relación entre la GH de cadáver y dicha encefalopatía, se empieza a comercializar la hormona de crecimiento recombinante. Ésta sustituirá completamente a la GH de pituitaria entre 1985 y los años noventa, por su fácil producción (mediante ingeniería genética), y por no presentar, prácticamente, efectos secundarios graves.

1.2. HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO RECOMBINANTE: PROCESO DE SÍNTESIS

Los primeros pasos para obtener la GH humana recombinante (rhGH) tienen lugar en los años setenta, gracias a las técnicas de ingeniería genética¹⁵. El proceso de síntesis de cualquier sustancia mediante estas técnicas, comienza con la identificación de la secuencia de ADN que la codifica, con el fin de propagarlo en otro organismo que carece de la misma y, por ende, de la proteína resultante de su traducción.

El ADN de la GH humana (hGH) constituye el gen GH1, el cual se encuentra ubicado en brazo largo del cromosoma 17. Para poder replicarlo, se inserta en un plásmido (que actuará como vector) tanto la secuencia de ADN que codifica la hGH, como la del péptido señal y la de un promotor. A continuación, se introduce el vector en la célula huésped, que en la mayoría de las ocasiones se trata de una cepa no patógena de la bacteria *Escherichia coli*. También se han utilizado otras líneas celulares como *Saccharomyces cerevisiae*¹⁶, *Bacillus subtilis*¹⁷ y cultivos de células de mamíferos¹⁸, pero estos

sistemas de expresión no ofrecen un nivel de producción superior al de *E. coli*, por lo que no son tan rentables. Seguidamente, se realizan cultivos celulares en los que la bacteria se divide, transmitiendo su nuevo material genético. Finalmente, se procede a purificar la rhGH sintetizada¹⁹.

En una primera fase que abarca desde 1985 hasta 1987, se obtuvo la metionil-GH, es decir la producción de hGH con un aminoácido añadido (metionina) y que, por tanto, era diferente a la natural²⁰. Este hecho se debía al método utilizado para conseguir la expresión de una proteína eucariota en una célula procariota (*E. coli*); el cual consiste en reemplazar la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal de secreción de la proteína, por el codón de iniciación (universalmente AUG). Con ello se logra que la proteína se acumule dentro de la bacteria, en forma de unos agregados insolubles llamados cuerpos de inclusión citoplasmáticos, con lo que permanece relativamente preservada de una degradación enzimática. Mediante lisis y centrifugación a baja velocidad se separan los cuerpos de inclusión, que son solubilizados por agitación vigorosa y utilización de condiciones desnaturizantes, para posteriormente purificar la proteína por técnicas de precipitación y cromatografía de líquidos. A través este método, se obtienen unos 800 mg de rhGH por cada litro de fermento bacteriano²¹. El mayor inconveniente de este método reside en que el producto biosintético obtenido presenta una metionina añadida en su extremo N-terminal, a diferencia de lo que sucede en condiciones naturales (en las que este aminoácido es, posteriormente, eliminado). Sin embargo, a pesar de dicha diferencia, diversos ensayos clínicos demostraron la

eficacia en el tratamiento del déficit de GH, lo que unido a su gran seguridad, frente a la GH de hipófisis de cadáver, hizo que fuera muy utilizada.

A partir de 1987 se consigue eliminar el residuo de metionina y obtener una rhGH con exactamente la misma secuencia que la natural:

- a. Unas estrategias se basan en intercalar entre el promotor y el gen de la hGH la secuencia que codifica el péptido señal natural de *E. coli*, el cual informa a la célula huésped de que la molécula unida a él ha de ser exportada al espacio periplásmico^{22,23}. El proceso de preparación de la muestra para la purificación se simplifica, con respecto al procedimiento anterior, ya que se elimina el paso de solubilización de los cuerpos de inclusión, debido a que en este caso la proteína se encuentra en forma nativa. Con este método se obtienen 8,85 mg de rhGH por litro de fermento.
- b. También es posible conseguir que la rhGH sea secretada al medio extracelular de cultivo utilizando un vector con las mismas características que las descritas en la estrategia anterior, pero añadiéndole además, la secuencia que codifica una proteína que permeabiliza la membrana exterior y permite la salida de la rhGH y demás proteínas del espacio periplásmico²³. Con este método, se producen 2,95 mg de rhGH por litro de fermento. Aunque simplifica mucho el proceso de purificación, se obtiene muy poca cantidad de hormona²¹.

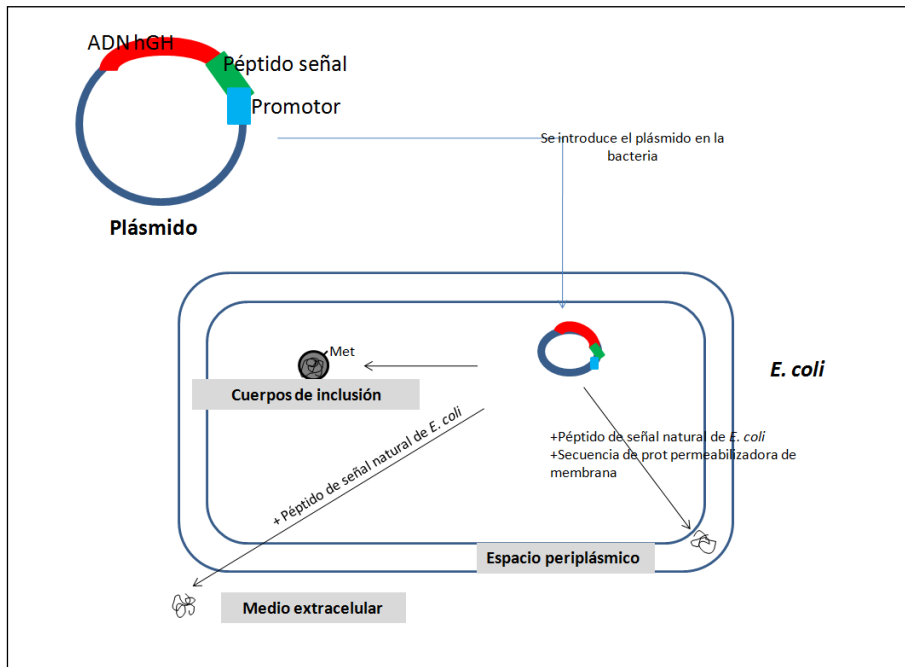


Figura 1: Estrategias de producción de rhGH en *E. Coli*

1.3. AMPLIACIÓN DE LAS INDICACIONES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Como se ha dicho anteriormente, el uso de la GH de pituitaria estaba muy restringido por la dificultad que suponía su obtención. Únicamente se permitía su utilización en déficits graves. Este problema de abastecimiento se soslayó gracias a la rhGH. Las técnicas de ingeniería genética permitieron generar cantidades suficientes de hormona biosintética como para extender su empleo a pacientes con déficits menos intensos, e incluso, sus indicaciones se

han ido ampliando progresivamente a enfermedades o síndromes que asocian talla baja.

En el momento actual, la *Food and Drug Administration (FDA)* de Estados Unidos tiene aprobadas diez indicaciones para tratamiento de talla baja con rhGH ²⁴: déficit de GH, síndrome de Turner, enfermedad renal crónica en niños prepuberales, síndrome de Prader-Willi, niños nacidos pequeños para la edad gestacional, talla baja secundaria a alteraciones del gen SHOX, SIDA, talla baja idiopática, síndrome de intestino corto, síndrome de Noonan.

En España, dado que la rhGH tiene un precio elevado y su dispensación corre a cargo de los presupuestos de la Sanidad Pública, el Ministerio de Sanidad sólo ha permitido su uso en aquellos casos cuya efectividad ya había sido probada en otros países. Las seis indicaciones vigentes en nuestro país desde mayo de 2008 ²⁵ son: déficit de GH (1985), síndrome de Turner (1994), enfermedad renal crónica en niños prepuberales (1995), síndrome de Prader-Willi (2001), niños nacidos pequeños para la edad gestacional (2003) y talla baja secundaria a alteraciones del gen SHOX (2008).

Para poder iniciar un tratamiento con rhGH en pacientes afectados por cualquiera de estos trastornos, el Ministerio exige, además, que el diagnóstico sea hospitalario, que apruebe su utilización un Comité Asesor de expertos autonómico o estatal, el cual aplicará el protocolo de tratamiento vigente, y que la dispensación de la rhGH se haga en los Servicios de Farmacia hospitalarios.

1.4. CREACIÓN DE BASES DE DATOS DE PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO BIOSINTÉTICA

La ampliación del espectro de enfermedades subsidiarias de tratamiento con rhGH propició la creación de bases de datos de pacientes receptores, con el fin de llevar a cabo estudios epidemiológicos, de vigilancia de uso, eficacia, eficiencia y seguridad del tratamiento.

Una de las bases de datos más amplias es la *KIGS (Kabi International Growth Study)*. Se fundó en diciembre de 1987 a petición de endocrinólogos pediatras y de autoridades de la salud. Es de ámbito internacional, recoge más de 62000 pacientes procedentes de 50 países distintos. Ha posibilitado llevar a cabo numerosos estudios con muestras muy grandes de niños y adolescentes, permitiendo conocer con más detalle las características auxológicas básicas y la respuesta al tratamiento con rhGH, en cada uno de los grupos de enfermedades en los que está admitido su empleo²⁶.

La *National Cooperative Growth Study (NCGS)* aparece en 1985 y, también recoge más de 65000 pacientes²⁷.

Otra base de datos es la surgida del estudio *GeNeSIS (The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study)*. Se trata de un estudio abierto, observacional, multicéntrico y multinacional cuyo objetivo fundamental es evaluar la efectividad y seguridad de una marca concreta de rhGH. Es, además, un programa modular que incluye otros cuatro subestudios:

1) Investigar defectos genéticos subyacentes a los trastornos de crecimiento relacionados tanto con el déficit de GH, como los no relacionados. 2) Validar y refinar modelos específicos que permitan predecir la respuesta de crecimiento cuando se trata con rhGH. 3) Estudio más en profundidad de las alteraciones del gen SHOX. 3) Caracterizar la historia natural de las neoplasias en niños evaluados o tratados por problemas de crecimiento o por otros trastornos endocrinos.

Desde que se inicia el GeNeSIS en 1999 hasta 2011, han sido incluidos más de 18000 pacientes procedentes de 30 países distintos²⁸.

También existen interesantes estudios españoles sobre el uso de la rhGH, la gran mayoría de ellos realizados en Madrid y Cataluña^{29-36,29,37,38}.

2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL CRECIMIENTO HUMANO

El crecimiento es el proceso biológico por el cual un organismo aumenta de masa. Depende del incremento del número (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia) de sus células, de los fenómenos de apoptosis y del aumento del material intercelular^{39,40}.

La maduración constituye el proceso por el cual ese organismo aumenta su complejidad estructural y funcional³⁹.

El desarrollo hace referencia a la suma de los dos procesos anteriores y tiene lugar a nivel biológico, psicológico y social³⁹.

2.1. CRECIMIENTO LONGITUDINAL

El crecimiento longitudinal se inicia en la concepción y, tras el nacimiento, prosigue a lo largo de toda la infancia y adolescencia, de un modo no lineal, hasta la edad adulta. De él va a depender la estatura del individuo. Se produce, principalmente, por el aumento de longitud de los huesos largos y de las vértebras, a través de mecanismos de osificación endocrinal, a nivel del cartílago de crecimiento.

Está determinado por factores genéticos, regulado por varias hormonas y factores locales autocrinos-paracrinos, limitado por la capacidad de respuesta del cartílago de crecimiento e influenciado por factores permisivos como la nutrición, el estado de salud, el ambiente psicosocial. La alteración de cualquiera de estos factores va a dar lugar a problemas en el crecimiento.

2.1.1. FACTOR LIMITANTE: CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La integridad del cartílago metafisario es fundamental para que el crecimiento longitudinal se desarrolle con normalidad. Está formado por condrocitos en diferentes estadios madurativos y una matriz extracelular producida por ellos.

A nivel histológico, se pueden distinguir cinco zonas transversales al eje longitudinal del hueso, según el grado de diferenciación de los condrocitos⁴⁰⁻⁴², como muestra la **Figura 2**.

La matriz extracelular está constituida en un 70-80% por agua. El resto son iones, proteoglicanos y colágeno de tipo II, IX, XI y X. Los tipos II, IX, y X se expresan predominantemente en las zonas de proliferación, maduración e hipertrofia, respectivamente.

2.1.2. FACTOR DETERMINANTE: GENÉTICA

La dotación genética del individuo determina su potencial de crecimiento. No sólo condiciona su talla y morfología finales, sino también el ritmo de crecimiento en las distintas edades. Constituye el sustrato fundamental sobre el que va a actuar una amplia gama de factores permisivos y reguladores.

El control genético del crecimiento se produce a través de un mecanismo poligénico. Mediante estudios de asociación genómica se han identificado unos 200 genes relacionados con la talla, que solo explican el 10% de su varianza⁴³.

2.1.3. FACTORES REGULADORES

Los factores reguladores son aquellos que partiendo de la determinación genética y modulados por los factores permisivos, coordinan el

crecimiento. Se dividen en dos grupos: hormonas y factores locales de crecimiento⁴⁰.

Los condrocitos son células diana para los factores reguladores. Ellos mismos también producen y secretan factores de crecimiento con acción autocrina y paracrina⁴⁴. Su capacidad tanto para responder a estas sustancias, como para producirlas, depende de su estadio de diferenciación.

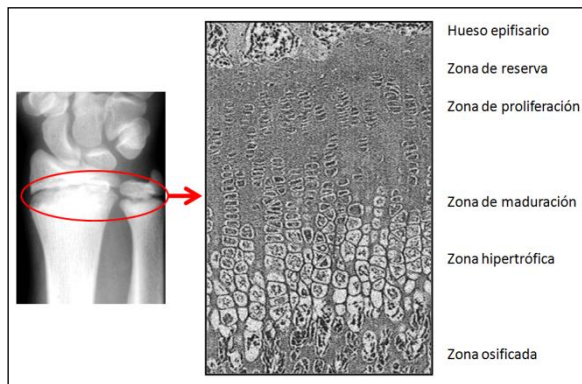


Figura 2: Zonas del cartílago de crecimiento.

2.1.3.1. FACTORES REGULADORES LOCALES

Los principales factores reguladores locales del cartílago de crecimiento^{45,46} son:

- 1) **Bone morphogenic proteins (BMP):** tienen un papel fundamental en todas las etapas de la formación de hueso endocrinal.

- 2) **Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF):** son los principales reguladores negativos de la proliferación de condrocitos⁴⁷.
- 3) **Indian hedgehog (Ihh) y proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP):** la proteína Ihh activa la expresión de la PTHrP, proteína que actúa inhibiendo la diferenciación de los condrocitos del cartílago de crecimiento, los cuales se mantienen como células diana para el eje GH-IGF1. Este mecanismo es crucial para mantener las metafisis de crecimiento abiertas⁴⁸.
- 4) **Factor de crecimiento transformador β (TGF β):** es producido por el pericondrio en respuesta a la proteína Ihh y ejerce su acción sobre el propio pericondrio incrementando la síntesis de PTHrP, así como inhibiendo directamente la diferenciación de los condrocitos.
- 5) **Péptido C natriurético (PCN):** promueve la condrogénesis estimulando la expresión de moléculas implicadas en la adhesión celular y la síntesis de glicosaminoglicanos^{49,50}.
- 6) **Factor de crecimiento del endotelio vascular (VDGF):** la expresión de este factor en los condrocitos de la zona hipertrófica es de gran importancia para que tenga lugar correctamente la invasión vascular que sucede durante el proceso de osificación endocranal⁵¹.

2.1.3.2. HORMONAS:

- 1) **Eje GH-IGF-1:** es el factor regulador principal, puesto que muchas de las hormonas que actúan en el crecimiento lo hacen a través de su

influencia sobre la secreción de GH. Igualmente, existe una estrecha relación entre el eje GH-IGF-1 y los factores locales reguladores del crecimiento. Dada la importancia de este factor regulador se hablará más ampliamente de él en el apartado 2.1.5 de la introducción.

- 2) **Hormonas tiroideas:** sus acciones sobre el crecimiento son ejercidas por la fracción libre de la T3. Tiene un efecto indirecto a través del eje GH-IGF-1: aumenta la síntesis y secreción de GH facilitando la acción de la GHRH sobre su receptor. Y un efecto directo sobre el cartílago de crecimiento: favorece la diferenciación e hipertrofia de los condrocitos y la mineralización de la matriz⁴².

- 3) **Esteroides sexuales:**

Estrógenos: tanto en los niños como en las niñas, los estrógenos constituyen el principal determinante del crecimiento longitudinal durante la pubertad. Actúan indirectamente sobre el eje GH-IGF-1 favoreciendo la secreción de GH; y directamente sobre el cartílago de crecimiento, donde inhiben la proliferación de los condrocitos e inducen la síntesis y mineralización de la matriz, efectos que contribuyen al cierre de las metafisis de crecimiento⁵².

Andrógenos: pueden ser de origen suprarrenal o gonadal. También actúan indirectamente estimulando la secreción de GH, para ello deben ser transformados previamente en testosterona. A nivel del cartílago de crecimiento estimulan la proliferación de los

condrocitos y la síntesis de matriz. Este último efecto lo ejerce la dihidrotestosterona, obtenida a partir de la acción de la 5 α -reductasa sobre la testosterona.

4) **Glucocorticoides:** niveles normales de glucocorticoides facilitan la secreción de GH, pero cifras elevadas, producen el efecto contrario. También poseen efecto directo sobre el cartílago de crecimiento: inhiben la proliferación de los condrocitos, la síntesis de matriz y estimulan los fenómenos de apoptosis. Por tanto, niveles altos de glucocorticoides tendrán un efecto deletéreo sobre la placa de crecimiento.

5) **Otras hormonas que influyen en el crecimiento longitudinal:** la Vitamina D₃ y parathormona intervienen en el proceso de mineralización de la matriz. La leptina parece que estimula la proliferación y diferenciación de los condrocitos, así como la expresión de receptores para la IGF-1⁴⁵. La insulina, al ser una hormona anabolizante, también tiene efecto sobre el crecimiento, acción que es especialmente importante en la etapa prenatal.

2.1.4. FACTORES PERMISIVOS ^{40,53}

La nutrición es el factor permisivo más importante. Influye directamente en el crecimiento mediante el aporte de sustratos tanto energéticos como plásticos. La desnutrición crónica se acompaña de una disminución de la

velocidad de crecimiento debida a la falta de nutrientes y a fenómenos de disregulación endocrina. Inicialmente disminuye la GH y la IGF-1; a continuación, se produce una reducción mayor de los niveles de IGF-1, lo que provoca un incremento de la GH (es decir, se genera una resistencia a la acción de la GH). También disminuye la insulina, la leptina, la T3, y aparece un hipogonadismo hipogonadotropo.

Tras la normalización del aporte nutricional, suele tener lugar un crecimiento recuperador; no obstante, si la desnutrición ha sido excesivamente prolongada o ha acontecido en un periodo crítico del crecimiento, la recuperación puede ser incompleta.

Las enfermedades crónicas, los problemas psicológicos o un ambiente social hostil pueden repercutir negativamente en el crecimiento.

2.1.5. EJE GH-IGF-1

2.1.5.1. GH (hormona del crecimiento humano)

La GH es producida y secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis. El gen que la codifica es el GH1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17. El 90% se sintetiza en forma de GH-22KDa, un polipéptido de 191 aminoácidos y 22650 Da de peso molecular. La mayor parte del 10% restante lo constituye la GH-20KDa, hormona que únicamente se diferencia de la anterior en que carece de los aminoácidos localizados en las posiciones 32 y 46, de ahí que su peso molecular sea menor (20269 Da). Estas dos isoformas

son las fundamentales, pero también se han descrito otras presentes en mucha menor proporción.

La producción y liberación de GH está regulada por múltiples factores. Los más importantes son el factor estimulante de la hormona de crecimiento (GHRH), la somatostatina (SS) y la ghrelina.

El **factor estimulante de hormona del crecimiento (GHRH)** es un polipéptido de 44 aminoácidos, producido en las neuronas de los núcleos arcuato y ventromedial del hipotálamo. Induce la síntesis y liberación de GH en las células somatotropas de la adenohipófisis.

La **somatostatina (SS)** es un péptido de 14 aminoácidos que se genera principalmente en el núcleo hipotalámico paraventricular, que inhibe la síntesis y liberación de GH por el somatotropo.

Los mecanismos que controlan la secreción de la GHRH y de la SS son parcialmente conocidos⁵⁴.

La **ghrelina** es un péptido de 28 aminoácidos sintetizado fundamentalmente en las células oxínticas del fundus gástrico y en el núcleo arcuato del hipotálamo. Se ha visto que posee un efecto liberador de GH más potente que el ejercido por la GHRH, que lleva a cabo a través de su unión al receptor GHS-R1a⁵⁵⁻⁵⁷.

Otras sustancias que influyen en la secreción de GH se exponen en la

Figura 3.

La síntesis y secreción de GH es pulsátil y presenta un ritmo circadiano, con pulsos más frecuentes e intensos durante las primeras horas del sueño nocturno (fases III y IV).

Cuando las células somatotropas liberan la GH a la sangre, alrededor del 50% se une a proteínas transportadoras (GHBP). La principal GHBP es una proteína de 61 KDa, que presenta una estructura idéntica al dominio extracelular del receptor de la GH. Tanto el receptor como la proteína transportadora están codificados por el mismo gen, situado en el brazo corto del cromosoma 5.

La GH ejerce su mecanismo de acción a través de su unión al receptor GHR, ubicado en las membranas plasmáticas celulares. Su principal órgano diana es el hígado, pero el GHR está ampliamente distribuido por el organismo.

Cuando la GH se une a dicho receptor éste dimeriza para transmitir el mensaje al interior de la célula y se ponen en marcha vías metabólicas intracelulares como la MAPK (mitogen-activated protein kinase), la STAT (signal transducers and activators of transcription) y PI3-K (phosphatidylinositol 3-OH kinase) que inducirán la expresión de determinados genes. A través de estos mecanismos, la GH ejerce sus acciones biológicas directas e indirectas (**Figuras 4 y 5**).

Las acciones directas las realiza sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Pero su acción principal, que es estimular el crecimiento en longitud del esqueleto (y de otros tejidos), la lleva a cabo a través de

mecanismos indirectos mediados por los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). La GH también actúa directamente sobre el cartílago de crecimiento provocando la hiperplasia de condrocitos de la zona de reserva, los faculta para producir IGF-1 e induce en ellos un aumento de la expresión de receptores para IGF-1.

La GH tiene una vida media de 20 minutos y es eliminada por el hígado y el riñón.

2.1.5.2. “SISTEMA IGF”

El “Sistema IGF” es el principal efector de las acciones biológicas de la GH. Está constituido por cuatro tipos de proteínas: factores de crecimiento de tipo insulina (IGF), proteínas transportadoras de los IGF (IGFBP), subunidad ácido lábil (ALS) y proteasas de IGFBP.

Los **Factores de crecimiento tipo insulina (IGF)** se denominan así porque son proteínas constituidas por 4 dominios (A, B, C y D), de los cuales, el A y el B son homólogos a los encontrados en la insulina. Su producción tiene lugar fundamentalmente en el hígado, pero también se sintetizan en otros tejidos, en menor cantidad.

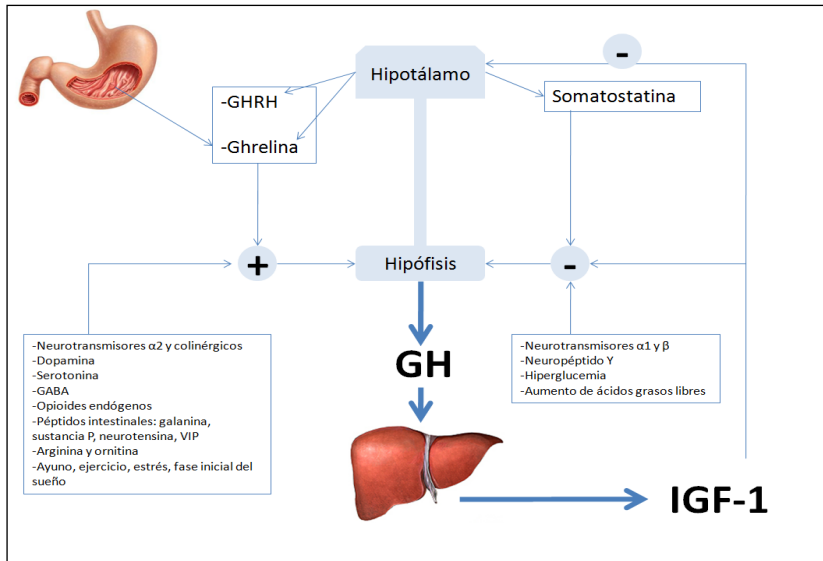


Figura 3: Regulación de la secreción de GH.

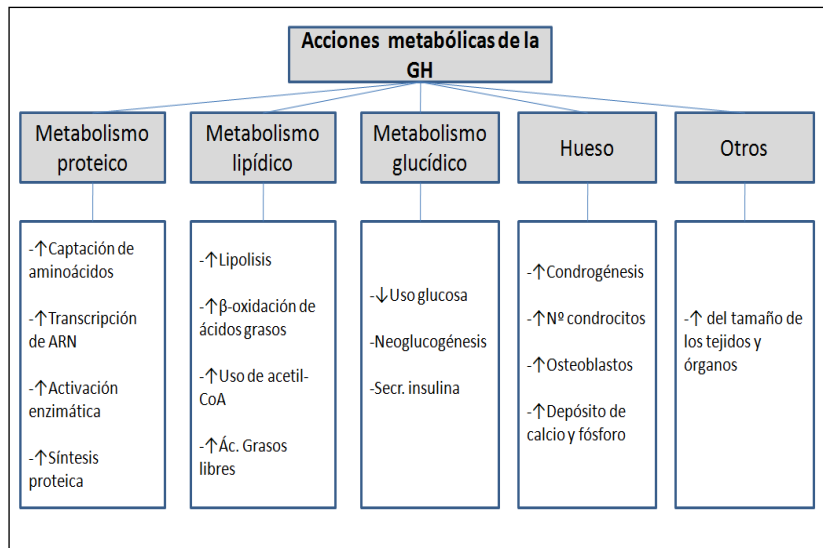


Figura 4: Acciones metabólicas de la GH.

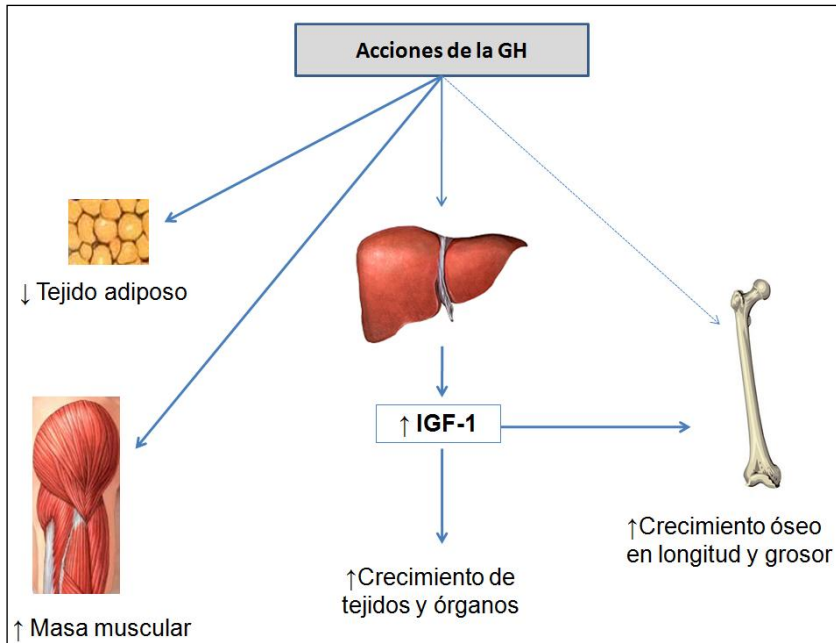


Figura 5: Acciones directas e indirectas de la GH.

El IGF-1 es el factor de crecimiento insulínico más importante en el crecimiento postnatal. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 12. Ejerce su acción uniéndose al receptor IGF1R1. Los niveles de IGF-1 son muy bajos en el recién nacido y van aumentando lentamente a lo largo de la infancia hasta alcanzar, durante la pubertad, valores semejantes a los observados en la acromegalia; en la etapa adulta los niveles vuelven a descender. Su determinación en plasma proporciona una idea de la actividad del eje GH-IGF. Un valor bajo de IGF-1 puede ser indicativo de déficit de GH o de resistencia a su acción; no obstante, hay que tener en cuenta que los niveles de IGF-1 están

muy influenciados por el estado nutricional del sujeto, siendo bajos en la desnutrición.

El IGF-2 es el principal regulador del crecimiento embrionario. El gen que lo codifica se halla en el cromosoma 11.

El 99% de los IGF circulan en plasma unidos a las **proteínas transportadoras de los IFG (IGFBP)**. Se han identificado seis tipos. Por consenso se designan: IGFBP-1, IGFBP-2 y así hasta la 6. La IGFBP-3 es la más abundante. Se une al 75-90% de los IGF circulantes y forma, junto con otra proteína, la ALS, un complejo ternario de alto peso molecular que limita la salida de los IGF a los tejidos, aumentando su vida media, al tiempo que evita sus efectos hipoglucemiantes. Es producida por el hígado por estímulo de la GH. También se pueden determinar sus niveles plasmáticos y la ventaja que presentan respecto a los de IGF-1 es que sus concentraciones sanguíneas son más elevadas y varían menos con la edad y el estado nutricional del sujeto.

La **subunidad ácido lábil (ALS)** es indispensable para la estabilización del compuesto ternario mencionado. Esta proteína, al igual que las anteriores, se sintetiza en el hígado por estímulo directo de la GH. Sus niveles plasmáticos varían con la edad de una forma similar a los de IGFBP-3, y su regulación también depende del estado nutricional. Es posible medir su concentración plasmática en el laboratorio, pero esta técnica está menos extendida que la determinación de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3.

Las **proteasas de las IGFBP** facilitan la liberación del IGF al tejido diana.

2.2. CRECIMIENTO PRENATAL

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en virtud del cual, a partir de una sola célula totipotencial se va a generar un ser pluricelular, con tejidos y órganos diferenciados. De forma teórica, se puede dividir en dos periodos: embrionario y fetal.

El *periodo embrionario* se extiende hasta la semana 12^a de gestación. Se caracteriza por tener lugar una intensa proliferación celular, con aparición de los diferentes tejidos y órganos.

El *periodo fetal* va desde la semana 12^a hasta el final de la gestación. Durante esta fase, la tasa de proliferación celular es mucho menos intensa que en la embriogénesis, y los órganos fetales van adquiriendo la madurez necesaria para adaptarse a la vida extrauterina.

Que el crecimiento intrauterino se produzca adecuadamente va a depender de tres factores: maternos, placentarios y fetales.

2.2.1. FACTORES MATERNOS

La salud y nutrición maternas, así como la edad, paridad y el tamaño del útero van a ser importantes determinantes en el desarrollo embrionario-fetal.

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes energéticos, plásticos, vitaminas, oligoelementos, agua y oxígeno. La

malnutrición de la madre, previamente a la concepción y durante el primer trimestre del embarazo, condiciona alteraciones a nivel placentario, con disminución de las vellosidades y, en consecuencia, menor aporte de sustratos al feto en un período de máxima multiplicación celular. Esto puede condicionar en el embrión-feto un cambio en la expresión de ciertos genes y reprogramación de determinadas rutas metabólicas que le permiten adaptarse a un medio pobre en nutrientes^{45,58}. Si la malnutrición ocurre durante el tercer trimestre, momento en el que el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, habrá un menor depósito de grasa corporal en el feto.

Las enfermedades maternas van a repercutir negativamente en el desarrollo embrionario-fetal, sobre todo las crónicas que puedan afectar tanto al estado nutricional, como al hemodinámico. El principal determinante de la perfusión fetoplacentaria es el gasto cardíaco materno, por tanto, enfermedades cardiovasculares que generen insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, van a dificultar el aporte de nutrientes y oxígeno al feto.

El tabaquismo es la principal causa evitable de retraso de crecimiento intrauterino. Asimismo, repercuten negativamente en el crecimiento embrionario y fetal el consumo de alcohol y otras drogas de abuso, los cuales pueden tener, además, efectos teratógenos.

El crecimiento fetal también va a depender del tamaño materno y uterino; así como del número de fetos albergados en la misma gestación. Si la madre es pequeña, aunque el padre sea muy alto y el feto posea una dotación

genética, en cuanto a tamaño corporal futuro, similar a la del padre, nacerá pequeño, recanalizándose posteriormente.

En las gestaciones múltiples, los neonatos suelen ser más pequeños por el compromiso de espacio.

2.2.2. FACTORES PLACENTARIOS

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular útero-placentario constituyen un aspecto muy importante para el crecimiento fetal.

La placenta contribuye al crecimiento intrauterino por tres mecanismos: 1) aporta nutrientes y oxígeno; 2) regula la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal; 3) actúa como un órgano endocrino produciendo hormonas y factores de crecimiento con repercusiones sobre el metabolismo materno y el fetal. Dichas sustancias son: lactógeno placentario, hormona de crecimiento placentaria, gonadotrofina coriónica, esteroides, factor de crecimiento epidérmico, IGF, factores transformadores de crecimiento beta, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

La alteración de cualquiera de estos tres mecanismos puede afectar al crecimiento fetal.

2.2.3. FACTORES FETALES

En los últimos años se ha visto la gran importancia de la insulina y de los IGF en el crecimiento prenatal^{59,60}.

Durante la vida fetal, la síntesis de los IGF no está regulada, aparentemente, por la GH; lo que no significa que no exista producción de esta hormona intraútero. La GH empieza a detectarse en la hipófisis fetal a partir de la 10-12ª semana de gestación y alcanza niveles plasmáticos máximos entre las semanas 25-30 (de hasta 100 ng/mL)^{61,62}, para ir disminuyendo posteriormente. El feto, asimismo, es capaz de producir GHP y GHR⁶³, pero sus concentraciones son muy bajas en la vida prenatal, aumentando progresivamente su expresión tras el nacimiento. Esta evolución ontogénica de la GHP y GHR podría explicar, en parte, la independencia que parece tener el crecimiento neonatal de la GH. No obstante, cabe mencionar que hay estudios hechos en niños con deleciones del gen de la GH, así como en pacientes con déficit de GH idiopático, en los que se ha visto que al nacimiento presentaban una longitud ligeramente inferior que los recién nacidos normales^{64,65}.

Todos los tejidos fetales tienen capacidad para expresar IGF y sus receptores; pero sólo algunos pueden sintetizar también IGFBP. Probablemente, los IGF regulan el crecimiento prenatal por mecanismos autocrinos-paracrinos, ya que la producción de IGF es estrechamente regulada en cada tejido y va a depender fundamentalmente del estado de desarrollo del mismo y de su disponibilidad de nutrientes.

El IGF-2 parece ser el principal regulador del crecimiento embrionario; mientras que en etapas más avanzadas de la gestación, toma un papel más relevante el IGF-1. También es importante la integridad de los receptores IGF1R1, pues sus mutaciones se han asociado a casos graves de talla baja⁶⁶⁻⁶⁸.

La insulina también es considerada como una hormona clave en la regulación de crecimiento fetal. Tiene efectos anabólicos. Estimula la síntesis proteica, de glucógeno y regula la lipólisis. Existen datos publicados que demuestran la importancia de la insulina en el crecimiento prenatal. Se ha visto que en alteraciones como la agenesia de páncreas, el leprechaunismo y en sujetos con diabetes neonatal transitoria se produce un retraso de crecimiento intrauterino importante. Por el contrario, fetos expuestos a cifras elevadas de insulina, como sucede en la diabetes materna mal controlada o en el síndrome de Beckwith-Wiedemann se asocian a neonatos grandes, con abundante tejido adiposo⁶¹.

2.3. CURVA DE CRECIMIENTO HUMANO

La curva que representa el crecimiento de la especie humana tiene una morfología sigmoidea. Está constituida por dos períodos de crecimiento rápido (el neonatal-dos primeros años de vida y el puberal) separados por un periodo de crecimiento estable, durante el cual también se producen pequeñas oscilaciones cíclicas de la velocidad de crecimiento. Por lo tanto, el patrón de

crecimiento humano es tan complejo, que es difícil encontrar una función matemática relativamente simple, que permita interpretar con un criterio biológico los datos antropométricos^{39,43,69}.

El modelo que mejor representa la relación del crecimiento con los factores biológicos responsables del mismo es el llamado *ICP (Infancy-childhood-puberty)* desarrollado por Kalberg en los años ochenta⁷⁰. Propone una curva con morfología sigmoide que estaría constituida por el solapamiento de 3 componentes matemáticos (**Figura 6**).

2.3.1. GRÁFICA DE KALBERG⁴³

(1) Componente fetal-primera infancia:

Se inicia en la segunda mitad de la gestación hasta aproximadamente los 2-3 años. Está representado por una función exponencial. Durante el periodo fetal la velocidad de crecimiento es muy alta y continúa siéndolo en la vida postnatal; no obstante, como se puede observar en la gráfica (**Figura 6**) se produce una deceleración progresiva de la misma hasta que se alcanza el periodo prepuberal: durante el primer año de vida se crece 25 cm/año, en el segundo 12,5 cm/año y en el tercero 8 cm/año.

(2) Componente prepuberal o de la segunda infancia:

Se inicia hacia el final del primer año y se extiende hasta el inicio de la pubertad. Está representado por una función polinómica de segundo grado (**Figura 6**). El periodo prepuberal se pone de manifiesto, habitualmente, entre los 6 y los 12 meses, como una disminución de la deceleración previa del crecimiento, de tal forma que entre los 6 meses y los 3 años, la curva normal resultaría del solapamiento y suma de los componentes fetal-primer infancia y prepuberal. Durante la mayor parte de esta etapa, se crece a un ritmo de entre 5-7 cm/año, hasta que se inicia el “*estirón puberal*”, momento en el que se alcanza el nadir de velocidad de crecimiento (4,5-5 cm/año). Este fenómeno se conoce como “*depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento*” y es especialmente manifiesto en los sujetos que maduran tardíamente, en los que el ritmo de crecimiento puede llegar a caer hasta 2-3 cm/año, inmediatamente antes del “*estirón puberal*”.

Durante esta fase, en torno a los 7 años de vida, se observa, en ocasiones, un ligero incremento transitorio de la velocidad de crecimiento que afecta preferentemente a los miembros y que coincide con la adrenarquia. Este fenómeno se conoce como “*mid-childhood growth spurt*”.

(3) Componente puberal:

Abarca desde el inicio de la pubertad hasta el fin del crecimiento longitudinal. Está representado por una función logarítmica (**Figura 6**).

El componente puberal se suma al prepuberal a una edad variable, determinada por el genotipo (responsable del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad). Su aparición se pone de manifiesto por una clara inflexión en la curva de crecimiento, conocida como “*estirón puberal*”.

En las niñas, la aparición del botón mamario (Tanner 2) marca el inicio de la pubertad y suele coincidir con el “*estirón puberal*”. La menarquia suele ser un hecho tardío que, en general, se produce unos 2 años después del inicio de la pubertad (en el estadio Tanner 4), cuando el estirón prácticamente ha finalizado. El crecimiento postmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm (con una media de 6-7 cm).

En los niños, el inicio de la pubertad viene marcado por el aumento del volumen testicular por encima de 4 mL. A diferencia de las niñas, el “*estirón puberal*” no coincide con el inicio de la pubertad, sino que comienza más tarde, aproximadamente en el estadio 3 de Tanner (unos 2 años después que en las niñas).

La ganancia de talla desde el inicio del “*estirón puberal*” hasta la finalización del crecimiento es de unos 25-30 cm en hombres y unos 23-27 cm en mujeres, predominando el crecimiento del tronco sobre el de la extremidades.

La regulación de esta fase del crecimiento depende del genotipo, de las hormonas sexuales y del eje GH-IGF. Los esteroides sexuales tienen, como ya

se ha visto, efectos directos sobre el cartílago de crecimiento y además, incrementan la secreción de GH; por tanto, la actuación sinérgica de las hormonas sexuales y GH sería la responsable del estirón puberal.

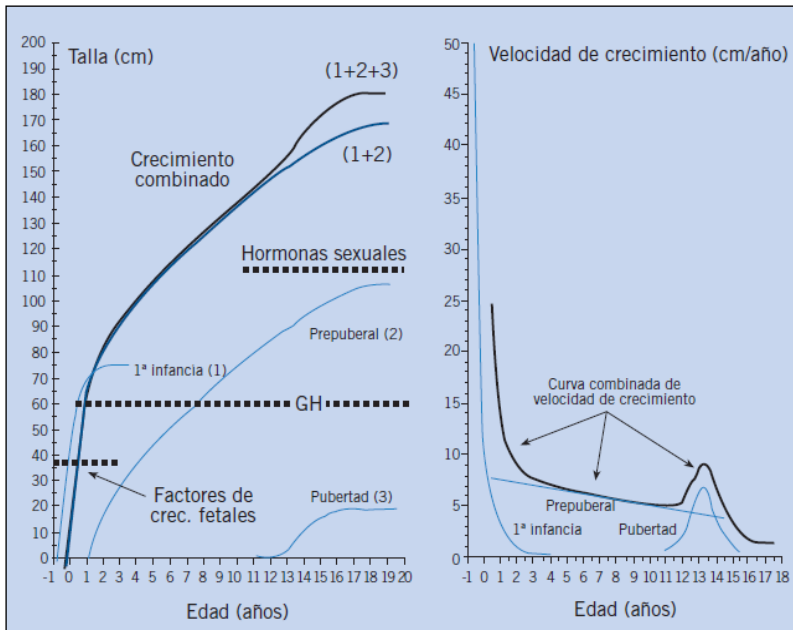


Figura 6: Gráfica de Kalberg. Muestra los 3 componentes de la curva normal de crecimiento humano: (1) Fetal-primera infancia, (2) Prepuberal, (3) Puberal. También se apuntan los principales mecanismos hormonales que regulan el crecimiento en estas 3 etapas: factores de crecimiento fetales, GH y hormonas sexuales⁴³.

2.3.2. FENÓMENOS DE “CRECIMIENTO DE RECUPERACIÓN”, “CANALIZACIÓN” Y “PROGRAMACIÓN”

El término “*catch-up growth o crecimiento de recuperación*” es introducido por Pader y Tanner en 1963^{71,72}. Se define como el incremento de la velocidad de crecimiento por encima de los límites estadísticos de la normalidad para la edad y grado de maduración del sujeto, que tiene lugar durante un tiempo limitado, después de un periodo transitorio de inhibición del crecimiento, con el objetivo de que el sujeto recupere el canal de crecimiento previo^{73,74}.

El que exista un crecimiento de recuperación presupone que en cada individuo hay una tendencia a mantenerse dentro de un carril de crecimiento, fenómeno que se conoce como “*canalización*”. Según esta hipótesis, cuando un sujeto, como resultado de la acción de una determinada noxa, se desvía de su canal de crecimiento, el organismo es capaz de percibirlo; de tal modo que cuando la noxa desaparece, tiende a recuperar dicho canal⁷³.

Existen circunstancias en las que el crecimiento de recuperación no va a ser completo. Esto sucede cuando la causa que lo detiene actúa en periodos críticos, de alta vulnerabilidad, por corresponder a fases de crecimiento muy rápido, con elevada tasa de proliferación celular (fetal-primer año de vida y pubertad). Este fenómeno en el que el canal de crecimiento se reubica en un punto distinto al que venía determinado genéticamente se llama

“programación” y conlleva una repercusión más amplia que la afectación aislada del crecimiento; pues la actuación de una noxa en periodos críticos puede inducir cambios permanentes a nivel morfológico y funcional⁷⁵.

3. NIÑO CON DÉFICIT DE GH

El déficit de GH (DGH) es un trastorno de naturaleza congénita o adquirida, que se caracteriza por la ausencia total o parcial de dicha hormona. Su incidencia anual en la población general es de 1/4.000 a 1/10.000 individuos, según países. Es más frecuente en niños que en niñas, con una relación 2/1. Puede tratarse de una deficiencia aislada o asociada a la de otras hormonas hipofisarias⁷⁶.

Cualquier circunstancia que conlleve una disminución transitoria o permanente de la producción de hormona de crecimiento, o bien, que dé lugar a que la GH sintetizada y secretada sea biológicamente poco activa, va generar un cuadro clínico de DGH (**Tabla 1**).

La causa más frecuente es la idiopática. Dentro de este grupo quedan incluidas, frecuentemente, las deficiencias secundarias a mutaciones de genes que codifican moléculas implicadas en el crecimiento (**Tabla 2**), así como los déficits transitorios de GH que sufren algunos niños durante los años

correspondientes a la pubertad, puesto que el mecanismo por el cual esto sucede no está del todo aclarado.

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DÉFICIT DE GH

El paciente con déficit de GH idiopático o congénito se caracteriza por ser un niño que al nacimiento presenta un peso y longitud, por lo general, normales, puesto que el crecimiento prenatal depende fundamentalmente de la insulina y de los IGF. En el momento que empieza a tomar más relevancia el eje GH-IGF-1, es cuando cae la velocidad de crecimiento y, por tanto, el percentil de talla del sujeto. Este suceso será tanto más precoz cuanto más intenso sea el déficit; lo habitual es que comience a apreciarse a partir de los 12 meses de edad. La sospecha clínica de DGH se verá apoyada por la presencia de hipoglucemia moderada-grave, ictericia prolongada en la etapa neonatal, micropene, defectos de la línea media, otras deficiencias hormonales adenohipofisarias. El fenotipo típico del DGH es más evidente a partir de los 2 años de edad y se caracteriza por una talla baja proporcionada, “*cara de querubín*”, frente prominente, peso elevado en relación a la talla, pero acorde a su edad, piel blanca y fina^{77,78}.

Cuando el déficit es adquirido, se observa que la curva de talla sigue un canal estable desde el nacimiento hasta que aparece la noxa que lesiona el hipotálamo-hipófisis. En ese momento la velocidad de crecimiento se estanca y

el sujeto va perdiendo percentil de estatura, permaneciendo estable el de peso. Si la causa que origina la lesión hipotálamo-hipofisaria no provoca otra clínica, los datos auxológicos mencionados constituirán el signo de alerta.

En el déficit funcional de GH que aparece en relación a determinados casos de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD), se observa que la velocidad de crecimiento se mantiene en el rango inferior de la normalidad durante la etapa prepuberal. Al alcanzarse las edades que corresponden al “*estirón puberal*”, la velocidad de crecimiento desciende a valores muy por debajo de los fisiológicos, con la consecuente caída del percentil de talla. Esto irá asociado a ausencia de datos clínicos sugestivos de pubertad (testes < 4 mL en niños y ausencia de telarquia en niñas), con aparición muy lenta de los mismos.

La talla baja del DGH se caracteriza por ser armónica. Es, también, muy típico que la edad ósea esté retrasada. De hecho, la ausencia de este dato debe conducir a un replanteamiento del diagnóstico⁷⁷. Si el defecto de secreción de GH coexiste con un hipotiroidismo, el retraso de la edad ósea será muy llamativo.

Tabla 1: Causas de déficit de GH	
Idiopática	
Congénitas	
<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones de genes que codifican moléculas implicadas en el crecimiento longitudinal (ver tabla 2). - Infecciones prenatales: rubeola, toxoplasmosis, citomegalovirus. - Malformaciones del sistema nervioso central: <ul style="list-style-type: none"> o Anencefalia, disgenesia hipofisaria (ausencia, hipoplasia, ectopia, síndrome de silla turca vacía), displasia septoóptica. o Anomalías de la línea media (holoprosencefalia, anoftalmia, microftalmia, labio leporino, con o sin fisura palatina, incisivo central único, encefalocele transesfenoidal, hendidura facial media, aplasia cutánea mediofacial) o Síndromes característicos con anomalías de la línea media (síndrome de ectrodactilia displasia ectodérmica, labio leporino, síndrome de Aarskog, síndrome de Rieger, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Juber-Hayward) - Otras enfermedades y síndromes: síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Bield, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedades asociadas a fragilidad cromosómica y defectos inmunes (anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, asociación CHARGE). 	
Adquiridas	
Causas orgánicas:	
<ul style="list-style-type: none"> - Procesos expansivos intracraneales: craneofaringioma, disgerminoma, glioma óptico, hamartoma, astrocitoma, hidrocefalia adquirida, quistes aracnoideos supraselares. - Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central: meningitis, encefalitis. - Otras causas: traumatismos craneoencefálicos, radioterapia, determinadas enfermedades autoinmunes (sarcoidosis), accidentes cerebrovasculares, histiocitosis, hemocromatosis. 	
Causas funcionales: suelen ser déficits transitorios y reversibles al desaparecer la causa que los acarrea:	
<ul style="list-style-type: none"> - Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, obesidad extrema, enfermedad de Cushing, hipotiroidismo, malnutrición, enfermedad celíaca, carencia afectiva. 	

Tabla 2: Mutaciones de genes que codifican moléculas implicadas en el crecimiento longitudinal 76,79,80			
Mutaciones de los genes que codifican factores de transcripción responsables del desarrollo ontogénico de la hipófisis anterior			
Gen	Cromosoma	Herencia	Fenotipo
POU1F1	3p11	Dominante/Recesiva	Deficiencia pituitaria múltiple: GH, TSH y PRL. Hipófisis anormal o hipoplásica.
PROP1	5p	Recesiva	Deficiencia pituitaria múltiple y variable.
HEXS1	3p21.1-21.2	Dominante/Recesiva Penetrancia variable	Variable: displasia septoótica. Déficit hormonal adenohipofisario múltiple
LHX3	9q	Recesiva	Hipoplasia hipofisaria, déficit de GH, TSH y gonadotropinas. Rigidez de la columna cervical, sin alteraciones anatómicas vertebrales
LHX4	1q25	Dominante	Déficit de GH, TSH, cortisol y anomalías del cerebelo
SOX3	Xq26-27	Ligado al X	Déficit de GH con retraso mental
Mutaciones de los genes de hormonas y receptores implicados en el eje somatotropo			
Receptor de la GHRH	7p14	Recesiva	Déficit de GH aislado tipo IB e hipoplasia de hipófisis
GH1	17	Déficit aislado de GH de tipo I y IB (herencia recesiva) y de tipo II (herencia dominante)	
Receptor de la GH	5p	Recesivo	Síndrome de insensibilidad a la GH o de Laron. Las mutaciones en heterocigosis se ha asociado a talla baja idiopática

3.2. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE GH

Se investigará la existencia de déficit de GH ante un sujeto con talla baja armónica que presente un retraso, como mínimo de 1 año, de la edad ósea con respecto a la cronológica, y alguno de los siguientes criterios auxológicos:

- a) Talla < - 3 SDS de la que correspondería a su sexo y edad, según la población de referencia.
- b) Talla situada a más de 1,5 SDS por debajo de la talla media parental.
- c) Talla < - 2 SDS de la media y que la velocidad de crecimiento esté durante 1 año < - 1 SDS de la media; o que exista una disminución de

la talla de más de 0,5 SDS durante un año, en niños mayores de 2 años.

- d) En ausencia de talla baja, que exista una velocidad de crecimiento < -2 SDS durante un año, o $< -1,5$ SDS de forma mantenida durante dos años.

Puesto que el DGH constituye sólo el 5% de los casos de estatura baja⁸¹, las exploraciones complementarias dirigidas a estudiar el defecto de hormona de crecimiento no deben iniciarse hasta haber descartado otras causas más comunes de talla baja. Por tanto, se investigará si existe algún problema que afecte a los factores permisivos del crecimiento (trastornos nutricionales, anomalías en la función tiroidea, suprarrenal, hepática, renal, cardiopulmonar y gastrointestinal). En niñas, se recomienda hacer un cariotipo, puesto que el síndrome de Turner es más frecuente que el déficit de GH. Si todo lo referido resulta normal, se procederá al estudio de los factores reguladores del crecimiento, fundamentalmente del eje GH-IGF-1.

La determinación de IGF-1 basal en plasma, junto con la de su proteína transportadora principal, la IGF-BP3, está extendida en prácticamente todos los laboratorios. Sólo en algunos centros es posible cuantificar también la subunidad ácido lábil (ALS). Al interpretar los valores de IGF-1 hay que tener en cuenta que varían con la edad y estadio puberal del individuo (**Tabla 3**).

Tabla 3: Valores de IGF-1 en mg/mL (media \pm 1,96 desviaciones estándar)		
	Sexo masculino	Sexo femenino
ESTADIO TANNER I		
Cordón	70 \pm 13	75 \pm 21
2 días de vida	26 \pm 13	30 \pm 16
4-30 días de vida	69 \pm 24	66 \pm 22
1-6 meses	59 \pm 25	58 \pm 14
6 meses-4 años	79 \pm 29	102 \pm 57
4-7 años	104 \pm 47	122 \pm 30
7-10 años	140 \pm 52	145 \pm 58
10-14 años	174 \pm 67	201 \pm 78
ESTADIO TANNER II	223 \pm 55	243 \pm 95
ESTADIO TANNER III	354 \pm 108	346 \pm 101
ESTADIO TANNER IV-V	399 \pm 91	365 \pm 60
Tabla de valores plasmáticos de IGF-1 \pm 1.96 DE expresados en ng/mL y diferenciados por sexos (creada a partir de la modificación de la tabla que aparece en el Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo 4ª edición ⁸²)		

Se han efectuado diversos estudios en cuanto a la sensibilidad y especificidad de estas determinaciones para el diagnóstico de DGH. En 2001, el Grupo Español de Talla Baja de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica publica que las mediciones de IGF-1 e IGFBP3 estandarizadas para sujetos de la misma edad y sexo son eficientes para diagnosticar los DGH muy graves, mientras que su sensibilidad es pobre cuando la deficiencia de GH no es tan intensa⁸³. En 2002, Cianfarini et al. concluye que la determinación de la velocidad de crecimiento, junto con la de IGF-1 y un solo test de estímulo de secreción de GH permiten llegar al diagnóstico en más del 50% de los pacientes con retraso del crecimiento, pudiéndose obviar la realización del segundo test de estímulo⁸⁴.

Se ha visto que la expresión del resultado de IGF-1 en SDS mejora la interpretación de los resultados, pero ante valores normales, si la clínica de DGH es muy sugestiva, no se puede descartar que exista algún grado de deficiencia en la secreción de GH, la presencia de una GH con actividad biológica disminuida o una resistencia parcial a la misma. Por tanto, para diagnosticar a un sujeto de déficit de hormona de crecimiento se sigue requiriendo la realización de test de estímulo de GH⁸⁵.

También es importante resaltar que los valores de IGF-1 están muy influenciados por el estado nutricional del sujeto. Un niño desnutrido puede presentar niveles de IGF-1 muy por debajo de - 2 DE para su edad y estadio puberal. La concentración de IGFBP-3 se ve menos afectada por este factor, por lo que podría ser de utilidad para diferenciar si el déficit de IGF-1 se debe a una desnutrición o a un defecto de hormona de crecimiento.

Asimismo, la monitorización periódica de los niveles de IGF-1, una vez instaurado el tratamiento con rhGH, constituye una herramienta valiosa para controlar el cumplimiento y modificar la dosis en función de los valores obtenidos⁸⁶.

Ante la sospecha clínica de DGH, independientemente de cómo sea el resultado de la determinación de IGF-1 e IGFBP-3, los protocolos diagnósticos oficiales elaborados por los Comités Asesores de las distintas Comunidades Autónomas exigen la realización de test de estímulo de GH. El uso de estas pruebas ha constituido materia de debate, ya que las determinaciones de GH varían mucho según la técnica de inmunoensayo utilizada y se expone al

paciente a una situación no fisiológica, irreproducible y potencialmente peligrosa. A pesar de ello, se continúan usando puesto que no existen mejores alternativas⁸⁷⁻⁹⁰.

En el año 2011 y 2013, Carrascosa et al. publica dos estudios realizados en niños prepuberales, en los que demuestra que el estado secretor de GH no se relaciona con el grado de retraso de crecimiento del paciente, ni con el retraso de edad ósea, ni tampoco con los niveles basales de IGF-1; por lo que sugieren que el uso de pruebas de estímulo de GH es de poca ayuda para decidir el tratamiento con rhGH en niños prepúberes con talla baja por retraso de crecimiento idiopático^{29,91}.

Hasta el año 2010, se consideraba que el resultado de un test de estímulo de GH era patológico cuando se obtenía un valor pico inferior a 10 ng/mL. Este criterio fue establecido en los años setenta utilizando radioinmunoensayos policlonales. En 2010, siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas, la compañías comerciales reformularon los calibradores para la determinación de la GH, referenciándolos a un nuevo estándar (**Tabla 4**). El nuevo punto de corte para considerar como patológico un test de estímulo de GH pasó a ser 7,4 ng/mL, que equivale al los 10 ng/mL del método anterior. Este hecho se comunicó en varias publicaciones de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica^{92,93}.

Método anterior (IS 80/505)	Método actual (IS 98/574)
10 ng/mL	7,4 ng/mL
6 ng/mL	4,4 ng/mL
3 ng/mL	2,2 ng/mL
1 ng/mL	0,75 ng/mL

3.3. TRATAMIENTO CON rhGH EN EL DÉFICIT DE GH

Para poder prescribir la rhGH en nuestro país, dado su alto coste, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) exige que cumplan unos criterios clínicos y analíticos estrictos que vienen especificados en protocolos elaborados, en cada comunidad autónoma, por un Comité Asesor de expertos. El protocolo utilizado actualmente, en la Comunidad Valenciana, es el recogido por la Circular 1/2010⁹⁴, el cual viene especificado en el **ANEXO 1** de esta tesis.

El rango de dosis recomendado para tratar el DGH es de 0,025 a 0,050 mg/Kg/día^{95,96}. Se administra por vía subcutánea, por la noche, antes de acostarse, para imitar la secreción fisiológica de la GH⁹⁷; y las dosis deben ser diarias. Existen diversos trabajos que han probado claramente la mayor eficacia de la administración de la rhGH a diario, en relación a otras pautas. Cabe destacar el estudio realizado por Stubbe et al. el cual prueba que el crecimiento en un grupo de 87 sujetos con DGH tratados con 0,6 UI/Kg/semana de rhGH administrada en 3 dosis semanales, fue menor que el de otro grupo de 22 pacientes tratados con 0,45 UI/Kg/semana administrada en 7 dosis semanales⁹⁸.

La dosis instaurada inicialmente puede ser modificada, a posteriori, en función de la respuesta. El mejor parámetro clínico para monitorizar la respuesta al tratamiento es la velocidad de crecimiento. La medición en sangre de la IGF-1 es de gran utilidad para valorar tanto cumplimiento terapéutico, como la seguridad del fármaco⁸⁶.

Existen numerosas publicaciones que reconocen la utilidad del tratamiento con rhGH para normalizar la talla de los sujetos con DGH, aproximándola significativamente al objetivo de talla genética, sin aparecer prácticamente efectos secundarios relevantes⁹⁹⁻¹⁰⁵.

Asimismo, hay múltiples trabajos en los que se ha intentado buscar herramientas que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento con la hormona, mediante fórmulas matemáticas obtenidas por análisis de regresión lineal multivariante, observándose amplios márgenes de variabilidad. La mayoría de estos estudios han sido realizados por Ranke et al. con pacientes de la base de datos KIGS¹⁰⁶⁻¹¹². También han sido efectuados interesantes estudios en esta línea, en Cataluña, por el grupo de Carrascosa^{91,113}.

4. NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

4.1. CONCEPTO DE NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y DE RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Pequeño para la edad gestacional (PEG) es aquel recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar por debajo de la media establecida para su población de referencia, según su sexo y edad gestacional¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Para poder catalogar correctamente a un niño como PEG es muy importante conocer con exactitud su edad gestacional, bien por fecha de última regla, o mejor por ecografía fetal, por ser un método más fiable¹¹⁷⁻¹¹⁹; y haber medido con precisión el peso y la longitud al nacimiento¹¹⁴.

Se pueden diferenciar tres grupos de PEG: por peso bajo, por longitud baja o por cumplir ambas características.

Para clasificar a un recién nacido como pequeño, adecuado o grande para su edad gestacional, se utilizan las tablas y gráficas del Estudio Transversal Español de Crecimiento, basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país. Se trata de niños caucásicos, de diferentes

estratos socioeconómicos y de edad gestacional comprendida entre las 26 y las 42 semanas, para cada sexo por separado. En este estudio se excluyeron los sujetos con enfermedades que teóricamente pueden afectar al crecimiento. El 85% de las causas de prematuridad fueron agudas, presumiéndose poca repercusión en el crecimiento fetal¹²⁰.

Es importante señalar que el término crecimiento intrauterino retrasado (CIR) no es sinónimo de PEG. El concepto PEG es estático y meramente estadístico. Discrimina a todos los recién nacidos ubicados por debajo de un límite inferior de confianza de la curva de peso-talla-edad gestacional, en función de la “normalidad estadística” de su población. Sin embargo, el crecimiento intrauterino retardado es un concepto dinámico y longitudinal, que implica una disminución en la velocidad de crecimiento del feto, independientemente de cuál sea su peso y longitud al nacer, es decir, presupone la existencia de alguna circunstancia que impide que ese feto desarrolle su potencial de crecimiento intrínseco¹²¹⁻¹²³.

Los niños pequeños para la edad gestacional a causa de un crecimiento intrauterino retrasado presentan mayor morbimortalidad, tanto en la etapa neonatal como en periodos posteriores de la vida.

Diagnosticar el CIR no siempre es fácil. Se han propuesto múltiples métodos de cribado, todos ellos con baja sensibilidad intrínseca¹²¹. Las medidas morfométricas maternas tienen una sensibilidad del 30-40%⁶¹. La biometría fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica prenatal de CIR. Sobre todo, se emplean la circunferencia abdominal (CA) y el

peso estimado fetal (PEF)¹²⁴. También se utiliza el índice de líquido amniótico. Cuando éste es menor de 5 cm, la incidencia de CIR es del 19%¹²⁵.

La introducción de la ecografía Doppler en el control obstétrico ha permitido objetivar cambios en el flujo de las arterias uterinas, umbilical y fetales sugestivos de compromiso hipóxico-isquémico¹²⁶. El estudio Doppler de las arterias umbilicales mejora el valor predictivo positivo del diagnóstico ecográfico de CIR¹²⁷. Los fetos con relación circunferencia craneal/circunferencia abdominal aumentada y alteraciones del flujo Doppler de la arteria cerebral media tienen más riesgo de CIR, prematuridad e ingresos neonatales^{128,129}. Lo mismo sucede con las alteraciones del flujo en las arterias uterinas^{130,131}. Por tanto, la ecografía Doppler ayuda a identificar a los fetos con CIR, los cuales asocian mayor riesgo de complicaciones perinatales, neonatales y en etapas más tardías de la vida (**Tabla 5**).

Todo niño PEG debe ser sometido a controles periódicos que detecten precozmente las alteraciones mencionadas en la **Tabla 5**.

4.2. CAUSAS DE PEG

Ya se ha hablado ampliamente en el apartado 2.3 de los factores de los que depende el crecimiento prenatal. Alteraciones de los mismos pueden generar un niño PEG. Las causas conocidas vienen reflejadas en la **Tabla 6**. Cabe señalar que el 40% de los casos de niños PEG son de origen desconocido¹³².

Tabla 5: Complicaciones del niño pequeño para la edad gestacional

- 1. Complicaciones perinatales**
 - Mayor riesgo de inducciones, de partos instrumentados y de cesáreas
 - Mayor riesgo de partos pretérmino
- 2. Complicaciones neonatales inmediatas**
 - Depresión neonatal
 - Complicaciones metabólicas: hipoglucemia, hipocalcemia
 - Complicaciones hematológicas: policitemia, trombopenia
 - Complicaciones respiratorias: aspiración meconial, distrés respiratorio
 - Hipertensión pulmonar
 - Complicaciones neurológicas: hemorragia intraventricular, encefalopatía hipóxico-isquémica
 - Enterocolitis necrosante
- 3. Complicaciones en la infancia, adolescencia y etapa adulta**
 - Talla baja
 - Déficits neurocognitivos
 - Sobrepeso y mayor riesgo de síndrome metabólico
 - Adrenarquia y pubertad adelantada
 - Síndrome de ovario poliquístico

Tabla 6: Causas de pequeño para la edad gestacional

- 1. Causas fetales**
 - Anomalías cromosómicas
 - Defectos genéticos
 - Malformaciones congénitas
 - Infecciones congénitas
 - Gestaciones múltiples
- 2. Causas maternas**
 - Edad menor de 16 años o mayor de 35
 - Peso y talla bajos
 - Malformaciones uterinas
 - Paridad (nulíparas, grandes multíparas, intervalo menor de 6 meses entre embarazos)
 - Haber tenido hijos PEG previamente
 - Problemas de salud (desnutrición, enfermedades crónicas)
 - Hábitos tóxicos (fundamentalmente tabaco, alcohol, otras drogas de abuso)
 - Preeclamsia
- 3. Causas placentarias**
 - Defectos de implantación
 - Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma, infarto placentario)
 - Desprendimiento de placenta
 - Insuficiencia placentaria
- 4. Causas ambientales**
 - Altitud (por hipoxia)
 - No acceso a nutrientes

4.3. COMPLICACIONES DEL PEG EN LA INFANCIA, ADOLESCENCIA Y ETAPA ADULTA

4.3.1. TALLA BAJA

Aproximadamente el 90% de los niños PEG presenta un crecimiento recuperador espontáneo durante los primeros 2 años de vida. En el caso de los pretérmino, el “*catch-up*” puede retrasarse hasta los 3-4 años^{114,115}. El 10 % restante permanecerá con un peso y talla inferiores a - 2 SDS, hecho que sucede más frecuentemente en los que tienen afectación tanto de peso como de talla al nacimiento y en los recién nacidos PEG prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional¹³²⁻¹³⁴. Existen diversos estudios que han analizado el crecimiento espontáneo de ese 10% de niños PEG que no experimentan un crecimiento recuperador, observándose que la talla adulta de esta población permanece por debajo de - 2 SDS¹³⁵⁻¹³⁷. Las causas de la ausencia de crecimiento recuperador no son bien conocidas¹³⁸. Se han apuntado como posibles, la disminución de la masa celular de estos niños en el momento del nacimiento, así como alteraciones de las vías endocrino-metabólicas implicadas en el crecimiento postnatal, sobre todo del eje GH-IGF-1. Sin embargo, se ha visto que la mayoría de los PEG presentan unos valores de GH normales o incluso elevados en los test de estímulo. Existe un estudio multicéntrico español en el que se realizó a 237 individuos PEG un test de estímulo para valorar la secreción de GH. Sólo un 26% tuvieron un pico máximo menor de 10 ng/mL⁶¹. Dichos resultados sugieren que en estos niños pueda existir cierto

grado de resistencia periférica a la acción de la GH, o bien que su GH tiene una actividad biológica disminuida, lo que llevó a plantear la posible utilidad del tratamiento con rhGH para mejorar su estatura. De hecho, actualmente, la talla baja es la única circunstancia por la que es posible indicar la hormona de crecimiento en el niño PEG.

Cabe mencionar, también, la advertencia que aparece en algunas publicaciones sobre el escaso valor que tiene la edad ósea en estos niños para predecir su potencial de crecimiento¹¹⁵.

4.3.2. ADRENARQUIA Y PUBERTAD ADELANTADA

La restricción del crecimiento intrauterino puede “reprogramar” los ejes hormonales gonadal y adrenal en la vida fetal, modificando la secuencia y progresión de la adrenarquía y pubertad en la vida postnatal¹¹⁶.

En los PEG con crecimiento compensador o sin él se ha observado una elevación precoz del sulfato de dehidroepiandrosterona, con adrenarquía antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 en los niños^{139,140}.

En el consenso internacional de niño pequeño para la edad gestacional de 2007, se concluyó que la mayoría de los PEG desarrollan la pubertad en los márgenes de edad inferiores de la población general¹¹⁴.

Las niñas que experimentan un crecimiento compensador rápido y exagerado, sobre todo de peso, presentan con mayor frecuencia pubertad

adelantada^{140,141}, apareciendo entre los 8 y 9 años. La menarquia también se les adelanta entre 5 y 10 meses¹⁴². Todo ello condiciona una talla final por debajo de la diana^{143,143}. La maduración ósea en estas niñas es un pobre marcador del inicio puberal y no es útil para hacer un pronóstico de talla final; pues algunos estudios muestran que antes del comienzo de la pubertad suelen tener una edad ósea retrasada, pero a continuación se adelanta rápidamente, con cierre metafisario precoz y talla final corta¹³². También se ha visto que estas niñas, en adolescencia y edad adulta, tienen mayor predisposición al exceso de grasa de predominio central, más riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y síndrome de ovarios poliquísticos, así como la posibilidad de tener los genitales internos más pequeños¹⁴⁴.

Respecto a los PEG de sexo masculino, se sabe que pueden presentar adrenarquia prematura, pero el inicio y progresión de la pubertad suelen ser, en general, normales¹¹⁶.

4.3.3. SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se ha definido como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular: obesidad, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipemia^{145,146}.

Barker, en una publicación en Lancet en 1989¹⁴⁷ fue el primero en hablar de una posible relación entre el tamaño al nacimiento y la enfermedad

cardiaca isquémica en la vida adulta. Según sus hipótesis, una nutrición deficiente durante el desarrollo intrauterino, por problemas maternos y/o placentarios, produce cambios en el feto para conseguir adaptarse a un medio hostil, que pueden llegar a ser permanentes. A estos cambios permanentes, Barker los llamó “*programación*”. Los mecanismos que conducen a dicha “*programación*” condicionan modificaciones estructurales, como disminución permanente del número de células en tejidos específicos (reducción del número de nefronas^{148,149}, de células beta pancreáticas y de masa muscular); y cambios en procesos homeostáticos por alteraciones en la expresión génica¹⁵⁰. Esta respuesta adaptativa a la desnutrición, en la vida fetal, se transforma en desadaptativa en la vida extrauterina, dado que la “*programación*” que ha tenido lugar en ese individuo lo hace más vulnerable a padecer síndrome metabólico. Esa vulnerabilidad se incrementa cuando el niño PEG experimenta un crecimiento recuperador muy rápido, en sus primeros años de vida; pues se ha observado que estos individuos acumulan un depósito de grasa excesivo, sobre todo visceral, y generan pronto resistencia a la insulina, pudiendo detectarse ya en el primer año de vida¹⁵¹⁻¹⁵³.

La GH, como se ha visto en el apartado de fisiopatología, aparte de promover el crecimiento de la masa ósea y muscular, disminuye la masa grasa. Si la administración de rhGH puede tener un efecto protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico, por los efectos mencionados, es motivo de discusión.

4.3.4. ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS

Nacer PEG puede conllevar problemas del desarrollo neurocognitivo independientemente de que se produzca un crecimiento recuperador postnatal¹¹⁶.

Estudios con RMN cerebral muestran que estos niños tienen un volumen cerebral disminuido, ya desde el nacimiento. Presentan menor espesor cortical, inferior grado de mielinización y un hipocampo poco desarrollado. Estas alteraciones pueden acompañarse de un perímetro cefálico en los límites bajos de la normalidad o por debajo de percentiles. Es más, un escaso crecimiento del perímetro craneal en la vida postnatal constituye un importante factor de riesgo de pobre desarrollo neurológico¹⁵⁴.

Los problemas del desarrollo neurocognitivo se ponen de manifiesto ya en la primera infancia¹⁵⁵. Entre los 3 y los 24 meses, el área más afectada es la del control postural. Entre los 3 y los 6 años, la peor puntuación se obtiene en la coordinación de movimientos tanto groseros, como finos. A partir de los 7 años destacan los malos resultados de cociente intelectual (pueden tener puntuaciones por debajo de - 2 DE). Suelen ser niños con pocas habilidades sociales, con déficit de atención e hiperactividad.

Se han planteado teorías sobre si la administración precoz de tratamiento con rhGH en estos niños podría prevenir sus problemas neurocognitivos. Existe una publicación reciente de la Fundación Andrea Prader en la que se concluye que el tratamiento con hormona de crecimiento

recombinante iniciado tanto antes, como después de los 6 años de edad, no mejora el deterioro neurológico de los PEG¹⁵⁶. También existen trabajos anteriores a que apuntan resultados similares¹⁵⁷.

4.4. TRATAMIENTO CON rhGH EN EL NIÑO PEG

El equipo de Job fue pionero en emplear la rhGH para tratar el retraso de crecimiento postnatal que presentaban algunos niños PEG^{158,159}, y sentaron las bases de investigaciones posteriores. Todas ellas demuestran que la rhGH parece ser un tratamiento efectivo y seguro para reducir parcialmente el déficit de talla adulta de los sujetos PEG. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es altamente variable de unos trabajos a otros, hecho que se cree que pueda estar en relación con la heterogeneidad etiológica del PEG^{31,160-174}.

El uso de hormona de crecimiento recombinante para tratamiento del niños PEG con talla baja es aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* en julio de 2001, por la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* en junio de 2003^{114,115}; y poco tiempo después, la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)* acepta la nueva indicación.

La FDA señala que el tratamiento debe aplicarse cuando el niño PEG no ha hecho el “*catch-up*” dentro de los 2 primeros años de vida; mientras que la EMA lo aprueba a partir de los 4 años de edad.

En el consenso declarado en el año 2007 por “The International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society” se establece que el comienzo del tratamiento con rhGH en PEG está indicado cuando no han hecho el “*catch-up*” en los 2 primeros años de vida y su SDS de talla es $\leq -2,5$; o bien, cuando la talla es inferior a -2 SDS a la edad de 4 años¹¹⁴. Previamente a iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento se debe excluir la existencia de enfermedades causantes de talla baja (síndromes asociados a estatura corta, malnutrición, trastornos de la conducta alimentaria de tipo restrictivo, enfermedades crónicas digestivas, renales, cardíacas, hipotiroidismo, etc.). En el caso del niño PEG, no se exige la realización de test de estímulo de GH, puesto que muchos estudios confirman la utilidad de la hormona recombinante para mejorar la talla de estos pacientes tengan o no déficit de GH^{114,135}.

En la Comunidad Valenciana, los criterios que se exigen para poder tanto iniciar, como seguir con el tratamiento con rhGH en el niño PEG son los especificados en la Circular 1/2010⁹⁴ (**ANEXO 1**). Cabe destacar que en esta comunidad, no es posible tratar a sujetos afectados de síndrome de Silver Russell (SSR); sin embargo, dicho síndrome no constituye una causa de exclusión ni para la FDA, ni en otras comunidades autónomas españolas.

El rango de dosis de rhGH recomendado en el PEG es más alto que en el DGH, situándose entre 0,035 y 0,067 mg/Kg/día^{114,116}. Esto es así porque, como ya se ha apuntado antes, en el PEG no suele haber una secreción

disminuida de GH; sino que existe cierto grado de resistencia periférica a su acción, o bien, una actividad biológica disminuida de la misma.

También se administrada por vía subcutánea, a diario, antes de acostarse. El mejor parámetro clínico para monitorizar la respuesta al tratamiento en la velocidad de crecimiento. La medición en sangre de la IGF-1 se empleará para valorar tanto cumplimiento terapéutico, como seguridad del fármaco.

5. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON rhGH

Tras publicarse en 1988 un caso de leucemia mieloide aguda en un niño tratado con rhGH¹⁷⁵ surgen debates sobre la seguridad de esta medicación. Estudios posteriores demuestran que la incidencia de nuevos casos de leucemia, así como la de recaídas, en pacientes tratados con rhGH no es distinta a la de la población general^{176,177}. No obstante, sí que parece existir un riesgo incrementado de leucemia en sujetos con factores predisponentes (síndromes de fragilidad cromosómica, neurofibromatosis)^{178,179}.

Existe un trabajo que recoge los efectos adversos observados, a lo largo de 20 años de tratamiento con rhGH, en una muestra de 56000 niños-adolescentes, incluidos en la base de datos KIGS¹⁸⁰. Concluye que la terapia con rhGH es muy segura. Respecto a las leucemias, dice lo mismo que los estudios que se acaban de mencionar. En relación al craneofaringioma, no se pueden extraer conclusiones claras, pero aun así, no se ha hallado un aumento

de la frecuencia de recidiva. Tampoco parece que se incrementen las recaídas de tumores intracraneales malignos¹⁸¹. Y también hace referencia a que no se ha detectado un mayor riesgo de padecer neoplasias de novo. Ahora bien, la rhGH sí puede ocasionar el crecimiento de una neoplasia activa, por tratarse tanto ella como su efectora, la IGF-1, de sustancias anabólicas y mitogénicas¹⁷⁹.

Menos del 3% de los niños tratados con esta hormona presenta efectos adversos, la mayoría de los cuales son de escasa relevancia, siendo los más comunes¹⁸²:

- Reacciones en el punto de inyección
- La hipertensión intracraneal benigna
- Edema
- Artralgias
- Epifisiolisis femoral
- Agravamiento de escoliosis preexistente
- Ginecomastia
- Hiperglucemia y resistencia a la insulina
- Hipotiroidismo

Al parecer, los niños tratados con rhGH por DGH de causa orgánica, por síndrome de Turner y por enfermedad renal crónica son más propensos a presentar hipertensión intracraneal benigna y epifisiolisis femoral¹⁸².

Otro aspecto estudiado, en relación a la seguridad del tratamiento con rhGH, es la progresión de la maduración ósea durante el mismo. La mayoría de los trabajos concluyen que, con dosis normales, en la etapa prepuberal, la progresión de la edad ósea es proporcional al incremento de talla^{98,183,184}. Algún autor refiere que si se administra en dosis altas, puede acelerar la edad ósea y el inicio de la pubertad¹⁸⁵, pero este trabajo hace referencia a niños que se tratan por talla baja idiopática (indicación no aprobada en España).

Para vigilar la seguridad del tratamiento con rhGH, se realiza anualmente:

- Una radiografía de carpo de la mano no dominante, para observar la evolución de la edad ósea.
- Se determina la IGF-1 y las hormonas tiroideas
- Y en los PEG, dado su mayor riesgo de resistencia a la insulina y de síndrome metabólico^{38,186-190}, se evalúa también la glucemia, insulinemia, HOMA-IR, hemoglobina glicosilada, lípidos plasmáticos y presión arterial.

6. COMITÉ ASESOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

El Comité Asesor de Hormona de Crecimiento de la Comunidad Valenciana se crea mediante la Resolución de 16 de mayo de 1989 del Director del Servicio Valenciano de Salud¹⁹¹. Está constituido por profesionales de reconocida experiencia, encargados de racionalizar el uso terapéutico de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas.

Se compone de los siguientes miembros:

- a. Un coordinador (jefe de servicio ó técnico del servicio de provisión y asistencia farmacéutica), que es el representante de la Secretaría General de la Agencia Valenciana de Salud (AVS). Se encarga de convocar y presidir las reuniones del Comité.
- b. Seis vocales.
- c. Un representante de la Dirección General de Planificación de la Asistencia Sanitaria de la Consejería de Sanidad.

El Director de la AVS determina quiénes van a ser los miembros del comité, a excepción del representante de la Dirección de Planificación de la Asistencia Sanitaria, cuyo nombramiento corresponde al titular de la misma. Éstos son designados por un período de dos años, pudiendo ser renovado su nombramiento a criterio del Director de la AVS.

La designación de los vocales se realiza consultando previamente a la Sociedad Valenciana de Endocrinología y a la Asociación Española de Pediatría (en concreto a la sección de Endocrinología Pediátrica). Sólo podrán ser vocales profesionales que trabajen en hospitales gestionados por la AVS, y se elegirán atendiendo a criterios demográficos y territoriales.

Las funciones de comité en relación con la AVS son las siguientes:

- a. Informar y asesorar sobre la prescripción correcta de la rhGH y sustancias relacionadas.
- b. Elaborar un protocolo de recogida de datos de la historia clínica, susceptible de ser informatizado, que tendrán que emplear todos los médicos de los hospitales de la AVS que traten casos sospechosos de deficiencia de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas y que, una vez cumplimentados, serán enviados al Comité.
- c. Evaluar los protocolos referidos en el punto anterior para establecer en qué casos es necesario el tratamiento con rhGH o sustancias relacionadas.
- d. Elaborar un censo de la Comunidad Valenciana de todos los casos de déficit de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas.
- e. Establecer normas que garanticen en todo momento el derecho a la intimidad de todos los individuos sujetos a estudio.

- f. Actuar como órgano de consulta tanto de los médicos que traten estos casos, como de las sociedades de especialidades médicas.
- g. Comunicar al Secretario de la AVS aquellos problemas o necesidades que, a su entender, requieran un estudio o actuación por parte de los organismos competentes de la Agencia Valenciana de salud y/o de la Consejería de Sanidad.

El comité se reúne con una periodicidad mínima bimensual.

6.1. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRÍA

6.1.1. PROCEDIMIENTO ACTUAL

Actualmente, para solicitar el tratamiento con rhGH se siguen las normas establecidas en la *Circular 1/2010*. El médico que hace la petición rellena el “*Protocolo de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría*” (figuras 1 a 5 del **ANEXO 2**). Debe adjuntar, además, la gráfica de crecimiento del niño, utilizando las tablas del Estudio Transversal Español de crecimiento de 2010^{120,192}, así como una copia de una radiografía de carpo reciente. Si el paciente cumple los criterios exigidos por el Comité (**ANEXO 1**), éste aprueba el uso de la hormona durante un año. Pasado este periodo de

tiempo, el médico responsable debe solicitar la continuación de la terapia rellenando el *“Protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría”* (figuras 6 a 9 del **ANEXO 2**). Como al inicio, se añadirá la gráfica de crecimiento y una radiografía de carpo próxima a la fecha de renovación. Si la evolución del crecimiento ha sido favorable, el Comité prolongará el uso del fármaco anualmente, en el caso del déficit de GH, y cada dos años, en el caso de los niños pequeños para la edad gestacional.

Cada vez que caducan estos periodos, se debe remitir, de nuevo, un *“Protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría”*, junto con la gráfica de crecimiento y la radiografía, para que el Comité pueda comprobar la efectividad de la rhGH en ese paciente.

La autorización del tratamiento, tanto de inicio como de renovación, se comunica a través del Coordinador del Comité al médico responsable de su administración y a los servicios de farmacia hospitalaria encargados de la dispensación.

La *“Hoja de solicitud para la suspensión del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos”* (figura 10 del **ANEXO 2**) se rellenará cuando el paciente haya finalizado el crecimiento o cuando el médico considere pertinente retirarlo (por no ser efectivo, por falta de cumplimentación por parte del paciente, o bien por aparición de efectos adversos importantes).

El Comité puede denegar el inicio de un tratamiento cuando el paciente no cumpla la totalidad de los criterios exigidos. Asimismo, puede retirar uno ya iniciado si se observa que la evolución del crecimiento no está siendo adecuada.

En cualquier caso de denegación de la terapia, el Comité especifica los motivos de la misma y se la comunica al médico que realizó la solicitud.

6.1.2. PROCEDIMIENTO ANTERIOR

El procedimiento antiguo fue establecido a través de la *Circular 23/89 de la Dirección del Servicio Valenciano de Salud sobre “Procedimiento de autorización de tratamiento con hormona de crecimiento”* ¹⁹³. Era similar al actual, pero cabe mencionar las siguientes diferencias:

Los protocolos de solicitud que estaban vigentes son los representados por las figuras 11 a 19 del **ANEXO 2**.

En esta Circular, no venían especificadas las gráficas de crecimiento que los profesionales debían emplear, por lo que no todo el mundo usaba los mismos estándares de crecimiento.

7. ESTUDIOS REALIZADOS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA SOBRE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Existen comunidades autónomas españolas que han publicado numerosos estudios sobre la efectividad de la hormona de crecimiento en su población pediátrica. Cabe destacar los trabajos realizados en Cataluña por Carrascosa et al., y en Madrid por Argente et al. Sus resultados son equiparables a los obtenidos del análisis de las grandes bases de datos internacionales.

No obstante, en la Comunidad Valenciana, no existe ningún trabajo de estas características. La única publicación hallada en relación al tratamiento con hormona de crecimiento analiza la evolución de su consumo y costes económicos que supuso su prescripción, entre 2003 y 2007¹⁹⁴.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

En el momento actual, existen pocos estudios sobre efectividad de la rhGH en la Comunidad Valenciana. Recabar información sobre los resultados obtenidos en niños tratados con rhGH, en esta comunidad autónoma, sería de gran interés para valorar si éstos son superponibles a los publicados en la bibliografía.

HIPOTESIS DE TRABAJO: Los niños de la Comunidad Valenciana con talla baja por déficit de GH o por ser pequeños para la edad gestacional mejoran su percentil de estatura al recibir tratamiento con rhGH, según el protocolo de esta comunidad.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Crear una base de datos que recoja, de una forma completamente anónima, la información que consta en los *protocolos para el uso de la hormona de crecimiento* remitidos al *Comité Asesor de la Comunidad Valenciana* en los últimos 10 años. En concreto se recabará la información de aquellos en los que el tratamiento se indicó por déficit de GH, o por haber nacido pequeño para la

edad gestacional, y que lleven, como mínimo, dos años con la rhGH, con el fin de:

- a) Efectuar un estudio descriptivo con la información recogida.
- b) Evaluar la efectividad del tratamiento con rhGH y el tamaño de su efecto (en base a la proporción de estos niños que han alcanzado su talla diana al final del tratamiento, o bien el carril correspondiente a la misma, en caso de que no hayan acabado la terapia) y comparar estos resultados con los publicados tanto a nivel nacional, como internacional.
- c) Comprobar la influencia de la velocidad de crecimiento en los dos primeros años de tratamiento sobre los resultados de talla a largo plazo.
- d) Valorar si en el grupo de casos en los que no se hizo una aplicación estricta del protocolo y, a pesar de ello, se concedió el tratamiento, se ha producido una buena respuesta de crecimiento.
- e) Comparar los resultados de crecimiento entre los sujetos con déficit de GH y los pequeños para la edad gestacional.

- f) Evaluar si, a la vista de los resultados obtenidos y teniendo en cuenta publicaciones novedosas en torno a este tema, se puede apuntar la modificación de algún aspecto del “*protocolo de solicitud de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento*” que lo simplifique, o por el contrario, que lo amplíe.

2. Objetivo secundario

Analizar, en nuestra muestra, dos aspectos no encontrados en la bibliografía revisada:

- a) Evaluar si en aquellos casos en los que no se logra alcanzar la talla diana con la rhGH, el SDS de estatura final presenta una aproximación significativa al SDS de la talla del progenitor más bajo.
- b) Valorar la efectividad de la rhGH en el subgrupo de pacientes con “*déficit idiopático de GH de inicio en la pubertad*” (introducido recientemente en el protocolo publicado en la Circular 1/2010 por la Consejería de Sanidad⁹⁴), en base a haber logrado recanalizar su estatura hacia el SDS de su talla diana, o bien hacia el SDS del progenitor más bajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

En primer lugar, se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo que recogió la información registrada en los protocolos pediátricos de solicitud de tratamiento con rhGH, remitidos al Comité Asesor de Hormona de Crecimiento de la Comunidad Valenciana entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010, de sujetos que llevaban, al menos, 2 años con la terapia por las indicaciones: déficit de GH y/o pequeño para la edad gestacional.

En una segunda fase, se llevaron a cabo estudios analíticos para cumplir el resto de los objetivos propuestos.

Para poder efectuar este trabajo se siguió la “*Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano*” publicada en la Sección I del BOE nº 310 del 25 de diciembre de 2009¹⁹⁵, según la cual, este estudio quedaba clasificado como un EPA-OD (estudio observacional posautorización otros diseños), precisándose para su ejecución la aprobación por parte de un CEIC (Comité Ético para la Investigación Clínica).

Tras obtenerse el permiso del CEIC de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (**ANEXO 4**), el proyecto fue

presentado en la Consejería de Sanidad de Valencia, organismo que aceptó la realización del mismo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha utilizado la información recogida en los protocolos de solicitud de inicio, renovación y finalización de tratamiento con rhGH, remitidos al Comité Asesor de Hormona de crecimiento de la Comunidad Valenciana, por todas las Unidades de Endocrinología Pediátrica de los hospitales de las tres provincias.

Estos protocolos están guardados y custodiados en la Consejería de Sanidad de Comunidad Valenciana, lugar donde se ha efectuado la recogida de datos.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Protocolos pediátricos en los que el Comité Asesor aceptó el uso de la hormona de crecimiento:

- a. Por las indicaciones: déficit de GH y/o pequeño para la edad gestacional.
- b. Que correspondan a pacientes que lleven, al menos, 2 años con la terapia. Esto implica que, aunque el estudio abarca los últimos 10 años (de 2003 a 2013), se han recogido los pacientes que iniciaron el tratamiento entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010.

Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión fueron aplicados para llevar a cabo el análisis estadístico que evaluó la efectividad de la terapia en los sujetos tratados con rhGH.

Fueron excluidos del estudio aquellos protocolos que:

1. Procedían de sujetos cuya talla diana se desconocía.
2. Pertenecían a individuos que habían recibido mecasermina como tratamiento de su talla baja, en lugar de rhGH.
3. Especificaban claramente que el tratamiento se suspendió antes de completar 2 años; bien sea por administración incorrecta de la medicación, o bien, por haber aparecido efectos adversos que obligaron a su retirada.

2.2. MATERIAL: PROTOCOLOS DE SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRÍA Y GRÁFICAS DE CRECIMIENTO

Desde la creación del Comité Asesor de Hormona de Crecimiento se han elaborado dos modelos de protocolos para solicitar el inicio, renovación y finalización de esta terapia.

El primer modelo nace el mismo año que el Comité, publicándose en la *Circular 23/89 de la Dirección del Servicio Valenciano de Salud sobre "Procedimiento de autorización de tratamiento con hormona de crecimiento"*¹⁹³. El segundo, que sustituye al previo, aparece en la *Circular 1/2010, de 21 de junio, del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud relativa al "Procedimiento para la tramitación de solicitudes de tratamiento con hormona de crecimiento y sustancias relacionadas"*⁹⁴. Este último amplía la recogida de datos que exigía el anterior.

Las figuras 1 a 19 del **ANEXO 2** muestran todas las hojas, tanto del protocolo antiguo, como del actual, que deben ser cumplimentadas por el médico que solicita el tratamiento, en el caso de las dos indicaciones que aborda este trabajo.

Como ya se ha señalado en la Introducción, estos protocolos llevan siempre dos documentos adjuntos: la gráfica de crecimiento del paciente (figuras 20 y 21 del **ANEXO 1**) y una radiografía de carpo reciente.

Los protocolos y las gráficas de crecimiento han constituido nuestro material de estudio; del cual, se han tomado los datos que se especifican en el punto siguiente.

2.2.1. DATOS RECOGIDOS DE LOS PROTOCOLOS: VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación se enumeran y se explican todos los datos que se han tomado de los protocolos de inicio, renovación y finalización de tratamiento con rhGH, los cuales constituyen las variables de este estudio.

A) Protocolos de déficit de GH:

1) Número del protocolo:

Como se puede ver en las figuras 1 a 19 del **ANEXO 2**, los protocolos tienen asignado un número que los identifica y que aparece en todas sus hojas. Éste es el único dato que se ha recogido para poder diferenciarlos.

El personal de la Consejería proporcionó la totalidad de los protocolos, ocultando los datos relativos a la identidad de la persona de la que procede la

información, así como la del médico que prescribe el tratamiento, de acuerdo a las leyes de protección de datos. Las figuras 1 a 19 del **ANEXO 3** muestran cómo fue facilitada la información en la Consejería.

2) Fecha de nacimiento:

Permite conocer a qué edad se inicia y se finaliza el tratamiento con rhGH.

Todas las edades han sido recogidas en años, en valor decimal.

3) Sexo

4) Tipo de déficit de GH:

Se han distinguido tres tipos:

- Aislado: cuando sólo existía déficit de GH
- Múltiple: cuando el déficit de GH se asociaba al de otras hormonas hipofisarias.
- GH bioinactiva: cuando la causa de la talla baja se debía a una menor actividad biológica de la GH

5) Causa del déficit de GH:

- Etiología conocida: cuando existía una causa clara que lo justificaba.
- Etiología desconocida: déficits de GH idiopáticos

6) Comorbilidades asociadas:

Se han registrado los antecedentes de enfermedad que venían especificadas en los protocolos de inicio.

7) Origen de los progenitores:

Se han establecido cuatro categorías: caucásicos, amerindios, asiáticos y negros.

8) Dosis de GH pautada:

No se ha hecho referencia al nombre comercial. Se ha expresado en mg/Kg/día.

9) Número de meses de tratamiento con rhGH

10) Datos auxológicos y edad ósea:

Todos los datos auxológicos se han tomado en SDS (standard deviation score o puntuación “Z”), que es una forma de expresar las variables de manera estandarizada o referenciada a la población. Se obtiene restando al valor medido de la variable, el valor medio de ésta en los individuos de esa población de la misma edad y sexo, y dividiendo el resultado de dicha resta por la desviación estándar ^{196,197}.

Para el cálculo de los SDS de las tallas y los pesos se han utilizado las tablas del estudio transversal español de 2010¹⁹²; mientras que para el cálculo de los SDS de velocidad de crecimiento se han empleado las tablas del estudio longitudinal español 1978/2000¹⁹⁸, teniendo en cuenta el estadio madurativo.

10.1) Talla diana en SDS:

El SDS de la talla diana se ha calculado mediante el programa AuxoLog® (como se comentará en los métodos informáticos utilizados en la tesis), el cual utiliza la fórmula desarrollada por Tanner ajustada al sexo del niño, proporcionando el dato tanto en centímetros como en SDS^{39,196,197}. Para obtener dicho SDS, se aplicaron las tablas del estudio transversal español de 2010.

10.2) Talla del progenitor más bajo en SDS

En todos los casos se ha recogido el SDS del progenitor más bajo de los dos. Al igual que la talla diana, este SDS se ha calculado con el programa AuxoLog®, aplicando las tablas del estudio transversal español del año 2010.

10.3) Talla baja familiar:

Se hablará de talla baja familiar cuando, o bien el SDS de la talla diana, o bien el SDS de la talla de alguno de los progenitores sea inferior a -2 (SDS).

10.4) Datos al inicio del tratamiento:

Estos datos proceden de los protocolos de solicitud de inicio del tratamiento, por tanto son previos al comienzo de la terapia.

- Edad cronológica en años
- Talla en SDS
- Peso en SDS
- Edad ósea al inicio del tratamiento: se han diferenciado las siguientes categorías, según la relación entre la edad cronológica y la ósea del sujeto:

- No retraso de la edad ósea.
 - Retraso de la edad ósea entre 1 y 2 años.
 - Retraso de la edad ósea mayor de 2 años.
 - Edad ósea adelantada.
 - No consta el dato
- Desarrollo puberal al instaurar el tratamiento: se han establecido tres categorías:
 - Prepuberal: pubertad no iniciada.
 - Puberal 1: en niños queda definida por un volumen testicular ≤ 8 mL; y en niñas como un desarrollo mamario de grado 2 según los estadios de Tanner.
 - Puberal 2: en niños queda definida por un volumen testicular > 8 mL y niveles de testosterona correspondientes, al menos, al estadio 3 de Tanner (ver niveles de testosterona en la **Tabla 72** del **ANEXO 1**). En niñas, cuando el desarrollo mamario, según los estadios de Tanner, sea > 2 .

10.5) Datos al año de tratamiento con rhGH:

- Edad cronológica en años

- Talla en SDS
- Velocidad de crecimiento en SDS

10.6) Datos a los dos años de tratamiento con rhGH:

- Edad cronológica en años
- Talla en SDS
- Velocidad de crecimiento en SDS

10.7) Últimos datos auxológicos registrados: estos datos corresponden a los registrados en la última petición de renovación de tratamiento que exista de cada protocolo.

- Edad cronológica en años
- Talla en SDS
- Velocidad de crecimiento en SDS

10.8) Talla final en SDS y edad a la que se registra: estos datos se obtendrán del documento de finalización de tratamiento remitido al comité.

11) Déficit de GH de inicio en la pubertad: se han diferenciado dos categorías:

- El déficit se inicia en la pubertad
- El déficit se inicia en etapa prepuberal

12) RMN hipotálamo-hipofisaria: puesto que el protocolo para el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento recomienda la realización de esta prueba de imagen, se recogerá en cuántos casos existe alguna alteración. Asimismo, se especificará qué anomalías han sido detectadas.

13) Datos de laboratorio:

13.1) Al inicio del tratamiento:

- IGF-1: dentro de esta variable se han establecido las siguientes categorías:
 - Valor normal: entre + 2 y - 2 DE para la edad y estadio de Tanner.
 - Valor alto: superior a + 2 DE para la edad y estadio de Tanner.
 - Valor bajo: inferior a - 2 DE para la edad y estadio de Tanner.

- No consta el dato

*Los valores normales de IGF-1 vienen especificados en la **Tabla 3** de la Introducción.

- Test de estímulo de GH (1): esta variable recoge la información del test de estímulo de GH que aparece recogido en primer lugar, en los protocolos de inicio, independientemente de la técnica empleada. Han sido establecidas 5 categorías, en base al valor pico de GH obtenido durante la prueba:
 - Valor ≥ 10 ng/mL
 - Valor < 10 ng/mL, pero $\geq 7,4$ ng/mL
 - Valor $< 7,4$ ng/mL, pero ≥ 4 ng/mL
 - Valor < 4 ng/mL
 - Test no realizado
- Test de estímulo de GH (2): esta variable recoge la información relativa al test de estímulo de GH que se encuentra en segundo lugar, al leer el protocolo de solicitud de inicio de tratamiento. Las categorías son las mismas que en la variable anterior.

- Estudio de la función tiroidea: como puede verse en el **ANEXO 1**, tanto en el protocolo de inicio como en el de continuación de tratamiento con rhGH, es obligado referir valores recientes de TSH y/o T4 libre. Por este motivo se ha establecido esta variable, en la que se distinguen tres categorías:
 - Función tiroidea normal: si la TSH y la T4-libre son normales
 - Hipotiroidismo: T4-libre baja
 - No consta el dato

13.2) Al año, a los dos años y durante el último año de tratamiento: se recogerá la IGF-1 y el estudio de la función tiroidea, tal y como se ha especificado en los apartados anteriores.

14) Casos que no cumplen estrictamente el protocolo: se recogerá qué protocolos incumplen uno o varios de los siguientes criterios:

- SDS de talla al inicio del tratamiento > -2
- SDS de velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento $> -1,5$
- No presenta retraso de la edad ósea
- No cumple los criterios analíticos exigidos por el protocolo
(**ANEXO 1**)

15) Año en el que se inició el tratamiento

B) Protocolos de pequeños para edad gestacional:

Muchos de los datos recogidos son comunes a los del grupo con déficit de GH, por lo tanto, no se repetirá la descripción de los mismos.

1) Número del protocolo

2) Fecha de nacimiento

3) Sexo

4) Origen del padre y de la madre

5) Gestación múltiple: se han establecido dos categorías:

- Un solo feto
- Más de un feto

6) Sufrimiento fetal:

En esta variable, también se han diferenciado dos categorías: casos en los que no ha habido sufrimiento fetal y casos en los que sí, sin especificar las causas, dado que ello no se exige en los protocolos. Cabe señalar que respecto a este dato, existen diferencias entre los protocolos nuevos y los antiguos:

- En la segunda hoja del protocolo nuevo (Circular 1/2010), hay una casilla para señalar específicamente si ha habido sufrimiento fetal.
- En el protocolo antiguo (Circular 23/89), este dato no viene como tal, sólo se exige indicar la puntuación obtenida en el test de Apgar, por tanto, se considerará que ha habido sufrimiento fetal ante una puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos ≤ 5 .

7) Dosis de GH pautada

8) Número de meses que ha recibido rhGH

9) Datos auxológicos:

Para el cálculo de los SDS de talla y peso tanto al nacimiento como en edades posteriores, se han utilizado las tablas del estudio transversal español de 2010^{120,192}; mientras que para el cálculo de los SDS de velocidad de

crecimiento se han empleado las tablas del estudio longitudinal español 1978/2000¹⁹⁸, teniendo en cuenta el estadio madurativo.

9.1) Datos al nacimiento:

- Edad gestacional: expresado en semanas más días.
- Peso expresado en SDS.
- Longitud expresada en SDS.

9.2) Talla diana en SDS.

9.3) SDS de la talla del progenitor más bajo

9.4) Datos al inicio del tratamiento:

- Edad cronológica en años.
- Talla y peso en SDS.
- Edad ósea al inicio del tratamiento: se distinguirán las mismas categorías que en los niños con déficit de GH.
- Pubertad: se han establecido las mismas categorías que para los sujetos con déficit de GH.

9.5) Datos al año de tratamiento con rhGH: edad en años, talla y velocidad de crecimiento en SDS.

9.6) Datos a los dos años de tratamiento con rhGH: edad en años, talla y velocidad de crecimiento en SDS.

9.7) Últimos datos auxológicos registrados: edad en años, talla y velocidad de crecimiento en SDS.

9.8) Talla final en SDS

10) Datos de laboratorio:

10.1) Al inicio del tratamiento:

- IGF-1: se han establecido las mismas categorías que en el déficit de GH.
- Glucemia: en esta variable se han distinguido tres categorías:
 - Normal: < 100 mg/dL
 - Alta: ≥ 100 mg/dL

- No consta el dato

- Insulinemia: también se han diferenciado tres categorías:
 - Normal: < 15 mcU/mL
 - Alta: ≥ 15 mcU/mL
 - No consta el dato

- HOMA-IR: se ha hecho lo mismo que con las variables anteriores
 - Normal: < 3
 - Alto: ≥ 3
 - No consta el dato

- HbA1c:
 - Normal: ≤ 6 %
 - Alta: > 6 %
 - No consta el dato

- Lípidos plasmáticos:
 - Normales: cuando todos los valores de lípidos plasmáticos sean normales (LDL < 130 mg/dL, HDL > 35 mg/dL, triglicéridos < 140 mg/dL).
 - Alterados: cuando alguno de los valores anteriores esté alterado (LDL \geq 130 mg/dL o HDL \leq 35 mg/dL o triglicéridos \geq 140 mg/dL).
 - No consta el dato

- Hormonas tiroideas: se expresará del mismo modo que en el déficit de GH.

10.2) Al año, a los dos años y durante el último año de tratamiento: se registrarán los datos de: IGF-1, glucemia, insulinemia, HOMA-IR, HbA1c, lípidos plasmáticos y hormonas tiroideas, tal y como se ha especificado en apartados anteriores.

11) Casos que no cumplen estrictamente el protocolo: se recogerá qué protocolos incumplen uno o varios de los siguientes criterios:

- SDS de talla al inicio del tratamiento > -2,5

- No existe una diferencia de, al menos, 1 SDS entre la talla del sujeto a tratar y su talla media parental.
- Haber iniciado la pubertad.
- Presentar una edad ósea superior a 11 años en niñas y a 12 años en niños

12) Año en el que se inició el tratamiento

2.3. MÉTODOS

2.3.1. MÉTODOS AUXOLÓGICOS

Para el cálculo de los SDS recogidos en este trabajo se han utilizado como referencia:

- Las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento de 2010^{120,192} en el caso de:
 - SDS de peso y talla tanto al nacer como en edades posteriores
 - SDS de talla diana
 - SDS de talla del progenitor más bajo

- Las tablas del Estudio Longitudinal Español de 1978/2000¹⁹⁸, teniendo en cuenta el estadio madurativo, para el cálculo de los SDS de velocidad de crecimiento.

De esta forma se ha conseguido homogeneizar los datos, puesto que los de protocolos anteriores a 2010 vienen referidos a distintas tablas de crecimiento, como ya se ha dicho en la introducción.

2.3.2. MÉTODOS INFORMÁTICOS

Para el desarrollo de este estudio, se han utilizado tres programas informáticos:

1) Programa AuxoLog®:

Fue diseñado como complemento de los Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Registra y representa gráficamente los valores de perímetro craneal, peso, talla, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento, comparados con diversas tablas de referencia. Las usadas en este trabajo han sido las de los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010^{120,192} y 1978/2000¹⁹⁸.

Este programa ha sido empleado para introducir los datos auxológicos de cada protocolo y calcular automáticamente todos los SDS. Para obtener los SDS de pesos y de todas las tallas recogidas, se predeterminó que el programa

aplicara las tablas del Estudios Español Transversal de Crecimiento de 2010. Mientras que para el cálculo de los SDS de velocidad de crecimiento se aplicaron las tablas del Estudio Español Longitudinal de crecimiento de 1978/2000 y, además, se tuvo en cuenta el grupo de maduración puberal al que pertenecía cada caso (muy temprano, temprano, intermedio, tardío o muy tardío). De este modo, se ha homogeneizado toda la información recogida.

2) Programa Microsoft Office Excel 2007®:

Este programa es el que se ha utilizado para la recogida de los datos de todas las variables anteriormente especificadas.

Se han creado dos bases de datos distintas: una que recoge la información de los protocolos con déficit de GH, y otra de los pequeños para la edad gestacional.

3) Programa de análisis estadístico SPSS versión 20®:

Programa mediante el cual se han llevado a cabo las operaciones estadísticas.

2.3.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Tipos de variables:

- Variables cuantitativas: dosis de GH, número de meses que ha recibido el tratamiento, datos auxológicos en SDS.
- Variables cualitativas: algunas de las variables son cualitativas por sí mismas, pero la mayoría de ellas son cuantitativas continuas y se han transformado en cualitativas:
 - Dicotómicas: sexo, gestación múltiple, sufrimiento fetal.
 - Politómicas: origen de los padres, edad ósea, desarrollo puberal, valor de IGF-1, test de estímulo de GH 1 y 2, estudio de la función tiroidea, glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR y lípidos plasmáticos.

Estudios estadísticos:

Para realizar el estudio estadístico descriptivo se han empleado:

- Datos numéricos:
 - *Número de casos y porcentajes*

- Como medida de tendencia central se ha usado la *media*; y como medidas de dispersión la *desviación estándar (DE)*, *valor máximo* y *mínimo*.
- Gráficos:
 - *Diagramas de sectores*
 - *Diagramas de barras*
 - *Diagramas de cajas y bigotes*

En el análisis estadístico inferencial se han utilizado:

- El *test de Kolmogorov-Smirnov* para comprobar si la distribución de las medidas es normal. Así se ha considerado cuando el valor de $p > 0,05$.
- Para comparar medias se han empleado varios tipos de test:
 - a) Cuando la distribución de las medidas fue normal:
 - *Prueba t de muestras relacionadas* con la *corrección de Bonferroni*: para comparación de medias de medidas repetidas dentro de una misma muestra.
 - *Test t de Student de muestras independientes*: para comparar medias de dos muestras independientes.
 - b) Cuando la distribución de las medidas no fue normal:

▪ *prueba U de Mann-Whitney*

- *Contrastes multivariados*, con el fin de evaluar tamaño del efecto del tratamiento con rhGH. Para poder aplicar un contraste multivariado, primero se debe comprobar que existe esfericidad, es decir, que las varianzas son independientes. Para ello se ha usado la *prueba de esfericidad de Mauchly*, y se dice que existe esfericidad cuando el valor de $p < 0,05$
- Para llevar a cabo estudios de correlación se ha utilizado el *coeficiente de correlación de Pearson (r)*. Si éste se eleva al cuadrado se obtiene el *coeficiente de determinación (r²)*, que se utiliza como indicador del tamaño del efecto.

En general, se han considerado resultados estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. MUESTRA DEL ESTUDIO

La muestra de este trabajo se ha obtenido a través de la revisión de todos los protocolos de solicitud de tratamiento con rhGH remitidos al Comité Asesor de la Comunidad Valenciana entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010, los cuales constituyen un total de 1361. De todos ellos, se seleccionaron únicamente los 456 que cumplían los criterios de inclusión exigidos. Trescientos once correspondían a niños con déficit de GH y 145 a pequeños para la edad gestacional (**Figura 7**).

Los 905 casos no seleccionados para el estudio eran solicitudes de tratamiento denegadas, protocolos de tratamiento con rhGH en adultos, y protocolos pediátricos en los que la hormona de crecimiento se indicó por motivos distintos a los abordados en este estudio (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal, alteraciones del gen SHOX).

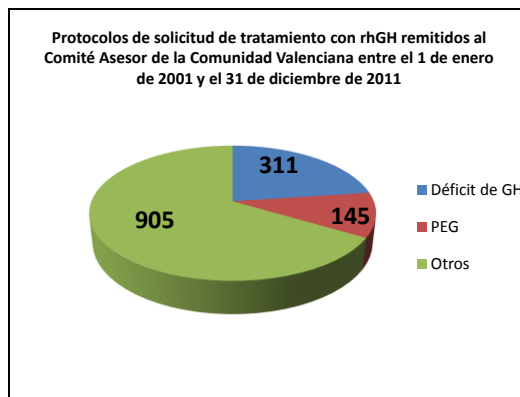


Figura 7: Diagrama de sectores que expresa el número de casos de cada una de las indicaciones de rhGH que son objeto de estudio en esta tesis, en relación al número total de protocolos revisados.

2. PROTOCOLOS DE SUJETOS TRATADOS POR DÉFICIT DE GH

2.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS

La muestra de protocolos de sujetos tratados por déficit de GH tiene un tamaño de 311 casos (n=311), de los cuales 200 corresponden a niños (64,3%) y 111 a niñas (35,7%).

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hubo 57 casos que presentaron alguno de los criterios de exclusión:

- En 41/57, no se disponía de la talla media parental (TMP).
- En 15/57, quedaba claramente reflejada la existencia de un problema de cumplimentación, con suspensión del tratamiento antes del momento previsto para su finalización. En 13/15, la supresión de la terapia se debió a la incorrecta administración de la hormona por parte de la familia; mientras que en los 2 casos restantes se retiró por la aparición de efectos secundarios importantes:
 - En uno de ellos aparece edema generalizado a la semana de empezar la administración de la hormona, cediendo tras su

retirada. Se llevan a cabo dos intentos de terapia con preparados comerciales diferentes, pero en ambas ocasiones aparece dicho efecto secundario.

- El otro caso corresponde a un sujeto con un panhipopituitarismo idiopático afecto anemia de Fanconi. Se especifica claramente en el protocolo que se informa a los padres del grave riesgo que puede conllevar el tratamiento con rhGH en personas con este tipo de trastorno hematológico. Aún así, insisten en que su hijo sea tratado y se inicia la terapia tras la firma de un consentimiento informado. La respuesta de crecimiento fue buena, pero al 2º año se suspende el tratamiento porque el niño es diagnosticado de una leucemia.
- Sólo en 1 individuo de los 57, se prescribió como tratamiento mecasemina en lugar de rhGH.

El análisis estadístico de los sujetos tratados por déficit de GH se ha llevado a cabo únicamente con los 254 protocolos que no presentaban ninguna causa de exclusión.

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL GRUPO CON DÉFICIT DE GH

El grupo considerado útil para el estudio queda, finalmente, constituido por 254 sujetos, de los cuales 165 son niños y 89 niñas.

La información tomada de todos estos protocolos viene expuesta en las tablas del **ANEXO 5**. A cada caso se le ha asignado un número del 1 al 254, para no reflejar el número real de su protocolo de solicitud de tratamiento, y con ello seguir respetando al máximo la confidencialidad de los datos.

2.3.1. TIPO DE DÉFICIT DE GH

Hubo 230 casos de deficit aislado de GH (90,6%), 18 en los que existía una deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias (7,1%), y 6 en los que se detectó una actividad biológica disminuida de la GH (2,3%).

2.3.2. CAUSAS DEL DÉFICIT DE GH

Sólo en 18 protocolos figuraba una causa clara que explicara la deficiencia de GH (7,1%). En los restantes, el déficit era idiopático (92,9%).

Los casos de etiología conocida son los que siguientes:

A. Déficit aislado de GH:

- Causa Tumoral:

- Lesiones cerebrales ocupantes de espacio no especificadas: 2 casos (nº 17 y 41).
 - Meduloblastoma: 3 casos (nº 55, 104 y 181).
 - Rabdomiosarcoma de la base del cráneo: 1 caso (nº 112).
 - Linfoma de Burkitt tratado con quimioterapia y radioterapia cráneo-espinal: 1 caso (nº 120).
 - Leucemia mieloblástica aguda de tipo M5 tratada con quimioterapia, radioterapia cráneo-espinal y trasplante de progenitores hematopoyéticos: 1 caso (nº 201).
 - Microadenoma hipofisario no funcionante: 1 caso (nº 179).
- Traumatismo craneoencefálico: 1 caso (nº 119).

B. Déficit múltiple:

- Causa congénita:
 - Displasia septoótica: 2 casos (nº 27 y 29)
- Causa tumoral:
 - Astrocitoma de bajo grado asociado a un glioma óptico: 1 caso (nº 46).

- Craneofaringioma: 5 casos (n° 107, 135, 165, 224, 233).

2.3.3. COMORBILIDADES ASOCIADAS

Hubo 14 protocolos en los que constaba la existencia de alguna enfermedad y/o trastorno, previamente a iniciarse la terapia con hormona de crecimiento:

1. Síndrome de Noonan, en 2 casos (n° 63 y 71).
2. Hidrocefalia y válvula de derivación ventriculoperitoneal, en 2 casos (n° 65 y 169).
3. Exóstosis múltiple, en 2 casos (n° 178 y 238).
4. Síndrome de intestino corto, en 1 caso (n° 203).
5. Artritis idiopática juvenil, en 1 caso (n° 216).
6. Tetralogía de Fallot, en 1 caso (n° 152).
7. Tiroiditis de Hashimoto, en 2 casos (n° 18 y 114).
8. Retraso psicomotor, en 3 casos (n° 97, 111 y 240)

2.3.4. ORIGEN DE LOS PROGENITORES

La raza de los progenitores viene expresada tanto en número como en porcentaje en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Origen de los progenitores en DGH	Padre N° casos/Porcentaje (%)	Madre N° casos/Porcentaje (%)
Caucásico	225/88,6	224/88,2
Amerindio	0/0	1/0,4
Asiático	1/0,4	1/0,4
Negro	0/0	0/0
No consta	28/11	28/11

2.3.5. DATOS AUXOLÓGICOS FAMILIARES

La estadística descriptiva de la talla diana, estatura del progenitor más bajo y proporción de casos en los que existe talla baja familiar se expone en las **Tablas 8, 9 y 10.**

Tabla 8: Talla diana en DGH	Total (n = 254)	Niños (n = 165)	Niñas (n = 89)
TD en cm:			
- Media (DE)		168,7 (5,37)	156,7 (5,53)
- Máximo / Mínimo		184 / 149,7	170,6 / 140,6
TD en SDS:			
- Media (DE)	-1,33 (0,86)	-1,36 (0,83)	-1,26 (0,91)
- Máximo / Mínimo	1,10 / -4,34	1,02 / -4,34	1,10 / -3,93

Tabla 9: SDS de talla del progenitor más bajo en DGH					
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
SDS de talla del progenitor más bajo	254	-4,71	1,83	-1,83	0,96

Tabla 10: Talla baja familiar en DGH	Total (n = 254)	Niños (n = 165)	Niñas (n = 89)
SDS de TD < -2:			
- Nº de casos / Porcentaje (%)	60 / 23,6	40 / 15,7	20 / 7,9
Algún progenitor presenta un SDS de talla < -2:			
- Nº de casos / Porcentaje (%)	104 / 40,9	69 / 27,2	35 / 13,7

2.3.6. DATOS PREVIOS AL INICIO DE LA TERAPIA

2.3.6.1. Datos auxológicos: talla, peso y velocidad de crecimiento (Tabla 11)

Tabla 11: Datos auxológicos antes de iniciar la terapia en DGH	Total (n = 254)	Niños (n = 165)	Niñas (n = 89)
Edad (años)			
- Media (DE)	10,03 (3,21)	10,22 (3,47)	9,67 (2,64)
- Máximo / Mínimo	16,12 / 0,72	16,12 / 0,72	13,82 / 2,23
Talla en SDS:			
- Media (DE)	-3,08 (0,81)	-3,04 (0,84)	-3,16 (0,75)
- Máximo / Mínimo	1,01 / -6,14	1,01 / -6,14	-1,57 / -5,06
Peso en SDS:			
- Media (DE)	-1,39 (0,79)	-1,37 (0,85)	-1,41 (0,67)
- Máximo / Mínimo	1,86 / -3,31	1,86 / -3,31	0,99 / -2,83
Velocidad crec. en SDS:			
- Media (DE)	-2,09 (0,81)	-2,11 (0,82)	-2,07 (0,81)
- Máximo / Mínimo	-0,19 / -5,56	-0,48 / -5,39	-0,19 / -5,56

Como se puede observar en la **Tabla 11**, el máximo de SDS de talla al inicio del tratamiento es de 1,01, valor que implicaría un incumplimiento de los criterios exigidos por el Comité para autorizar la terapia.

Ante esta apreciación, se analizó en cuántos protocolos con SDS de talla inicial superior a -2, se aceptó el tratamiento. Esto sucede en 11 casos:

- En 5/12, la etiología del déficit fue secundaria a algún tumor intracraneal que generó un descenso significativo de la velocidad de crecimiento (**Tabla 12**):
 - Un caso de lesión ocupante de espacio no especificada (n° 41).
 - Un astrocitoma (n° 46)
 - Un meduloblastoma (n° 55)
 - Un linfoma de Burkitt tratado con radioterapia craneoespinal (n° 120)
 - Un craneofaringioma (n° 135)
- Los 6 casos restantes fueron registrados como déficits idiopáticos. Sus SDS de talla y de VC al inicio del tratamiento, así como su edad ósea, vienen especificados en la **Tabla 13**.

Tabla 12	SDS talla	SDS VC	Edad ósea
Caso 41*	1,01	-2,50	Retrasada > 2 años
Caso 46	0,18	-3,55	Retrasada > de 1 año, pero ≤ de 2
Caso 55	-1,66	-1,89	No retrasada
Caso 120	-1,42	-1,6	No retrasada
Caso 135	-1,57	-5,56	Retrasada > 2 años

*En el caso 41 la talla diana es de 181,4 cm (SDS = 0,64)

Tabla 13	SDS talla	SDS VC	Edad ósea
Caso 24	-1,89	-1,51	Retrasada más de 1 año, menos de 2
Caso 69	-1,87	-1,53	Retrasada > 2 años
Caso 75 *	-1,84	-1,36	Retrasada > de 1 año, pero ≤ de 2
Caso 145*	-1,33	-1,52	No retrasada
Caso 212	-1,87	-0,73	Adelantada
Caso 219	-1,84	-0,75	No retrasada

*En los casos señalados con el asterisco se hace referencia, en el protocolo de solicitud, a una importante ansiedad familiar.

2.3.6.2. Edad ósea (Tabla 14)

Tabla 14: Edad ósea al inicio del tratamiento en DGH	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
No retrasada	30	11,8	20	12,1	10	11,2
Retrasada > de 1 año, pero ≤ de 2 años	98	38,6	63	38,2	35	39,2
Retrasada > de 2 años	123	48,4	80	48,5	43	48,3
Adelantada	2	0,8	1	0,6	1	1,1
No consta el dato	1	0,4	1	0,6	0	0

Un 12,6% de casos no cumplían el criterio de presentar retraso de la edad ósea, de los cuales un 11,8% la tenían acorde a la cronológica, y el 0,8% restante adelantada.

Sólo hubo un caso en el que no constaba el dato de la edad ósea (nº 210). Este protocolo corresponde a un sujeto con déficit múltiple que inició el tratamiento a la edad de 0,72 años.

2.3.6.3 Estadio puberal y casos de déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad (Tablas 15 y 16)

Tabla 15: Estadio puberal al inicio del tratamiento en DGH	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Prepuberal	223	87,8	146	88,5	77	86,5
Puberal 1	14	5,5	7	4,2	7	7,9
Puberal 2	12	6,7	12	7,3	12	5,6

Puberal 1: en niños queda definido por un volumen testicular ≤ 8 mL; y en niñas como un desarrollo mamario de grado 2, según los estadios de Tanner.
 Puberal 2: en niños queda definido por un volumen testicular > 8 mL y niveles de testosterona correspondientes, al menos, al estadio 3 de Tanner. En niñas, cuando el desarrollo mamario según los estadios de Tanner sea > 2 .

Tabla 16: Déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
No lo presentaron	235	92,5	153	92,7	82	92,1
Sí lo presentaron	19	7,5	12	7,3	7	7,9

2.3.6.4. Estudios de laboratorio (Tablas 17, 18, 19 y 20)

Tabla 17: Valores de IGF-1 en DGH	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Normales	132	52	84	50,9	48	53,9
Altos	3	1,2	1	0,6	2	2,2
Bajos	105	41,3	72	43,6	33	37,1
No consta el dato	14	5,5	8	4,8	6	6,7

Tabla 18: Test de estímulo de GH (1)	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Valor \geq 10 ng/mL	8	3,1	6	3,6	2	2,2
Valor $<$ 10 ng/mL, pero \geq 7,4 ng/mL	21	8,3	11	6,7	10	11,2
Valor $<$ 7,4 ng/mL, pero \geq 4 ng/mL	84	33,1	59	35,8	25	28,1
Valor $<$ 4 ng/mL	138	54,3	86	52,1	52	58,5
No se realiza el test	3	1,2	3	1,8	0	0

Tabla 19: Test de estímulo de GH (2)	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Valor \geq 10 ng/mL	17	6,7	12	7,3	5	5,6
Valor $<$ 10 ng/mL, pero \geq 7,4 ng/mL	33	13	15	9,1	18	20,2
Valor $<$ 7,4 ng/mL, pero \geq 4 ng/mL	81	31,9	51	30,9	30	33,7
Valor $<$ 4 ng/mL	102	40,2	73	44,2	39	32,6
No se realiza el test	21	8,3	14	8,5	7	7,9

Hubo tres casos en los que no se efectuó ningún test de estímulo de GH (nº: 72, 153 y 210). Todos ellos correspondían a sujetos de corta edad (2,13 años, 0,83 años y 0,72 años, respectivamente), con un déficit adenohipofisario múltiple, y que presentaban una IGF-1 baja.

Hubo 21 protocolos en los que el segundo test de estímulo no se realizó; dentro de los cuales, están incluidos los 3 casos mencionados, que no tienen hecho ningún test.

Tabla 20: Estudio tiroideo al inicio en DGH	Total (n = 254)		Niños (n = 165)		Niñas (n = 89)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Normal	250	98,4	162	98,2	88	98,9
Hipotiroidismo	4	1,6	3	1,8	1	1,1
No consta el dato	0	0	0	0	0	0

Hubo 4 casos que tenían hipotiroidismo al inicio de la terapia. Tres de ellos eran de origen central, en el contexto de un déficit hipofisario múltiple (casos nº: 27, 29 y 210), y uno era secundario a tiroiditis de Hashimoto (caso nº 114).

2.3.6.5. RMN hipotálamo-hipofisaria

Las distintas alteraciones encontradas en las resonancias se han especificado en la **Tabla 21**, caso por caso.

En 204 casos, la RMN hipotálamo-hipofisaria fue normal (80,3%); mientras que en los 50 restantes se detectó alguna anomalía (19,7%). De éstos, 34/50 presentaban un déficit aislado de GH, y 16/50 tenían un déficit múltiple.

El número total de casos con déficit múltiple en la muestra fue de 18/254. El 88,9% de los mismos presentaba anomalías anatómicas en la RMN.

Caso	Tabla 21: Tipo de alteración encontrada en la RMN hipotálamo-hipofisaria
4	Neurohipófisis ectópica e hipoplasia de tallo hipofisario
7	Neurohipófisis ectópica
17	Lesiones postquirúrgicas
24	Hipoplasia adenohipofisaria y neurohipófisis ectópica.
25	Hipoplasia de tallo hipofisario.
27	Displasia septoóptica
28	Hipoplasia adenohipofisaria y neurohipófisis ectópica
29	Displasia septoóptica
40	Hipoplasia hipofisaria
41	Lesiones postquirúrgicas
44	Silla turca vacía y neurohipófisis ectópica
46	Lesiones postquirúrgicas
47	Hipoplasia hipofisaria
50	Hipoplasia hipofisaria
51	Hipoplasia hipofisaria y agenesia de tallo
55	Lesiones postquirúrgicas
65	Hidrocefalia con válvula de derivación ventrículo-peritoneal
72	Neurohipófisis ectópica
99	Neurohipófisis ectópica
104	Cambios postquirúrgicos
107	Cambios postquirúrgicos
112	Cambios postquirúrgicos
114	Quiste pineal y megacisterna magna
119	Sección del tallo hipofisario
127	Hipoplasia hipofisaria
131	Hipoplasia hipofisaria
133	Hipoplasia adenohipofisaria
135	Cambios postquirúrgicos
153	No se visualiza hipófisis
158	Neurohipófisis no identificada
165	Cambios postquirúrgicos
169	Válvula de derivación ventrículo-peritoneal

Continuación de la **Tabla 21**:

Caso	Tabla 21': Tipo de alteración encontrada en la RMN hipotálamo-hipofisaria
173	Hipoplasia hipofisaria
176	Hipoplasia hipofisaria
179	Microadenoma hipofisario no funcionante
181	Lesiones postquirúrgicas
187	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
189	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
202	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
204	Hipoplasia de adenohipófisis y quiste aracnoideo izquierdo
210	Ausencia de glándula hipofisaria y de tallo, con platisbasia asociada
213	Hipoplasia de adenohipófisis
223	Hipoplasia de adenohipófisis, ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica
224	Cambios postquirúrgicos
225	Neurohipófisis ectópica
227	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
229	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
233	Cambios postquirúrgicos
236	Agenesia de cuerpo caloso
243	Hipoplasia de adenohipófisis con ausencia de neurohipófisis

2.3.7. PROTOCOLOS EN LOS QUE SE CONCEDIÓ EL TRATAMIENTO Y NO CUMPLEN ESTRICTAMENTE LOS CRITERIOS EXIGIDOS PARA ELLO

Hubo 50 protocolos (19,7%) que no cumplían estrictamente los criterios exigidos para indicar el tratamiento (**Tabla 22**).

Tabla 22: Protocolos DGH que no cumplen estrictamente todos los criterios exigidos para el inicio del tratamiento

CASO	No presenta un SDS de talla < -2	No presenta un de SDS de VC < -1,5	No tenía una EO retrasada al inicio	No cumple los criterios analíticos exigidos
21			+	
22			+	
24	-1,89			
25				+
33			+	
34		-1,1		+
40			+	
45			+	
51			+	
53			+	
55	-1,66		+	
57			+	
58			+	
59		-0,6		+
65		-0,31		
69	-1,87			
74		-0,77		
75	-1,84	-1,36		
76		-0,48		+
83		-1		
87			+	
88			+	
92			+	
94		-1,32		
104			+	
108		-1,3	+	
114			+	
116			+	+
117				+
120	-1,42		+	
127			+	
132		-0,9	+	
137				+
142		-1		
143			+	
145	-1,33		+	
151				+
164			+	
169			+	
174			+	
178		-1,14		
183				+

Continuación de la **Tabla 22**:

Tabla 22': Protocolos DGH que no cumplen estrictamente todos los criterios exigidos para el inicio del tratamiento				
CASO	No presenta un SDS de talla < -2	No presenta un de SDS de VC < -1,5	No tenía una EO retrasada al inicio	No cumple los criterios analíticos exigidos
205		-0,19	+	+
206			+	
211		-1	+	+
212	-1,87	-0,73	+	
219	-1,84	-0,75	+	
230			+	
238		-0,62		
245			+	
<p>En los protocolos en los que el SDS de talla y/o de VC no se ajusta a lo exigido, se ha especificado el valor numérico del parámetro. Los casos que no presentan una edad ósea retrasada han sido señalados con un signo más (+) en la casilla correspondiente. También han sido indicados de este modo aquellos protocolos que no cumplen los criterios analíticos.</p>				

El criterio que con más frecuencia se incumplió fue el de la edad ósea, pues en 32 protocolos no está retrasada. Le siguió en frecuencia la velocidad de crecimiento, ya que 17 casos presentaban un SDS superior a -1,5. A continuación se situó el incumplimiento de los criterios analíticos, hecho que sucedió en 11 protocolos. El SDS de talla inicial sólo es superior a -2 en 8 individuos (**Figura 8**).

También cabe señalar que hay 36 casos que sólo incumplen un criterio, 10 que incumplen 2, y 4 que incumplen 3 (**Figura 9**).

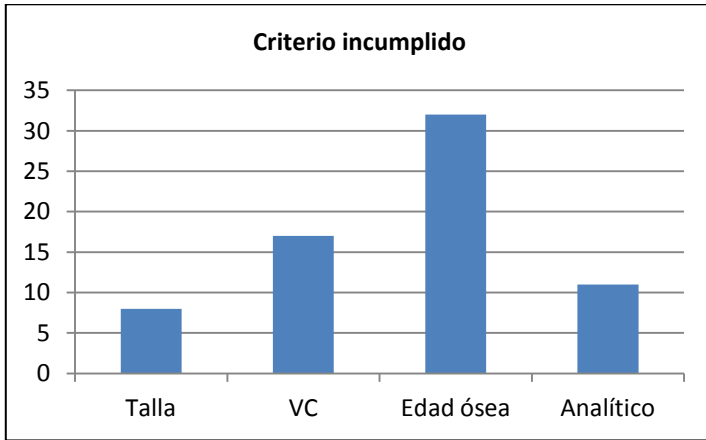


Figura 8: Diagrama de barras donde se expresa la frecuencia con la que se incumple cada criterio.

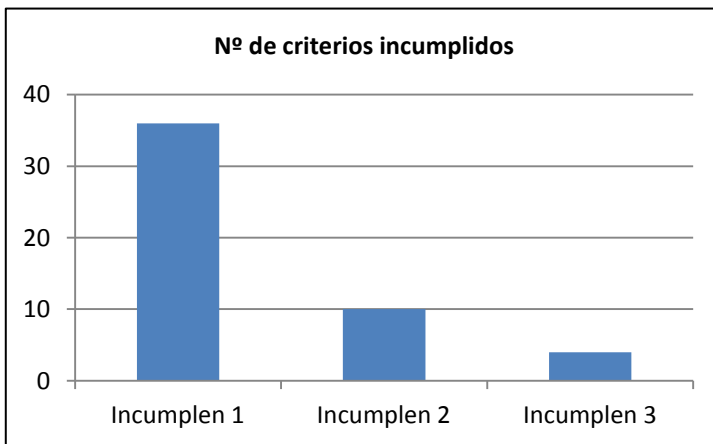


Figura 9: Diagrama de barras que indica en número de casos que incumplen más de un criterio.

2.3.8. NÚMERO DE TRATAMIENTOS INICIADOS CADA AÑO, DOSIS Y DURACIÓN DE LA TERAPIA

El número de tratamientos que se inició en cada uno de los años abarcados en el estudio queda reflejado en la **Tabla 23** y **Figura 10**. Cabe señalar que aparece una fila, en la tabla, y una barra, en la figura, correspondiente al año 2011. Esto se debe a que también se recogieron los datos de algunos casos cuyo protocolo de solicitud fue cursado muy a finales de 2010, pero que empezaron a tratarse en el primer trimestre de 2011.

Año	N° de casos	Porcentaje (%)
2001	24	9,4
2002	16	6,3
2003	39	15,4
2004	22	8,7
2005	21	8,3
2006	34	13,4
2007	16	6,3
2008	30	11,8
2009	24	9,4
2010	21	8,3
2011	7	2,8
Total	254	100,0

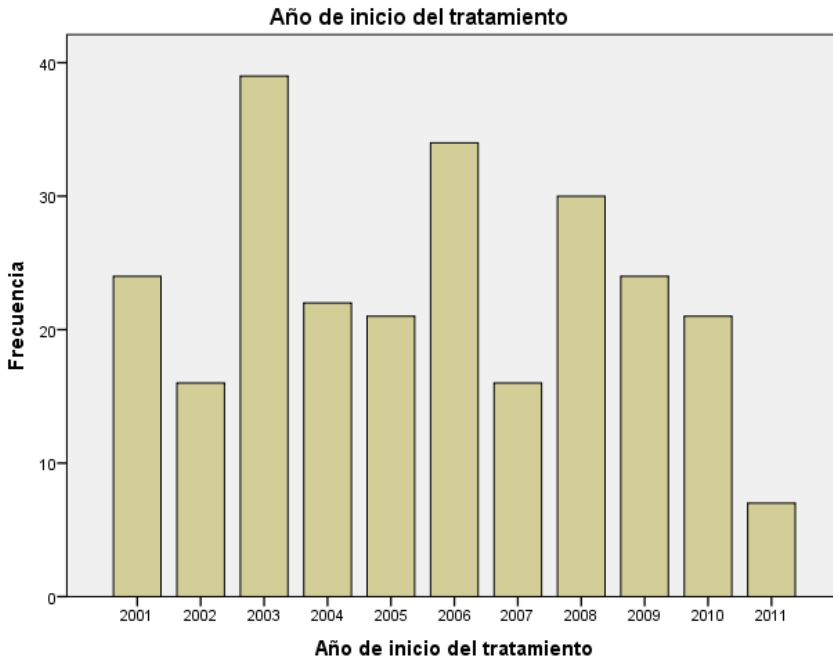


Figura 10: Diagrama de barras que representa el número de casos de n=254 tratados cada año de los abarcados por el estudio.

La dosis de rhGH empleada en la muestra de sujetos con DGH fue de $0,030 \pm 0,004$ mg/Kg/día (media \pm DE), con valores mínimo y máximo de 0,020 y 0,045 mg/Kg/día, respectivamente. Y la duración del tratamiento fue de $59,35 \pm 22,56$ meses (media \pm DE), con valores mínimo y máximo de 24 y 120 meses.

2.3.9. DATOS AUXOLÓGICOS TRAS EL INICIO DE LA TERAPIA

2.3.9.1. Análisis descriptivo

La muestra de sujetos con DGH, tras recibir tratamiento con dosis de rhGH de $0,030 \pm 0,004$ mg/Kg/día, durante $59,35 \pm 22,56$ meses, experimentó un incremento de SDS de estatura desde el inicio hasta alcanzar la talla final de +1,53. La media de SDS de talla final lograda fue de -1,48; valor que se encuentra únicamente 0,09 puntos por debajo del SDS de la talla diana, y 0,46 puntos por encima del SDS de talla del progenitor más bajo (**Tabla 24** y **Figuras 11, 12, 13 y 14**).

Tabla 24: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo DGH			
Datos auxológicos tras el primer año de tratamiento	Total (n = 254)	Niños (n = 165)	Niñas (n = 89)
Edad (años)			
- Media (DE)	11,23 (3,24)	11,42 (3,51)	10,87 (2,67)
- Máximo / Mínimo	17,51 / 1,55	17,51 / 1,55	14,98 / 2,86
SDS de talla:			
- Media (DE)	-2,40 (0,86)	-2,36 (0,90)	-2,48 (0,80)
- Máximo / Mínimo	1,53 / -4,69	1,53 / -4,56	-0,10 / -4,69
SDS de VC:			
- Media (DE)	2,21 (2,16)	2,20 (2,27)	2,22 (1,96)
- Máximo / Mínimo	12,83 / -2,18	12,83 / -2,18	9,56 / -2,13
Datos auxológicos tras el segundo año de tratamiento	Total (n = 254)	Niños (n = 165)	Niñas (n = 89)
Edad (años)			
- Media (DE)	13,39 (3,23)	12,57 (3,48)	12,04 (2,66)
- Máximo / Mínimo	18,70 / 2,52	18,70 / 2,52	16,31 / 4,17
SDS de talla:			
- Media (DE)	-1,97 (0,86)	-1,93 (0,98)	-2,03 (0,81)
- Máximo / Mínimo	1,75 / -4,41	1,75 / -4,41	0,68 / -3,66
SDS de VC:			
- Media (DE)	1,67 (2,15)	1,69 (2,41)	1,63 (1,56)
- Máximo / Mínimo	15,73 / -1,85	15,73 / -1,85	5,87 / -1,10

Continuación de la **Tabla 24**:

Tabla 24': Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo DGH			
Datos auxológicos en el último control	Total (n = 193)	Niños (n = 124)	Niñas (n = 69)
Edad cronológica del último control (años)			
- Media (DE)	14,89(2,45)	15,23(2,73)	14,28(1,70)
- Máximo / Mínimo	20,24 / 4,95	20,24 / 4,95	18,51 / 9,36
Talla en el último control (SDS)			
- Media (DE.)	-1,41 (0,94)	-1,36 (0,99)	-1,50 (0,84)
- Máximo / Mínimo	2,40/-3,98	2,40 / -3,98	1,16/-3,23
VC en el último control (SDS)			
- Media (DE)	2,10 (4,45)	2,05(4,10)	2,18(5,04)
- Máximo / Mínimo	37,79/-1,45	37,79/ -1,45	34,91/ -1,36
Datos de talla final	Total (n = 126)	Niños (n = 75)	Niñas (n = 51)
Edad cronológica a la que se alcanza la talla final			
- Media (DE)	17,13 (1,23)	17,66 (1,10)	16,34 (0,96)
- Máximo / Mínimo	20,50/13,90	20,50/14,80	18,51/13,90
Talla final en SDS			
- Media (DE)	-1,48 (0,88)	-1,48 (0,83)	-1,49 (0,94)
- Máximo / Mínimo	1,04 / -4,10	0,99 / -4,10	1,04 / -3,60
Δ (SDS de talla final – SDS de talla al inicio del tratamiento)			
- Media (DE)	1,53 (0,88)	1,47 (0,84)	1,61 (0,94)
- Máximo / Mínimo	4,25 / -0,66	4,25 / -0,66	3,85 / -0,07
Δ (SDS de talla final – SDS de talla diana)			
- Media (DE)	-0,09 (0,70)	-0,03 (0,57)	-0,18 (0,85)
- Máximo / Mínimo	1,45 / -2,13	1,23 / -2,10	1,45 / -2,13
Δ (SDS de talla final – SDS de talla del progenitor más bajo)			
- Media (DE)	0,46 (0,79)	0,56 (0,65)	0,32 (0,95)
- Máximo / Mínimo	2,42 / -1,45	2,10 / -1,42	2,42 / -1,45

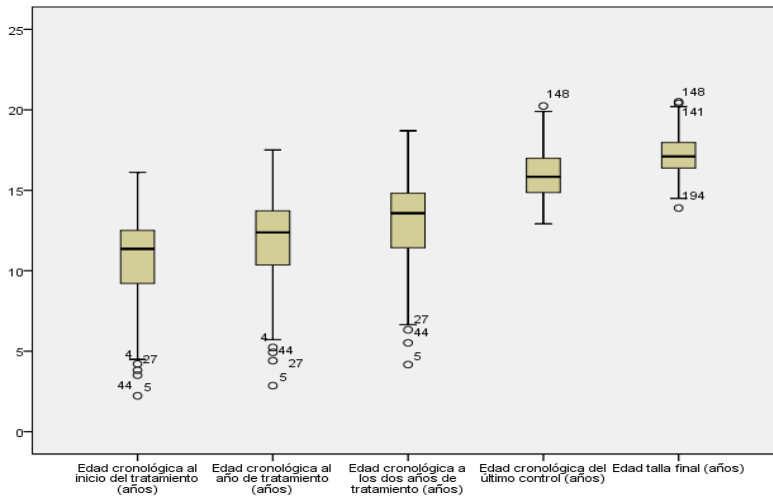


Figura 11: Diagrama de cajas y bigotes de edad cronológica en n=126. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana de la edad cronológica en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico. Los círculos señalados con un número (corresponde al número del caso) son los valores extremos.

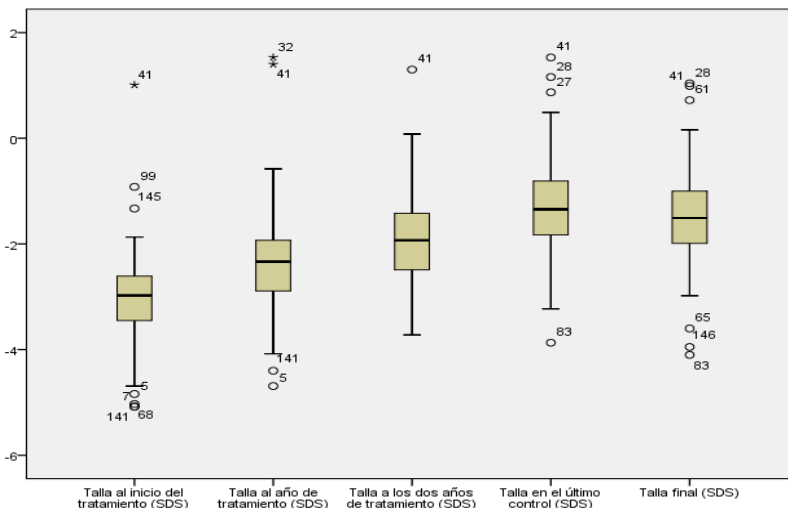


Figura 12: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de talla en n=126. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana del SDS de talla en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico. Los círculos señalados con un número (corresponde al número del caso) son los valores extremos.

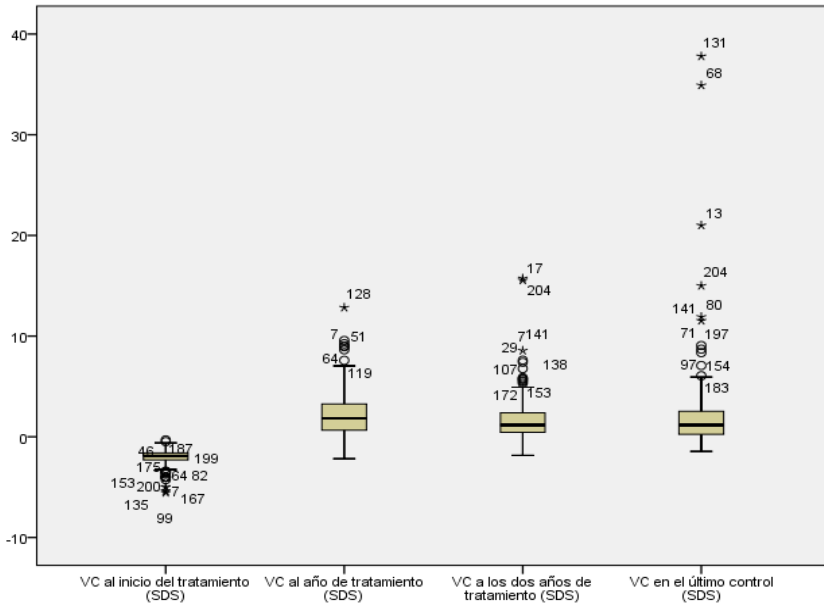


Figura 13: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de VC en n=126. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana del SDS de VC en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico. Los círculos señalados con un número (corresponde al número del caso) son los valores extremos

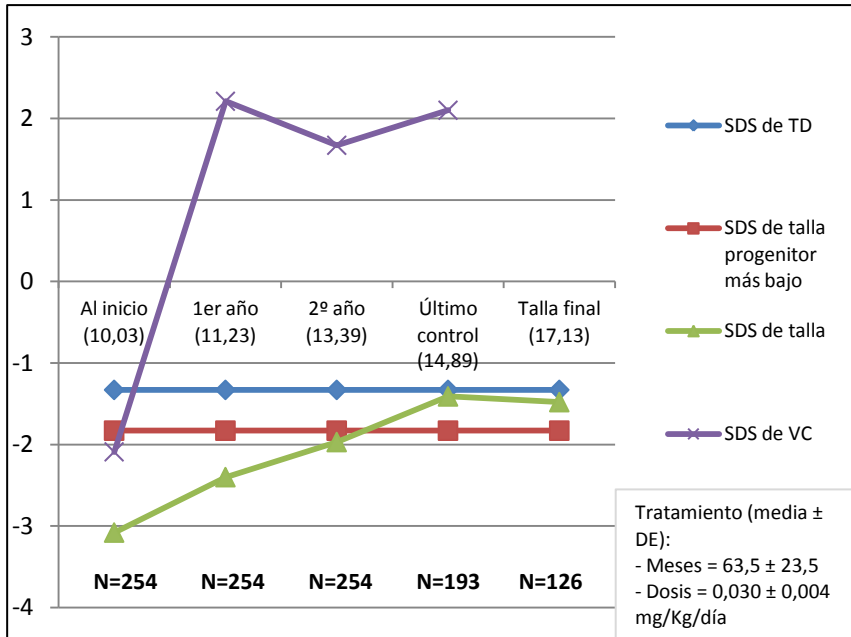


Figura 14: Representación gráfica de la evolución de la media del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el grupo de protocolos con DGH. La línea verde representa la evolución de la media del SDS de la talla y la morada la del SDS de la velocidad de crecimiento. La línea azul constituye la media del SDS de la talla diana y la roja la media del SDS de talla del progenitor más bajo. Los valores numéricos en color negro que aparecen entre paréntesis corresponden a la media de la edad cronológica (en años) del grupo muestral, en cada fase del tratamiento. Los valores de N reflejan el tamaño de la muestra en cada fase del estudio. En la esquina inferior derecha de la figura, consta el valor de la media y de la desviación estándar de la dosis y duración del tratamiento.

2.3.9.2. Análisis inferencial

Se compararon las medias de las 5 medidas de SDS de talla realizadas a lo largo del estudio. Para ello se utilizó la *prueba t para muestras relacionadas* (Tabla 26), aplicando la *corrección de Bonferroni*, previa comprobación de la distribución normal de las 5 medidas con el *test de Kolmogorov-Smirnov* (Tabla 25). Se vio que:

- La media del SDS de talla va aumentando significativamente a lo largo del primer, segundo y último año de tratamiento (valores de t positivos, con $p < 0,0001$).
- Sin embargo, la media de SDS de talla final es significativamente menor a la obtenida en el último control (valor de t negativo en el par 4, con $p < 0,0001$).

Ante este último resultado, se valoró si existían diferencias estadísticamente significativas entre la media del SDS de la talla final y la del SDS de la talla diana. Para ello se aplicó *prueba t de Student para dos muestras independientes* (Tablas 27 y 28), tras haber comprobado que la distribución de ambas era normal (muestra de tallas diana: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,966, con $p = 0,308$; muestra de tallas finales: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,782, con $p = 0,573$). Se obtuvo un valor de t de - 0,900; con $p = 0,369$; por tanto no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la talla final y la talla diana.

Tabla 25: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 1ª

		Talla al inicio del tratamiento (SDS)	Talla al año de tratamiento (SDS)	Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla en el último control (SDS)	Talla final (SDS)
N		254	254	254	195	126
Parámetros normales ^{a,b}	Media	-3,08	-2,40	-1,97	-1,414	-1,48
	Desv.típica	0,81	0,86	0,86	0,937	0,875
Diferencias más extremas	Absoluta	0,081	0,083	0,059	0,087	0,070
	Positiva	0,062	0,083	0,059	0,087	0,054
	Negativa	-0,081	-0,051	-0,035	-0,049	-0,070
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,286	1,327	0,939	1,216	0,782
Sig. asintót. (bilateral)		0,073	0,059	0,341	0,104	0,573
a. La distribución de contraste es la Normal.						
b. Se han calculado a partir de los datos.						

Tabla 26: Prueba t de muestras relacionadas en muestra total de DGH

		Diferencias relacionadas					T	GI	Sig. (bilateral) P
		Media	DE	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Talla al año de tratamiento (SDS) - Talla al inicio del tratamiento (SDS)	0,68	0,54	0,033	0,612	0,745	20,130	253	0,0001
Par 2	Talla a los dos años de tratamiento (SDS) - Talla al año de tratamiento (SDS)	0,44	0,47	0,029	0,380	0,495	14,912	253	0,0001
Par 3	Talla en el último control (SDS) - Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	0,58	0,54	0,038	0,505	0,656	15,088	194	0,0001
Par 4	Talla final (SDS) - Talla en el último control (SDS)	-0,15	0,42	0,037	-0,219	-0,072	-3,915	125	0,0001

Tabla 27: Estadísticos descriptivos de la talla diana y talla final en n=126

	N	Media	DE	Error típ. de la media
Talla diana	126	-1,4813	0,87553	0,07800
Talla final	126	-1,3881	0,76472	0,06813

Tabla 28: Prueba t de muestras independientes (Talla final-talla diana) en DGH

		SDS de la media de talla	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	0,248	
	Sig.	0,619	
Prueba T para la igualdad de medias	T	-0,900	-0,900
	Gl	250	245,558
	Sig. (bilateral)	0,369	0,369
	Diferencia de medias	-0,09317	-0,09317
	Error típ. de la diferencia	0,10356	0,10356
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	-0,29714
	Superior	0,11079	0,11081

Se estudió el tamaño del efecto del tratamiento con rhGH sobre la ganancia de talla experimentada por el grupo DGH. Para ello, se aplicó un *modelo de análisis lineal de medidas repetidas (contraste multivariado)* (Tabla 29), previa comprobación de que las varianzas son independientes, mediante la *prueba de esfericidad de Mauchly* ($p < 0,0001$) (Tabla 30). El parámetro de *eta cuadrado parcial* estima el tamaño del efecto del tratamiento sobre la ganancia de talla; que su valor sea de 0,822 indica que la terapia con rhGH explica el 82,2% de la ganancia de talla que se ha producido en los sujetos de esta muestra.

Tabla 29: Contrastes multivariados^a en DGH

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad Parámetro	Potencia observada ^c
Tratamiento rhGH	Traza de Pillai	0,822	141,271 ^b	4,000	122,000	0,000	0,822	565,08	1,000
	Lambda de Wilks	0,178	141,271 ^b	4,000	122,000	0,000	0,822	565,086	1,000
	Traza de Hotelling	4,632	141,271 ^b	4,000	122,000	0,000	0,822	565,086	1,000
	Raíz mayor de Roy	4,632	141,271 ^b	4,000	122,000	0,000	0,822	565,086	1,000
a. Diseño: Intersección		Diseño intra-sujetos: Tratamiento_rhGH							
b. Estadístico exacto									
c. Calculado con alfa = ,05									

Tabla 30: Prueba de esfericidad de Mauchly^a 1^a

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
Tratamiento_rhGH	0,235	178,671	9	0,000	0,558	0,569	0,250
Contrasta la hipótesis nula de que la matriz de covarianza error de las variables dependientes transformadas es proporcional a una matriz identidad.							
a. Diseño: Intersección		Diseño intra-sujetos: Tratamiento_rhGH					
b. Puede usarse para corregir los grados de libertad en las pruebas de significación promediadas. Las pruebas corregidas se muestran en la tabla Pruebas de los efectos inter-sujetos.							

Se analizó la correlación entre el SDS de velocidad de crecimiento conseguida durante los dos primeros años de tratamiento y el SDS de talla final. Para ello, se empleó el *coeficiente de correlación de Pearson (r)* (Tabla 31). Se encontró una correlación significativa positiva entre la talla final y la VC tanto en el primer, como en el segundo año de tratamiento, siendo más fuerte con la VC lograda durante el primer año de terapia:

- Talla final - VC en el primer año de tratamiento: $r = 0,381$; $p < 0,0001$

- Talla final - VC en el segundo año de tratamiento: $r = 0,178$; $p < 0,05$

Mediante el cálculo del *coeficiente de determinación* (r^2), se obtuvo el tamaño del efecto:

- Talla final - VC en el primer año de tratamiento: $r^2 = 0,145$. El SDS de VC alcanzada durante el primer año de tratamiento explica el 14,5% de la talla final conseguida.
- Talla final - VC en el segundo año de tratamiento: $r^2 = 0,032$. El SDS de VC alcanzada durante el segundo año de tratamiento explica el 3,2% de la talla final conseguida.

Tabla 31: Correlaciones VC-Talla final en DGH

		VC al año de tratamiento (SDS)	VC a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla final (SDS)
VC al año de tratamiento (SDS)	Correlación de Pearson	1	0,269**	0,381**
	Sig. (bilateral)		0,000	0,000
	N	254	254	126
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	Correlación de Pearson	0,269**	1	0,178*
	Sig. (bilateral)	0,000		0,046
	N	254	254	126
Talla final (SDS)	Correlación de Pearson	0,381**	0,178*	1
	Sig. (bilateral)	0,000	0,046	
	N	126	126	126
** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).				
* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).				

2.4.10. EVOLUCIÓN DE LOS DATOS DE LABORATORIO TRAS INICIO DE LA TERAPIA (Tabla 32)

Tabla 32: Evolución de los datos de laboratorio en DGH	1er año de tratamiento (n = 254)		2º año de tratamiento (n = 254)		Último año de tratamiento (n = 193)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Niveles de IGF-1:						
- Normales	66	26	99	39	114	59,1
- Altos	4	1,6	11	4,3	14	7,3
- Bajos	4	1,6	2	0,8	0	0
- No consta el dato	180	70,8	142	55,9	65	33,6
Estudio tiroideo:						
- Normal	241	94,8	241	94,8	190	98,5
- hipotiroidismo	6	2,4	5	2	1	0,5
- No consta el dato	7	2,8	8	3,2	2	1

2.4.11. CASOS CON DÉFICIT DE GH IDIOPÁTICO DE INICIO EN LA PUBERTAD

2.4.11.1. Análisis descriptivo

El grupo constituido por los 19 protocolos en los que el tratamiento se concedió por déficit GH idiopático de inicio en la pubertad, recibió rhGH a dosis de $0,034 \pm 0,004$ mg/Kg/día (media \pm DE), durante $46,63 \pm 9,77$ meses (media \pm DE). Con ello, se logró un incremento del SDS de talla de +1,61. La media de SDS de talla final alcanzada fue de -1,47; valor que se encuentra

únicamente 0,06 puntos por debajo del SDS de la talla diana, y 0,46 puntos por encima del SDS de talla del progenitor más bajo (**Tabla 33** y **Figura 15**).

Tabla 33: Estadísticos descriptivos de la muestra de protocolos con DGH de inicio en la pubertad

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Talla diana en SDS	19	-2,93	-0,37	-1,30	0,69
SDS de talla del progenitor más bajo	19	-3,51	-0,38	-1,77	0,94
EC al inicio del tratamiento (años)	19	11,43	15,59	13,24	1,29
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	19	-4,28	-1,84	-3,00	0,58
Peso al inicio al inicio del tratamiento (SDS)	19	-2,50	-0,14	-1,54	0,71
VC al inicio del tratamiento (SDS)	19	-3,48	-0,75	-1,93	0,60
EC al año de tratamiento (años)	19	12,39	16,80	14,42	1,29
Talla al año de tratamiento (SDS)	19	-3,40	-1,26	-2,37	0,71
VC al año de tratamiento (SDS)	19	0,14	4,77	1,94	1,31
EC a los dos años de tratamiento (años)	19	13,56	17,95	15,65	1,31
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	19	-3,48	-0,96	-1,78	0,66
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	19	0,17	5,71	2,59	1,66
EC del último control (años)	15	14,85	19,32	16,86	1,42
Talla en el último control (SDS)	15	-2,57	-0,61	-1,53	0,61
VC en el último control (SDS)	15	1,15	7,08	3,23	1,73
Edad talla final (años)	15	15,00	20,00	17,45	1,36
Talla final (SDS)	15	-2,93	-0,60	-1,47	0,76
Δ (SDS de talla final – SDS de talla al inicio del tratamiento)	15	0,74	2,58	1,61	0,64
Δ (SDS de talla final – SDS de talla diana)	15	-2,13	0,88	-0,06	0,68
Δ (SDS de talla final – SDS de talla del progenitor más bajo)	15	-1,29	2,10	0,46	0,76

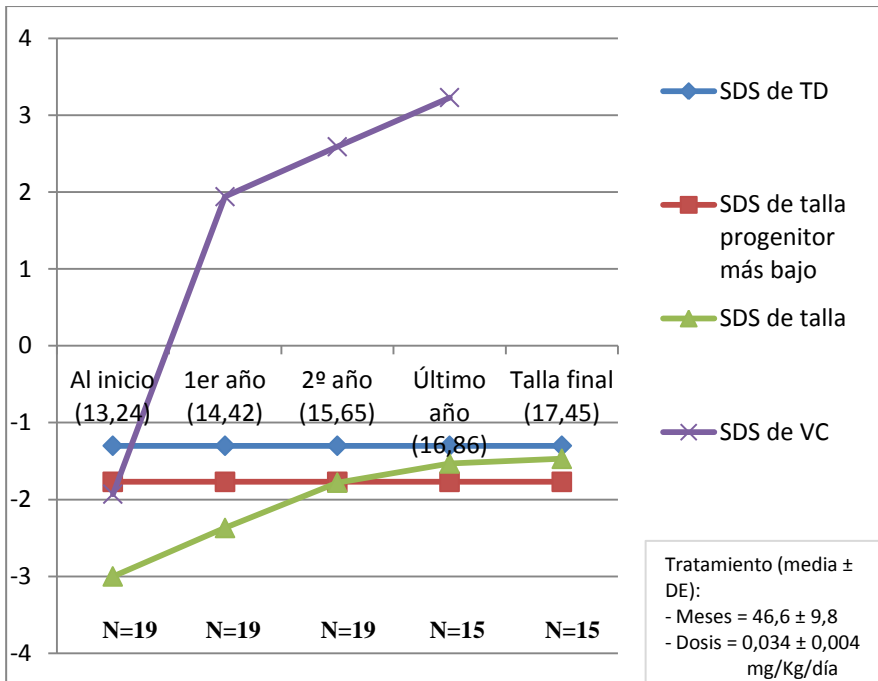


Figura 15: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el subgrupo de protocolos tratados por déficit idiopático de GH de comienzo en la pubertad. La línea verde representa la evolución de la media del SDS de la talla y la morada la del SDS de la velocidad de crecimiento. La línea azul constituye la media del SDS de la talla diana y la roja la media del SDS de talla del progenitor más bajo. Los valores numéricos en color negro que aparecen entre paréntesis corresponden a la media de la edad cronológica (en años) del grupo muestral, en cada fase del tratamiento. Los valores de N reflejan el tamaño de la muestra en cada fase del estudio. En la esquina inferior derecha de la figura, consta el valor de la media y de la desviación estándar de la dosis y duración del tratamiento.

2.4.11.2. Análisis inferencial

Se compararon las medias de las 5 medidas de SDS de talla realizadas a lo largo del estudio. Tras comprobar con el *test de Kolmogorov-Smirnov* que su distribución es normal (Tabla 34), se aplicó la *prueba t para muestras relacionadas* con la *corrección de Bonferroni* (Tabla 35). Se obtuvo que:

- La media del SDS de talla va aumentando significativamente a lo largo del primer, segundo y último año de tratamiento (valores de t positivos, con $p < 0,0001$).
- La media del SDS de talla final también es superior a la registrada en el último año de tratamiento, pero entre estas dos medidas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,525$).

Al comparar la talla final con la diana mediante el *test t de Student para muestras independientes*, previa comprobación de la distribución normal de ambas medidas (muestra de tallas finales: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,640, con $p = 0,742$; muestra de tallas diana: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,684, con $p = 0,737$) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas (valor t de -0,679; $p = 0,505$).

Tabla 34: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 2ª

		Talla al inicio del tratamiento (SDS)	Talla al año de tratamiento (SDS)	Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla en el último control (SDS)	Talla final (SDS)
N		19	19	19	15	15
Parámetros normales ^{a,b}	Media	-3,0016	-2,3726	-1,7768	-1,5273	-1,4700
	Desv. típica	0,58887	0,70848	0,65679	0,60868	0,75996
Diferencias más extremas	Absoluta	0,093	0,108	0,186	0,118	0,192
	Positiva	0,0093	0,108	0,107	0,075	0,126
	Negativa	-0,084	-0,082	-0,186	-0,118	-0,192
Z de Kolmogorov-Smirnov		0,404	0,470	0,813	0,457	0,742
Sig. asintót. (bilateral)		0,997	0,980	0,523	0,985	0,640
a. La distribución de contraste es la Normal.						
b. Se han calculado a partir de los datos.						

Tabla 35: Prueba de muestras relacionadas en DGH idiopático de inicio en la pubertad									
		Diferencias relacionadas					T	gl	Sig. (bilateral)
		Media	DE	Error tít. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Talla al año de tratamiento (SDS) - Talla al inicio del tratamiento (SDS)	0,62895	0,43968	0,10087	0,41703	0,84087	6,235	18	0,000
Par 2	Talla a los dos años de tratamiento (SDS) - Talla al inicio del tratamiento (SDS)	1,22474	0,55853	0,12814	0,95553	1,49394	9,558	18	0,000
Par 3	Talla en el último control (SDS) - Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	0,35267	0,26526	0,06849	0,20577	0,49956	5,149	14	0,000
Par 4	Talla final (SDS) - Talla en el último control (SDS)	0,05733	0,34079	0,08799	-0,1313	0,24605	0,652	14	0,525

El tamaño del efecto del tratamiento con rhGH, sobre la ganancia de talla experimentada por este subgrupo de sujetos, se calculó aplicando un *contraste multivariado*, tras comprobar que existe esfericidad (*Prueba de esfericidad de Mauchly*: $p = 0,029$). La terapia con rhGH explica el 94,3% de la ganancia de talla que se ha producido en los niños con déficit idiopático de GH de inicio en la pubertad (**Tabla 36**).

Tabla 36: Contrastes multivariados^a en DGH idiopático de inicio en la pubertad									
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad Parámetro	Potencia observada ^c
Tratamiento con rhGH	Traza de Pillai	0,943	45,425 ^b	4,000	11,000	0,000	0,943	181,702	1,000
	Lambda de Wilks	0,057	45,425 ^b	4,000	11,000	0,000	0,943	181,702	1,000
	Traza de Hotelling	16,518	45,425 ^b	4,000	11,000	0,000	0,943	181,702	1,000
	Raíz mayor de Roy	16,518	45,425 ^b	4,000	11,000	0,000	0,943	181,702	1,000
a. Diseño: Intersección		Diseño intra-sujetos: Tratamiento con rhGH							
b. Estadístico exacto									
c. Calculado con alfa = 0,05									

2.4.12. PROTOCOLOS QUE INCUMPLEN ALGÚN CRITERIO EXIGIDO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

2.4.12.1. Análisis descriptivo

El subgrupo de 50 protocolos que incumplen algún criterio de los exigidos para iniciar la terapia, tras recibir rhGH a dosis de $0,030 \pm 0,005$ mg/Kg/día (media \pm DE), durante una media de $56,3 \pm 17$ meses (media \pm DE), experimentó un incremento de SDS de talla, desde el inicio hasta la talla final, de + 1,53. La media de SDS de estatura final alcanzada fue de -1,79. Este valor se encuentra 0,27 puntos por debajo de la media del SDS de la talla diana, y 0,35 puntos por encima de la media del SDS de talla del progenitor más bajo (Tabla 37 y Figura 16).

Tabla 37: Estadísticos descriptivos de los protocolos que incumplen algún criterio para el inicio del tratamiento					
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Talla diana en SDS	50	-4,34	-0,22	-1,66	0,97
SDS de talla del progenitor más bajo	50	-4,71	-0,85	-2,22	0,94
EC al inicio del tratamiento (años)	50	3,37	14,78	11,06	2,50
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	50	-4,52	-1,33	-2,85	0,73
VC al inicio del tratamiento (SDS)	50	-4,00	-0,19	-1,53	0,66
EC al año de tratamiento (años)	50	4,82	16,03	12,20	2,50
Talla al año de tratamiento (SDS)	50	-3,89	-0,94	-2,36	0,80
VC al año de tratamiento (SDS)	50	-1,42	8,65	1,57	1,88
EC a los dos años de tratamiento (años)	50	5,76	17,30	13,35	2,42
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	50	-3,82	-0,46	-2,10	0,87
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	50	-1,72	5,77	0,77	1,37
EC del último control (años)	38	9,14	18,30	15,50	1,91
Talla en el último control (SDS)	38	-3,87	-0,29	-1,70	0,85
VC en el último control (SDS)	38	-1,21	6,06	1,30	1,56
Edad talla final (años)	27	14,50	18,40	17,09	1,03
Talla final (SDS)	27	-4,10	-0,70	-1,79	0,84
Δ (SDS de talla final – SDS de talla al inicio del tratamiento)	27	-0,66	2,69	1,01	0,75
Δ (SDS de talla final – SDS de talla diana)	27	-2,13	0,88	-0,27	0,78
Δ (SDS de talla final – SDS de talla del progenitor más bajo)	27	-1,29	1,72	0,35	0,85

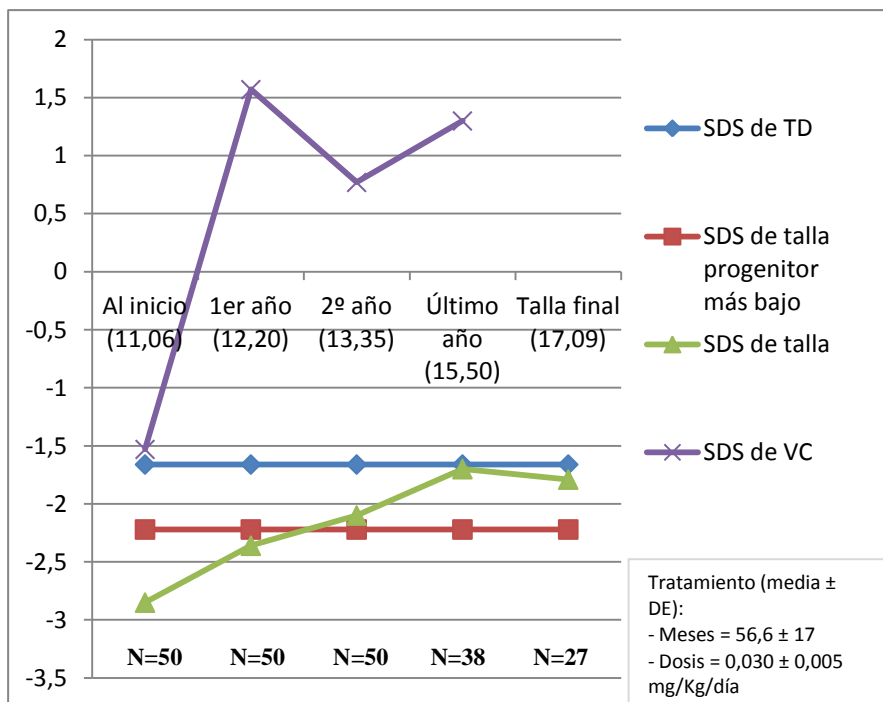


Figura 16: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el subgrupo de protocolos que incumplen algún criterio para instaurar el tratamiento con rhGH. La línea verde representa la evolución de la media del SDS de la talla y la morada la del SDS de la velocidad de crecimiento. La línea azul constituye la media del SDS de la talla diana y la roja la media del SDS de talla del progenitor más bajo. Los valores numéricos en color negro que aparecen entre paréntesis corresponden a la media de la edad cronológica (en años) del grupo muestral, en cada fase del tratamiento. Los valores de N, reflejan el tamaño de la muestra en cada fase del estudio. En la esquina inferior derecha de la figura, consta el valor de la media y de la desviación estándar de la dosis y duración del tratamiento.

2.4.12.2. Análisis inferencial

Se compararon las medias de las 5 medidas de SDS de talla realizadas a lo largo del estudio. Tras comprobar que su distribución era normal, con el *test de Kolmogorov-Smirnov* (Tabla 38), se aplicó la *prueba t para muestras relacionadas* con la *corrección de Bonferroni* (Tabla 39). Se obtuvo que:

- La media del SDS de talla va aumentando significativamente a lo largo del primer, segundo y último año de tratamiento (valores de t positivos, con $p < 0,0001$).
- Sin embargo, la media de SDS de talla final es significativamente menor a la obtenida en el último control (valor de t negativo en el par 4, con $p < 0,0001$).

Tabla 38: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 3 ^a						
		Talla al inicio del tratamiento (SDS)	Talla al año de tratamiento (SDS)	Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla en el último control (SDS)	Talla final (SDS)
N		50	50	50	38	27
Parámetros normales ^{a,b}	Media	-2,8502	-2,3596	-2,0970	-1,6963	-1,7930
	Desv. típica	0,72939	0,80479	0,86690	0,84539	0,84325
Diferencias más extremas	Absoluta	0,079	0,083	0,077	0,150	0,191
	Positiva	0,079	0,071	0,065	0,103	,0113
	Negativa	-0,066	-0,083	-0,077	-0,150	-0,191
Z de Kolmogorov-Smirnov		0,562	0,585	0,544	0,924	0,995
Sig. asintót. (bilateral)		0,910	0,883	0,929	0,361	0,276
a. La distribución de contraste es la Normal.						
b. Se han calculado a partir de los datos.						

Tabla 39: Prueba t de muestras relacionadas en DGH que incumplen algún criterio

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	DE	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Talla al año de tratamiento (SDS) - Talla al inicio del tratamiento (SDS)	0,49	0,41317	0,05843	0,373	0,608	8,396	49	0,000
Par 2	Talla a los dos años de tratamiento (SDS) - Talla al año de tratamiento (SDS)	0,26	0,32212	0,04555	0,171	0,354	5,765	49	0,000
Par 3	Talla en el último control (SDS) - Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	0,45	0,53892	0,08742	0,273	0,627	5,153	37	0,000
Par 4	Talla final (SDS) - Talla en el último control (SDS)	-0,27	0,29515	0,05680	-0,390	-0,156	-4,81	26	0,000

Se comparó la media del SDS de talla final con la del SDS de talla diana mediante el *test t de Student para muestras independientes*, previa comprobación de la distribución normal de ambas medidas (muestra de tallas finales: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,909, con $p = 0,276$; muestra de tallas diana: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,563, con $p = 0,903$). Se obtuvo que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellas (valor t de -0,647; $p = 0,520$).

El tamaño de dicho efecto se calculó aplicado un *contraste multivariado*, previa comprobación de que existe esfericidad (*Prueba de esfericidad de Mauchly*: $p < 0,0001$). La terapia con rhGH explica el 85,1% de la ganancia de talla que se ha producido en los sujetos de este subgrupo (**Tabla 40**).

Tabla 40: Contrastes multivariados^a en DGH que incumplen algún criterio									
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad Parámetro	Potencia observada ^c
Tratamiento con rhGH	Traza de Pillai	0,851	32,949 ^b	4,000	23,000	0,000	0,851	131,796	1,000
	Lambda de Wilks	0,149	32,949 ^b	4,000	23,000	0,000	0,851	131,796	1,000
	Traza de Hotelling	5,730	32,949 ^b	4,000	23,000	0,000	0,851	131,796	1,000
	Raíz mayor de Roy	5,730	32,949 ^b	4,000	23,000	0,000	0,851	131,796	1,000
a. Diseño: Intersección		Diseño intra-sujetos: Tratamiento con rhGH							
b. Estadístico exacto									
c. Calculado con alfa = 0,05									

3. PROTOCOLOS DE SUJETOS TRATADOS POR PEG

3.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS

La muestra de protocolos de sujetos tratados por PEG tiene un tamaño de 145 casos, de los cuales 70 corresponden a niños (48,3%) y 75 a niñas (51,7%).

3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hubo 19 protocolos que presentaron algún criterio de exclusión:

- En 14/19 casos, no se disponía de la talla media parental (TMP).
- En 5/19, quedaba claramente reflejada la existencia de un problema de cumplimiento, con suspensión del tratamiento antes del momento previsto para su finalización:
 - En 2 de éstos, se especificó falta de cumplimiento por parte de la familia.
 - En los otros 3, se retira por la aparición de trastornos supuestamente relacionados con la hormona:

- Epifisiolisis de cadera izquierda que requirió cirugía.
- Enfermedad de Perthes.
- Hiper glucemia mantenida durante meses.

En la muestra de 126 protocolos resultantes de la exclusión de los 19 sujetos mencionados, había 11 casos que no se ajustaban a la definición de PEG (**Tabla 41**), por lo que también fueron eliminados a la hora de realizar el estudio estadístico.

Tabla 41: Casos que no cumplen criterios de PEG				
Casos	Sexo	Edad gestacional (semanas + días)	Peso al nacer en SDS	Longitud al nacer en SDS
1	Niña	40	-1,29	-1,09
2	Niña	37	-1,22	-1,44
3	Niña	40	-1,34	-1,69
4	Niña	32	-0,43	-1,26
5	Niño	35	-1,82	-1,65
6	Niña	38	-1,28	-1,01
7	Niño	36 + 5	-0,19	-1,87
8	Niña	35	-0,18	-1,44
9	Niña	31 + 6	0,01	No consta el dato
10	Niña	31 + 6	-1,74	No consta el dato
11	Niña	36	-1,74	-1,72

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL GRUPO PEG

El grupo considerado útil para el estudio queda, finalmente, constituido por 115 sujetos, de los cuales 60 eran niños y 55 niñas. Todos ellos eran de origen caucásico.

La información tomada de todos estos protocolos viene expuesta en las tablas del **ANEXO 5**. A cada caso se le ha asignado un número del 12 al 126, para no reflejar el número real de su protocolo de solicitud de tratamiento, y con ello seguir respetando al máximo la confidencialidad de los datos. Se ha comenzado la enumeración en el nº 12 porque los 11 primeros casos son los referidos en la **Tabla 41**.

3.3.1. CLASIFICACIÓN DE PEG

Hubo 13 casos que fueron PEG por peso bajo (11,3%), 42 por longitud corta (36,5%) y los 60 restantes, cumplían ambos requisitos (52,2%).

3.3.2. DATOS PERINATALES

El 62,6% de protocolos correspondía a recién nacidos a término, el resto eran pretérmino.

El 86,1% de casos fueron fetos únicos, el 12,2% procedía de gestaciones múltiples, y en el 1,7% restante no se disponía de esta información.

Sólo en un 7,8% de protocolos se registró la existencia de sufrimiento fetal, en 79,2% no lo hubo, y en el 13% no constaba este dato.

3.3.3. COMORBILIDADES ASOCIADAS (Tabla 42)

Casos	Enfermedad/trastorno asociado
19 y 55	Enfermedad celiaca
78	Síndrome de Möebius
97	Histiocitosis de células de Langerhans
100	Graves problemas perinatales y retraso psicomotor importante

3.3.4. DATOS AUXOLÓGICOS FAMILIARES

La estadística descriptiva de la talla diana, estatura del progenitor más bajo y proporción de casos en los que existe talla baja familiar se expone en las **Tablas 43, 44 y 45**.

Tabla 43: Talla diana en PEG	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
TD en cm:			
- Media (DE)		168,8 (5,50)	156 (4,46)
- Máximo / Mínimo		179,4 / 149,7	167,7 / 144,8
TD en SDS:			
- Media (DE)	-1,35 (0,80)	-1,35 (0,86)	-1,35 (0,75)
- Máximo / Mínimo	0,59 / -4,34	0,30 / -4,34	0,59 / -3,23

Tabla 44: Talla baja familiar en PEG	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
SDS de TD < -2:			
- N° de casos / Porcentaje (%)	22 / 19,2	11 / 9,6	11 / 9,6
Algún progenitor presenta un SDS de talla < -2:			
- N° de casos / Porcentaje (%)	38 / 33	21 / 18,2	17 / 14,8

Tabla 45: Estadísticos descriptivos del SDS de talla del progenitor más bajo en PEG					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
SDS de talla del progenitor más bajo	115	-4,71	0,15	-1,83	0,83

3.3.5. DATOS PREVIOS AL INICIO DE LA TERAPIA

3.3.5.1. Datos auxológicos: edad cronológica, talla y peso

Tabla 46: Datos auxológicos antes de iniciar la terapia en PEG	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
Edad (años)			
- Media (DE)	8,10 (2,75)	8,44 (3,10)	7,70 (2,29)
- Máximo / Mínimo	14,3 / 4	14,3 / 4	12,9 / 4
Talla en SDS:			
- Media (DE)	-3,14 (0,59)	-3,00 (0,55)	-3,29 (0,61)
- Máximo / Mínimo	-1,59 / -5,32	-1,59 / -4,63	-2,17 / -5,32
Peso en SDS:			
- Media (DE)	-1,78 (0,46)	-1,85 (0,48)	-1,70 (0,43)
- Máximo / Mínimo	-0,30 / -3,00	-0,50 / -3,00	-0,30 / -2,60

Como se puede observar en la **Tabla 46**, el máximo de SDS de talla al inicio del tratamiento es mayor a -2,5, valor que implicaría un incumplimiento de los criterios exigidos por el Comité para autorizar la terapia. Ante esta apreciación, se analizó en cuántos protocolos con SDS de talla inicial superior a -2,5, se aceptó el tratamiento. Esto sucede en 10 casos (**Tabla 47**):

Casos	Sexo	SDS de talla inicial
12	Niña	-2,42
20	Niño	-1,59
25	Niño	-2,26
42	Niño	-1,63
47	Niño	-2,43
50*	Niño	-2,30
68	Niño	-2,19
110	Niña	-2,17
119	Niña	-2,27
122	Nina	-2,23

*Sólo en el caso n° 50 se hace referencia a que ya estaba llevando tratamiento con rhGH por haber participado en un estudio realizado por una empresa farmacéutica. Al observarse buenos resultados, el Comité Asesor aprueba su uso.

3.3.5.2. Diferencia entre la talla media parental y la talla al inicio del tratamiento (Tabla 48)

	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
- Media (Desv. Est.)	1,78 (1,00)	1,84 (0,94)	1,74 (1,04)
- Máximo / Mínimo	4,44 / -2,04	4,44 / -1,10	4,31 / -2,04

La existencia de valores mínimos negativos indica que hay protocolos en los que la diferencia entre el SDS de la talla media parental y la previa a iniciar el tratamiento es menor de 1. Esto sucede en 11 casos (**Tabla 49**).

Tabla 49: Casos en los que la diferencia entre el SDS de la TMP y el SDS de la talla al inicio del tratamiento es < 1

Casos	SDS de TMP - SDS de talla inicial
20	0,51
25	0,60
36	0,67
40	0,29
42	-0,82
50	-2,04
56	-1,10
57	0,77
61	0,40
93	0,75
116	0,77

3.3.5.3. Estadio puberal

En todos los protocolos, el tratamiento se inició en fase prepuberal, salvo el caso n° 86. Éste corresponde a una niña que presentaba telarquia de grado 2, pero que empezó a tratarse con rhGH antes de comenzar la pubertad, puesto que había participado en un estudio promovido por una empresa farmacéutica.

3.3.5.4. Edad ósea (Tabla 50)

Tabla 50: Edad ósea en PEG

	Total (n = 115)		Niños (n = 60)		Niñas (n = 50)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
No retrasada	31	27	18	30	13	23,7
Retrasada > de 1 año, pero ≤ de 2 años	41	35,6	18	30	23	41,8
Retrasada > de 2 años	36	31,3	18	30	18	32,7
Adelantada	7	6,1	6	10	1	1,8
No consta el dato	0	0	0	0	0	0

3.3.5.5. Datos de laboratorio (Tabla 51)

Tabla 51: Datos de laboratorio en PEG	Total (n = 115)		Niños (n = 60)		Niñas (n = 55)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Niveles de IGF-1:						
- Normales	79	68,7	39	65	40	72,7
- Altos	2	1,7	1	1,7	1	1,8
- Bajos	28	24,3	18	30	10	18,2
- No consta el dato	6	5,2	2	3,3	4	7,3
Glucemia:						
- Normal	41	35,7	23	28,3	18	32,7
- Alta	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	74	64,3	37	61,7	37	67,3
Insulinemia:						
- Normal	38	33	21	35	17	30,9
- Alta	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	77	67	39	65	38	69,1
HOMA-IR:						
- Normal	38	33	21	35	17	30,9
- Alta	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	77	67	39	65	38	69,1
HbA1c:						
- Normal	38	33	21	35	17	30,9
- Alta	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	77	67	39	65	38	69,1
Lípidos plasmáticos:						
- Normal	34	29,6	18	30	16	29,1
- Alta	7	6,1	4	6,7	3	5,5
- No consta el dato	74	64,3	38	63,3	36	65,4
Estudio tiroideo:						
- Normal	114	99,1	60	100	54	98,2
- hipotiroidismo	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	1	0,9	0	0	1	1,8

3.3.6. PROTOCOLOS EN LOS QUE SE CONCEDIÓ EL TRATAMIENTO Y NO CUMPLEN ESTRICTAMENTE LOS CRITERIOS EXIGIDOS PARA ELLO

Hubo 19 casos no cumplían estrictamente los criterios exigidos para iniciar el tratamiento, cifra que constituye el 16,5% del total (**Tabla 52**).

Diez casos no presentaban una talla inicial $< -2,5$ SDS. En 11 protocolos, la diferencia entre el SDS de la TMP y su SDS de talla inicial era < 1 . En 3, la edad ósea estaba por encima de 11 años en niñas y de 12 en niños (**Figura 17**).

Catorce casos incumplían un solo criterio y cinco casos incumplían 2 (**Figura 18**).

Tabla 52: Casos PEG en los que se concedió el tratamiento pero que no cumplen estrictamente los criterios exigidos para el inicio de la terapia					
Casos	Sexo	Edad inicio (años)	SDS de talla inicial	SDS TMP-SDS talla inicial	Edad ósea al inicio
12	Niña	8,97	-2,42	1,11	Acorde
20	Niño	10,82	-1,59	0,51	Adelantada
25	Niño	12,02	-2,26	0,60	Acorde
34	Niño	13,77	-3,29	1	Acorde
36	Niño	12,12	-3,04	0,67	Atrasada entre 1 y 2 años
40	Niña	9,09	-2,69	0,29	Adelantada
42	Niño	11,06	-1,63	-0,82	Adelantada

Continuación de la **Tabla 52**:

Tabla 52': Casos PEG en los que se concedió el tratamiento pero que no cumplen estrictamente los criterios exigidos para el inicio de la terapia					
Casos	Sexo	Edad inicio (años)	SDS de talla inicial	SDS TMP-SDS talla inicial	Edad ósea al inicio
47	Niño	11,72	-2,43	1	Acorde
50*	Niño	6,44	-2,30	-2,04	Atrasada entre 1 y 2 años
53	Niño	14,3	-3,44	1,35	Acorde
56	Niño	12,66	-2,66	-1,10	Adelantada
57	Niño	13,64	-2,67	0,77	Atrasada entre 1 y 2 años
61	Niña	7,9	-3,10	0,40	Acorde
68	Niño	11,77	-2,19	1,29	Acorde
93	Niño	11,3	-2,82	0,75	Acorde
110	Niña	9,52	-2,17	1,5	Atrasada entre 1 y 2 años
116	Niño	8,18	-3,08	0,77	Atrasada entre 1 y 2 años
119	Niña	8,86	-2,27	2,37	Atrasada entre 1 y 2 años
122	Nina	4,46	-2,23	1,47	Atrasada más de 2 años
<p>*En el caso n° 50 se hace referencia a que ya estaba llevando tratamiento con rhGH por haber participado en un estudio realizado por una empresa farmacéutica. Al observarse buenos resultados, el Comité Asesor aprueba su uso.</p> <p>** Los criterios que no se ajustan a lo exigido se han señalado en rojo.</p>					

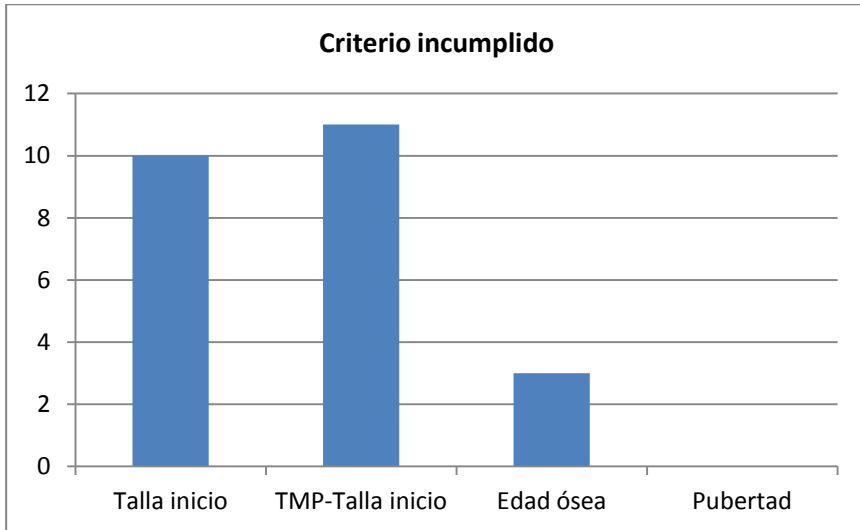


Figura 17: Diagrama de barras que representa el número de casos que incumple cada criterio

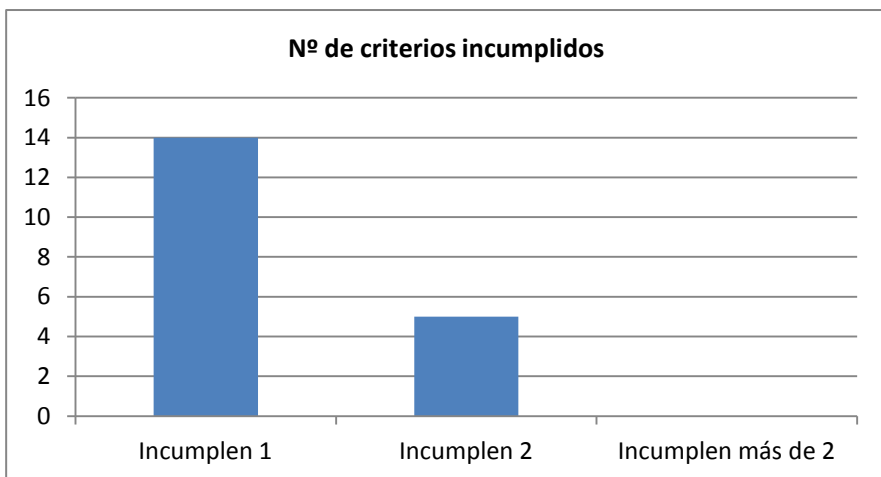


Figura 18: Diagrama de barras que representa el número de criterios incumplidos por cada caso.

3.3.7. NÚMERO DE TRATAMIENTOS INICIADOS CADA AÑO, DOSIS Y DURACIÓN DE LA TERAPIA

El número de tratamientos que se inició en cada uno de los años abarcados en el estudio queda reflejado en la **Tabla 53** y **Figura 19**. Cabe señalar que aparece una fila, en la tabla, y una barra, en la figura, correspondiente al año 2011. Esto se debe a que también se recogieron los datos de algunos protocolos cuya solicitud de inicio se cursó a finales de 2010, pero que empezaron a tratarse en el primer trimestre de 2011.

Tabla 53: N° de sujetos PEG tratados cada año		
Año	N° de casos	Porcentaje (%)
2003	2	1,7
2004	6	5,2
2005	20	17,4
2006	28	24,3
2007	17	14,8
2008	19	16,5
2009	17	14,8
2010	5	4,3
2011	1	0,9
Total	115	100,0

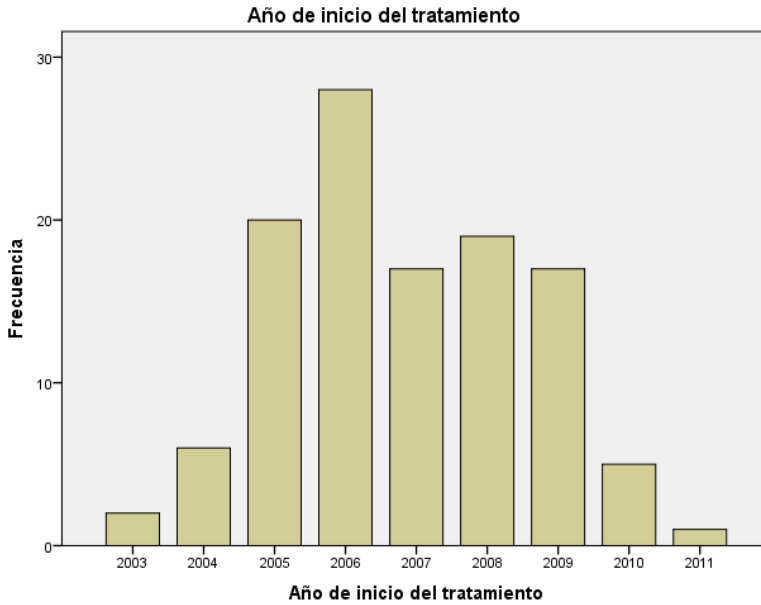


Figura 19: Diagrama de barras que representa el número de casos de n=115 tratados cada año de los abarcados por el estudio.

La dosis de rhGH empleada en la muestra de sujetos PEG fue de 0,035 \pm 0,004 mg/Kg/día (media \pm DE), con valores mínimo y máximo de 0,025 y 0,050 mg/Kg/día, respectivamente. Y la duración del tratamiento fue de de 61,37 \pm 15,48 meses (media \pm DE), con valores mínimo y máximo de 24 y 102 meses.

3.3.8. DATOS AUXOLÓGICOS TRAS EL INICIO DE LA TERAPIA

3.3.8.1. Análisis descriptivo

La muestra de casos PEG, tras recibir tratamiento con rhGH a dosis de $0,035 \pm 0,004$ mg/Kg/día, durante $61,4 \pm 15,5$ meses, experimentó un incremento de SDS de talla, desde el inicio hasta la talla final, de $+ 0,85$. La media del SDS de la estatura final fue de $-2,22$. Este valor se encuentra $0,49$ puntos por debajo de la media del SDS de la talla diana, y $0,27$ puntos por debajo de la media de SDS de talla del progenitor más bajo (**Tablas 54 y 55**, y **Figuras 20, 21, 22, 23**).

Tabla 54: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo PEG sin datos de talla final			
Datos auxológicos tras el primer año de tratamiento	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
Edad (años)			
- Media (DE)	9,27 (2,73)	9,63 (3,04)	8,89 (2,32)
- Máximo / Mínimo	15,55/5,05	15,55/5,05	14,07/5,12
SDS de talla:			
- Media (DE)	-2,50 (0,63)	-2,31 (0,58)	-2,71 (0,63)
- Máximo / Mínimo	-0,38/-3,90	-0,38/-3,66	-1,61 -3,90
SDS de VC:			
- Media (DE)	2,12 (2,01)	2,29 (2,23)	1,93 (1,74)
- Máximo / Mínimo	12,11/-1,26	12,11/-0,84	7,99/-1,26
Datos auxológicos tras el segundo año de tratamiento	Total (n = 115)	Niños (n = 60)	Niñas (n = 55)
Edad (años)			
- Media (DE)	10,50 (2,72)	10,86 (3,02)	10,10 (2,30)
- Máximo / Mínimo	16,66/6,04	16,66/6,04	15,09 / 6,05
SDS de talla:			
- Media (DE)	-2,11 (0,66)	-1,91 (0,57)	-2,32 (0,68)
- Máximo / Mínimo	-0,47/-3,56	-0,47/-2,29	-0,47 / -3,56
SDS de VC:			
- Media (DE)	1,25 (1,40)	1,47 (1,49)	1,00 (1,25)
- Máximo / Mínimo	5,65/-1,42	5,65/-1,17	4,85/-1,42

Continuación de la **Tabla 54**:

Tabla 54': Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el grupo PEG sin datos de talla final			
Datos auxológicos en el último control	Total (n = 96)	Niños (n = 50)	Niñas (n = 46)
Edad cronológica del último control (años)			
- Media (DE)	12,65 (2,46)	13,05 (2,65)	12,22(2,18)
- Máximo / Mínimo	17,76/6,97	17,76/7,14	16,66 / 6,97
Talla en el último control (SDS)			
- Media (DE)	-1,76 (0,75)	-1,50 (0,75)	-2,05 (0,66)
- Máximo / Mínimo	1,14/-3,30	1,14/-3,10	-0,47 / -3,30
VC en el último control (SDS)			
- Media (DE)	0,48 (1,35)	0,51 (1,28)	0,46 (1,44)
- Máximo / Mínimo	4,22/-2,67	4,22/-1,86	3,80/-2,67

Tabla 55: Estadísticos descriptivos de los datos auxológicos recogidos tras el inicio de la terapia con rhGH en el subgrupo de protocolos PEG que alcanzan talla final					
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Talla diana en SDS	35	-4,04	-0,76	-1,72	0,75
SDS de talla del progenitor más bajo	35	-5,04	3,80	-1,95	1,28
Edad cronológica al inicio del tratamiento (años)	35	6,07	13,64	10,22	1,87
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	35	-4,23	-1,59	-3,06	0,62
Edad cronológica al año de tratamiento (años)	35	7,21	14,59	11,43	1,87
Talla al año de tratamiento (SDS)	35	-3,86	-1,25	-2,55	0,69
VC al año de tratamiento (SDS)	35	-,48	7,81	1,48	1,63
EC a los dos años de tratamiento (años)	35	8,25	15,79	12,66	1,92
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	35	-3,56	-,63	-2,18	0,74
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	35	-1,35	2,92	0,85	0,99
Edad cronológica del último control (años)	35	12,35	17,76	14,71	1,41
Talla en el último control (SDS)	35	-3,58	-,11	-1,90	0,80
VC en el último control (SDS)	35	-1,86	3,80	0,43	1,34
EC con la que se alcanza la talla final (años)	35	14,00	18,00	16,22	1,19
Talla final (SDS)	35	-4,05	-1,01	-2,22	0,86
Δ (SDS de talla final – SDS de talla al inicio)	35	-0,67	2,39	0,85	0,67
Δ (SDS de talla final – SDS de talla diana)	35	-2,61	0,92	-0,49	0,71
Δ (SDS de talla final – SDS talla progenitor más bajo)	35	-7,75	1,60	-0,27	1,55

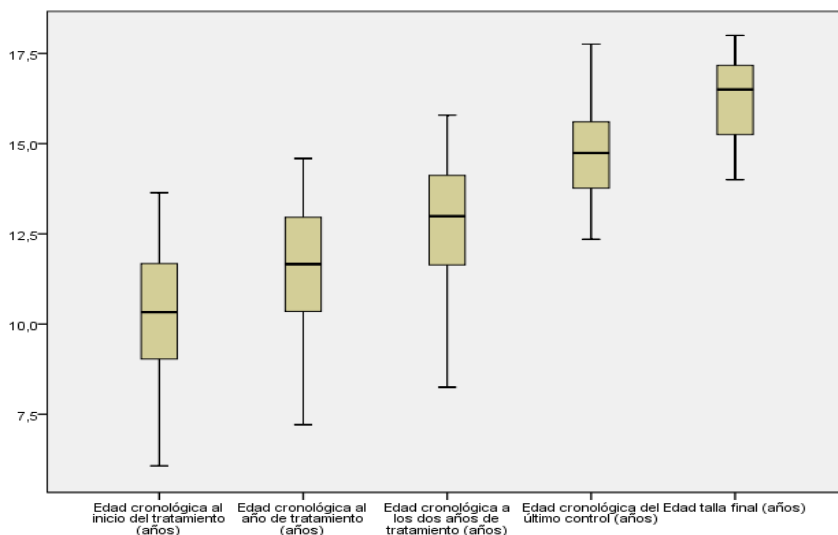


Figura 20: Diagrama de cajas y bigotes de edad cronológica en n=35. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana de la edad cronológica en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico.

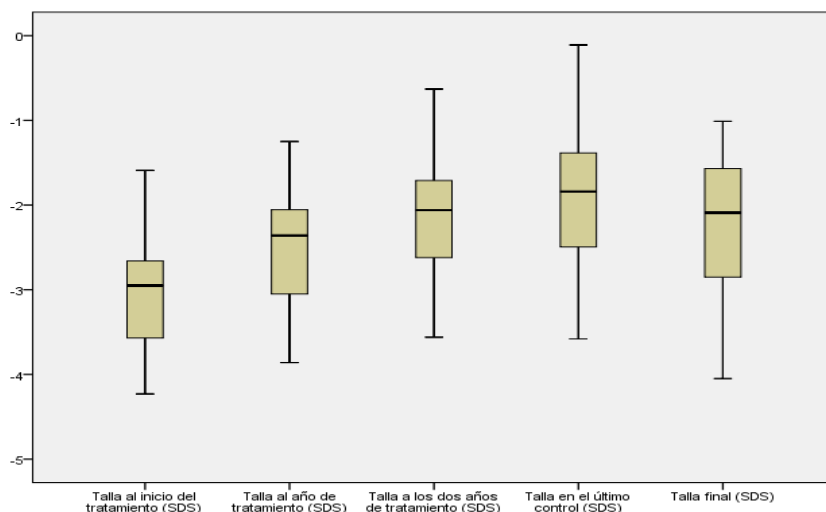


Figura 21: Diagrama de cajas y bigotes de SDS de la talla en n=35. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana del SDS de la talla en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico.

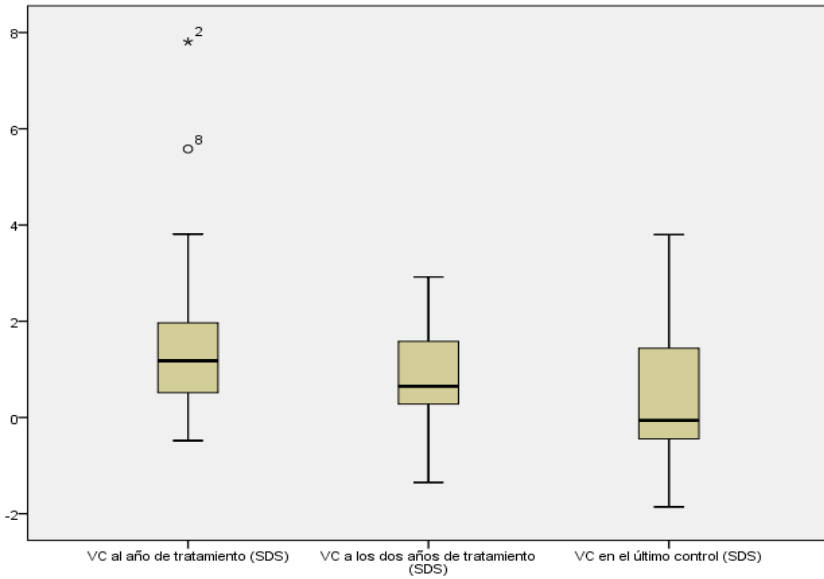


Figura 22: Diagrama de cajas y bigotes del SDS de VC en n=35. Refleja la dispersión de la muestra. La caja representa la mediana del SDS de VC en cada fase del tratamiento (es la línea negra gruesa transversal), el primer y tercer cuartil (lados horizontales de la caja). Los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico. Los círculos señalados con un número (corresponde al número del caso) son los valores extremos.

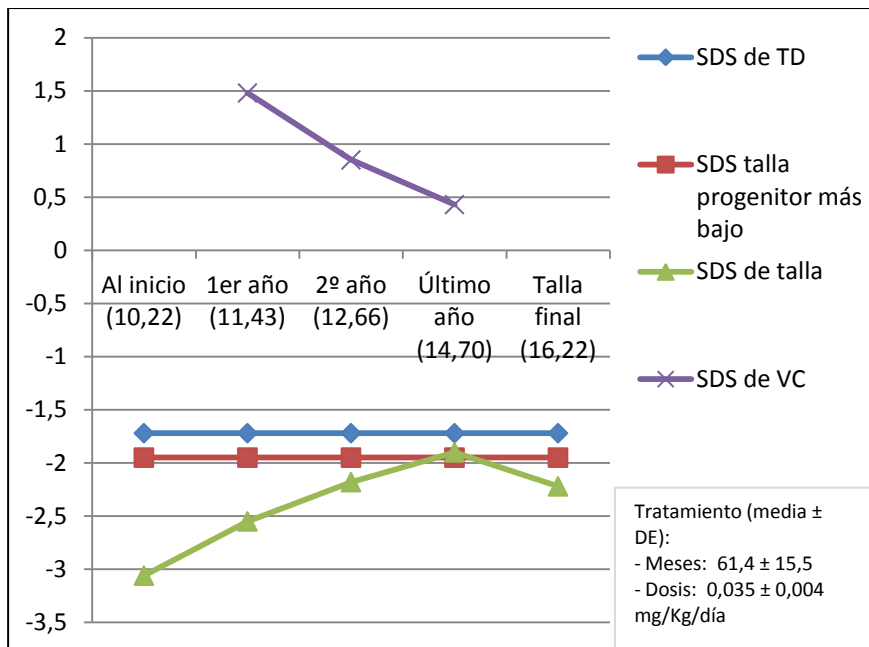


Figura 23: Representación gráfica de la evolución de las medias del SDS de la talla y de la VC a lo largo del estudio, en el grupo de protocolos PEG que alcanzan la talla final (n=35). La línea verde representa la evolución de la media del SDS de la talla y la morada la del SDS de la velocidad de crecimiento. La línea azul constituye la media del SDS de la talla diana y la roja la media del SDS de talla del progenitor más bajo. Los valores numéricos en color negro que aparecen entre paréntesis corresponden a la media de la edad cronológica en años en cada etapa del tratamiento. En la esquina inferior derecha de la figura, consta el valor de la media y de la desviación estándar de la dosis y duración del tratamiento.

3.3.8.2. Análisis inferencial

Se compararon las medias de las 5 medidas de SDS de talla realizadas a lo largo del estudio. Para ello se utilizó la *prueba t para muestras relacionadas* (Tabla 57), aplicando la *corrección de Bonferroni*, previa

comprobación de la distribución normal de las 5 medidas con el *test de Kolmogorov-Smirnov* (Tabla 56). Se vio que:

- La media del SDS de talla va aumentando significativamente a lo largo del primer, segundo y último año de tratamiento (valores de t positivos, con $p < 0,0001$).
- Sin embargo, la media de SDS de talla final es significativamente menor a la obtenida en el último control (valor de t negativo en el par 4, con $p < 0,0001$).

Se comparó la media del SDS de la talla final y la del SDS de la talla diana mediante la *prueba t de Student de muestras independientes*, previa comprobación de que ambas medidas presentaban una distribución normal (Muestra de tallas finales: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,662; $p = 0,773$; muestra de tallas diana: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,893; $p = 0,403$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la talla final y la diana (valor de $t = -2,545$; $p = 0,013$) (Tabla 58).

También se comparó la media del SDS de la talla final con la del SDS de talla del progenitor más bajo. Para ello se utilizó la *prueba U de Mann-Whitney*, ya que la distribución de la muestra de SDS de talla del progenitor más bajo no se ajustaba al criterio de normalidad (muestra de tallas del progenitor más bajo: Z de Kolmogorov-Smirnov de 1,392; $p = 0,042$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la estatura final y la del progenitor más bajo (valor de $Z = -0,582$; $p = 0,561$) (Tabla 59).

Tabla 56: Prueba de Kolmogorov-Smirnov 4^a

		Talla al inicio del tratamiento (SDS)	Talla al año de tratamiento (SDS)	Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla en el último control (SDS)	Talla final (SDS)
N		115	115	115	96	35
Parámetros normales ^{a,b}	Media	-3,14	-2,50	-2,11	-1,76	-2,22
	Desv.típica	0,59	0,63	0,66	0,75	0,79
Diferencias más extremas	Absoluta	0,092	0,067	0,047	0,054	0,099
	Positiva	0,057	0,052	0,047	0,050	0,077
	Negativa	-0,092	-0,067	-0,045	-0,054	-0,099
Z de Kolmogorov-Smirnov		0,991	0,713	0,502	0,525	0,584
Sig. asintót. (bilateral)		0,279	0,689	0,963	0,946	0,884

a. La distribución de contraste es la Normal. b. Se han calculado a partir de los datos.

Tabla 57: Prueba t de muestras relacionadas en PEG

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	DE	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Talla al año de tratamiento (SDS) - Talla al inicio del tratamiento (SDS)	0,64	0,44326	0,04133	0,55968	0,72345	15,521	114	0,000
Par 2	Talla a los dos años de tratamiento (SDS) - Talla al año de tratamiento (SDS)	0,39	0,39594	0,03692	0,31947	0,46575	10,633	114	0,000
Par 3	Talla en el último control (SDS) - Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	0,38	0,40206	0,04104	0,29947	0,46240	9,283	95	0,000
Par 4	Talla final (SDS) - Talla en el último control (SDS)	-0,31	0,39876	0,06839	-0,4467	-0,1685	-4,499	34	0,000

		Media de SDS de talla	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	2,053	
	Sig.	0,157	
Prueba T para la igualdad de medias	T	-2,545	-2,545
	Gl	68	66,933
	Sig. (bilateral)	0,013	0,013
	Diferencia de medias	-0,49029	-0,49029
	Error típ. de la diferencia	0,19265	0,19265
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior Superior	-0,87470 -0,10587

	Media de SDS de talla
U de Mann-Whitney	563,000
W de Wilcoxon	1193,000
Z	-0,582
Sig. asintót. (bilateral)	0,561
a. Variable de agrupación: tallas	

Se estudió el tamaño del efecto del tratamiento con rhGH sobre la ganancia de talla experimentada por el grupo PEG. Para ello, se aplicó un *modelo de análisis lineal de medidas repetidas (contraste multivariado)* (Tabla 60), previa comprobación de que las varianzas son independientes, mediante la *prueba de esfericidad de Mauchly* ($p < 0,0001$) (Tabla 61). Se obtuvo que la terapia con rhGH explica el 83,2% de la ganancia de talla que se ha producido en los sujetos de esta muestra.

Tabla 60: Contrastes multivariados^a en PEG

Efecto		Valor	F	Gl de la	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad Parámetro	Potencia observada ^c
Tratamiento con rhGH	Traza de Pillai	0,832	37,048 ^b	4	31	0,000	0,832	148,193	1,000
	Lambda de Wilks	0,168	37,048 ^b	4	31	0,000	0,832	148,193	1,000
	Traza de Hotelling	4,940	37,048 ^b	4	31	0,000	0,832	148,193	1,000
	Raíz mayor de Roy	4,940	37,048 ^b	4	31	0,000	0,832	148,193	1,000
a. Diseño: Intersección Diseño intra-sujetos: Tratamiento con rhGH									
b. Estadístico exacto									
c. Calculado con alfa = 0,05									

Tabla 61: Prueba de esfericidad de Mauchly^a 2^a

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
Tratamiento rhGH	0,131	63,798	9	0,000	0,515	0,550	0,250
Contrasta la hipótesis nula de que la matriz de covarianza error de las variables dependientes transformadas es proporcional a una matriz identidad.							
a. Diseño: Intersección Diseño intra-sujetos: Tratamiento rhGH							
b. Puede usarse para corregir los grados de libertad en las pruebas de significación promediadas. Las pruebas corregidas se muestran en la tabla Pruebas de los efectos inter-sujetos.							

Se analizó la correlación entre el SDS de velocidad de crecimiento conseguida durante los dos primeros años de tratamiento y el SDS de talla final. Para ello, se empleó el *coeficiente de correlación de Pearson (r)* (Tabla 62). Se encontró correlación significativa positiva entre la talla final y la VC del segundo año de tratamiento; pero no existía correlación con la VC lograda durante el primer año de terapia:

- Talla final - VC en el primer año de tratamiento: $r = 0,201$; $p = 0,247$
- Talla final - VC en el segundo año de tratamiento: $r = 0,397$; $p < 0,05$

Mediante el cálculo del *coeficiente de determinación* (r^2), se obtuvo el tamaño del efecto:

- Talla final- VC en el segundo año de tratamiento: $r^2 = 0,157$. El SDS de VC, alcanzada durante el segundo año de tratamiento, explica el 15,7% de la talla final conseguida por los sujetos PEG que alcanzaron la talla final.

Tabla 62: Correlaciones VC-Talla final en PEG

		VC al año de tratamiento (SDS)	VC a los dos años de tratamiento (SDS)	Talla final (SDS)
VC al año de tratamiento (SDS)	Correlación de Pearson	1	0,234*	0,201
	Sig. (bilateral)		0,012	0,247
	N	115	115	35
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	Correlación de Pearson	0,234*	1	0,397*
	Sig. (bilateral)	0,012		0,018
	N	115	115	35
Talla final (SDS)	Correlación de Pearson	0,201	0,397*	1
	Sig. (bilateral)	0,247	0,018	
	N	35	35	35

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

3.3.9. RESULTADOS EN PEG MENORES Y MAYORES DE 5 AÑOS

Se dividió la muestra de protocolos PEG en dos subgrupos:

- Protocolos de sujetos que iniciaron la terapia a una edad ≤ 5 años
(**Tabla 63**)
- Protocolos de sujetos que iniciaron la terapia a una edad > 5 años
(**Tabla 64**)

El incremento del SDS de talla, desde que se inicia la terapia hasta el último control, es de +1,68 en el grupo que comienza el tratamiento con ≤ 5 años; y de +1,33 en los que lo empiezan con > 5 años. Se compararon las medias de los incrementos de SDS de talla entre ambos subgrupos, con la *prueba t de Student de muestras independientes*. Previamente se comprobó que la distribución de ambas muestras era normal (Medias del incremento de SDS de talla en los PEG de ≤ 5 años: Z de Kolmogorov-Smirnoz de 0,413; $p = 0,996$. Medias del incremento del SDS de talla en los PEG de > 5 años: Z de Kolmogorov-Smirnoz de 1,293; $p = 0,071$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichas medias (valor de $t = 2,102$; $p = 0,044$), siendo mayor el incremento de SDS de talla en el subgrupo de sujetos que comienzan la terapia a una edad más temprana (**Tablas 65 y 66**).

Tabla 63: Estadísticos descriptivos en subgrupo PEG que inician el tratamiento con edad ≤ 5 años

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
EC al inicio del tratamiento (años)	17	4,00	4,84	4,28	0,29
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	17	-5,32	-2,23	-3,23	0,79
EC al año de tratamiento (años)	17	5,04	6,21	5,41	0,32
Talla al año de tratamiento (SDS)	17	-3,90	-0,38	-2,30	0,77
VC al año de tratamiento (SDS)	17	-0,64	7,71	2,60	2,15
EC a los dos años de tratamiento (años)	17	6,04	7,55	6,68	0,42
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	17	-3,44	-1,12	-1,96	0,60
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	17	-1,17	5,65	1,34	1,66
EC del último control (años)	17	6,97	12,67	9,67	1,88
Talla en el último control (SDS)	17	-3,07	-0,90	-1,56	0,57
VC en el último control (SDS)	17	-0,93	2,12	0,53	0,86
Δ (SDS de talla último control – SDS de talla al inicio)	17	0,49	2,48	1,68	0,57

Tabla 64: Estadísticos descriptivos en subgrupo PEG que inician el tratamiento con edad > 5 años

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
EC al inicio del tratamiento (años)	98	5,04	14,30	8,75	2,43
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	98	-4,63	-1,59	-3,13	0,56
EC al año de tratamiento (años)	98	6,21	15,55	9,94	2,39
Talla al año de tratamiento (SDS)	98	-3,86	-1,25	-2,53	0,60
VC al año de tratamiento (SDS)	98	-1,26	12,11	2,06	2,00
EC a los dos años de tratamiento (años)	98	7,09	16,66	11,16	2,38
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	98	-3,56	-0,47	-2,13	0,67
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	98	-1,42	4,96	1,23	1,36
EC del último control (años)	79	8,93	17,76	13,29	2,07
Talla en el último control (SDS)	79	-3,30	1,14	-1,81	0,78
VC en el último control (SDS)	79	-2,67	4,22	0,47	1,44
Δ (SDS de talla último control – SDS de talla al inicio)	79	-0,02	4,81	1,33	0,79

Tabla 65: Estadísticos de grupo (PEG ≤ 5 años – PEG > 5 años)

	Clasificación de los PEG según edades	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Diferencia entre la media de SDS de la talla última y la inicial	Edad menor o igual a 5 años	17	1,66	0,57106	0,13850
	Edad mayor de 5 años	79	1,33	0,78719	0,08857

Tabla 66: Prueba t de muestras independientes (PEG ≤ 5 años – PEG > 5 años)

		Diferencia entre talla inicial y última	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	0,909	
	Sig.	0,343	
Prueba T para la igualdad de medias	T	1,712	2,102
	Gf	94	30,707
	Sig. (bilateral)	0,090	0,044
	Diferencia de medias	0,34555	0,34555
	Error típ. de la diferencia	0,20180	0,16440
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	-0,05513
	Superior	0,74623	0,68097

3.3.10. EVOLUCIÓN DE LOS DATOS DE LABORATORIO TRAS

INICIO DE LA TERAPIA (Tabla 67)

Tabla 67: Evolución de datos de laboratorio en PEG	1er año de tratamiento (n = 115)		2º año de tratamiento (n = 115)		Último año de tratamiento (n = 96)	
	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.	Nº casos	Porcent.
Niveles de IGF-1:						
- Normales	41	35,7	50	43,5	73	76
- Altos	3	2,6	7	6,1	5	5,2
- Bajos	1	0,9	2	1,7	0	0
- No consta el dato	70	60,8	56	48,7	18	18,8
Glucemia:						
- Normal	33	28,7	48	41,7	73	76
- Alta	0	0	0	0	0	0
- No consta el dato	82	71,3	67	58,3	23	24
Insulinemia:						
- Normal	31	27	21	46	68	72,9
- Alta	0	0	0	0	2	0
- No consta el dato	84	73	39	69	26	27,1
HOMA-IR:						
- Normal	31	27	42	36,5	68	70,8
- Alta	0	0	0	0	2	2,1
- No consta el dato	84	73	73	63,5	26	27,1
HbA1c:						
- Normal	31	27	42	36,5	70	70,8
- Alta	0	0	0	0	0	2,1
- No consta el dato	84	73	73	63,5	26	27,1
Lípidos plasmáticos:						
- Normal	31	27	46	40	16	29,1
- Alta	2	1,7	1	0,9	3	5,5
- No consta el dato	82	71,3	68	59,1	36	65,4
Estudio tiroideo:						
- Normal	105	91,3	99	86,1	70	72,9
- hipotiroidismo	2	1,7	1	0,9	0	0
- No consta el dato	8	7	15	13	26	27,1

4. COMPARACIÓN DE LA TALLA FINAL ENTRE LOS CASOS CON DÉFICIT DE GH Y PEG

Se compararon las medias del SDS de talla final lograda entre los dos grupos de protocolos estudiados. Para ello se utilizó la *prueba t de Student de muestras independientes*, tras comprobar que la distribución de ambas muestras es normal (Muestra de tallas finales en el grupo déficit de GH: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,966; $p = 0,308$; muestra de tallas finales en el grupo PEG: Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,662; $p = 0,773$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas medias (valor de $t = 4,424$; $p < 0,0001$), siendo mayor la talla final lograda por el grupo con déficit de GH que por el grupo PEG (**Tablas 68 y 69**).

Tabla 68: Estadísticos de grupo (DGH – PEG)					
	Motivo de la indicación de rhGH	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Talla final (SDS)	Déficit de GH	126	-1,48	0,87553	0,07800
	PEG	35	-2,22	0,79453	0,13430

Tabla 69: Prueba t de muestras independientes (DGH – PEG)				
		Talla final (SDS)		
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales	
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	0,002		
	Sig.	0,961		
Prueba T para la igualdad de medias	T	4,187	4,424	
	Gl	159	58,980	
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	
	Diferencia de medias	0,68702	0,68702	
	Error típ. de la diferencia	0,16410	0,15531	
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	0,36292	0,37624
		Superior	1,01112	0,99779

DISCUSIÓN

La creación de la base de datos con la información recogida de los protocolos para uso de rhGH por DGH y PEG fue muy laboriosa. En primer lugar, hubo que revisar muchos formularios de solicitud (1361 casos, con todos sus protocolos tanto de inicio como de renovación) para seleccionar sólo aquellos que cumplían los criterios de inclusión (456); por lo que en contra de lo que inicialmente se pensó, la muestra de casos útiles fue menor de la esperada debido a las exigencias del estudio. En segundo lugar, hubo que normalizar la totalidad de los datos auxológicos recogidos para poder homogeneizar la información, puesto que los SDS de talla, peso y VC originales estaban calculados con distintas tablas de crecimiento.

1. PROTOCOLOS CON DGH

Aunque existen más niños tratados como posible DGH, solamente 311 cumplían estrictamente los criterios de inclusión en el estudio. Esto supondría una incidencia anual de DGH, en la Comunidad Valenciana, de 1 / 20.000 niños de edad ≤ 14 años (según el *Instituto Nacional de Estadística (INS)*¹⁹⁹ entre 2001 y 2010 el número de individuos de edad inferior a 14 años en esta comunidad autónoma era de 650.000). Este dato parece inferior al referido en la literatura^{76,200}, y apenas variarían los resultados aunque se hubiera englobado en el cálculo a los sujetos excluidos del estudio. La proporción por sexos de 2 niños por cada niña sí se mantiene^{76,200}. Cabría preguntarse a qué se debe esta

baja incidencia en la Comunidad Valenciana. Una explicación posible sería que, verdaderamente, en nuestra zona geográfica el DGH es menos frecuente. Otra posibilidad es que dicha incidencia, en realidad, no sea tan distinta a la referida^{76,200}, pero que así lo parezca porque el Comité Asesor de esta comunidad sea más exigente a la hora de conceder el tratamiento, sobre todo en determinados casos de déficit parcial.

Se detectó una falta de adhesión al tratamiento en el 4,8% de la muestra. Este porcentaje no difiere mucho del publicado en un estudio multicéntrico español²⁰¹ realizado en 1998 con 473 pacientes de entre 3 y 22 años, donde se recogía una prevalencia del 6%.

Hubo 2 niños que presentaron efectos secundarios importantes que obligaron a retirar la hormona. Merece una mención especial el caso afecto de anemia de Fanconi y panhipopituitarismo, en el que se diagnosticó una leucemia durante el tratamiento. En algunos estudios se advierte del riesgo más elevado que presentan los individuos afectados de síndromes de fragilidad cromosómica de desarrollar leucemias, considerando contraindicada la administración de la rhGH en estos pacientes²⁴. También se han referido casos de aparición de leucemias, en personas con anemia de Fanconi que recibían tratamiento con rhGH²⁰²⁻²⁰⁴. En la base de datos KIGS, hasta el año 2007, hay recogidos 29 individuos afectados de este trastorno hematológico, en los cuales la respuesta de crecimiento con rhGH no ha sido muy satisfactoria. Se habla de la aparición de leucemia aguda en un solo caso de los 29, pero no se evalúa si este hecho podría deberse a la evolución natural de la enfermedad, más que al

tratamiento²⁰⁵. Por tanto, la bibliografía revisada no permite concluir si la leucemia diagnosticada en el sujeto de nuestra muestra fue propiciada por la rhGH, o bien se trató únicamente de una consecuencia más de la evolución natural de su enfermedad de base.

Al igual que se refiere en la literatura⁷⁶, la causa más frecuente de deficiencia de GH en nuestra muestra fue la idiopática, con un 92,9% de casos. Dentro del grupo con etiología conocida (el 7,1% del total) se ha prestado especial interés a los 16 casos de DGH que fueron secundarios a problemas oncológicos, dado que una de las grandes preocupaciones, desde la introducción de la rhGH, ha sido la posibilidad de que ésta facilite la generación y/o recidiva de tumores. En ninguno de estos niños se observó reaparición de la enfermedad. Por tanto, nuestros resultados concuerdan con las publicaciones que apoyan la seguridad de la rhGH en cuanto a que no incrementa el riesgo de recurrencia de neoplasias, ni la aparición de tumores de novo, cuando no existen factores de riesgo predisponentes^{176,177,180,206,207}. En relación al craneofaringioma, los datos son controvertidos y los resultados poco concluyentes^{180,208}. Aunque también hay quien afirma que el riesgo de recidiva es superior en los pacientes tratados con rhGH²⁰⁹, en ninguno de los 5 casos englobados en nuestro grupo, hubo recurrencia del tumor durante el tratamiento.

En la muestra había dos niños con síndrome de Noonan y uno con intestino corto. Ambos trastornos constituyen por sí mismos una indicación de rhGH aprobada por la FDA, pero no en España²⁴. Por tanto, en nuestro país,

para poder tratar a niños portadores de alguno de estos problemas hay que demostrar previamente la presencia de un DGH, según los criterios que establece el protocolo, tal y como se hizo en estos tres casos.

La TD o TMP de la muestra con DGH ($-1,33 \pm 0,86$) no difiere de la referida por otras series de características similares^{29,99,210}. Sin embargo, un hecho que llamó mucho la atención, en este trabajo, fue el hallazgo de una elevada prevalencia de talla baja familiar; ya que el 23,6 % de los niños presentaba un SDS de TMP < -2 , y el 40,6 % tenía algún progenitor afecto de estatura corta. No se ha encontrado ningún estudio que refleje, en sus muestras, esta proporción de talla baja familiar. Dado que la TMP es uno de los factores pronósticos más influyentes sobre la estatura final adquirida por sujetos con DGH tratados con rhGH²¹¹⁻²¹⁵, ante tal prevalencia de talla baja familiar, cabría esperar que nuestros resultados fueran peores que los obtenidos por otros grupos; no obstante no ha sido así, siendo éstos muy parecidos a los observados tanto a nivel nacional como internacional^{29,91,103,210}. Este hecho podría deberse a que también existan altas tasas de talla baja familiar entre los sujetos de otros estudios, pero que no hayan sido referidas.

En nuestra muestra, al igual que en otras similares^{29,210}, el SDS de talla al iniciar el tratamiento se encuentra en torno a -3 ; mientras que los SDS de peso y/o IMC, como es típico en el niño con DGH, son normales o elevados en relación a la estatura. De hecho, el IMC se ha correlacionado positivamente con mejores respuestas a la rhGH²¹³; sin embargo, el acuerdo no es unánime al respecto²¹⁶.

La media de edad a la que comienzan la terapia el total de nuestros niños es de $10,0 \pm 3,2$ años, la cual, en comparación a la referida por otros grupos^{29,210}, es algo mayor. Ello se debe, probablemente, a que este estudio engloba sujetos tanto en etapa prepuberal como puberal. Para poder establecer equivalencias con el trabajo reciente de Carrascosa et al.²⁹ (realizado únicamente con niños prepuberales), hubo que efectuar un nuevo análisis de la muestra excluyendo los casos de inicio en la pubertad. Este análisis viene expuesto en el **ANEXO 6**, ya que no fue un objetivo establecido en el planteamiento inicial de la tesis. Con ello, se reduce la edad de inicio a $9,0 \pm 2,9$ años, pero aún así, sigue estando aproximadamente dos años por encima de la media de edad referida tanto en trabajos españoles como internacionales^{29,210}. Aunque existen múltiples publicaciones en las que se refiere que el inicio temprano de la terapia se relaciona con mejores respuestas de crecimiento^{99,100,211,213-215,217,218}, nuestra muestra ha logrado unos resultados tan buenos como los de grupos que la comenzaron más precozmente (**Tabla 70**).

La velocidad de crecimiento previa a iniciar la terapia en nuestros niños es muy similar a la de otras series^{29,210} (**Tabla 70**), y por lo general está en $SDS < -2$. Se ha querido ver en este parámetro un valor pronóstico, de tal modo que cuanto menor es dicha velocidad mejores respuestas de crecimiento se obtienen con la rhGH¹⁰².

Las dosis de rhGH empleadas en nuestra muestra están dentro del rango recomendado y son muy similares a las usadas por otros grupos^{29,91,103,210} (**Tabla 70**). Una vez instaurado el tratamiento se apreció la progresiva

normalización del SDS de talla, hecho que tiene lugar, fundamentalmente, durante los años prepuberales. Esto coincide con lo referido por los estudios que apuntan que el “*catch-up*” de talla se produce, sobre todo, durante los 4 primeros años de tratamiento, existiendo una fuerte correlación positiva entre el incremento prepuberal de la misma (sobre todo durante el primer año) y la ganancia de altura total^{103,210,214,219}. El SDS de talla que se obtuvo en el último registro (previo a la finalización del tratamiento) es mayor que el de la talla final. Probablemente ello sea debido a que las últimas mediciones de estatura coinciden con edades puberales (niños: $15,23 \pm 2,73$ años; niñas: $14,28 \pm 1,70$ años), y el efecto sinérgico de la rhGH con los esteroides sexuales podría generar un segundo pico de incremento positivo de velocidad de crecimiento (**Figura 16**). Cuando finaliza el “*estirón puberal*” decae, de nuevo, la VC y por este motivo, el SDS de talla final se encuentra por debajo del que presentaba el individuo durante la fase puberal.

Sólo 126 sujetos con DGH alcanzaron la talla final durante el periodo que abarca el estudio. La media del SDS de la estatura final lograda fue de -1,48, únicamente 0,09 puntos por debajo del SDS de la talla diana, y 0,46 puntos por encima del SDS de estatura del progenitor más bajo. Se ha visto que la distancia entre el SDS de la talla final y el SDS de la TMP es, quizá, el mejor indicador de que un individuo ha conseguido alcanzar su talla genética^{100,103}. En nuestro grupo, esta distancia es inferior a la observada en otros^{29,91,103,210} (**Tabla 70**); además, la estadística inferencial demostró que no había diferencias significativas ($p = 0,369$) entre la TD y la talla final. Por tanto, la terapia fue

efectiva en nuestros niños, es más, explica el 82,2% de la ganancia de talla experimentada por ellos.

En ninguno de los trabajos revisados se ha tenido en cuenta la evaluación de la talla adulta en relación a la del progenitor más bajo. Sería pertinente que este dato también se considerara al realizar estudios sobre la efectividad de la rhGH, pues la dotación genética que determina la estatura de un individuo no siempre es una media de la de los dos progenitores, pudiendo estar más condicionada por la de uno de los dos padres (especialmente cuando existe gran disparidad entre los SDS de estatura de ambos)²²⁰.

La velocidad de crecimiento más elevada se ha registrado durante los dos primeros años de terapia, con una correlación positiva entre la talla final y la VC tanto del primer como del segundo año de tratamiento, al igual que sucede en otras series^{29,91,103,210} (**Tabla 70**). Se admite que cuanto mayor es la aceleración de la VC en los primeros años de tratamiento, sobre todo durante el primero, mejores resultados de estatura se obtienen^{103,213-215,221}. Es decir, el crecimiento en el primer año es determinante para los resultados finales, de hecho, explica el 14,5% de la talla final conseguida en nuestra muestra.

El retraso de la edad ósea, en más de un año respecto a la edad cronológica, constituye uno de los criterios exigidos para realizar el diagnóstico de déficit de GH y poder tratarlo^{24,43,76,94,96}. Sin embargo, un 12,6% de nuestros niños con DGH no mostraban retraso madurativo de la misma. Ante este hecho, se pueden plantear varias explicaciones. Cabe la posibilidad de que la radiografía de carpo no hubiera sido correctamente interpretada por el médico

prescriptor y, en realidad, sí existiera una edad ósea retrasada. Quizá esta opción sea la más probable, puesto que los miembros de Comité Asesor tienen acceso a la imagen radiológica que va adjunta al protocolo, pudiendo comprobar la veracidad del dato escrito en el formulario. En la recogida de información para este trabajo, sólo hubo opción de valorar fotocopias muy burdas de las radiografías de carpo, y no fue posible contrastar la edad ósea referida en el protocolo, por el médico prescriptor, con la imagen real. En caso de que la interpretación de la edad ósea fuera la correcta, cabe preguntarse si, en realidad, existía un déficit de GH en estos sujetos. Aunque no presentaran tal déficit, estos niños, en general, normalizaron tanto su carril de crecimiento, como su talla final, según los resultados obtenidos al analizar la muestra de los 50 protocolos que incumplen algún criterio para iniciar la terapia, en la cual están incluidos.

Desde que se introdujo la realización sistemática de la RMN hipotálamo-hipofisaria en el diagnóstico del DGH, se ha visto que hay una gran variedad de defectos anatómicos asociados al mismo^{222,223-227}, especialmente cuando existe un déficit múltiple²²⁸. En nuestra muestra se hallaron anomalías en el 19,7% de los protocolos, y en el 88,9% de los que presentaban deficiencia de varias hormonas hipofisarias.

Los valores de IGF-1 previos al inicio del tratamiento fueron normales en el 52% de los casos. Este resultado implica que la determinación de la IGF-1 no constituye una prueba sensible para diagnosticar déficit de GH, como ya había quedado recogido en algunos estudios publicados⁸³. Sin embargo, su

monitorización periódica se admite como una herramienta valiosa para controlar el cumplimiento del paciente, y para regular la dosis pautada de rhGH⁸⁶. En nuestra muestra, hay un gran porcentaje de casos en los que no constaban los niveles de IGF-1, en los formularios de seguimiento. En concreto, esto sucede en el 70,8% de los mismos durante el primer año de tratamiento, en el 55,9% durante el segundo, y en el 33,6% en el último registro. Este hecho quedaría justificado porque la monitorización de la IGF-1 no empieza a ser obligatoria hasta el año 2010, momento en que se modifican los protocolos existentes anteriormente en nuestra comunidad.

El 91,7% de los sujetos de nuestro grupo tenían hechas dos pruebas de estímulo de GH, como exige el protocolo. Aproximadamente el 80% presentaba valores pico de GH < 7,4 ng/mL. La categoría “valor pico de GH superior a 7,4 e inferior a 10 ng/mL” se estableció teniendo en cuenta que la gran mayoría de los casos de este estudio correspondía a fechas anteriores a instaurarse el nuevo punto de corte de 7,4 ng/mL (año 2010)^{92,93}. Dentro de dicha categoría se encontraba alrededor del 10% de la muestra. En 11 protocolos, los parámetros analíticos no se ajustaban a los criterios exigidos por el Comité (**ANEXO 1**); no obstante, 5/11 tenían los aspectos auxológicos característicos, junto a retraso en la edad ósea. En principio, parecería que estos casos no deberían haber sido subsidiarios de tratamiento con rhGH, sin embargo, cada vez surgen más trabajos en los que se cuestiona la utilidad de los test de estímulo a la hora de decidir tratar con hormona de crecimiento. En 2005, Cianfarani et al.²²⁹ publican un estudio en el que concluyen que la

evaluación conjunta de la velocidad de crecimiento y de los niveles de IGF-1 alcanza una sensibilidad y especificidad \geq a 95%; lo que implica que si ambos parámetros se encuentran por debajo de la normalidad sugieren fuertemente el diagnóstico de DGH, y a la inversa. Este resultado ya empieza a apoyar la idea de que los test de estímulo vayan abocados a caer en desuso. Mayor evidencia al respecto proporcionan dos estudios muy recientes de Carrascosa et al.^{29,91}, en los que se refiere que las pruebas de estímulo de GH son de poca ayuda para decidir si se inicia un tratamiento con rhGH en pacientes prepuberales. A pesar de todo lo comentado, se continúan utilizando puesto que no existen mejores alternativas⁸⁷⁻⁹⁰.

1.1. DÉFICIT DE GH IDIOPÁTICO DE INICIO EN LA PUBERTAD

El déficit de GH idiopático de inicio en la pubertad es una de las innovaciones de tratamiento con rhGH establecidas en la Circular 1/2010 de la Comunidad Valenciana (**ANEXO 1**).

Los resultados de crecimiento en estos 19 sujetos fueron mejores, incluso, que los de la muestra total, puesto que no sólo logran una talla final normal (SDS de -1,47), sino que la distancia en SDS entre la estatura final y la TMP es ínfima, de 0,06; no encontrándose diferencias estadísticamente

significativas entre ambas ($p = 0,505$). El tamaño del efecto de la rhGH sobre el incremento de estatura es, también, mayor que en la muestra total, puesto la terapia explica el 94,3% de la ganancia de talla conseguida por ellos. No obstante, cabe señalar que el tamaño de este subgrupo de niños es pequeño y, quizá, habría que confirmar estos resultados con muestras más amplias.

La media de dosis que se empleó en estos protocolos fue 0,004 mg/Kg/día superior que en la muestra total. Se ha querido resaltar este detalle dado que existen artículos en los que se habla de que emplear mayores cantidades de rhGH durante la pubertad mejora la respuesta de crecimiento²¹⁸. Sin embargo, los trabajos más actuales comentan que la ganancia de talla total durante la pubertad no es tan dosis-dependiente como se pensaba y, por tanto, recomiendan individualizar según casos^{101,211,214,230,231}; puesto que incrementar la dosis puede no mejorar el crecimiento, pero sí aumentar tanto la aparición de efectos adversos, como los costes²³².

1.2. PROTOCOLOS DGH QUE INCUMPLEN ALGÚN CRITERIO EXIGIDO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Los 50 casos en los cuales se aprobó la utilización de rhGH sin que se ajustaran estrictamente a los criterios exigidos por el protocolo también consiguieron, por lo general, normalizar la talla (SDS de talla final de -1,79) y aproximarla significativamente a la TD (no se encontraron diferencias entre la talla final y la TMP: $p = 0,276$). La pregunta que cabe hacerse aquí es si estos sujetos hubieran crecido igualmente aunque no se les hubiera administrado la hormona; o por el contrario, ha sido la rhGH la causante de que hayan normalizado su estatura, pues según los resultados estadísticos, la terapia justificaría el 85,1% de la ganancia de talla. Quizá, la respuesta a la pregunta sea que hay casos de los dos tipos, algunos de ellos hubieran conseguido alcanzar su carril de talla genética sin tratamiento, pero probablemente otros individuos se han beneficiado del mismo.

Por otro lado, todos estos protocolos, salvo ocho, cumplen criterios de talla baja idiopática (TBI)²⁰⁰. Dado que han conseguido normalizar la estatura con la rhGH, se estaría suponiendo que este tratamiento podría ser efectivo en la TBI. Esta indicación fue aprobada por la FDA en 2003, pero todavía no ha sido aceptada ni por la EMEA, ni por la AEMPS, de tal modo que en nuestro

país, para pautar la rhGH en sujetos con estas características, habría que solicitarla como “*uso especial*”.

2. PROTOCOLOS PEG

La muestra de protocolos PEG estudiada en este trabajo es de 145 sujetos. Representa a la gran mayoría de los niños valencianos nacidos pequeños para la edad gestacional y tratados por talla baja, entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010, pero no los recoge todos, ya que no se admitieron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Diecinueve de los 145 casos fueron eliminados del estudio por presentar alguna de las causas de exclusión. También se retiraron otros 11 más, por no ajustarse a la definición de PEG. Este hecho llamó mucho la atención y, lógicamente, no se estableció como criterio de exclusión, en el planteamiento inicial de la tesis, porque no se esperaba encontrar casos de estas características. Además, cabe comentar que, durante la revisión de los formularios de solicitud de tratamiento, no se encontró ninguna especificación escrita de por qué se les autorizó la rhGH.

El SDS de la talla diana en los PEG fue de $-1,35 \pm 0,80$ (media \pm DE), valor que es muy similar al reflejado por otros grupos^{38,91,233,234}. La TMP es uno de los factores pronósticos más influyentes sobre la talla final adquirida^{106,170} en el PEG. Sorprendió la elevada prevalencia de talla baja familiar en la muestra,

pues el SDS de la TD fue inferior a -2 en el 19,2% del total, y el 33% de los niños tenía algún progenitor afecto de estatura corta. En la literatura revisada no se ha encontrado ningún estudio que refleje la proporción de casos con antecedentes de talla baja familiar englobados en sus muestras de PEG.

El SDS de talla inicial en nuestros niños (SDS -3,14) presenta valores similares a los de otros estudios^{38,91,233,234} (**Tabla 71**). Se afirma que la talla previa a comenzar el tratamiento tiene valor pronóstico. Cuanto más alejada está de la normalidad peores resultados se obtienen¹⁰⁷.

Nuestros PEG lograron un incremento estadísticamente significativo del SDS de talla ($p < 0.0001$); pero al contrario de lo que sucede en otros grupos^{38,91,234}, no consiguieron normalizarla (SDS de talla final de -2,22), ni tampoco aproximarse a la talla diana (pues hubo diferencias significativas entre talla final y talla diana: $p = 0,013$). No obstante, lograron que su SDS de estatura se acercara mucho al del progenitor más bajo (diferencia entre talla adulta y talla del progenitor más bajo: $p = 0,561$). En ninguno de los trabajos revisados, se ha tenido en cuenta la evaluación de la talla adulta en relación a la del progenitor más bajo, por lo que se traslada aquí la misma reflexión que se ha hecho para los sujetos con DGH. En el caso concreto de la muestra de PEG, se ha considerado de especial interés realizar la comparación de la talla final con la del progenitor más bajo, dados los subóptimos resultados de estatura adulta obtenidos y la elevada prevalencia de talla baja familiar en los niños de la muestra, a pesar de que la media de TD sea similar a la de otros grupos (**Tabla 71**).

En nuestra casuística, los niños empiezan el tratamiento a una edad algo superior a la referida por otras series^{38,91,233,234} que obtuvieron mejores resultados de crecimiento (**Tabla 71**). Se insiste en la importancia de iniciar la terapia a una edad temprana^{38,32,206,235} para obtener mejores respuestas; es más, parece ser que éste es uno de los factores más influyentes^{107,163,234-237}. Además, la mayor duración del mismo se ha correlacionado con superiores incrementos de talla durante el estirón puberal y mejores resultados de estatura final²³⁸. En un estudio de Güemes-Hidalgo et al.³⁸ realizado a lo largo de 3 años, se demuestra que un grupo de niños PEG que empezó a tratarse antes de los 5 años presentaba más ganancia de talla que el grupo de pacientes que había comenzado a una edad superior. Imitando este trabajo, nuestra muestra de PEG fue dividida en dos subgrupos, según iniciaran el tratamiento antes o después de los 5 años de edad. Se obtuvo que el incremento de SDS de talla, desde el comienzo hasta el último control (previo a la finalización de la terapia), fue significativamente mayor en los niños menores de 5 años ($p = 0,044$). El hecho de que en nuestros PEG se instaurara el tratamiento más tardíamente, probablemente, haya influido en que los resultados no hayan sido tan buenos como los de otras series.

La media de dosis de rhGH que se usó en nuestra muestra ($0,035 \pm 0,004$ mg/Kg/día) fue similar a la empleada por otros grupos^{38,32,206,235}, situándose en el límite bajo del rango recomendado en el PEG^{114,116} (**Tabla 71**). Se ha visto que cuanto más alta es la dosis utilizada, dentro de los límites terapéuticos, mejores resultados se obtienen^{114,239,240}. No obstante, si el paciente

empieza a tratarse entre los 4-6 años de edad, utilizando 0,033 mg/Kg/día, se logran muy buenas respuestas. Sin embargo, en el caso de los niños prepuberales de talla extremadamente baja (inferior a - 3 SDS) y en aquellos que comienzan la terapia a edades ya muy cercanas a la pubertad, se precisarán dosis más altas ($\geq 0,055$ mg/Kg/día)^{241,242}. Dado que en nuestro grupo el tratamiento se inició a edades más tardías, quizá el uso de dosis de rhGH en el rango alto de lo recomendado podría haber mejorado los resultados de crecimiento.

Se ha intentado desarrollar ecuaciones que predigan la respuesta a la rhGH en el niño PEG^{109,243}. Estos modelos de predicción demuestran que los factores con mayor influencia en el crecimiento, durante el primer año de terapia, son la edad de inicio y la dosis empleada, factores que no han sido muy favorables en nuestra muestra. Mientras que en el segundo año, lo más relevante es el incremento de velocidad de crecimiento conseguido durante el primero^{107,108,109}. El SDS de velocidad de crecimiento obtenido por nuestros PEG en los primeros 12 meses es claramente inferior al de otras series de características similares^{38,91,234} (**Tabla 71**), hecho que también puede haber condicionado los resultados de crecimiento observados.

Se llevó a cabo un estudio de correlación entre la VC obtenida en los dos primeros años de tratamiento y la talla final, con el fin de ver si se hallaban los mismos resultados que Ranke et al.^{107,108,109} Pero no fue así, en nuestra muestra, en lugar de ser la VC del primer año la que guarda mejor correlación con la talla final, es la del segundo; de hecho el SDS de VC logrado durante ese

segundo año explica el 15,7% de la talla final conseguida. Una justificación a este hecho podría ser que, al no observarse, con la dosis de rhGH instaurada durante el primer año, respuestas de crecimiento comparables a las publicadas, durante el segundo, se incrementara la pauta.

Nuestra muestra de PEG no incluye sujetos afectados de síndrome de Silver Russell (SSR), puesto que en el protocolo de la Comunidad Valenciana constituye un motivo de exclusión de tratamiento. No sucede así en otras comunidades autónomas españolas. Es más, hay trabajos realizados con pacientes de la base KIGS que avalan la efectividad de la hormona de crecimiento en estos niños, ya que su ganancia de talla es comparable a la de los PEG sin SSR^{233,244}.

Tampoco se ha encontrado casos en los que se haya determinado al existencia de delección del exón 3 del gen que codifica el receptor de la GH (d3/fl-GHR). Este polimorfismo se ha relacionado mejores respuestas a la rhGH^{34,245-247}. No obstante, un estudio español concluyó que al tratar niños PEG con dosis altas de rhGH (en torno a 66 mcg/Kg/día) se obtenían respuestas similares en niños con y sin el polimorfismo³⁵.

En el PEG, al contrario que en el DGH, el protocolo no exige que haya retraso de la maduración ósea, siempre y cuando el sujeto no haya alcanzado la edad ósea adulta (**ANEXO 1**). De hecho, el 27% de nuestros PEG presentaron una edad ósea acorde con la cronológica, y un 6,1% mostraban un adelanto de la misma. En esta tesis, únicamente se ha recogido la maduración ósea previa a iniciar el tratamiento, pero no se ha evaluado su progresión. No obstante, se

refiere que utilizando la rhGH a las dosis recomendadas no se han objetivado efectos perjudiciales sobre la edad ósea²⁴⁸.

El 68,7% de los PEG presentaban unos niveles de IGF-1 normales y un 1,7% los tenía altos. Este hecho pone de manifiesto que en estos niños suele existir una resistencia a la acción de la GH, más que un déficit de la misma⁶¹.

Merece la pena resaltar la escasez de datos analíticos reflejados en los formularios de solicitud de tratamiento. En el 75,5% de los protocolos de inicio no constaban los valores de glucemia basal, insulinemia basal, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR y lípidos plasmáticos. Esto se fue subsanando progresivamente, de modo que en los protocolos de renovación más recientes estos datos ya estaban cumplimentados en el 69% de los casos. La exigencia de monitorizar todos estos parámetros se instaura con la Circular 1/2010; mientras que en el modelo anterior, no era obligatorio. Probablemente, a medida que fueron surgiendo publicaciones en relación al efecto de la rhGH sobre el metabolismo glucídico (resistencia a la acción de la insulina durante la terapia reversible tras su retirada^{38,186-189}), se decidió que fuera obligatorio solicitar estas determinaciones e informar de sus resultados. Dentro del grupo de protocolos en los que sí constaban estos datos, sólo se registraron dos casos que, en el último control (previo a finalizar la terapia), presentaron un incremento de los niveles de insulinemia basal y de HOMA-IR.

1.1. PROTOCOLOS PEG QUE INCUMPLEN ALGÚN CRITERIO EXIGIDO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Hubo 19 protocolos PEG que no cumplían estrictamente los requisitos para iniciar la terapia. El criterio vulnerado con más frecuencia es el que obliga a que haya una diferencia entre la TMP y la del sujeto a tratar de, al menos, 1 SDS. En concreto esto sucede en 11/19 casos. Este requisito es contemplado tanto por la EMEA, como por la AEMPS, sin embargo, la FDA no lo exige. De hecho, hay trabajos en los que se concluye que dicho criterio no es válido para excluir a un niño PEG con talla baja de recibir rhGH; puesto que aquellos cuya estatura no dista 1 SDS de la TMP responden de manera favorable y con el mismo grado de beneficio que el resto²⁴⁹. Por tanto, la FDA no habría denegado el tratamiento a los casos que no presentan una estatura 1 SDS inferior a la media parental¹¹⁴.

En el consenso declarado en el año 2007 por “The International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society” se establece que el comienzo del tratamiento con rhGH en PEG está indicado cuando no han hecho el “*catch-up*” en los 2 primeros años de vida y su SDS de talla es $\leq -2,5$; o bien, cuando el SDS de talla es < -2 , a la edad de 4 años¹¹⁴. Hay 6 casos que cumplen todos los requisitos del protocolo de la Comunidad Valenciana salvo el de presentar un SDS de talla $\leq -2,5$; no

obstante, en todos ellos, se encuentra por debajo de -2 SDS. Por tanto, si la AEMPS, en lugar de regirse por los criterios de la EMEA lo hiciera por los de la FDA, según el consenso mencionado, estos protocolos no incumplirían ningún criterio de tratamiento.

Diez de estos 19 sujetos han alcanzado ya la talla final, de los cuales 6 lograron una talla superior a -2 SDS; sin embargo, los 4 restantes no rebasaron dicho SDS.

3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE CRECIMIENTO ENTRE LAS DOS MUESTRAS DEL ESTUDIO

Uno de los objetivos de la tesis era comparar el crecimiento experimentado por los dos grupos de sujetos tratados con rhGH. Aunque los resultados demuestran que ambos mejoran su SDS de estatura inicial, es evidente que los casos con DGH alcanzan una talla mayor que los PEG ($p < 0,0001$). Los niños con DGH normalizan su estatura ($-1,5 \pm 0,9$) y logran el objetivo de talla diana. Sin embargo, los niños PEG no consiguen una estatura adulta normal ($-2,22 \pm 0,86$) y no alcanzan su talla diana, tan sólo logran aproximarse a la estatura del progenitor más bajo.

Nuestros resultados en DGH son superponibles a los de la bibliografía tanto nacional como internacional; sin embargo, en los PEG son peores. Como ya se ha comentado, quizá sería necesario conseguir empezar a edades más tempranas y/o, en su caso, incrementar la dosis de rhGH. Para modificar el primer aspecto, se tendría que analizar si hace falta una mayor concienciación en el seguimiento de la talla de los niños PEG desde Atención Primaria; ya que la principal razón que puede explicar el inicio del tratamiento con rhGH más allá de los 4 años, es que la remisión a la Consulta de Endocrinología se haya hecho a una edad tardía. Por lo que respecta a las dosis, habría que intentar empezar, como mínimo, con pautas de 0,035 mcg/kg/día e individualizar según casos, pues aquellos que comienzan el tratamiento a edades más avanzadas podrían beneficiarse de dosis más altas.

4. ASPECTOS MODIFICABLES DEL PROTOCOLO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

A lo largo de la discusión se han ido apuntando datos, apoyados por la bibliografía existente, que podrían constituir puntos modificables del protocolo actual de la Comunidad Valenciana.

Por lo que respecta al déficit de GH, el aspecto más cuestionado es el de la utilidad de los test de estímulo. En la actualidad, continúan siendo la única herramienta existente para valorar el nivel de secreción de GH. Se han efectuado varios estudios intentando encontrar alternativas a estas pruebas, como la medición de IGF-1, IGFBP-3 y ALS^{85,87,90,250,251}, pero su sensibilidad y especificidad no ha sido la suficiente como para conseguir relegar a los test de GH. No obstante, en los últimos años han surgido algunos trabajos que demuestran la poca correlación que existe entre el incremento de talla y los picos de GH obtenidos con las pruebas de estímulo. El más reciente es el publicado en 2013 por el grupo de Carrascosa²⁹.

Un dato que ha llamado mucho la atención en la muestra de sujetos con DGH, es el número de casos en los que no se cumple el criterio de la edad ósea (12,6% del total). Aunque la ausencia de un retraso madurativo de la misma permite poner en duda que exista un DGH, lo que está claro es que estos protocolos (englobados en la muestra de los 50 que incumplen algún criterio para el inicio de la terapia) han normalizado su talla; por tanto, cabe preguntarse si merece la pena ser severo con este requisito, o por el contrario, ser más laxo y aceptar el tratamiento, si cumple los criterios auxológicos.

En relación al PEG, uno de los criterios más discutidos es la obligatoriedad de que exista una diferencia entre la talla del niño y la media parental de, al menos, 1 SDS. Ya se ha dicho que la FDA no exige este requisito, al contrario que la EMEA y la AEMPS, y que hay trabajos que avalan la postura de la FDA²⁴⁹; pero a pesar de ello, mientras no se modifique dicho

criterio en nuestro protocolo y éste sea aplicado estrictamente, seguirán quedando excluidos de la terapia aquellos niños que lo incumplan.

El consenso declarado en el año 2007 por “The International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society” establece que el comienzo del tratamiento con rhGH en PEG está indicado cuando no han hecho el “*catch-up*” en los 2 primeros años de vida y su SDS de talla es $\leq -2,5$; o bien, cuando su SDS de talla es < -2 , a la edad de 4 años¹¹⁴. Teniendo esto en cuenta, no se quedarían sin tratar niños PEG que no han hecho el “*catch-up*” a los 4 años y cuya talla está entre -2 y $-2,5$ SDS. Dado que la mayoría de los trabajos publicados recomiendan empezar lo antes posible con la rhGH, quizá sería oportuno adelantar la edad de inicio de la terapia según las pautas de la FDA. Probablemente así, las respuestas de crecimiento de nuestros niños PEG mejorarían y serían equiparables a las ya publicadas.

En la Comunidad Valenciana, el síndrome de Silver-Russell constituye una causa de exclusión de tratamiento con rhGH. Esto no sucede en otras comunidades autónomas. Es más, hay publicaciones que avalan que en estos niños se obtiene una respuesta de crecimiento similar a la de los PEG sin SSR^{233,244}, lo que ocurre es que se suele partir de un SDS de talla inicial mucho más bajo que en el PEG convencional.

La TBI no es una indicación aprobada actualmente ni por la EMEA, ni por la AEMPS. La mayoría de los casos con supuesto DGH en los que se concedió la rhGH, pero que no se ajustaban estrictamente a lo exigido por el

protocolo, cumplían criterios de TBI²⁰⁰. Como se ha podido ver en los resultados, su crecimiento fue bueno. Por tanto, si se siguen publicando trabajos que confirmen la efectividad de la rhGH en esta entidad, podría ser que, en algún momento, se acepte como indicación en Europa y, por tanto, en España. Quizá, se podría plantear aceptar el tratamiento en los niños con TBI cuyo SDS de talla se encuentre por debajo de -3.

5. REFLEXIONES FINALES

El tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en el paciente con secreción ausente o mermada de la misma mejora espectacularmente su talla. Este efecto es tanto más acusado cuanto más grave es la deficiencia. Sin embargo, en el PEG, la rhGH no se aporta como tratamiento sustitutivo, sino que se justifica por la existencia de una resistencia a la acción de la misma⁶¹. Evidentemente, hay publicaciones de autores muy relevantes en el tema que avalan la efectividad de este tratamiento en el PEG, pero a pesar de ello, cabe plantearse la siguiente reflexión: ¿es beneficioso someter a un tratamiento que incrementa el crecimiento, a un organismo que durante la vida prenatal experimentó un fenómeno de “*programación*” para adaptarse mejor a un ambiente hostil? Hay que tener en cuenta que, con dicho fenómeno de “*programación*”, se producen modificaciones estructurales, como disminución permanente del número de células en tejidos específicos^{148,149} y cambios en

procesos homeostáticos por alteraciones en la expresión génica¹⁵⁰, lo que da lugar a que el canal de crecimiento de ese individuo se reubique en un punto distinto al que venía determinado genéticamente. Por tanto, con la rhGH se le está “obligando” a experimentar un crecimiento de recuperación que quizá no le corresponda y que podría no ser tan beneficioso como parece. Es más, se ha visto que aquellos niños PEG que presentan un “*catch-up*” muy rápido, especialmente en la recuperación de peso, en sus primeros años de vida, tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico a edades tempranas¹⁵¹⁻¹⁵³. ¿Nos estamos dejando influir por presiones sociales y familiares que buscan un resultado meramente estético? o dicho de otro modo ¿la indicación de rhGH en el PEG se sitúa en los límites de la “endocosmetología”²⁵²?

Una reflexión completamente opuesta a la que se acaba de exponer sería plantearse si la rhGH podría ser beneficiosa no sólo para incrementar la talla del PEG, sino también para disminuir el riesgo de síndrome metabólico y mejorar las alteraciones neurocognitivas que suele asociar. Respecto al síndrome metabólico, parece que la rhGH optimiza el índice de masa corporal, los valores de presión arterial y el perfil lipídico, con disminución del LDL colesterol y aumento del HDL colesterol. También incrementa la resistencia a la acción de la insulina, pero este efecto es reversible tras su retirada^{38,186-189}. Se han planteado teorías sobre si la administración precoz de tratamiento con rhGH podría prevenir las alteraciones del desarrollo neurocognitivo en el PEG, pero hay publicaciones recientes que no refieren mejorías en este aspecto^{156,157}.

Primera parte de la Tabla 70

Comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra de DGH con los de otros estudios

Datos previos al inicio del tratamiento	KIGS ⁽¹⁾ (n=4.802)	Estudio catalán ⁽²⁾		Nuestra muestra (n=254)	Nuestra muestra prepuberes (n=235)
		SGHD (n=54)	MGHD (n=140)		
EC en años (X ± DE)	7,1 ± 3,3	6,9 ± 2,1	6,9 ± 2,1	10,0 ± 3,2	9,0 ± 2,9
SDS talla (X ± DE)	-3,5 ± 1,1 (Prader)	-3,40 ± 0,86	-3,11 ± 0,70	-3,08 ± 0,81	-3,09 ± 0,84
SDS de VC (X ± DE)	4,9 ± 2,0 cm/año	-2,05 ± 1,16	-1,75 ± 0,98	-2,09 ± 0,81	-2,17 ± 0,86
SDS Peso ó IMC	IMC: -0,3 ± 1,3	IMC:-0,74 ± 0,83	IMC:-0,65 ± 0,71	Peso-1,39 ± 0,79	Peso: -1,34 ± 0,80
Dosis de rhGH pautada (mg/kg/día)	Mediana: 0,028 Percentil-10: 0,022 Percentil-90: 0,042	X ± DE: 0,0325 ± 0,0035	X ± DE: 0,0322 ± 0,0037	X ± DE: 0,030 ± 0,004	X ± DE: 0,030 ± 0,004
Tras el 1er año de tratamiento	KIGS ⁽¹⁾ (n=4.802)	Estudio catalán ⁽²⁾		Nuestra muestra (n=254)	Nuestra muestra prepuberes (n=235)
		SGHD (n=54)	MGHD (n=140)		
SDS talla (X ± DE)	-2,6 ± 1,1 (Prader)	-2,44 ± 0,88	-2,34 ± 0,71	-2,40 ± 0,86	-2,35 ± 0,85
SDS de VC (X ± DE)	9,1 ± 2,7 cm/año	3,90 ± 1,64	3,55±1,64	2,21 ± 2,16	2,35 ± 2,31
Tras el 2º año de tratamiento	KIGS ⁽¹⁾ (n=4.802)	Estudio catalán ⁽²⁾		Nuestra muestra (n=254)	Nuestra muestra prepuberes (n=235)
		SGHD (n=54)	MGHD (n=140)		
SDS talla (X ± DE)	-2,2 ± 1,1 (Prader)	-2,01 ± 0,94	-1,88 ± 0,72	-1,97 ± 0,86	-1,95 ± 0,84
SDS de VC (X ± DE)	7,2 ± 1,8 cm/año	2,06 ± 1,55	1,63 ± 1,12	1,67 ± 2,15	1,36 ± 0,84

Segunda parte de la Tabla 70

Comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra de DGH con los de otros estudios

Datos de talla final	KIGS ⁽³⁾ Mediana (P10/P90) en caucásicos		Estudio catalán ⁽⁴⁾ Media ± DE		Nuestra muestra (n=126) Media ± DE	Nuestra muestra prepubereres (n=111) Media ± DE
	IGHD (n=551)	MPHD (n=429)	SGHD (n=25)	MGHD (n=75)		
EC en años	H: 18,2 (17,2/20,0) M: 16,6 (15,3/18,3)	H: 19,0 (17,6/22,0) M: 17,6 (15,6/19,9)	H: 17,7±0,9 M: 15,0±1,0	H: 17,3±1,2 M: 15,0±0,7	H: 17,7±1,1 M: 16,3±1,0	16,8 ± 0,96
SDS talla	H: -0,8 (-2,1/0,4) M: -1,0 (-2,6/0,3)	H: -0,7 (-2,3/0,9) M: -1,1 (-2,7/0,7)	-1,8±0,8	-1,5±0,6	-1,5±0,9	-1,4 ± 0,9
Δ (SDS talla final – SDS talla inicial)	H: 1,6 (0,5/2,8) M: 1,6 (0,4/3,1)	H: 2,3 (1,1/3,9) M: 2,3 (0,5/4,2)	No consta	No consta	Total: 1,5±0,9 H: 1,5 ± 0,8 M: 1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,9
Δ (SDS talla final – SDS TMP)	H: -0,2 (-1,9/1,0) M: -0,5 (-2,0/0,7)	H: -0,4 (-2,0/0,7) M: -0,8 (-2,5/0,8)	-0,7 ± 0,6	-0,4 ± 0,8	-0,09 ± 0,70	-0,08 ± 0,71
Δ (SDS talla final – SDS talla progenitor más bajo)	No consta		No consta		0,5 ± 0,8	0,46 ± 0,80

(1) "Idiopathic Growth Hormone Deficiency in KIGS: Selected Aspects" del libro *Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 Years of KIGS*²¹⁰. (2) "Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation"²⁹. (3) "Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database"¹⁰³. (4) "Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset"⁹¹.

SGHD: Déficit grave de GH. **MGHD:** Déficit moderado de GH. **IGHD:** Déficit de GH idiopático. **MPHD:** Déficit múltiple de hormonas hipofisarias. **X:** Media. **DE:** Desviación estándar.

*En la muestra de la KIGS, para calcular los SDS de talla utilizaron los estándares de Prader; mientras que en la catalana y en la nuestra se han empleado las tablas del estudio transversal de crecimiento de 2010¹⁹² para las tallas, y las del estudio longitudinal 1978/2000¹⁹⁸ para las velocidades de crecimiento.

Primera parte de la Tabla 71

Comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra de PEG con los de otros estudios

Datos previos a iniciar el tratamiento con rhGH	KIGS ⁽¹⁾ (n=65) Mediana (P10/P90)	Estudio Van Pareren ⁽²⁾ (n=28)	Estudio catalán ⁽³⁾ (n=49)	Estudio madrileño ⁽⁴⁾ (n=52)	Nuestra muestra (n=115)
Edad cronológica (años)	7,9 (3,6 / 11,9)	X ± DE: 7,9 ± 1,9	X ± DE: H: 7,8 ± 1,8 M: 6,5 ± 1,4	X ± DE: 5,90 ± 2,29	X ± DE: 8,10 ± 2,75
SDS de talla	(Prader) -3,6 (-5,0 / -2,6)	(Prader) -2,9 ± 0,8	X ± DE: -3,3 ± 0,6	X ± DE: -3,12 ± 0,62	X ± DE: -3,14 ± 0,59
Dosis de rhGH pautada (mg/kg/día)	0,035 (0,022 / 0,061)	X: 0,033	X ± DE: 0,0319 ± 0,0035	Rango: 0,033 - 0,045	X ± DE: 0,035 ± 0,004
Tras el 1er año de tratamiento	KIGS ⁽¹⁾ (n=65)	Estudio Van Pareren ⁽²⁾ (n=28)	Estudio catalán ⁽³⁾ (n=49)	Estudio madrileño ⁽⁴⁾ (n=45)	Nuestra muestra (n=115)
SDS de talla	(Prader) -3,0 (4,6 / -2,0)	No consta	ΔSDS talla en 1 año: 0,8 ± 0,3	X: -2,2 P5: -2,4 P95: -1,9	X ± DE: -2,50 ± 0,63
SDS de VC	(cm/año) 7,5 (5,6 / 10,0)	No consta	X ± DE. 4,5 ± 1,8	X: 3,22 P5: 2,59 P95: 3,85	X ± DE: 2,12 ± 2,01
Tras el 2º año de tratamiento	KIGS ⁽¹⁾ (n=65)	Estudio Van Pareren ⁽²⁾ (n=28)	Estudio catalán ⁽³⁾ (n=49)	Estudio madrileño ⁽⁴⁾ (n=36)	Nuestra muestra (n=115)
SDS de talla	No consta	X ± DE: -1,5 ± 0,7	ΔSDS talla en 2 años: 1,2 ± 0,4	X: -1,8 P5: -2,0 P95: -1,5	X ± DE: -2,11 ± 0,66
SDS de VC (Media ± DE)	No consta	No consta	X ± DE: 2,0 ± 1,4	X: 2,28 P5: 1,7 P95: 2,87	X ± DE: 1,25 ± 0,66

Segunda parte de la Tabla 71

Comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra de PEG con los de otros estudios

Talla final	KIGS ⁽¹⁾ (n=65) Mediana (P10/P90)	Estudio Van Pareren ⁽²⁾ (n=28)	Estudio catalán ⁽³⁾ (n=49)	Estudio madrileño ⁽⁴⁾	Nuestra muestra (n=35)
Edad cronológica (años)	16,8 (14,7 / 18,3)	X: 15,8	H: 17,4 ± 0,8 M: 15,4 ± 0,8	-	X ± DE: 16,22 ± 1,19
SDS de talla	(Prader) -2,1 (-3,5 / -1,3)	X ± DE: -1,1 ± 0,8	X ± DE: -1,7 ± 0,7	-	X ± DE: -2,22 ± 0,86
Δ (SDS talla final – SDS talla inicial)	(Prader) 1,3 (0,2 / 2,6)	X: 1,8	X ± DE: 1,6 ± 0,8	-	X ± DE: 0,85 ± 0,67
Δ (SDS talla final – SDS TMP)	(Prader) -1,0 (2,4 / 0,0)	No consta	X ± DE: -0,4 ± 0,8	-	X ± DE: -0,49 ± 0,71
Δ (SDS talla final – SDS talla progenitor más bajo)	No consta	No consta	No consta	-	X ± DE: -0,27 ± 1,55

(1) Datos obtenidos del capítulo “KIGS 20 years: Children Born Small for Gestational Age”²³³

(2) Datos procedentes del artículo “Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial”²³⁴

(3) Datos procedentes del artículo “Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset”⁹¹

(4) Datos obtenidos del artículo “Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos”³⁸

X: Media. **Med:** Mediana. **DE:** Desviación estándar

CONCLUSIONES

- 1) En la Comunidad Valenciana, el tratamiento con hormona de crecimiento, de acuerdo a los protocolos establecidos, es efectivo tanto en niños con déficit de GH como en los pequeños para la edad gestacional. La terapia justifica el 82,2% de la ganancia de talla lograda por los casos con DGH, y el 83,2% de la adquirida por los PEG.

- 2) En la nueva indicación de *“déficit de GH idiopático de comienzo en la pubertad”*, los sujetos tratados presentan una respuesta de crecimiento excelente, ya que la terapia explica el 94,2% de su ganancia de talla.

- 3) Los niños pequeños para la edad gestacional tratados con rhGH no obtienen una respuesta de crecimiento tan satisfactoria como los de déficit de GH. Mejora su SDS de estatura, pero no logran aproximarse al carril de crecimiento de su talla diana y quedan con un SDS semejante al del progenitor más bajo.

- 4) Mientras que el crecimiento de los niños con déficit de GH es superponible a lo publicado anteriormente; el de los PEG es inferior al de series similares, probablemente por haber comenzado a una edad más tardía y haberse prescrito dosis de rhGH en rango bajo.

- 5) La velocidad de crecimiento alcanzada durante el primer año de tratamiento, en nuestros casos con DGH, se correlaciona positivamente con la talla final; en el PEG, es mejor la correlación con la velocidad de crecimiento del segundo año.

- 6) La respuesta al tratamiento, en los casos en los que se ha autorizado el uso de rhGH sin ajustarse estrictamente al protocolo, ha sido por lo general buena, ya que se ha modificado tanto su carril de crecimiento como su talla final, acercándose significativamente al SDS de la talla media parental.

- 7) La terapia con hormona de crecimiento es bastante segura, al menos a corto plazo. En los 456 sujetos estudiados, sólo se registraron reacciones adversas que obligaron a su retirada en 5 casos. En ninguno de los 16 niños tratados por DGH secundario a un problema oncológico, hubo recidiva de la enfermedad durante la terapia.

- 8) Nuestros resultados, en concordancia con la bibliografía sobre el tema, sugieren la necesidad de modificar algunos aspectos del protocolo terapéutico con GH vigente en la Comunidad Valenciana. En los casos con DGH, habría que reconsiderar el requisito del retraso de la edad ósea. En el caso de los PEG, se habría de valorar la posibilidad de

autorizar tratamientos a los niños menores de 4 años con una talla inferior a -2,5 SDS.

ANEXOS

ANEXO 1

CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

En la Comunidad Valenciana, los criterios que se exigen para poder iniciar el tratamiento con rhGH en el niño con déficit de hormona de crecimiento son los especificados en la Circular 1/2010⁹⁴.

A) DÉFICIT DE GH PEDIÁTRICO

A.1. DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO DE ORIGEN GENÉTICO

A) Criterios clínicos:

- Ausencia de enfermedad asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.

- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- No haber alcanzado la edad ósea adulta.

B) Criterios auxológicos:

- Talla inferior a - 2 DE de la que correspondería a su sexo, edad y estadio madurativo puberal.
- Velocidad de crecimiento inferior a - 1,5 DE de la que correspondería a su sexo, edad y estadio madurativo puberal, mantenida durante al menos doce meses.

- C) Exploraciones complementarias: aportar el informe del estudio genético pertinente.

A.2. DÉFICIT DE GH DE CAUSA ORGÁNICA O IATRÓGENA

En este caso, el déficit de GH es debido a una causa conocida que está provocando la lesión del hipotálamo y/o de la hipófisis.

- A) Criterios clínicos: los mismos que en el punto 1.1.

B) Criterios auxológicos:

- Talla inferior a - 2 DE de la que correspondería a su sexo, edad y estadio madurativo puberal. Se podrán contemplar casos con tallas superiores a - 2 DE,

siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de criterios.

-Velocidad de crecimiento inferior a - 1,5 DE de la que correspondería a su sexo, edad y estadio madurativo puberal, mantenida durante al menos doce meses.

C) Exploraciones complementarias:

a) Cuando existen dos o más déficits de hormonas hipofisarias, deberá cumplirse uno de los siguientes criterios:

- Dos determinaciones de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE del valor normal.
- O bien, que se obtenga un valor de IGF-1 superior a - 2 DE del valor normal, más un test de estímulo de GH patológico.

b) Cuando se trate de un déficit de GH aislado, deberá cumplirse uno de los siguientes criterios:

- Una determinación de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE, más un test de estímulo de GH patológico.
- O bien, que se obtenga un valor de IGF-1 superior a - 2 DE del valor normal, más dos test de estímulo de GH patológicos.

*Los valores de IGF-1 se expresarán referenciados a la edad y estadio puberal (**tabla 3** de la Introducción).

Consideraciones importantes:

Las deficiencias graves de inicio neonatal suelen corresponder a casos de panhipopituitarismo. Estos niños suelen presentar micropene, hipoglucemia y, en ocasiones, colestasis. En estos casos, la demostración de valores bajos de GH, en situación de hipoglucemia, son suficientes para confirmar el diagnóstico.

En pacientes con tumores que presentan alteración del crecimiento, se recomienda un periodo de observación clínica de 6-12 meses antes de solicitar tratamiento con GH, ya que a pesar de poder tener una respuesta de GH deficitaria a estímulos, el crecimiento puede ser normal.

A.3. DÉFICIT IDIOPÁTICO DE GH EN EL PERIODO PREPUBERAL

A) Criterios clínicos y auxológicos: los mismos que en punto 2.1.

B) Exploraciones complementarias: debe cumplirse uno de los siguientes puntos:

- a) Una determinación de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE del valor normal, más un test de estímulo de patológico.
- b) O bien, que se obtenga un valor de IGF-1 superior a - 2 DE del valor normal, más dos test de estímulo de GH patológicos.

- c) En caso de obtener un valor de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE y un test de estímulo de GH normal, se realizará un test de generación de IGF-1.

A.4. DÉFICIT IDIOPÁTICO DE GH EN EL PERIODO PUBERAL

A) Criterios clínicos:

- Estadio puberal de Tanner II o superior
- Los demás criterios son los mismos que en los subgrupos anteriores

B) Criterio auxológico: talla inferior a - 2 DE de la que correspondería a su sexo, edad y estadio madurativo puberal. Se podrán contemplar casos con tallas superiores a - 2 DE, siempre y cuando se demuestre un deterioro progresivo de la curva de crecimiento en el tiempo y se cumplan el resto de criterios.

C) Exploraciones complementarias: debe cumplirse uno de los siguientes puntos:

- a) Una determinación de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE del valor normal, más un test de estímulo de GH patológico.
- b) O bien, que se obtenga un valor de IGF-1 superior a - 2 DE del valor normal, más dos test de estímulo de GH patológicos.

- c) En caso de obtener un valor de IGF-1 cuyo valor sea inferior a - 2 DE y un test de estímulo de GH normal, se realizará un test de generación de IGF-1.

El momento adecuado para realizar los test de estímulo de GH en estos sujetos será:

- En el caso de los niños, cuando presenten un volumen testicular de ≥ 8 mL y niveles plasmáticos de testosterona correspondientes, al menos, al estadio III de Tanner (mayor a 1,5 ng/ml). (**Tabla 72**).
- En el caso de las niñas, cuando alcancen el estadio puberal II-III de Tanner.

Tabla 72: Valores normales de testosterona total (ng/mL) por edad y estadio puberal					
	Media	SD	Mediana	Rango	N
Estadio I de Tanner					
Cordón Umbilical	2,59	1,88	2,13	1,19-7,8	10
3 días de vida	1,1	0,41	1,23	0,45-1,64	10
4-30 días	1,44	0,76	1,45	0,29-3,26	16
1-6 meses	1,4	1,32	1,31	0,05-4,15	9
6 m – 4 años	0,07	0,03	0,07	0,04-0,15	19
4-7 años	0,08	0,04	0,07	0,03-0,16	21
7-10 años	0,09	0,04	0,09	0,04-0,18	27
10-14 años	0,44	0,76	0,15	0,07-3,32	31
Estadio II de Tanner	0,99	0,77	0,75	0,15-2,66	19
Estadio III de Tanner	3,02	1,73	3,08	1,07-5,59	8
Estadio IV-V de Tanner	3,91	1,34	3,71	2,68-5,56	4

A.5. DÉFICIT IDIOPÁTICO DE GH EN PACIENTES QUE PRESENTAN UN RETRASO PUBERAL (DÉFICIT IDIOPÁTICO DE GH DE INICIO EN LA PUBERTAD)

Se consideran maduradores tardíos aquellos niños que inician el desarrollo puberal a partir de los 13 años y aquellas niñas que lo hacen a partir de los 11.

Dado que la valoración auxológica con curvas promedio de los diversos estadios madurativos pueden llevar a importantes errores y a clasificar como crecimiento patológico una situación clínica que no es tal, en estos casos, se debe realizar con las gráficas de crecimiento de correspondientes a su estadio madurativo, según las tablas del Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978/2000.

El retraso de crecimiento se suele asociar a un grado mayor o menor de deficiencia funcional de secreción de GH debida a la ausencia de secreción de esteroides gonadales, déficit que es completamente reversible en la gran mayoría de los casos después de iniciarse el desarrollo puberal. Por tanto, no es objeto de indicación de tratamiento con GH mientras persista la ausencia de desarrollo puberal.

Sólo se podrá considerar el tratamiento con GH en aquellos casos en los que se ha iniciado el desarrollo puberal, que cumplan los criterios clínicos, auxológicos y de laboratorio referidos en el apartado anterior, después de un periodo de observación mínimo de 6 meses.

B) EN EL NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

A) Criterios clínicos:

- Ausencia de enfermedad asociada que explique el retraso de crecimiento.
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición.
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria.
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal.
- No haber alcanzado la edad ósea adulta.

B) Criterios auxológicos:

- Longitud y/o peso al nacimiento inferiores a -2 DE, según las tablas y gráficas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010.
- No haberse producido a los 4 años de vida recuperación del crecimiento, encontrándose por debajo de -2,5 DE.
- Talla inferior a -1 DE ajustada a la talla parental.
- En casos de gestación múltiple se estudiará cada caso individualizado, teniendo en cuenta los casos más graves.

C) Criterios de exclusión

- Inicio de pubertad.
- Edad ósea superior a 11 años en niñas y 12 años en niños.

- Síndrome de Silver Russell o cualquier otro cuadro sindrómico.
- Intolerancia a hidratos de carbono.

CRITERIOS DE SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

A) EN EL DÉFICIT DE GH PEDIÁTRICO

Los criterios que deben cumplirse para considerar que el tratamiento con la rhGH está siendo efectivo son los siguientes:

- Durante el primer año de tratamiento se exige que el incremento de la velocidad de crecimiento haya sido ≥ 3 cm respecto a la que el paciente tuvo el año anterior.
- Durante el segundo año, la velocidad de crecimiento anual tiene que ser ≥ 6 cm/año.
- A partir del tercer año de tratamiento, la velocidad de crecimiento debe ser la adecuada a su edad, sexo y estadio puberal.

Se monitorizará anualmente:

- Talla, peso, velocidad de crecimiento, estadio puberal, gráfica de talla.

- Edad ósea.
- La IGF-1 para vigilar cumplimentación y aparición de efectos secundarios. Por este último motivo, también se controlarán las hormonas tiroideas.

En caso de no cumplirse estos criterios auxológicos, se suspenderá el tratamiento por considerarse ineficaz.

Otros motivos que obligarán a retirar de la terapia son el incumplimiento de la misma y/o la aparición de efectos adversos.

B) EN EL NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Se considera que el tratamiento está siendo efectivo si durante el primer año la velocidad de crecimiento conseguida es igual o superior al percentil 25 para la edad, sexo y estadio puberal del sujeto. De no ser así, la medicación será retirada.

En estos sujetos se monitorizará anualmente:

- Talla, peso, velocidad de crecimiento, estadio puberal, gráfica de talla.
- Edad ósea.
- IGF-1 (valora grado de cumplimentación y seguridad).
- Glucemia basal, insulinemia basal, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR, lípidos plasmáticos y presión arterial.

También son motivos de retirada de la terapia el incumplimiento de la misma y/o la aparición de efectos adversos.

CONTRAINDICACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

- Diabetes mellitus insuficientemente controlada
- Enfermedad maligna activa

ANEXO 2




 GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT	Circular 1/2010/66/27	
	Anexo II 22/01	
 N° PROTOCOLO _____		
PROTOCOLO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA		
NUMERO DE S.I.P.: _____		
DATOS DEL PACIENTE:		
Apellidos: _____ Fecha nacimiento: __/__/____		
Nombre: _____ Teléfono: __/__/____		
Dirección: _____		
Localidad: _____ Provincia: _____ C.P.: _____		
DATOS DEL HOSPITAL:		
Centro hospitalario: _____	C.P.: _____	Teléfono: _____
Servicio/U. Asistencial: _____	Médico: _____	N° colegiado: _____
MOTIVOS DE LA INDICACIÓN:		
<input type="checkbox"/> Déficit de hormona de crecimiento <input type="checkbox"/> Síndrome de Turner <input type="checkbox"/> Crecimiento Intrauterino Retrasado <input type="checkbox"/> Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX <input type="checkbox"/> Síndrome de Prader-Willi <input type="checkbox"/> Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a insuficiencia renal crónica <input type="checkbox"/> Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) <input type="checkbox"/> Otras (especificar): _____		
Medicamento y dosis: _____		
FIRMA DEL MEDICO QUE HACE LA PROPUESTA: _____		Fecha: __/__/____
CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración):		
1=Petición aceptada <input type="checkbox"/> 2=Petición denegada <input type="checkbox"/> Fecha: __/__/____ Motivos de la denegación/ Observaciones:		
EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS		

Figura 1: Página 1 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/28
Anexo II 22/02

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

1.- Datos familiares, del embarazo y el parto

-Fecha nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: M F

-Talla padre: _____ Talla madre: _____ Talla diana: _____ SD: _____

-País de origen del padre biológico: _____

-País de origen de la madre biológica: _____

-Déficit familiar: Sí No

-Sufrimiento fetal: Sí No Desconocido Edad gestacional: _____

-Peso al nacer: _____ Kg. Talla al nacer: _____ cm.

- Embarazo múltiple: Sí No En caso afirmativo especificar: _____

2.-Características del retraso

- La morfología del retraso es proporcional dismórfica

- Velocidad de crecimiento durante los últimos seis meses: _____
cm/año

- Velocidad de crecimiento durante el último año: _____ cm/año

- Otras enfermedades: _____

3.- Exploración física actual: Fecha: _____

-Talla actual: _____ cm DE _____ (gráficas adjuntas) IMC _____

-Peso actual: _____ kg DE _____ Edad ósea (AA/MM) : _____

4.-Desarrollo sexual:


-Telarquia (1-5) -Pubarquia (1-5) Menarquia Si No Edad _____

- Volumen testicular derecho: _____ cc izquierdo: _____ cc

- Edad de inicio de la pubertad (si se conoce): _____

- Talla al inicio de la pubertad: _____ cm

Figura 2: Página 2 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/29
Anexo II 22/03

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

5.- Determinaciones analíticas y complementarias

5.1.- Datos complementarios para Déficit de Hormona de Crecimiento

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

-IGF-1*(en su caso) Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Test de estímulo:

Hipoglucemia insulínica

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

Glucemia basal (ng/ml): _____

Valor mínimo: _____

Clonidina

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

Otros (especificar): _____

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

-Serología celíaca: _____

-Hormonas sexuales (si procede por periodo peripuberal)

LH/FSH: _____

Testosterona: _____


Estradiol: _____

-Otras determinaciones:

Glucemia basal T₄ libre (indicar rango normalidad del laboratorio)

_____ _____

Figura 3: Página 3 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/31

Anexo II 22/05

Aparición de hipertrofia muscular (si/no) _____

Subluxación del cúbito (codo) (si/no) _____

Total de puntuación (ha de ser superior a 7) _____

5.4.- Datos adicionales para el Crecimiento Intrauterino Retrasado (C.I.R.)
 -Cumple criterios de CIR según las tablas adjuntas (1-2) Si No

Valores de peso y talla al nacimiento equivalentes a -2SDs por EG:

Tabla 1: Sexo masculino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	582,8	30,5
27	642,8	32,4
28	682,2	34
29	844,2	35,1
30	973	36,1
31	1115,4	38,1
32	1182,7	38,9
33	1399,6	40
34	1605,2	41,4
35	1738,5	42,4
36	1937,6	43,7
37	2019,2	44,8
38	2339	46,1
39	2506,7	46,7
40	2602	47,1
41	2678,1	47,3
42	2746,6	47,8

Tabla 2: Sexo femenino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	580,2	30,4
27	660,9	30,1
28	688,9	34,3
29	695,1	35,8
30	838,5	35,9
31	966,3	36,5
32	1001,8	39
33	1304,5	39,2
34	1544,7	40,7
35	1643,3	42
36	1736,5	42,4
37	1976,3	43,9
38	2229,4	45,3
39	2440,8	46,1
40	2535,3	46,5
41	2546,4	46,9
42	2702,7	47,5

- Diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS
Si No

Cálculo de la diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS:

Para pacientes de **SEXO MASCULINO:**


$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. pat. - 13) + T. Mat.}{2} \right] - 177/33}{6'43} \right\} - \left\{ \frac{T. actual - T. Media del paciente para su edad}{SD para su edad} \right\}$$

Para pacientes de **SEXO FEMENINO:**

$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. pat. - 13) + T. Mat.}{2} \right] - 163}{5'96} \right\} - \left\{ \frac{T. actual - T. Media del paciente para su edad}{SD para su edad} \right\}$$

En ambos casos el resultado de la formula debe ser > 1 SDS

Figura 4: Página 5 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/32
Anexo II 22/06

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Glucemia	Insulina	HOMA-IR	Hemoglobina glucosilada
_____	_____	_____	_____
-Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____ mg/dl

5.5.- Datos adicionales para el Síndrome de Prader-Willi

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Glucemia	Insulina	HOMA-IR	Hemoglobina glucosilada
_____	_____	_____	_____
-Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____ mg/dl

-Composición corporal (*uno o varios métodos*):

a) IMC: _____

b) Impedanciometría:

- Masa magra _____% _____ kg
- Masa grasa _____% _____ kg

-Test de tolerancia oral a la glucosa (en caso de obesidad asociada y salvo contraindicación)

Basal: _____ 120': _____

-Informe radiológico de la estática de la columna dorso-lumbar antero posterior: (*en su caso*)(*especificar ángulo de Cobb*): _____

-Hipertrofia adenoidea: Si No

-Sospecha clínica de apnea del sueño: No Si

Prueba de confirmación: _____

Figura 5: Página 6 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/36
Anexo II 22/10



Nº PROTOCOLO _____

**PROTOCOLO PARA EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO
CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA**

NUMERO DE S.I.P.: _____

DATOS DEL PACIENTE:

Apellidos: _____ Fecha nacimiento: ___/___/___

Nombre: _____ Teléfono: ___/___

Dirección: _____

Localidad: _____ Provincia: _____ C.P.: _____

DATOS DEL HOSPITAL:

Centro hospitalario:	C.P.:	Teléfono:
Servicio/U. Asistencial:	Médico:	Nº colegiado:

MOTIVOS DE LA INDICACIÓN:

- Déficit de hormona de crecimiento
- Síndrome de Turner
- Crecimiento Intrauterino Retrasado
- Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX
- Síndrome de Prader-Willi
- Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a insuficiencia renal crónica
- Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)
- Otras

(especificar): _____

Medicamento y dosis: _____


FIRMA DEL MEDICO QUE HACE LA PROPUESTA: _____ Fecha: ___/___/___

CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración):

1=Petición aceptada <input type="checkbox"/>	2=Petición denegada <input type="checkbox"/>	Fecha: ___/___/___
Motivos de la denegación/ Observaciones:		

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

Figura 6: Página 1 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/37

Anexo II 22/11

PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA nº _____

Fecha de revisión _____

1- Exploración física actual

Talla actual _____ cm DE _____ (gráficas adjuntas)

Peso actual _____ Kg DE _____ IMC _____

Velocidad de crecimiento _____ cm/año DE _____ Edad ósea _____

Estadio puberal _____

2- Determinaciones analíticas y complementarias:

2.1 Determinaciones adicionales para Déficit de Hormona de Crecimiento

T₄(libre) _____ IGF-1(ng/dl) _____

2.2 Determinaciones adicionales Síndrome de Turner

TSH (ng/dl) _____ IGF-1(ng/dl) _____

Anticuerpos Anti TPO _____

Tratamiento con estrógenos:

Edad comienzo _____ Tipo _____ Dosis _____ mg/día

2.3 Determinaciones adicionales Insuficiencia renal crónica:

TSH (ng/dl) _____ IGF-1(ng/dl) _____ T₄libre(ng/dl) _____

Informe nefrológico (adjuntar con todos los datos mínimos necesarios)

2.4 Determinaciones adicionales Síndrome de Prader Willi:

Hb Glucosilada _____ IGF-1(ng/dl) _____ HOMA-IR (opcional) _____ %


Colesterol total _____ HDL _____ LDL _____ Triglicéridos _____

Informe radiológico estática columna dorso lumbar postero-anterior (en caso de escoliosis)

Estudio composición corporal: (opcional)

Masa grasa _____ Masa magra _____ %

Figura 7: Página 2 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/38
Anexo II 22/12

PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA nº _____

2.5 Determinaciones adicionales Crecimiento intrauterino retardado:

Hb Glucosilada	IGF-1 (ng/dl)	HOMA-IR	
_____	_____	_____	
Glucemia basal (mg/dl)	Insulemia basal (micro U/ml)		
_____	_____		
Presión arterial: Sistólica		Diastólica _____	
Colesterol total	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____

2.6 Determinaciones adicionales Alteraciones del gen SHOX:

TSH (ng/dl)	IGF-1 (ng/dl)
_____	_____

2.7 Determinaciones adicionales Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo-I

TSH (ng/dl)	IGF-1 (ng/dl)	Hg glucosilada	
_____	_____	_____ %	
Colesterol total	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____

Número de glucemias que han requerido intervención (glucacón, glucosa oral)

➤ Se han observado efectos no deseados del tratamiento con GH:
SI _____ NO _____

En caso afirmativo, detállelos: _____

➤ Observaciones:

Figura 8: Página 3 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/39
 Anexo II 22/13


PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA n° _____
3- Resumen del seguimiento clínico

Inicio del Tratamiento	Fecha revisión	Edad cronológica	Talla		Velocidad crecimiento		Peso (Kg)	Edad ósea	Pred. talla adulta (cm)	Estadio puberal	
			(cm)	DE	(cm / año)	DE				Vol. testes	Tetarquia (M) ²
<i>SEGUIMIENTOS ANUALES</i>											

IGF-1 al inicio: _____

Observaciones: _____

Figura 9: Página 4 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/47
Anexo II 22/21

HOJA SOLICITUD SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO PACIENTES PEDIÁTRICOS

Comité Asesor GH Nº PROTOCOLO _____ Fecha: _____

-Exploración física actual:

Fecha (DD/MM/AA) _____

Edad cronológica , Edad ósea ,

Peso , kg

Talla cm SDS -

Velocidad de crecimiento , cm/año

-Desarrollo sexual:

Espontáneo Inducido Edad: _____

Completo:

Incompleto: Especificar: _____

Pubarquia (1-5)

Volumen testicular derecho cc izquierdo cc

Telarquia (1-5)

Menarquia Si No Edad: ,

Talla al inicio de la pubertad , cm

-Reacciones adversas observadas: _____

-Motivo finalización del tratamiento:


Paso a adultos:

Otros: _____

-Fecha final del tratamiento (DD/MM/AA) _____

-Observaciones: _____

Figura 10: Hoja para la suspensión del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos publicada en la circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Mascó, 31
46010 VALENCIA
Tel. 96 386 28 00
Fax. 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____


**Protocolo de autorización del tratamiento
con hormona de crecimiento en pediatría**

No rellenar.
Espacio reservado
a la Administración.

Datos del paciente _____	_ _ _ _ 1-5
Fecha de nacimiento _ _ _ _ _ _____	_ _ _ _ _ 6-11
Sexo <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino _____	_ 12
Nombre y apellidos _____	
Dirección _____	
Población _____	
Teléfono _____	
Centro donde se visita _____	_ _ 13-14
Médico _____	_ _ 15-16

2-051-C

Figura 11: Hoja 1 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

**GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Maseó, 31
46010 VALENCIA
Tel. 96 386 28 00
Fax 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____

PROTOCOLO PARA LA UTILIZACION TERAPEUTICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

IMPRESO DE FILIACION (ejemplar para la oficina de inspección)

Número de Tarjeta Sanitaria (o en su defecto n.º S.S.) _____

1. DATOS DEL PACIENTE

Primer apellido: _____ Fecha nacimiento: []/[]/[]
Segundo apellido: _____ Teléfono: [] [] [] [] [] [] [] []
Nombre: _____
Dirección: _____ Distrito postal: [] [] [] [] [] []
Localidad: _____

2. DATOS DEL CENTRO

Centro hospitalario: _____
Domicilio: _____
Localidad: _____ Distrito postal: [] [] [] [] [] []
Unidad asistencial: _____
Médico: _____ Número Colegiado: [] [] [] [] [] [] [] []
Fecha propuesta: []/[]/[]

Firma del médico que hace la propuesta

CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración)

1 = Prosigue el tratamiento 2 = Se interrumpe Fecha []/[]/[]
Autorizado hasta []/[]/[]

Motivos / Observaciones _____

Pauta del tratamiento (dosificación recomendada) [] [] [] [] mg/kg/día

el Coordinador del Comité Asesor

Figura 12: Hoja 2 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

Resumen de la historia clínica

1. Familiares

1.1. Talla del padre
 Desconocida
 cm

1.2. Talla de la madre
 Desconocida
 cm

1.3. ¿Cuántos hermanos tiene?

 ¿Qué orden ocupa dentro de la fratria?

1.4. ¿Algún hermano/a padece este déficit? Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuántos?

2. Datos del parto y del período neonatal

2.1. ¿Cómo se produjo el parto?
 Eutócico
 Distócico
 Desconocido

2.2. Tiempo de gestación:
 38 semanas
 42 semanas
 Más de 42 semanas
 Desconocido

2.3. Tipo de terminación:
 Vaginal
 Cesárea
 Desconocida

2.4. Presentación (solamente en el caso de terminación vaginal):
 Cefálica
 Podálica
 Otras
 Desconocida

2.5. Peso al nacer:
 g

2.6. Talla al nacer:
 mm

2.7. Apgar:
 Un minuto
 Cinco minutos

2.8. Evolución psicomotora:
 Normal
 Retrasada

2.9. ¿Hay carencia afectiva? Sí No Desconocida

3. Antecedentes farmacológicos

3.1. Qué medicación...

	ha recibido	está recibiendo	desconocida
- Tiroxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Cortisona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hormonas sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Anabolizantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 13: Hoja 3 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

No rellenar.
Espacio reservado
a la Administración.

4. Características del retraso

4.1. Edad de detección del retraso:
 años

4.2. La edad de detección del retraso se basa en:
 Seguimiento del médico propio
 Manifestaciones de los padres

4.3. La morfología del retraso es:
 Proporcional
 Dismórfica

4.4. Sintomatología acompañante (se trata de afecciones relacionadas con el crecimiento)
 Diarreas crónicas Sí No
 Neumopatía crónica Sí No
 Hepatopatía Sí No
 Otra afección Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuál?

4.5. ¿hay otras características del retraso que considere interesante mencionar?
 Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuáles?

4.6. La etiología del retraso es:
 Idiopática
 Tumorigénica
 Malformación
 Otras (especificar)

5. Diferenciación de casos antiguos y nuevos

5.1. ¿Ha recibido tratamiento con GH? Sí No 16

5.2. En caso negativo:
 ¿Cuál era la velocidad del crecimiento durante los últimos seis meses?
 mm/año
 ¿Y durante el último año?
 mm/año 19-22
 ¿Han aparecido signos puberales? Sí No 23-26
 En caso afirmativo, ¿a qué edad?
 año meses 27

5.3. En caso afirmativo:
 Fecha del inicio de la terapéutica específica

 ¿Cuál era la velocidad de crecimiento durante los últimos seis meses previos al tratamiento?
 mm/año 28-33
 ¿Y durante el último año previo al tratamiento?
 mm/año 34-37
 ¿Cuál fue la velocidad de crecimiento durante los primeros seis meses de tratamiento?
 mm/año 38-41
 ¿Y durante el primer año de tratamiento?
 mm/año 42-45
 En caso de llevar más de 2 años de tratamiento,
 ¿cuál ha sido la velocidad de crecimiento durante el último año?
 mm/año 46-50
 ¿Ha habido interrupción del tratamiento? Sí No
 Fecha de interrupción
 Causa

Figura 14: Hoja 4 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

No rellenar.
Espacio reservado
a la Administración.

La aparición de los signos puberales ha sido:
 Espontánea
 Inducida
 Desconocida

¿A qué edad han aparecido?
 años meses 51

5.4. Exploración actual:
 Peso g
 Talla mm.
 ¿Cuál es SDS (Standard Deviation Score)? -

5.5. Edad ósea, ¿qué método se ha utilizado? 52-53
 Atlas _____
 Numérico _____
 ¿Cuál es la edad ósea calculada? 54
 Años Meses

5.6. Signos puberales (niñas):
 Menarquia Sí No
 Telarquia B1 B2 B3 B4 B5
 Pubarquia P1 P2 P3 P4 P5

5.7. Signos puberales (niños):
 Criptorquidia Sí No
 Volumen testicular cc
 Pubarquia P1 P2 P3 P4 P5

– Adjunten REPRESENTACION GRAFICA de las tallas en las curvas de crecimiento utilizados por el facultativo.
 – Adjunten copia de la RADIOGRAFIA actualizada de la mano izquierda o del tobillo (se devolverá).

6. Determinaciones analíticas

6.1. Determinación de tiroxina al inicio Tiroxina libre
 (mcg/dl) (ng/dl) Fecha

6.2. Determinación de TSH al inicio
 (mU/l) Fecha

6.3. Somatomedina al inicio (IGF-1)
 (ng/ml) Fecha

6.4. Hormona del crecimiento (2 pruebas como mínimo, el laboratorio debe expresar los resultados en ng/ml)
 Laboratorio y técnica utilizada _____

1.ª prueba: Hipoglucemia insulínica

tiempos	GH (ng/ml)	GH basal (ng/ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	55-57
		pico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	58-60
		glucemia basal (mg/dl)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	61-63
		Valor mínimo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	64-66

2.ª prueba: Clonidina

tiempos	GH (ng/ml)	GH basal (ng/ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	67-69
		pico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	70-72

3.ª prueba: Otros. Especificar

tiempos	GH (ng/ml)	GH basal (ng/ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	73-75
		pico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	76-78

Figura 15: Hoja 5 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

No rellenar.
Espacio reservado
a la Administración.

7. Otras exploraciones complementarias:
RMN (en su caso) _____

8. Observaciones o comentarios

9. Diagnóstico

Déficit aislado	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Déficit múltiple	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	[] 79
Síndrome de Turner	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	[] 80
Insuficiencia renal crónica	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	[] 81
Síndrome de Prader Willi	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	[] 82
Otros (especifiquen)	No <input type="checkbox"/> Consultar informe del estudio de genética molecular		[] 83
			[] 84

10. Indicación terapéutica

Nombre comercial _____ [] 85-86

Vía de administración _____

Dosificación semanal _____ mg / kg / día [] . [] 87-88

Valencia, _____ de _____ de 20 _____

Sello y firma del facultativo _____

Conclusiones: (A cumplimentar por la Administración)

Petición aceptada Sí No

Motivos _____

Observaciones _____

_____ [] 89-90

Firma de los miembros del Comité Asesor

Valencia, _____ de _____ de 20 _____ [] [] [] [] 91-94

Figura 16: Hoja 6 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.


GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Mascó, 31
 46010 VALENCIA
 Tel. 96 386 28 00
 Fax 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____

PROTOCOLO PARA LA UTILIZACION TERAPEUTICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

IMPRESO DE FILIACION (€

Número de Tarjeta Sanitaria (o en su defecto n.º S.S.) _____

1. DATOS DEL PACIENTE

Primer apellido: _____ Fecha nacimiento: []/[]/[]
 Segundo apellido: _____ Teléfono: []/[]/[]/[]/[]/[]/[]/[]
 Nombre: _____
 Dirección: _____
 Localidad: _____ Distrito postal: []/[]/[]/[]/[]/[]

2. DATOS DEL CENTRO

Centro hospitalario: _____
 Domicilio: _____ Distrito postal: []/[]/[]/[]/[]/[]
 Localidad: _____
 Unidad asistencial: _____ Número Colegiado: []/[]/[]/[]/[]/[]
 Médico: _____ Fecha propuesta: []/[]/[]/[]/[]/[]

Firma del médico que hace la propuesta

CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración)

1 = Prosigue el tratamiento 2 = Se interrumpe Fecha []/[]/[]/[]/[]/[]
 Autorizado hasta []/[]/[]/[]/[]/[]

Motivos / Observaciones _____

Pauta del tratamiento (dosificación recomendada) []/[]/[]/[] mg/kg/día

el Coordinador del Comité Asesor

Figura 17: Hoja 1 del protocolo de renovación con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Mascó, 31
 46010 VALENCIA
 Tel. 96 386 28 00
 Fax 96 386 66 07

Comité Asesor GH
 N.º PROTOCOLO _____
 Hoja de seguimiento anual número

PEDIATRÍA
 Fecha / /

Primer apellido: _____ Segundo apellido: _____
 Nombre: _____ Sexo: varón hembra

Fecha de nacimiento (DD / MM / AA) / /
 Fecha de comienzo del tratamiento (MM / AA) /
 Tiempo de evolución (AA / MM) /
 Talla al inicio del tratamiento , cm

Diagnóstico _____
 Especialidad farmacéutica _____ Dosis , (mg/kg/día)
 Cumplimiento: Bueno Regular Malo
 Otros tratamientos _____

Exploración actual:
 Fecha (DD / MM / AA) / /
 Talla , cm Percentil DS (tanner) , (adjuntar gráfica)
 Velocidad de crecimiento (cm/año) ,
 Peso , kg Percentil (adjuntar gráfica)
 Edad ósea (AA / MM) / Método _____
 Incremento edad ósea (AA / MM) / (adjuntar radiografía)

Estadio puberal (especifique variaciones) _____

Menarquia: Sí No

Análítica: ¿Han sucedido variaciones de interés en la situación clínica, hormonal o bioquímica?
 Sí No

En caso afirmativo, detállelas: _____

Función tiroidea: T₄ total , T₄ libre ,
 T₃ , TSH ,

(utilice el dorso para todo tipo de observaciones)

Figura 18: Hoja 2 del protocolo de renovación con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

OBSERVACIONES: _____

CONCLUSIONES *(Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración)*

1 = Prosigue el tratamiento 2 = Se interrumpe Fecha //

Autorizado hasta //

Motivos / Observaciones _____

Pauta del tratamiento *(dosificación recomendada)* · mg/kg/día

el Coordinador del Comité Asesor

Figura 19: Hoja 3 del protocolo de renovación con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

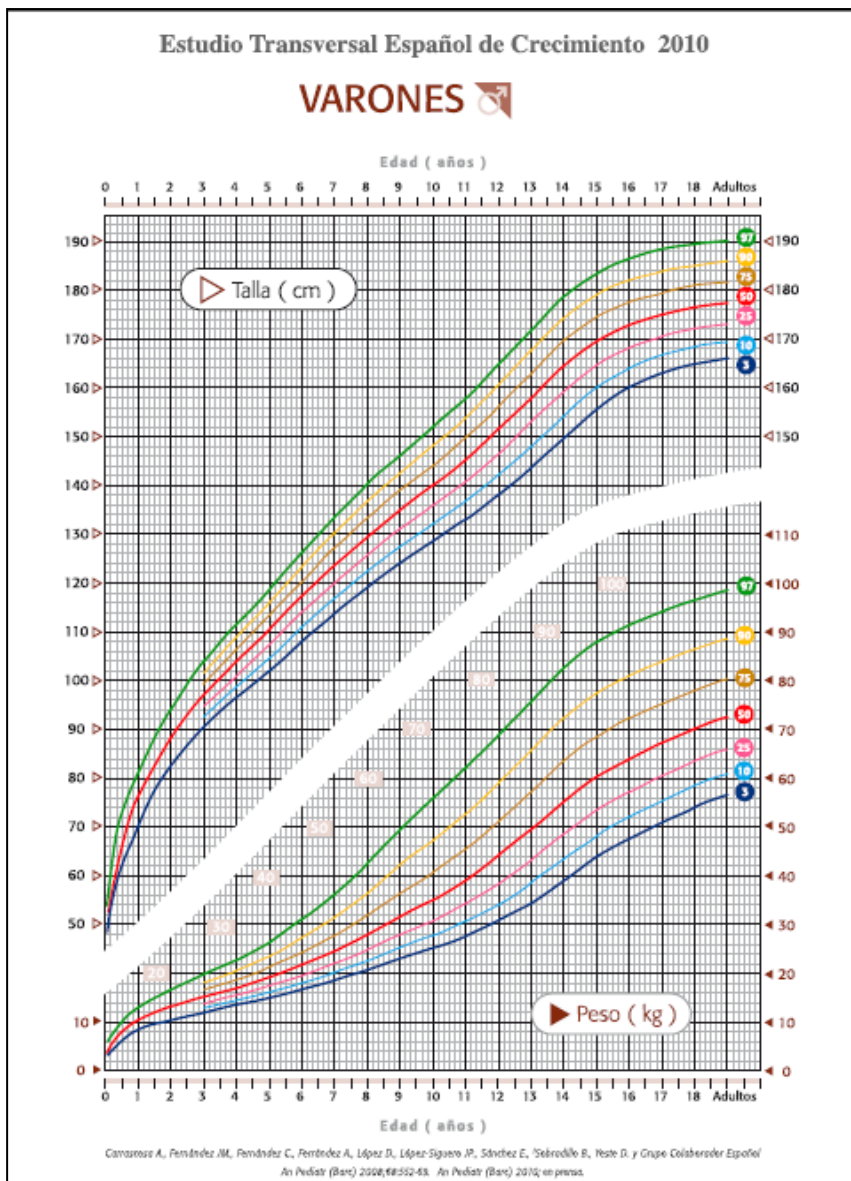


Figura 20: Gráfica de percentiles de peso y talla en hombres del Estudio Transversal Español de Crecimiento de 2010.

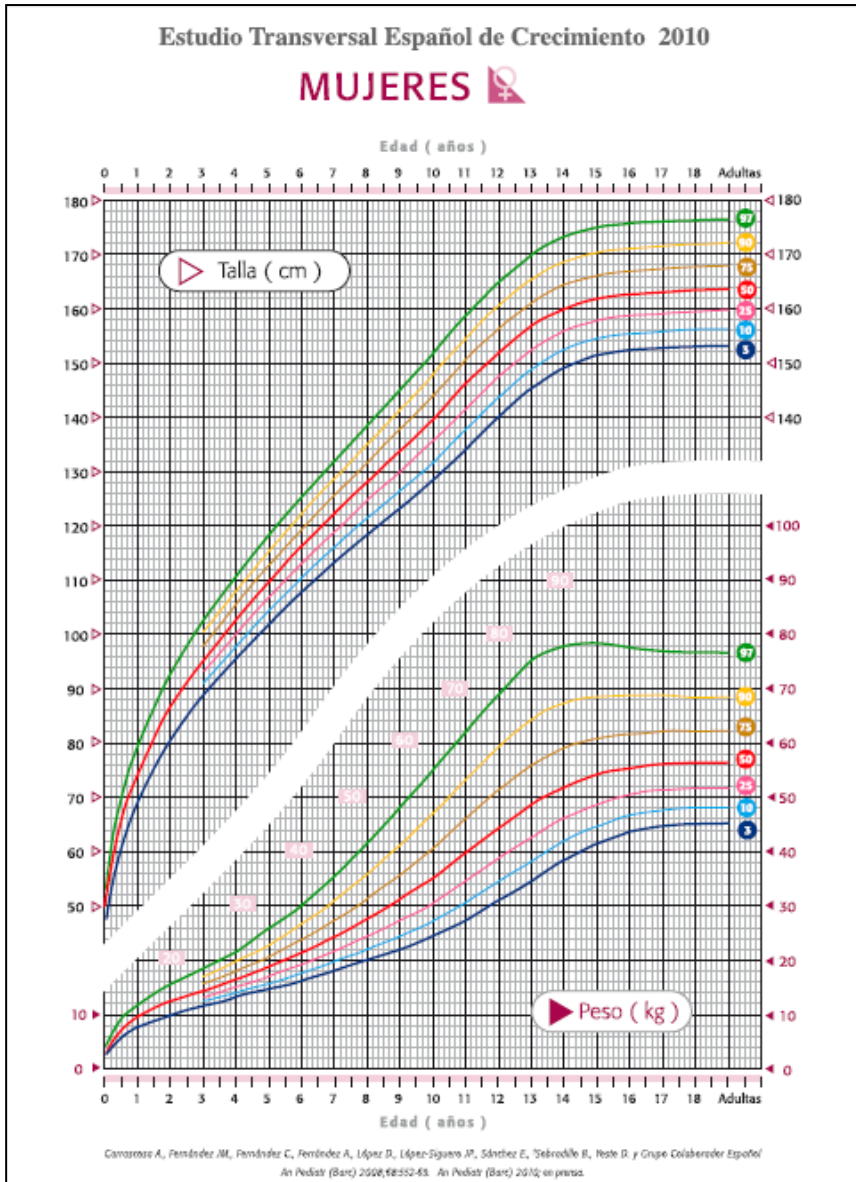


Figura 21: Gráfica de percentiles de peso y talla en mujeres del Estudio Transversal Español de Crecimiento de 2010

ANEXO 3





 GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT	Circular 1/2010/66/27 Anexo II 22/01						
 N° PROTOCOLO _____							
PROTOCOLO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA							
							
MOTIVOS DE LA INDICACIÓN:							
<input type="checkbox"/> Déficit de hormona de crecimiento <input type="checkbox"/> Síndrome de Turner <input type="checkbox"/> Crecimiento Intrauterino Retrasado <input type="checkbox"/> Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX <input type="checkbox"/> Síndrome de Prader-Willi <input type="checkbox"/> Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a insuficiencia renal crónica <input type="checkbox"/> Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) <input type="checkbox"/> Otras (especificar): _____							
Medicamento y dosis: _____							
FIRMA DEL MEDICO QUE HACE LA PROPUESTA: _____ Fecha: ___/___/____							
CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración):							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">1=Petición aceptada <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 33%;">2=Petición denegada <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 33%;">Fecha: / /</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 60px; vertical-align: top;"> Motivos de la denegación/ Observaciones: </td> </tr> </table>		1=Petición aceptada <input type="checkbox"/>	2=Petición denegada <input type="checkbox"/>	Fecha: / /	Motivos de la denegación/ Observaciones:		
1=Petición aceptada <input type="checkbox"/>	2=Petición denegada <input type="checkbox"/>	Fecha: / /					
Motivos de la denegación/ Observaciones:							
EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS							

Figura 1: Página 1 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/28
Anexo II 22/02

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

1.- Datos familiares, del embarazo y el parto

-Fecha nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: M F

-Talla padre: _____ Talla madre: _____ Talla diana: _____ SD: _____

-País de origen del padre biológico: _____

-País de origen de la madre biológica: _____

-Déficit familiar: Sí No

-Sufrimiento fetal: Sí No Desconocido Edad gestacional: _____

-Peso al nacer: _____ Kg. Talla al nacer: _____ cm.

- Embarazo múltiple: Sí No En caso afirmativo especificar: _____

2.-Características del retraso

- La morfología del retraso es proporcional dismórfica

- Velocidad de crecimiento durante los últimos seis meses: _____
cm/año

- Velocidad de crecimiento durante el último año: _____ cm/año

- Otras enfermedades: _____

3.- Exploración física actual: Fecha: _____

-Talla actual: _____ cm DE _____ (gráficas adjuntas) IMC _____

-Peso actual: _____ kg DE _____ Edad ósea (AA/MM) : _____

4.-Desarrollo sexual:


-Telarquia (1-5) -Pubarquia (1-5) Menarquia Si No Edad _____

- Volumen testicular derecho: _____ cc izquierdo: _____ cc

- Edad de inicio de la pubertad (si se conoce): _____

- Talla al inicio de la pubertad: _____ cm

Figura 2: Página 2 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/29
Anexo II 22/03

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

5.- Determinaciones analíticas y complementarias

5.1.- Datos complementarios para Déficit de Hormona de Crecimiento

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

-IGF-1*(en su caso) Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Test de estímulo:

Hipoglucemia insulínica

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

Glucemia basal (ng/ml): _____

Valor mínimo: _____

Clonidina

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

Otros (especificar): _____

GH basal (ng/ml): _____

Pico: _____

-Serología celíaca: _____

-Hormonas sexuales (si procede por periodo peripuberal)

LH/FSH: _____

Testosterona: _____


Estradiol: _____

-Otras determinaciones:

Glucemia basal T₄ libre (indicar rango normalidad del laboratorio)

_____ _____

Figura 3: Página 3 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/31

Anexo II 22/05

Aparición de hipertrofia muscular (si/no) _____

Subluxación del cúbito (codo) (si/no) _____

Total de puntuación (ha de ser superior a 7) _____

5.4.- Datos adicionales para el Crecimiento Intrauterino Retrasado (C.I.R.)
 -Cumple criterios de CIR según las tablas adjuntas (1-2) Si No

Valores de peso y talla al nacimiento equivalentes a -2SD por EG:

Tabla 1: Sexo masculino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	582,8	30,5
27	642,8	32,4
28	682,2	34
29	844,2	35,1
30	973	36,1
31	1115,4	38,1
32	1182,7	38,9
33	1399,6	40
34	1605,2	41,4
35	1738,5	42,4
36	1937,6	43,7
37	2019,2	44,8
38	2339	46,1
39	2506,7	46,7
40	2602	47,1
41	2678,1	47,3
42	2746,6	47,8

Tabla 2: Sexo femenino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	580,2	30,4
27	660,9	30,1
28	688,9	34,3
29	695,1	35,8
30	838,5	35,9
31	966,3	36,5
32	1001,8	39
33	1304,5	39,2
34	1544,7	40,7
35	1643,3	42
36	1736,5	42,4
37	1976,3	43,9
38	2229,4	45,3
39	2440,8	46,1
40	2535,3	46,5
41	2546,4	46,9
42	2702,7	47,5

- Diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS
 Si No

Cálculo de la diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS:

Para pacientes de **SEXO MASCULINO:**


$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. pat. - 13) + T. Mat.}{2} - 177,33 \right]}{6,43} \right\} - \left\{ \frac{T. actual - T. Media del paciente para su edad}{SD para su edad} \right\}$$

Para pacientes de **SEXO FEMENINO:**

$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. pat. - 13) + T. Mat.}{2} - 163 \right]}{5,96} \right\} - \left\{ \frac{T. actual - T. Media del paciente para su edad}{SD para su edad} \right\}$$

En ambos casos el resultado de la formula debe ser > 1 SDS

Figura 4: Página 5 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/32
Anexo II 22/06

PROTOCOLO INICIO PEDIATRIA nº _____

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Glucemia	Insulina	HOMA-IR	Hemoglobina glucosilada
_____	_____	_____	_____
-Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____ mg/dl

5.5.- Datos adicionales para el Síndrome de Prader-Willi

-IGF-1* Fecha: _____ Valor: _____

* Indicar el valor de referencia del laboratorio para edad, sexo y estadio puberal, con la media y los percentiles extremos

-Glucemia	Insulina	HOMA-IR	Hemoglobina glucosilada
_____	_____	_____	_____
-Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____ mg/dl

-Composición corporal (*uno o varios métodos*):

a) IMC: _____

b) Impedanciometría:

- Masa magra _____% _____ kg
- Masa grasa _____% _____ kg

-Test de tolerancia oral a la glucosa (en caso de obesidad asociada y salvo contraindicación)

Basal: _____ 120': _____


-Informe radiológico de la estática de la columna dorso-lumbar antero posterior: (*en su caso*)(*especificar ángulo de Cobb*): _____

-Hipertrofia adenoidea: Si No


-Sospecha clínica de apnea del sueño: No Si

Prueba de confirmación: _____

Figura 5: Página 6 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/36
Anexo II 22/10



Nº PROTOCOLO _____

PROTOCOLO PARA EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

MOTIVOS DE LA INDICACIÓN:

- Déficit de hormona de crecimiento
- Síndrome de Turner
- Crecimiento Intrauterino Retrasado
- Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX
- Síndrome de Prader-Willi
- Paciente con deficiencia de crecimiento asociada a insuficiencia renal crónica
- Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)
- Otras

(especificar): _____

Medicamento y dosis: _____

FIRMA DEL MEDICO QUE HACE LA PROPUESTA: _____ Fecha: ___/___/____


CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración):

1=Petición aceptada <input type="checkbox"/>	2=Petición denegada <input type="checkbox"/>	Fecha: / /
--	--	------------

Motivos de la denegación/ Observaciones:

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

Figura 6: Página 1 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/37

Anexo II 22/11

PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA nº _____

Fecha de revisión _____

1- Exploración física actual

Talla actual _____ cm DE _____ (gráficas adjuntas)

Peso actual _____ Kg DE _____ IMC _____

Velocidad de crecimiento _____ cm/año DE _____ Edad ósea _____

Estadío puberal _____

2- Determinaciones analíticas y complementarias:

2.1 Determinaciones adicionales para Déficit de Hormona de Crecimiento

T₄(libre) _____ IGF-1(ng/dl) _____

2.2 Determinaciones adicionales Síndrome de Turner

TSH (ng/dl) _____ IGF-1(ng/dl) _____

Anticuerpos Anti TPO _____

Tratamiento con estrógenos:

Edad comienzo _____ Tipo _____ Dosis _____ mg/día

2.3 Determinaciones adicionales Insuficiencia renal crónica:

TSH (ng/dl) _____ IGF-1(ng/dl) _____ T₄libre(ng/dl) _____

Informe nefrológico (adjuntar con todos los datos mínimos necesarios)

2.4 Determinaciones adicionales Síndrome de Prader Willi:

Hb Glucosilada _____ IGF-1(ng/dl) _____ HOMA-IR (opcional) _____ %

Colesterol total _____ HDL _____ LDL _____ Triglicéridos _____


Informe radiológico estática columna dorso lumbar postero-anterior (en caso de escoliosis)

Estudio composición corporal: (opcional)

Masa grasa _____ Masa magra _____

_____ % _____ %

Figura 8: Página 2 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.

**GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/38
Anexo II 22/12

PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA nº _____

2.5 Determinaciones adicionales Crecimiento intrauterino retardado:

Hb Glucosilada	IGF-1(ng/dl)	HOMA-IR	
_____	_____	_____	
Glucemia basal (mg/dl)	Insulemia basal (micro U/ml)		
_____	_____		
Presión arterial: Sistólica	_____	Diastólica _____	
Colesterol total	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____

2.6 Determinaciones adicionales Alteraciones del gen SHOX:

TSH (ng/dl)	IGF-1(ng/dl)
_____	_____

2.7 Determinaciones adicionales Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo-I

TSH (ng/dl)	IGF-1(ng/dl)	Hg glucosilada	
_____	_____	_____ %	
Colesterol total	HDL	LDL	Triglicéridos
_____	_____	_____	_____

Número de glucemias que han requerido intervención (glucacón, glucosa oral)


➤ Se han observado efectos no deseados del tratamiento con GH:

SI _____ NO _____

En caso afirmativo, detállelos: _____

➤ Observaciones:

Figura 9: Página 3 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/39
Anexo II 22/13
PROTOCOLO SEGUIMIENTO PEDIATRIA nº _____
3- Resumen del seguimiento clínico

Inicio del Tratamiento	Fecha revisión	Edad cronológica	Talla		Velocidad crecimiento		Peso (Kg)	Edad ósea	Pred. talla adulta (cm)	Estadio puberal	
			(cm)	DE	(cm / año)	DE				Vol. testes	Telarquia (M) ²
<u>SEGUIMIENTOS ANUALES</u>											

IGF-1 al inicio: _____
Observaciones: _____

Figura 10: Página 4 del protocolo para el seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 1/2010.

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Circular 1/2010/66/47
Anexo II 22/21

HOJA SOLICITUD SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
PACIENTES PEDIÁTRICOS

Comité Asesor GH Nº PROTOCOLO _____ Fecha: _____

-Exploración física actual:
Fecha (DD/MM/AA) _____
Edad cronológica , Edad ósea ,
Peso , kg
Talla cm SDS -
Velocidad de crecimiento , cm/año

-Desarrollo sexual:
Espontáneo Inducido Edad: _____
Completo:
Incompleto: Especificar: _____
Pubarquia (1-5)
Volumen testicular derecho cc izquierdo cc
Telarquia (1-5)
Menarquia Si No Edad: ,
Talla al inicio de la pubertad , cm


-Reacciones adversas observadas: _____

-Motivo finalización del tratamiento:
Paso a adultos:
Otros: _____

-Fecha final del tratamiento (DD/MM/AA) _____

-Observaciones: _____

Figura 11: Hoja para la suspensión del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos publicada en la Circular 1/2010.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Mascó, 31
46010 VALENCIA
Tel. 96 386 28 00
Fax 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____

Protocolo de autorización del tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría

No rellenar.
Espacio reservado a la Administración.





Figura 12: Hoja 1 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micer Mascó, 31
46010 VALENCIA
Tel. 96 386 28 00
Fax: 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____

PROTOCOLO PARA LA UTILIZACION TERAPEUTICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

IMPRESO DE FILIACION (ejemplar para la oficina de inspección)

CONCLUSIONES (Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración)

1 = Prosigue el tratamiento 2 = Se interrumpe Fecha / /
Autorizado hasta / /

Motivos / Observaciones _____

Pauta del tratamiento (dosificación recomendada) · mg/kg/día

el Coordinador del Comité Asesor

Figura 13: Hoja 2 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

Resumen de la historia clínica

1. Familiares

1.1. **Talla del padre**
 Desconocida
 cm

1.2. **Talla de la madre**
 Desconocida
 cm

1.3. **¿Cuántos hermanos tiene?**

 ¿Qué orden ocupa dentro de la fratría?

1.4. **¿Algún hermano/a padece este déficit?** Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuántos?

2. Datos del parto y del período neonatal

2.1. **¿Cómo se produjo el parto?**
 Eutócico
 Distócico
 Desconocido

2.2. **Tiempo de gestación:**
 38 semanas
 42 semanas
 Más de 42 semanas
 Desconocido

2.3. **Tipo de terminación:**
 Vaginal
 Cesárea
 Desconocida

2.4. **Presentación (solamente en el caso de terminación vaginal):**
 Cefálica
 Podálica
 Otras
 Desconocida

2.5. **Peso al nacer:**
 g

2.6. **Talla al nacer:**
 mm

2.7. **Apgar:**
 Un minuto
 Cinco minutos

2.8. **Evolución psicomotora:**
 Normal
 Retrasada

2.9. **¿Hay carencia afectiva?** Sí No Desconocida

3. Antecedentes farmacológicos

3.1. **Qué medicación...**

	ha recibido	está recibiendo	desconocida
- Tiroxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Cortisona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hormonas sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Anabolizantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 14: Hoja 3 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

**No rellenar.
Especie reservado
a la Administración.**

4. Características del retraso

4.1. Edad de detección del retraso:
 años

4.2. La edad de detección del retraso se basa en:
 Seguimiento del médico propio
 Manifestaciones de los padres

4.3. La morfología del retraso es:
 Proporcional
 Dismórfica

4.4. Sintomatología acompañante (se trata de afecciones relacionadas con el crecimiento)
 Diarreas crónicas Sí No
 Neumopatía crónica Sí No
 Hepatopatía Sí No
 Otra afección Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuál?

4.5. ¿Hay otras características del retraso que considere interesante mencionar?
 Sí No
 En caso afirmativo, ¿cuáles?

4.6. La etiología del retraso es:
 Idiopática
 Tumorción
 Malformación
 Otras (especificar)

5. Diferenciación de casos antiguos y nuevos

5.1. ¿Ha recibido tratamiento con GH? Sí No

5.2. En caso negativo:
 ¿Cuál era la velocidad del crecimiento durante los últimos seis meses?
 mm/año
 ¿Y durante el último año?
 mm/año
 ¿Han aparecido signos puberales? Sí No
 En caso afirmativo, ¿a qué edad?
 año meses

5.3. En caso afirmativo:
 Fecha del inicio de la terapéutica específica

 ¿Cuál era la velocidad de crecimiento durante los últimos seis meses previos al tratamiento?
 mm/año
 ¿Y durante el último año previo al tratamiento?
 mm/año
 ¿Cuál fue la velocidad de crecimiento durante los primeros seis meses de tratamiento?
 mm/año
 ¿Y durante el primer año de tratamiento?
 mm/año
 En caso de llevar más de 2 años de tratamiento,
 ¿cuál ha sido la velocidad de crecimiento durante el último año?
 mm/año
 ¿Ha habido interrupción del tratamiento? Sí No
 Fecha de interrupción
 Causa

Figura 15: Hoja 4 del protocolo de de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

No rellenar.
Espacio reservado
a la Administración.

7. Otras exploraciones complementarias:
RMN (en su caso) _____

8. Observaciones o comentarios

9. Diagnóstico

Déficit aislado	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 79
Déficit múltiple	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 80
Síndrome de Turner	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 81
Insuficiencia renal crónica	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 82
Síndrome de Prader Willi	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 83
Otros (especificuen)	<input type="checkbox"/> Consultar informe del estudio de genética molecular)		<input type="checkbox"/> 84

10. Indicación terapéutica

Nombre comercial _____ 85-86

Vía de administración _____

Dosificación semanal _____ mg / kg / día 87-88

Valencia, _____ de _____ de 20 _____

Sello y firma del facultativo _____

Conclusiones: (A cumplimentar por la Administración)

Petición aceptada Sí No

Motivos _____


Observaciones _____

_____ 89-90

Firma de los miembros del Comité Asesor

Valencia, _____ de _____ de 20 _____ 91-94

Figura 16: Hoja 5 del protocolo de inicio con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Micser Mascó, 31
46010 VALENCIA
Tel. 96 386 28 00
Fax 96 386 66 07

N.º PROTOCOLO _____

PROTOCOLO PARA LA UTILIZACION TERAPEUTICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

IMPRESO DE FILIACION (€

CONCLUSIONES *(Este recuadro deberá cumplimentarlo la Administración)*

1 = Prosigue el tratamiento 2 = Se interrumpe Fecha / /

Autorizado hasta / /

Motivos / Observaciones _____

Pauta del tratamiento *(dosificación recomendada)* + mg/kg/día

el Coordinador del Comité Asesor

Figura 17: Hoja 1 del protocolo de renovación con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.


 GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT	DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA	Micer Mascó, 31 46010 VALENCIA Tel. 96 386 28 00 Fax 96 386 66 07
	Comité Asesor GH N.º PROTOCOLO _____ Hoja de seguimiento anual número <input type="checkbox"/> PEDIATRÍA Fecha <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Primer apellido: _____ Segundo apellido: _____ Nombre: _____ Sexo: varón <input type="checkbox"/> hembra <input type="checkbox"/>		
Fecha de nacimiento (DD / MM / AA) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fecha de comienzo del tratamiento (MM / AA) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tiempo de evolución (AA / MM) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Talla al inicio del tratamiento <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> cm		
Diagnóstico _____ Especialidad farmacéutica _____ Dosis <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (mg/kg/día) Cumplimiento: Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Otros tratamientos _____		
Exploración actual: Fecha (DD / MM / AA) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Talla <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> cm Percentil <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DS (tanner) <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> (adjuntar gráfica) Velocidad de crecimiento (cm/año) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> Peso <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> kg Percentil <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (adjuntar gráfica) Edad ósea (AA / MM) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Método _____ Incremento edad ósea (AA / MM) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (adjuntar radiografía)		
Estadio puberal (especifique variaciones) _____		
Menarquia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Analítica: ¿Han sucedido variaciones de interés en la situación clínica, hormonal o bioquímica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, detállelas: _____		
Función tiroidea: T ₄ total <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> T ₄ libre <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> T ₃ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
(utilice el dorso para todo tipo de observaciones)		

Figura 18: Hoja 2 del protocolo de renovación con hormona de crecimiento en pediatría publicado en la Circular 23/89.

ANEXO 4



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de extraordinaria de fecha 7 de junio de 2013, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Estudio sobre tratamiento con hormona de crecimiento en la Comunidad Valenciana en niños con déficit de GH y en pequeños para la edad gestacional.

Que será llevado a cabo en el Servicio de Pediatría y cuyo investigador principal es la Dr. M^a José López, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo) y (Octubre 2008 Seúl, Corea) en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos.

Valencia, 7 de junio de 2013.

Fdo.: Dr. D. D. Manuel Labiós Gómez
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 5

TABLAS DE CASOS CON DÉFICIT DE GH

TABLA 1: Sexo, tipo de déficit de GH, etiología del déficit y comorbilidades asociadas

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
1	1	0		
2	0	0		
3	1	0		
4	0	0		
5	1	0		
6	1	0		
7	0	1		
8	0	0		
9	0	0		
10	1	0		
11	1	0		
12	1	0		
13	1	0		
14	1	0		
15	0	0		
16	1	0		
17	0	0	Tumor cerebral	
18	1	0		Tiroiditis de Hashimoto
19	1	0		
20	0	0		
21	1	0		
22	0	0		
23	1	2		
24	0	0		
25	1	0		
26	0	0		
27	0	1	Displasia septoóptica	
28	1	0		
29	0	1	Displasia septoóptica	

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
30	0	0		
31	0	0		
32	0	0		
33	0	0		
34	0	0		
35	1	0		
36	0	0		
37	0	0		
38	0	0		
39	1	0		
40	0	0		
41	0	0	Tumor supraselar	
42	0	0		
43	1	0		
44	1	0		
45	0	0		
46	0	1	Astrocitoma de bajo grado y glioma óptico	
47	0	0		
48	0	0		
49	0	0		
50	1	0		
51	0	0		
52	1	0		
53	0	1		
54	0	0		
55	0	0	Meduloblastoma	
56	1	0		
57	0	0		
58	1	0		
59	0	0		
60	1	0		
61	1	0		
62	1	0		
63	0	0		S. Noonan
64	0	0		
65	1	0		Hidrocefalia con válvula de derivación ventrículo-peritoneal
66	0	0		
67	0	0		
68	1	0		
69	1	0		
70	0	0		
71	0	0		S. Noonan
72	0	1		

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
73	1	0		
74	1	0		
75	0	0		
76	0	0		
77	0	0		
78	1	0		
79	0	0		
80	1	0		
81	0	0		
82	0	0		
83	0	0		
84	1	0		
85	1	0		
86	0	0		
87	1	0		
88	0	0		
89	0	0		
90	0	1		
91	0	2		
92	1	0		
93	0	0		
94	1	0		
95	0	0		
96	0	0		
97	0	0		Retraso psicomotor
98	0	0		
99	0	0		
100	0	0		
101	0	0		
102	0	0		
103	0	0		
104	0	0	Meduloblastoma	
105	0	0		
106	1	0		
107	0	1	Craneofaringioma	
108	1	0		
109	1	0		
110	0	0		
111	1	0		Retraso psicomotor
112	1	0	Rabdomiosarcoma de la base del cráneo	
113	0	0		
114	1	1		Tiroiditis de Hashimoto
115	0	0		
116	0	0		

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
117	0	0		
118	0	0		
119	0	0	Traumatismo craneoencefálico	
120	0	0	Linfoma de Burkitt tratado con radioterapia	
121	0	0		
122	0	0		
123	0	0		
124	1	0		
125	0	0		
126	0	0		
127	0	0		
128	0	0		
129	0	0		
130	1	0		
131	0	0		
132	1	0		
133	0	0		
134	0	0		
135	1	1	Craniofaringioma	
136	0	0		
137	0	0		
138	0	0		
139	1	0		
140	1	0		
141	0	0		
142	0	0		
143	0	0		
144	1	0		
145	0	0		
146	0	0		
147	0	0		
148	0	0		
149	0	0		
150	0	0		
151	0	0		
152	0	0		Tetralogía de Fallot tratada quirúrgicamente
153	0	1		
154	0	0		
155	0	0		
156	0	0		
157	0	0		
158	1	0		
159	0	0		

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
160	0	0		
161	0	0		
161	0	0		
163	1	0		
164	1	0		
165	1	1	Craneofaringioma	
166	1	0		
167	0	0		
168	1	0		
169	1	0		Hidrocefalia con válvula de derivación ventrículo- peritoneal
170	0	0		
171	0	0		
172	1	0		
173	0	0		
174	0	0		
175	1	2		
176	0	0		
177	0	0		
178	0	0		Exóstosis múltiple
179	0	0	Microadenoma hipofisario no funcionante	
180	0	0		
181	0	0	Meduloblastoma	
182	0	0		
183	0	0		
184	0	0		
185	0	0		
186	0	0		
187	0	0		
188	0	0		
189	0	0		
190	1	0		
191	0	2		
192	1	0		
193	1	0		
194	1	0		
195	1	0		
196	0	0		
197	0	0		
198	0	0		
199	1	0		
200	1	0		

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
201	1	0	Leucemia M5 tratada con quimioterapia cráneo-espinal, radioterapia y dos trasplantes.	
202	1	0		
203	0	0		Síndrome de intestino corto
204	0	1		
205	1	2		
206	0	0		
207	1	0		
208	1	0		
209	1	0		
210	0	1		
211	0	0		
212	0	0		
213	0	0		
214	0	0		
215	1	0		
216	1	0		Artritis idiopática juvenil
217	0	0		
218	1	0		
219	0	0		
220	0	0		
221	1	0		
222	0	0		
223	0	1		
224	1	1	Craneofaringioma	
225	0	0		
226	0	0		
227	1	0		
228	0	0		
229	0	0		
230	1	0		
231	1	0		
232	0	0		
233	1	1	Craneofaringioma	
234	0	0		
235	1	0		
236	0	0		
237	0	0		
238	0	0		Exóstosis múltiple
239	0	0		

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	Tipo de déficit de GH 0 = aislado 1 = múltiple 2 = GH bioinactiva	Casos de etiología Conocida	Comorbilidades Asociadas
240	0	0		Retraso psicomotor
241	1	0		
242	0	0		
243	0	1		
244	1	0		
245	0	0		
246	1	0		
247	0	0		
248	1	0		
249	0	0		
250	0	0		
251	0	0		
252	1	0		
253	0	0		
254	0	0		

TABLA 2: Talla diana (SDS), talla del progenitor más bajo (SDS), Edad cronológica en años al inicio del tratamiento, talla al inicio del tratamiento (SDS), peso al inicio del tratamiento (SDS) y velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento (SDS)

CASO	TD en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
1	-1,9	-2,1	10,23	-2,8	-0,96	-1,8
2	-0,76	-1,61	11,21	-3,26	-0,76	-3
3	-2,39	-4,29	12,33	-3,63	-1,97	-2,12
4	-2,3	-2,57	4,21	-4,66	-2,13	-1,87
5	-1,19	-1,52	2,23	-4,84	-2,4	-3,23
6	-0,4	-1,19	8,79	-3,12	-1,77	-2,5
7	-0,79	-1,36	7,76	-5,08	-1,76	-3,71
8	-2,13	-2,75	6,34	-2,73	-1,83	-1,6
9	-0,37	-1,69	9,12	-3,35	-2,19	-2,71
10	-2,88	-2,8	8,15	-3,09	-1,9	-1,55
11	-0,99	-1,63	8,4	-2,76	-1,87	-1,98
12	-1,49	-1,68	12,06	-2,97	-1,42	-2,12
13	-1,18	-1,19	13,66	-3,27	-2,22	-3,11
14	-1,57	-2,36	10,35	-2,65	-0,62	-2
15	-1,79	-2,73	11,07	-3,2	-0,67	-1,97
16	-2,19	-3,35	8,15	-4,69	-2,16	-2,97
17	-2,53	-2,8	11,7	-3,57	-1,99	-3,14

CASO	TD en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
18	-0,46	-0,69	6,15	-2,91	-1,36	-1,78
19	-0,93	-1,16	10,31	-3,02	-0,3	-2,17
20	-2,05	-2,41	12,51	-3,23	-2,05	-1,54
21	-1,82	-1,86	10,56	-3,5	-1,88	-1,52
22	-2,47	-3	11,07	-3,04	-1,16	-1,55
23	-1,95	-3,2	12,03	-3,29	-1,69	-1,54
24	-0,22	-0,85	11,52	-1,89	-1,62	-1,51
25	-0,66	-1,22	10,63	-2,29	-1,88	-1,61
26	-1,1	-1,36	6,8	-2,87	-1,82	-3,11
27	-0,44	-0,85	3,82	-2,84	-1,68	-4
28	-0,41	-0,6	6,38	-2,81	-1,91	-2,56
29	0,15	-1,36	7,79	-2,28	0,83	-3,99
30	-1,86	-2,01	12,03	-2,88	-1,46	-2,15
31	-1,4	-1,49	14,58	-3,25	-0,78	-1,67
32	-1,39	-1,4	12,4	-2,41	-1,38	-2,13
33	-1,48	-3,05	14,19	-2,78	-1,25	-1,91
34	-4	-4,29	14,17	-3,31	-2,07	-1,1
35	-1,34	-1,52	2,76	-3,95	-0,79	-2,55
36	-2,11	-2,41	7,86	-3,9	-1,23	-3,1
37	-1,33	-1,63	11,66	-2,43	-1,12	-2,11
38	-0,7	-0,85	9,4	-3,07	-1,36	-1,99
39	-0,43	-0,85	6,65	-2,98	-1,74	-3,25
40	-2,58	-2,8	11,83	-3,66	-1,88	-4
41	0,64	-0,69	7,01	1,01	1,24	-2,5
42	-1,32	-3,03	12,54	-3,44	-1,91	-1,68
43	-1,81	-2,26	11,69	-2,41	-1,34	-1,98
44	-0,12	-0,38	3,51	-3,19	-1,95	-2,11
45	-1,85	-2,53	11,81	-2,81	-1,69	-2,99
46	-0,56	-1,52	7,4	0,18	1,86	-3,55
47	-1,7	-2,08	9,11	-2,34	-0,43	-2,43
48	-1,07	-1,79	10,59	-2,99	-1,17	-1,87
49	-2,25	-2,86	12,23	-2,87	-1,62	-2,02
50	-2,63	-3,94	9,26	-4,32	-1,56	-1,6
51	-0,59	-1,16	6,52	-3,39	-1,18	-1,88
52	-1,98	-2,1	12,5	-3,87	-0,74	-1,52
53	-1,03	-2,29	13,42	-2,29	-0,55	-2,44
54	-0,9	-1,57	11,01	-3,47	-2,03	-2,11
55	-1,34	-2,38	12,72	-1,66	-0,45	-1,89
56	-1,68	-2,19	9,39	-2,67	-1,52	-2,11
57	-1,92	-2,36	13,41	-3,08	-1,47	-1,61
58	-0,98	-2,36	9,21	-2,43	-1,43	-1,65
59	-2,2	-3,04	11,21	-3,29	-1,92	-0,6
60	-1,48	-2,14	12,12	-2,09	-1,18	-1,55
61	1,1	1,83	8,68	-2,37	-1,16	-3,42
62	-2,22	-2,41	12,01	-3,45	-0,58	-1,67
63	-3,69	-4,37	11,69	-4,16	-1,74	-1,51
64	-2,46	-2,73	4,49	-3,55	-1,27	-4,26

CASO	TD en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
65	-2,05	-2,41	10,04	-3,99	-1,52	-0,31
66	-0,18	-1,07	11,09	-2,34	-0,46	-3,45
67	-1,32	-1,79	11,02	-2,48	-1,53	-2,11
68	-1,7	-2,41	13,82	-5,03	-1,8	-1,97
69	-1,58	-1,63	8,57	-1,87	-0,46	-1,53
70	-2,11	-3,04	12,83	-3,35	-1,46	-1,69
71	-1,15	-2,48	13,65	-3,5	-2,55	-2,23
72	-1,44	-2,03	2,13	-4,57	-1,85	-1,9
73	-0,89	-2,03	7,64	-3,45	-1,28	-1,6
74	-2,15	-2,36	8,46	-2,68	-0,65	-0,77
75	-0,42	-1,16	14,38	-1,84	-1,06	-1,36
76	-1,18	-1,19	14,78	-3,49	-2,31	-0,48
77	-1,97	-3,79	10,04	-3,23	-0,58	-3,11
78	-2,34	-3,37	11,39	-3,43	-2,11	-1,53
79	-0,72	-1,06	13,5	-3,09	-2,34	-2,47
80	-0,58	-1,48	13,42	-3,78	-1,79	-1,6
81	0,11	-0,65	10,46	-3,26	-1,4	-1,52
82	-1,59	-1,86	8,52	-3,06	-1,75	-3,49
83	-3,41	-4,25	11,59	-3,44	-1,83	-1
84	-0,53	-0,69	11,69	-2,8	-0,99	-1,87
85	-0,53	-0,54	12,18	-2,81	-1,47	-1,52
86	-1,67	-1,94	12,37	-3	-1,79	-3,22
87	-0,39	-1,02	10,12	-2,1	0,11	-1,95
88	-2,27	-3,35	10,19	-3,16	-1	-2,15
89	-1,73	-1,95	12,5	-2,51	-0,97	-1,84
90	-0,93	-1,16	11,1	-2,81	-0,94	-1,66
91	-2,01	-2,86	13,1	-2,89	-1,33	-1,65
92	-2,31	-2,36	11,3	-2,74	-1,15	-1,65
93	-2,13	-2,73	12,75	-3,2	-2	-1,64
94	-2	-2,53	10	-2,3	-1,6	-1,32
95	-2,09	-2,86	3,07	-4,74	-2,64	-1,9
96	-0,23	-0,85	5,41	-3,91	-1,54	-1,8
97	-1,25	-1,48	14,12	-4,13	-2,24	-1,9
98	-1,79	-1,86	10,27	-2,96	-1,31	-1,91
99	-0,24	-1,19	7,47	-0,92	-0,45	-5,39
100	-1,79	-1,86	10,27	-2,96	-1,31	-1,91
101	-1,56	-2,26	13,2	-2,91	-0,92	-1,51
102	-1,17	-1,32	13,43	-3,16	-1,34	-2,69
103	-0,59	-1,27	4,53	-3	-1,04	-1,56
104	-2,27	-2,77	11,02	-2,72	0,52	-1,65
105	-0,85	-0,85	4,49	-2,95	-1,02	-1,55
106	-1,32	-1,95	12,42	-3	-1,47	-1,6
107	-1,57	-1,79	6,42	-3,47	-1,95	-1,7
108	-0,33	-1,4	11,15	-3,02	-1,06	-1,3
109	-1,98	-2,1	9,69	-2,77	-0,42	-1,7
110	-0,52	-0,7	14,19	-2,28	-0,18	-1,69
111	-0,49	-0,54	12,48	-3,35	-2,2	-1,56

CASO	TD en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
112	-0,87	-1,73	9,2	-2,28	-0,39	-1,6
113	-1,99	-2,03	12,1	-2,68	-1,98	-1,9
114	-1,54	-1,84	3,37	-3,17	-2,52	-2,11
115	-1,3	-1,85	3,61	-3,15	-1,56	-1,99
116	-0,29	-1,44	13,47	-2,96	-1,63	-1,7
117	-1,32	-1,79	10,17	-2,94	-2	-1,9
118	-1,32	-1,79	10,17	-2,6	-1,91	-1,85
119	1,02	0,55	3,68	-2	0,09	-2
120	-2,03	-2,1	14,07	-1,42	0,01	-1,6
121	-2,18	-2,49	11,61	-3,44	-2,07	-1,52
122	-1,83	-2,88	8,62	-2,66	-0,23	-1,6
123	-1,3	-1,85	3,61	-3,16	-1,57	-1,8
124	-1,17	-1,48	5,08	-3,23	-1,69	-1,7
125	-1,84	-2,36	9,2	-3,75	-1,41	-1,5
126	-2,08	-3,37	12,52	-3,19	-0,78	-1,8
127	-1,8	-2,23	13,26	-3,22	-1,25	-1,5
128	-0,93	-1,16	9,58	-4,04	-2,23	-1,9
129	-0,93	-1,16	12,26	-2,08	-1,39	-1,51
130	-1,08	-1,63	11,33	-3,93	-2,29	-1,6
131	-2,13	-2,73	13,22	-3,57	-1,81	-2
132	-2,38	-2,73	6,89	-2,43	-0,55	-0,9
133	-1	-1,55	10,63	-3,14	-1,74	-2
134	-0,68	-0,93	6,98	-4,52	-1,27	-1,8
135	0,45	0,82	4,83	-1,57	0,99	-5,56
136	-1,81	-2,26	9,19	-3,29	-1,69	-3
137	-1,5	-1,52	11,93	-2,67	-1,32	-2
138	-0,76	-1,16	15,59	-3,5	-2,5	-1,6
139	-0,99	-1,79	9,49	-3,56	-2,01	-1,51
140	-2,38	-2,73	12,1	-3,12	-1,62	-1,7
141	-1,53	-1,89	15,34	-5,08	-3,31	-1,51
142	-3,03	-3,2	11,08	-3,95	-0,83	-1
143	-1,18	-1,36	14,75	-2,5	-1,14	-1,7
144	-1,42	-1,48	7,12	-2,62	-0,89	-1,6
145	-1,12	-1,86	10,64	-1,33	0,54	-1,52
146	-1,85	-2,53	9,39	-4,01	-1,59	-1,6
147	-2,29	-3,51	14,78	-3,52	-2,01	-1,6
148	-1,94	-1,95	13,46	-2,61	-0,08	-2
149	-0,37	-1,46	5,78	-2,45	-1,41	-2,11
150	-1,9	-2,02	13,97	-3,16	-2,09	-1,9
151	-0,84	-2,26	12,29	-2,01	-1,43	-1,5
152	-2,37	-3,04	9,67	-4,07	-1,99	-2
153	-0,88	-1,52	0,83	-6,14	-2,01	-5
154	-1,37	-1,55	15,28	-2,65	-1,47	-1,7
155	-1,68	-1,9	10,19	-2,52	-1,73	-1,6
156	-0,7	-0,85	12,56	-2,88	-1,63	-1,9
157	-0,09	-1,16	11,66	-2,79	-1,13	-2
158	-0,62	-0,85	5,94	-3,8	-1,76	-2,59

CASO	TD en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
159	-0,7	-1,02	14,14	-2,31	-0,78	-2,1
160	-1,72	-2,41	13,78	-2,86	-2,22	-2,5
161	-2,04	-2,1	10,73	-2,42	-0,5	-1,6
161	0,28	0,32	8,18	-3,39	-2,06	-2
163	-1,76	-2,36	9,95	-2,51	0,1	-1,6
164	-3,93	-4,2	9,23	-4,52	-1,55	-1,9
165	-0,84	-1,24	12,1	-2,81	-0,73	-3
166	-0,44	-0,5	9,24	-2,86	-1,21	-1,7
167	-1,37	-2,36	5,77	-3,7	-1,96	-5
168	-0,76	-1,01	12,21	-3,21	-1,47	-3,48
169	-0,65	-1,49	11,43	-3,52	-2,34	-1,56
170	-1,68	-2,36	11,66	-2,81	-1,68	-2,18
171	-0,51	-1,11	14,34	-2,89	-2,28	-1,52
172	-1,48	-1,95	6,13	-4,76	-2,05	-1,8
173	-2,14	-2,41	5,67	-2,18	1,57	-1,58
174	-1,07	-1,16	12,64	-2,41	-0,14	-2
175	-0,87	-1,36	4,34	-4,27	-2,83	-4
176	-2,11	-2,28	9,81	-2,48	-1,3	-2,1
177	-0,85	-0,85	13,38	-2,05	-1,37	-1,8
178	-1,75	-3,12	11,83	-3,86	-2,03	-1,14
179	-2,33	-3,03	11,51	-2,23	1,15	-1,51
180	-2,15	-2,6	8,53	-3,59	-1,74	-1,6
181	-1,14	-2,1	12,69	-2,25	-1,56	-3
182	-1,57	-1,95	14,42	-2,69	-0,89	-1,55
183	-2,44	-3,43	13,7	-3,57	-2,47	-1,9
184	-1,85	-2,7	13,05	-3,3	-1,47	-2,27
185	-1,37	-2,36	11,16	-2,96	0,46	-3,13
186	-1,66	-1,83	4,04	-3,14	-2,33	-2
187	-1,41	-1,63	3,47	-4,1	-1,97	-4
188	-2,09	-2,7	6,35	-3,03	-1,99	-2,5
189	-0,47	-0,52	12,5	-2,29	-0,81	-1,7
190	-0,37	-0,38	11,46	-3,18	-2,16	-2,17
191	-1,04	-1,69	11,24	-3,27	-1,63	-2,33
192	-0,69	-0,76	9,2	-3,95	-0,91	-3
193	-2,93	-3,51	11,43	-3,72	-2,25	-1,6
194	-1,34	-1,52	9,35	-2,96	-1,41	-1,9
195	-1,6	-2,1	12,58	-4,3	-1,66	-3
196	-2,53	-3,04	5,71	-3,56	-1,51	-2,8
197	-0,23	-0,85	15,16	-2,67	-2,04	-2
198	-1	-1,32	8,98	-2,66	-1,6	-1,7
199	-1,63	-3,03	11,56	-3,57	-2	-3,6
200	-0,13	-0,79	5,73	-5,06	-1,74	-4
201	0,3	-0,18	13,75	-2,08	-1,27	-1,6
202	-2,18	-2,59	8,44	-3,2	-1,5	-1,56
203	-0,11	-0,94	14,24	-3,16	-2,48	-1,7
204	-1,89	-2,73	16,12	-3,08	-0,05	-3
205	-1,14	-1,19	9,68	-3,27	-1,32	-0,19

CASO	Talla diana en SDS	Talla del progenitor más bajo en SDS	Edad en años al inicio del tratamiento	SDS de talla al inicio del tratamiento	SDS de peso al inicio del tratamiento	SDS de VC al inicio del tratamiento
206	-1,82	-1,95	12,45	-2,4	0	-2
207	-1,6	-2,03	9,57	-2,46	-1,28	-1,99
208	0,9	0,15	9,45	-3,01	-2,04	-2,04
209	-1,65	-1,95	10,16	-2,87	-0,81	-1,8
210	-0,07	-0,69	0,72	-3,49	-1,26	-3
211	-4,34	-4,71	6,11	-3,84	-1,69	-1
212	-0,26	-1,16	11,93	-1,87	-0,92	-0,73
213	-0,66	-1,63	12,58	-3,52	-1,68	-2
214	-1,65	-2,1	13,55	-3,56	-2,44	-2,6
215	-1,94	-2,35	12,01	-3,04	-0,72	-2,1
216	0,2	0,09	9,5	-2,1	-1,17	-1,54
217	-0,33	-1,32	8,56	-2,78	-1,69	-2,7
218	-2,54	-2,73	8,94	-3,02	-1,48	-2
219	-1,02	-1,19	13,29	-1,84	-0,48	-0,75
220	-0,58	-0,77	8,68	-3,66	-2,18	-1,5
221	0,12	0,09	9,81	-2,6	-1,22	-2,8
222	-1,19	-1,52	11,27	-2,74	-0,1	-1,9
223	-1,19	-1,52	6,64	-4,91	-2,41	-3
224	-0,77	-1,01	12,7	-2,48	-1,71	-3,1
225	0,36	0,24	5,5	-2,88	-1,54	-2
226	-1,66	-1,79	10	-2,55	-1,76	-1,9
227	-0,81	-1,95	8,3	-2,73	0,04	-3,39
228	-1,5	-1,65	10,61	-2,93	-1,72	-2,6
229	-1,5	-1,76	2,54	-4,07	0,22	-2
230	-1,44	-2,03	10,53	-3,15	-1,76	-1,53
231	-2,01	-2,86	11,63	-4,43	-2,43	-1,9
232	-0,63	-0,85	5,85	-3	-1,17	-1,9
233	-0,66	-0,79	12,14	-3,53	-1,48	-3,17
234	-2,15	-2,36	5,61	-4,28	-2,16	-3,41
235	-1,82	-1,86	6,35	-3,62	-1,85	-2
236	-1,59	-1,71	8,33	-3,31	-1,55	-2,14
237	-0,18	-0,85	9,47	-2,65	-2,07	-1,52
238	-1,22	-1,48	9,95	-3,42	-1,41	-0,62
239	-0,84	-1,61	14,27	-3,3	-2,14	-1,51
240	-1,32	-1,95	11,85	-3,88	-0,46	-1,51
241	-0,84	-1,16	12,9	-4,28	-1,88	-3
242	-1,01	-1,16	13	-2,31	-1,32	-1,6
243	-0,2	-0,64	4,2	-4,21	-3,18	-4
244	0,56	0,24	10,58	-2,09	-1,19	-2,1
245	-1,17	-1,81	4,54	-3,47	-2,1	-1,8
246	-1,65	-1,95	13,04	-2,8	-1,77	-1,54
247	-1,3	-1,47	10,84	-2,4	-0,75	-3
248	-2,84	-3,83	9,91	-2,23	-0,83	-1,7
249	-2,14	-2,41	11,04	-3,37	-1,39	-1,81
250	-1,15	-2,7	10	-2,87	-1,19	-2,13
251	-0,46	-0,73	10,35	-2,53	-1,16	-3
252	-1,57	-1,95	7,17	-2,8	-0,78	-1,78
253	-0,62	-0,85	6,56	-3	-2,37	-1,9
254	-1,18	-1,19	2,3	-3,09	-2,58	-2

TABLA 3: Edad ósea al inicio del tratamiento, desarrollo puberal al inicio del tratamiento, casos con déficit de GH de inicio en la pubertad, casos con RMN hipotálamo-hipofisaria normal y alterada.

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
1	2	0	0	0
2	2	0	0	0
3	1	0	0	0
4	2	0	0	1
5	1	0	0	0
6	2	0	0	0
7	2	0	0	1
8	1	0	0	0
9	2	0	0	0
10	1	0	0	0
11	1	0	0	0
12	1	1	0	0
13	2	0	0	0
14	2	0	0	0
15	1	0	0	0
16	2	0	0	0
17	2	0	0	1
18	2	0	0	0
19	1	0	0	0
20	1	0	0	0
21	0	1	0	0
22	0	0	0	0
23	1	1	0	0
24	1	0	0	1
25	2	0	0	1
26	1	0	0	0
27	1	0	0	1
28	2	0	0	1
29	2	0	0	1
30	1	0	0	0
31	1	0	0	0
32	1	0	0	0
33	0	2	0	0
34	1	1	0	0
35	1	0	0	0
36	2	0	0	0
37	2	0	0	0

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
38	2	0	0	0
39	1	0	0	0
40	0	0	0	1
41	2	0	0	1
42	1	0	0	0
43	1	0	0	0
44	2	0	0	1
45	0	0	0	0
46	1	0	0	1
47	2	0	0	1
48	2	0	0	0
49	2	0	0	0
50	1	0	0	1
51	0	0	0	1
52	2	0	0	0
53	0	0	0	0
54	2	0	0	0
55	0	2	0	1
56	2	0	0	0
57	0	1	0	0
58	0	0	0	0
59	2	0	0	0
60	1	0	0	0
61	1	0	0	0
62	2	0	0	0
63	2	0	0	0
64	1	0	0	0
65	2	1	0	1
66	2	0	0	0
67	2	0	0	0
68	2	0	0	0
69	2	0	0	0
70	1	0	0	0
71	2	0	0	0
72	1	0	0	1
73	1	0	0	0
74	1	0	0	0
75	1	0	0	0
76	2	2	0	0
77	2	0	0	0
78	1	0	0	0
79	2	0	0	0
80	2	0	0	0
81	2	0	0	0

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
82	2	0	0	0
83	1	0	0	0
84	1	0	0	0
85	1	0	0	0
86	2	0	0	0
87	0	0	0	0
88	0	0	0	0
89	1	0	0	0
90	1	0	0	0
91	2	0	0	0
92	0	0	0	0
93	2	0	0	0
94	2	0	0	0
95	1	0	0	0
96	2	0	0	0
97	2	0	0	0
98	2	0	0	0
99	1	0	0	1
100	2	0	0	0
101	1	0	0	0
102	2	0	0	0
103	1	0	0	0
104	0	0	0	1
105	2	0	0	0
106	1	0	0	0
107	1	0	0	1
108	0	0	0	0
109	1	0	0	0
110	1	0	0	0
111	2	0	0	0
112	1	0	0	1
113	2	0	0	0
114	0	0	0	1
115	1	0	0	0
116	0	0	0	0
117	2	0	0	0
118	1	0	0	0
119	1	0	0	1
120	0	1	0	0
121	2	0	0	0
122	1	0	0	0
123	1	0	0	0
124	2	0	0	0
125	2	0	0	0

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
126	1	2	1	0
127	0	1	0	1
128	2	0	0	0
129	1	0	0	0
130	2	0	0	0
131	2	0	0	1
132	3	0	0	0
133	2	0	0	1
134	2	0	0	0
135	2	0	0	1
136	1	0	0	0
137	1	0	0	0
138	2	2	1	0
139	2	0	0	0
140	2	0	0	0
141	2	0	0	0
142	1	0	0	0
143	0	2	1	0
144	1	0	0	0
145	0	0	0	0
146	2	0	0	0
147	2	2	1	0
148	1	0	0	0
149	2	0	0	0
150	2	0	0	0
151	1	0	0	0
152	2	0	0	0
153	2	0	0	1
154	2	2	1	0
155	1	0	0	0
156	1	0	0	0
157	2	0	0	0
158	2	0	0	1
159	1	1	1	0
160	2	1	1	0
161	2	0	0	0
161	2	0	0	0
163	1	0	0	0
164	0	0	0	0
165	1	0	0	1
166	2	0	0	0
167	1	0	0	0
168	2	1	1	0
169	0	2	1	1

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
170	2	0	0	0
171	1	1	1	0
172	1	0	0	0
173	2	0	0	1
174	0	2	1	0
175	2	0	0	0
176	1	0	0	1
177	1	0	0	0
178	1	0	0	0
179	1	0	0	1
180	2	0	0	0
181	1	0	0	1
182	1	0	0	0
183	2	0	0	0
184	2	2	1	0
185	1	0	0	0
186	1	0	0	0
187	1	0	0	1
188	1	0	0	0
189	1	0	0	1
190	1	2	1	0
191	1	0	0	0
192	2	0	0	0
193	1	2	1	0
194	1	0	0	0
195	2	0	0	0
196	1	0	0	0
197	2	0	0	0
198	1	0	0	0
199	2	0	0	0
200	2	0	0	0
201	2	2	0	0
202	1	0	0	1
203	2	0	0	0
204	2	0	0	1
205	0	0	0	0
206	0	0	0	0
207	2	0	0	0
208	1	0	0	0
209	2	0	0	0
210	4	0	0	1
211	0	0	0	0
212	3	0	0	0
213	2	0	0	1

CASO	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = no retraso 1 = retraso 1 a 2 años 2 = retraso > 2 años 3 = adelantada 4 = No consta	Desarrollo puberal al inicio del tratamiento: 0 = Prepuberal 1 = Puberal 1 2 = Puberal 2	Déficit de GH de inicio en la pubertad: 0 = No 1 = Sí	RMN hipotálamo-hipofisaria: 0 = normal 1 = alterada
214	1	0	0	0
215	1	1	1	0
216	2	0	0	0
217	1	0	0	0
218	2	0	0	0
219	0	2	1	0
220	1	0	0	0
221	2	0	0	0
222	2	0	0	0
223	2	0	0	1
224	1	0	0	1
225	2	0	0	1
226	2	0	0	0
227	2	0	0	1
228	1	0	0	0
229	2	0	0	1
230	0	0	0	0
231	1	0	0	0
232	2	0	0	0
233	2	0	0	1
234	2	0	0	0
235	2	0	0	0
236	2	0	0	1
237	2	0	0	0
238	1	0	0	0
239	2	0	0	0
240	2	0	0	0
241	2	1	1	0
242	1	2	1	0
243	1	0	0	1
244	1	0	0	0
245	0	0	0	0
246	1	2	1	0
247	2	0	0	0
248	2	0	0	0
249	2	0	0	0
250	2	0	0	0
251	2	0	0	0
252	2	0	0	0
253	2	0	0	0
254	2	0	0	0

TABLA 4: Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria.

CASO	Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria
1	
2	
3	
4	Neurohipófisis ectópica e hipoplasia de tallo hipofisario
5	
6	
7	Neurohipófisis ectópica
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	Lesiones postquirúrgicas
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	Hipoplasia adenohipofisaria y neurohipófisis ectópica.
25	Hipoplasia de tallo hipofisario.
26	
27	Displasia septoóptica
28	Hipoplasia adenohipofisaria y neurohipófisis ectópica
29	Displasia septoóptica
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	Hipoplasia hipofisaria
41	Lesiones postquirúrgicas
42	
43	
44	Silla turca vacía y neurohipófisis ectópica
45	
46	Lesiones postquirúrgicas
47	Hipoplasia hipofisaria

CASO	Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria
48	
49	
50	Hipoplasia hipofisaria
51	Hipoplasia hipofisaria y agenesia de tallo
52	
53	
54	
55	Lesiones postquirúrgicas
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	Hidrocefalia con válvula de derivación ventrículo-peritoneal
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	Neurohipófisis ectópica
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

CASO	Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria
99	Neurohipófisis ectópica
100	
101	
102	
103	
104	Cambios postquirúrgicos
105	
106	
107	Cambios postquirúrgicos
108	
109	
110	
111	
112	Cambios postquirúrgicos
113	
114	Quiste pineal y megacisterna magna
115	
116	
117	
118	
119	Sección del tallo hipofisario
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	Hipoplasia hipofisaria
128	
129	
130	
131	Hipoplasia hipofisaria
132	
133	Hipoplasia adenohipofisaria
134	
135	Cambios postquirúrgicos
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

CASO	Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria
151	
152	
153	No se visualiza hipófisis
154	
155	
156	
157	
158	Neurohipófisis no identificada
159	
160	
161	
161	
163	
164	
165	Cambios postquirúrgicos
166	
167	
168	
169	Válvula de derivación ventrículo-peritoneal
170	
171	
172	
173	Hipoplasia hipofisaria
174	
175	
176	Hipoplasia hipofisaria
177	
178	
179	Microadenoma hipofisario no funcionante
180	
181	Lesiones postquirúrgicas
182	
183	
184	
185	
186	
187	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
188	
189	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica

CASO	Alteraciones encontradas en la RMN hipotálamo-hipofisaria
203	
204	Hipoplasia de adenohipófisis y quiste aracnoideo izquierdo
205	
206	
207	
208	
209	
210	Ausencia de glándula hipofisaria y de tallo, con platisbasia asociada
211	
212	
213	Hipoplasia de adenohipófisis
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	Hipoplasia de adenohipófisis, ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica
224	Cambios postquirúrgicos
225	Neurohipófisis ectópica
226	
227	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
228	
229	Hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica
230	
231	
232	
233	Cambios postquirúrgicos
234	
235	
236	Agenesia de cuerpo caloso
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	Hipoplasia de adenohipófisis con ausencia de neurohipófisis
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	

TABLA 5: Niveles de IGF-1 al inicio del tratamiento, resultados de los test de estímulo de GH (1) y (2), estudio tiroideo al inicio del tratamiento.

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
1	3	3	2	0
2	0	3	2	0
3	2	2	2	0
4	2	3	3	0
5	2	3	3	0
6	0	2	1	0
7	2	3	4	0
8	0	1	2	0
9	0	3	2	0
10	0	3	3	0
11	0	1	0	0
12	2	3	3	0
13	0	3	1	0
14	2	3	3	0
15	2	3	3	0
16	0	3	2	0
17	2	2	1	0
18	2	3	3	0
19	2	3	3	0
20	0	2	1	0
21	2	1	2	0
22	0	3	3	0
23	0	3	0	0
24	0	3	3	0
25	0	3	4	0
26	2	3	1	0
27	2	3	3	1
28	2	3	3	0
29	2	3	3	1
30	2	3	3	0
31	0	2	3	0
32	0	3	3	0
33	0	2	1	0
34	0	2	0	0
35	2	3	3	0
36	0	3	4	0
37	0	3	3	0
38	2	1	2	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
39	0	2	3	0
40	0	3	1	0
41	0	3	3	0
42	2	2	1	0
43	0	2	2	0
44	2	3	4	0
45	0	2	3	0
46	2	3	3	0
47	2	3	2	0
48	3	1	2	0
49	0	1	2	0
50	0	2	2	0
51	2	2	3	0
52	0	1	2	0
53	0	3	3	0
54	0	1	2	0
55	0	3	3	0
56	0	3	2	0
57	0	3	2	0
58	0	1	1	0
59	0	0	0	0
60	0	3	1	0
61	2	2	1	0
62	0	3	3	0
63	0	2	4	0
64	2	3	3	0
65	0	2	1	0
66	0	2	3	0
67	0	2	1	0
68	0	2	3	0
69	0	2	1	0
70	0	3	3	0
71	2	2	2	0
72	2	4	4	0
73	3	3	2	0
74	2	3	3	0
75	3	2	2	0
76	0	1	0	0
77	2	3	2	0
78	2	3	1	0
79	2	2	2	0
80	0	2	1	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
81	0	2	2	0
82	2	2	1	0
83	0	3	3	0
84	0	3	3	0
85	0	3	1	0
86	0	1	2	0
87	3	3	2	0
88	0	3	3	0
89	0	3	2	0
90	2	3	3	0
91	2	0	0	0
92	0	2	1	0
93	0	2	2	0
94	0	2	2	0
95	2	3	2	0
96	0	2	3	0
97	0	3	3	0
98	2	1	1	0
99	2	2	3	0
100	2	2	2	0
101	0	3	1	0
102	0	3	3	0
103	2	3	3	0
104	0	3	3	0
105	2	2	2	0
106	0	3	1	0
107	2	3	3	0
108	0	3	3	0
109	3	3	2	0
110	0	2	2	0
111	0	3	3	0
112	2	2	3	0
113	3	2	2	0
114	2	3	2	1
115	2	3	3	0
116	0	2	0	0
117	0	2	4	0
118	0	1	3	0
119	2	3	4	0
120	0	2	3	0
121	2	2	1	0
122	0	2	3	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
123	2	2	3	0
124	2	3	3	0
125	3	3	2	0
126	0	2	1	0
127	2	3	2	0
128	2	3	4	0
129	2	2	2	0
130	0	2	2	0
131	0	3	3	0
132	0	3	3	0
133	0	2	2	0
134	3	3	3	0
135	2	3	4	0
136	2	2	2	0
137	0	0	0	0
138	0	2	2	0
139	0	3	2	0
140	2	2	3	0
141	2	2	3	0
142	0	3	3	0
143	2	3	3	0
144	0	2	2	0
145	0	2	2	0
146	0	3	3	0
147	3	2	2	0
148	0	3	3	0
149	2	3	3	0
150	0	2	2	0
151	3	2	0	0
152	0	3	2	0
153	2	4	4	0
154	2	3	2	0
155	2	3	2	0
156	0	3	3	0
157	2	3	2	0
158	2	3	4	0
159	2	3	3	0
160	2	3	3	0
161	2	2	3	0
161	2	2	2	0
163	3	3	3	0
164	2	2	4	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
165	2	3	4	0
166	2	3	3	0
167	2	2	2	0
168	1	3	3	0
169	0	3	3	0
170	0	3	3	0
171	1	3	2	0
172	2	2	2	0
173	2	3	3	0
174	2	2	0	0
175	1	0	0	0
176	0	3	3	0
177	0	2	3	0
178	2	2	0	0
179	0	3	3	0
180	2	3	2	0
181	0	3	3	0
182	2	3	2	0
183	0	0	0	0
184	2	2	1	0
185	0	2	2	0
186	2	3	2	0
187	2	3	4	0
188	2	3	3	0
189	3	3	3	0
190	2	3	2	0
191	0	0	0	0
192	0	3	3	0
193	2	1	1	0
194	0	2	2	0
195	0	2	2	0
196	2	3	2	0
197	0	2	2	0
198	0	2	3	0
199	2	2	0	0
200	2	3	4	0
201	0	2	2	0
202	2	3	2	0
203	2	3	4	0
204	2	3	3	0
205	0	0	0	0
206	0	3	3	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
207	3	3	2	0
208	2	3	3	0
209	0	1	1	0
210	2	4	4	1
211	0	2	0	0
212	0	3	3	0
213	2	3	3	0
214	0	2	3	0
215	0	1	2	0
216	0	3	2	0
217	2	3	1	0
218	0	1	1	0
219	0	2	3	0
220	0	1	3	0
221	0	3	1	0
222	0	3	3	0
223	2	3	3	0
224	2	3	3	0
225	2	0	3	0
226	0	3	3	0
227	2	3	3	0
228	2	1	3	0
229	2	3	4	0
230	0	3	2	0
231	0	1	2	0
232	0	3	3	0
233	2	3	3	0
234	2	3	3	0
235	0	3	2	0
236	0	3	2	0
237	0	2	2	0
238	0	3	2	0
239	2	2	2	0
240	0	3	3	0
241	0	1	2	0
242	0	2	2	0
243	2	2	4	0
244	0	2	1	0
245	0	3	3	0
246	0	3	1	0
247	0	2	3	0

CASO	IGF-1 al inicio 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = no consta	Test de estímulo de GH (ng/mL) 0 = valor ≥ 10 , 1 = valor < 10 y $\geq 7,4$ 2 = valor $< 7,4$ y ≥ 4 3 = < 4 4 = No se hace ese test		Estudio tiroideo al inicio 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
		1	2	
248	0	2	3	0
249	0	3	1	0
250	0	2	2	0
251	0	3	3	0
252	2	2	2	0
253	2	3	2	0
254	2	2	4	0

TABLA 6: Edad cronológica al año de tratamiento, SDS de talla y de velocidad de crecimiento al año de tratamiento, valores de IGF-1 y estudio tiroideo al año de tratamiento.

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
1	11,38	-2,06	2,5	3	0
2	12,6	-2,41	1,51	3	0
3	13,41	-3,57	0,88	3	2
4	5,23	-3,3	4,92	3	0
5	2,86	-4,69	-2,13	3	0
6	9,47	-2,89	0,65	3	0
7	8,95	-3,61	9,02	3	1
8	7,57	-1,97	2,76	3	0
9	10,36	-2,35	3,86	3	1
10	9,72	-2,52	0,45	3	0
11	9,92	-2,25	0,58	3	0
12	13,09	-2,21	3,19	3	0
13	14,59	-2,52	3,5	3	0
14	11,16	-2,3	1,44	3	0
15	12,47	-2,27	1,62	0	0
16	9,28	-3,17	5,1	3	0
17	14,12	-3,8	-1,41	3	0
18	7,53	-1,45	6,01	3	0
19	11,42	-2,71	1,05	3	0
20	13,69	-3,06	-0,89	3	0
21	11,46	-3,47	0,13	3	0
22	12,34	-2,4	0,93	3	0
23	13,6	-2,64	1,75	3	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
24	12,71	-1,91	-0,3	0	0
25	11,92	-2,48	-0,93	3	0
26	7,88	-2,32	3,24	3	0
27	4,93	-1,76	3,29	3	0
28	7,53	-1,05	9,56	3	0
29	8,8	-1,09	9,24	0	0
30	13,12	-2,87	-0,85	3	0
31	15,76	-2,76	1,8	3	0
32	13,58	1,53	1,92	3	0
33	15,29	-2,42	1,84	3	0
34	15,32	-3,23	1,16	3	0
35	3,92	-1,93	5,27	3	0
36	8,8	-3,46	2,46	3	0
37	12,95	-1,57	1,96	3	0
38	11,28	-2,05	3,16	3	0
39	7,9	-2,43	2,43	3	0
40	13,1	-2,6	2,24	0	0
41	8,16	1,4	2,79	3	0
42	13,8	-2,69	0,9	3	0
43	13,15	-2,24	0,61	3	0
44	4,41	-1,87	5,57	3	0
45	12,98	-2,45	0,56	3	0
46	8,42	0,79	5,73	3	0
47	10,16	-1,46	5,16	0	0
48	11,81	-2,25	2,6	3	0
49	13,54	-2,67	-0,36	3	0
50	10,44	-2,74	4,75	3	0
51	7,96	-1,5	8,65	0	0
52	13,7	-3,12	2,66	3	0
53	14,71	-1,3	2,7	3	0
54	12,15	-2,7	1,04	3	0
55	13,58	-0,94	2,58	3	0
56	10,66	-2,17	1,14	3	0
57	14,71	-2,9	0,65	3	0
58	10,21	-2,31	-0,2	3	0
59	12,38	-2,81	0,64	0	0
60	13,37	-1,93	0,77	3	0
61	9,88	-1,13	4,2	3	0
62	13,31	-2,98	1,75	3	0
63	12,92	-4,04	-0,79	3	0
64	5,72	-1,2	8,94	3	0
65	11,32	-3,5	1,31	3	0
66	12,52	-1,28	2,34	3	0
67	12,09	-1,72	1,7	3	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
68	14,93	-4,08	4	3	0
69	9,56	-1,37	2,04	3	0
70	13,88	-2,25	2,99	3	0
71	14,74	-3,7	-0,14	3	0
72	3,19	-4,55	-2,18	3	0
73	8,69	-3,01	0,23	3	0
74	9,68	-1,55	3,85	3	0
75	15,34	-1,12	2,97	0	0
76	16,03	-2,32	3,56	3	0
77	11,27	-2,67	2,56	3	0
78	12,22	-2,91	2,17	3	0
79	14,56	-3,69	-1,71	3	0
80	14,61	-2,75	3,36	3	0
81	11,7	-2,6	2,59	3	0
82	9,71	-2,35	3,22	3	0
83	12,86	-3,35	-0,63	0	0
84	12,87	-2,07	2,44	3	0
85	13,48	-2,82	0,39	3	0
86	13,53	-2,54	0,43	0	0
87	11,36	-1,51	1,9	3	0
88	11,38	-2,98	0,57	0	0
89	13,72	-1,91	0,84	3	0
90	12,35	-1,95	1,83	3	0
91	14,48	-2,49	1,34	0	0
92	12,3	-2,14	2,1	3	2
93	13,68	-2,59	1,45	0	0
94	11,2	-1,87	1,4	3	0
95	4,22	-3,46	0,96	3	0
96	6,3	-2,99	3,5	3	0
97	15,23	-4,56	-0,14	3	0
98	11,52	-2,27	2,6	3	0
99	8,62	-0,58	3,12	3	0
100	11,42	-2,27	2,59	0	0
101	14,41	-2,74	0,42	3	0
102	14,6	-2,39	2,53	0	0
103	5,47	-1,93	5,29	3	0
104	11,96	-2,01	1,6	3	0
105	5,83	-2,26	1,44	3	0
106	13,1	-2,67	2,75	3	0
107	7,61	-2,52	3,57	3	0
108	12,33	-2,24	2,48	3	0
109	10,95	-1,91	2,32	3	0
110	15,44	-1,73	2,1	1	1
111	14,58	-2,4	1,94	0	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
112	9,98	-1,52	3,28	3	0
113	13,49	-2,39	0,02	3	0
114	4,82	-2,66	0,52	3	0
115	4,79	-2,15	2,7	3	0
116	14,16	-2,87	-0,15	3	0
117	11,32	-2,49	2,19	3	0
118	11,32	-2,15	2,27	3	0
119	4,61	-0,27	7,59	3	0
120	15,09	-1,05	1,52	3	0
121	12,45	-3,14	1,14	3	0
122	9,86	-2,01	2,75	3	0
123	4,79	-2,15	2,71	0	0
124	6,38	-3,04	-0,2	3	0
125	10,37	-2,75	3,92	3	0
126	13,74	-2,63	0,41	3	0
127	14,49	-3,76	-1,42	3	0
128	10,56	-2,11	12,83	0	0
129	13,67	-1,75	0,06	3	0
130	12,35	-3,44	1,62	3	0
131	14,76	-4,06	-1,04	3	0
132	8,1	-1,15	5,92	3	0
133	11,75	-2,43	2,5	3	0
134	8,27	-3,81	3,95	3	0
135	5,98	-0,1	7,04	3	0
136	10,39	-2,25	4,43	3	0
137	12,97	-2,45	0,01	3	0
138	16,8	-2,23	4,77	3	0
139	10,7	-2,91	1,47	1	0
140	13,6	-2,25	2,36	3	0
141	16,56	-4,4	2,39	3	0
142	12,1	-3,43	-0,01	3	0
143	15,83	-1,99	1,84	3	0
144	8,58	-1,44	3,63	3	0
145	11,7	-1,03	1,27	3	0
146	10,55	-3,17	2,64	0	0
147	15,47	-3,3	2,12	3	0
148	14,87	-1,98	1,64	3	0
149	6,82	-2,32	-0,12	0	0
150	15,02	-2,95	1,51	3	0
151	13,51	-1,9	-0,43	3	3
152	10,94	-3,88	1,08	3	0
153	1,55	-3,05	3,26	3	0
154	16,64	-1,4	3,92	0	0
155	11,81	-2,15	0,74	3	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
156	13,56	-2,52	0,15	3	0
157	12,62	-2,15	2,29	3	3
158	7,2	-3,66	-0,04	0	0
159	15,49	-2,12	1,16	3	0
160	15,07	-2,6	1,16	3	0
161	12,25	-2	0,88	3	0
161	9,47	-2,24	5,63	3	0
163	11,12	-1,93	1,77	3	0
164	10,03	-3,89	1,7	3	0
165	13,38	-2,12	2,33	3	0
166	10,31	-1,63	4,39	0	0
167	6,95	-2,65	3,9	3	2
168	13,68	-1,57	4,31	3	0
169	12,39	-3,39	0,14	3	0
170	13,05	-2,21	0,87	3	0
171	15,37	-2,48	1,98	3	0
172	7,42	-3,87	3,26	3	0
173	6,94	-0,87	5,72	2	0
174	13,81	-1,84	0,85	3	0
175	5,88	-3,5	1,19	3	0
176	11,48	-1,93	1,33	3	0
177	14,55	-1,27	2,32	3	0
178	13,09	-3,43	0,2	3	0
179	12,57	-2,32	-0,47	3	0
180	9,47	-2,92	3,81	0	0
181	13,96	-2,07	-0,5	3	0
182	15,58	-2,25	1,79	0	0
183	14,91	-3,65	0,26	3	0
184	14,35	-2,38	2,47	0	0
185	12,33	-2,06	2,15	1	0
186	5,5	-2,72	0,59	3	0
187	4,75	-2,45	4,38	3	0
188	7,59	-1,78	5,6	3	0
189	14,18	-1,76	0,25	3	0
190	12,69	-2,91	0,79	0	0
191	12,51	-2,72	0,91	3	0
192	10,44	-1,98	6,05	3	0
193	12,52	-3,4	0,86	3	0
194	10,4	-2,51	1,18	3	0
195	14,24	-3,24	2,51	0	0
196	6,93	-2,72	2,5	3	0
197	16,18	-1,96	2,65	0	0
198	10,1	-2,02	2,79	3	0
199	12,73	-3,17	1,34	3	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
200	6,95	-3,57	6,77	3	1
201	14,98	-1,66	1,6	3	0
202	9,59	-2,56	1,69	3	0
203	15,38	-3,29	0,45	0	0
204	17,51	-2,12	6,03	3	0
205	10,58	-2,58	2,67	3	0
206	13,56	-1,93	0,57	1	0
207	10,7	-2,09	0,97	3	0
208	10,62	-2,59	0,88	3	0
209	11,56	-2,29	1,62	3	0
210	1,56	-1,89	-0,07	2	1
211	7,11	-2,83	5,11	0	0
212	13,45	-1,5	0,47	3	0
213	13,48	-2,64	2,46	0	0
214	14,85	-3,03	1,71	0	0
215	13,31	-2,88	0,85	0	0
216	11,13	-1,78	0,41	3	0
217	10,24	-1,71	3,59	0	0
218	10,03	-2,19	2,36	0	0
219	14,24	-1,26	2	3	0
220	9,92	-3,17	1,16	0	0
221	11,12	-2,45	0,15	3	0
222	12,52	-2,17	1,23	0	0
223	7,99	-3,03	9,55	0	1
224	14,11	-1,32	3,08	0	0
225	6,6	-1,99	3,41	0	0
226	11,41	-1,96	1,95	0	0
227	9,86	-1,38	3,36	0	0
228	12,25	-2,81	0,05	0	0
229	3,8	-2,61	1,5	0	0
230	12,49	-2,76	0,43	0	0
231	12,86	-4,35	0,66	3	0
232	7,17	-1,99	3,79	0	0
233	13,34	-3,03	2,06	0	0
234	6,71	-3,32	3,07	2	0
235	7,91	-2,88	2,55	0	0
236	9,5	-2,42	4,47	3	2
237	10,7	-1,87	3,62	0	0
238	10,69	-2,73	5,26	0	0
239	15,51	-3,27	0,98	0	0
240	12,99	-2,87	2,34	0	0
241	14,07	-3,27	2,62	0	0
242	14,32	-1,27	2,78	0	0
243	5,6	-2,8	3,86	2	0

CASO	Edad al año de tratamiento (años)	SDS de talla al año de tratamiento	SDS de VC al año de tratamiento	Valores de IGF-1 al año 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo al año 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
244	11,94	-1,48	1,41	0	0
245	5,36	-2,73	3,77	0	0
246	14,12	-2,16	1,77	0	0
247	11,8	-2	0,84	0	0
248	10,7	-2,36	-0,68	0	0
249	12,57	-2,85	0,15	0	0
250	11,75	-2,53	0,22	0	0
251	11,48	-2,08	2,03	0	2
252	8,11	-2,21	5,6	0	0
253	7,81	-2,33	3,39	0	0
254	3,06	-2,84	0,02	0	0

TABLA 7: Edad cronológica a los dos años de tratamiento, SDS de talla y de velocidad de crecimiento a los dos años de tratamiento, valores de IGF-1 y estudio tiroideo a los dos años de tratamiento.

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
1	12,39	-1,54	1,73	3	0
2	13,5	-1,61	2,44	3	0
3	14,35	-2,8	2,91	3	0
4	6,65	-2,83	0,57	3	0
5	4,17	-2,88	4,28	3	0
6	11	-2,72	-0,2	3	0
7	10,35	-1,76	8,56	3	0
8	9,04	-1,5	2,64	3	0
9	11,58	-2,31	-0,05	3	0
10	10,79	-1,95	1,82	3	0
11	10,99	-2,03	0,61	3	0
12	14,09	-1,62	1,88	3	0
13	16,17	-1,61	4,84	3	0
14	12,18	-1,73	2	3	0
15	12,78	-2,15	-0,02	3	2
16	10,6	-2,92	0,1	3	0
17	14,34	-2,97	15,54	3	0
18	8,53	-0,83	2,88	3	2

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
19	12,55	-2,59	0,18	3	0
20	14,72	-3,35	-0,49	3	0
21	12,92	-3,66	-0,17	3	0
22	13,55	-2,28	-0,56	3	0
23	14,79	-2,12	1,78	3	0
24	13,68	-1,75	-0,18	0	0
25	12,99	-2,17	1,48	0	0
26	9,23	-2,05	0,72	3	0
27	6,33	-0,97	3,01	3	1
28	8,83	-0,44	2,52	3	0
29	9,96	0,08	7,61	0	0
30	14,32	-3,2	-1,33	3	0
31	16,77	-2,54	1,16	3	0
32	14,62	-1,23	0,98	3	0
33	16,52	-1,96	1,47	3	0
34	16,29	-2,93	1,13	3	0
35	5,4	-1,86	-0,54	3	0
36	9,8	-2,93	2,26	3	0
37	14,15	-1	1,31	3	0
38	12,66	-2,08	-0,58	3	0
39	8,9	-1,62	3,47	3	2
40	14	-2,21	0,79	0	0
41	9,56	1,3	0,48	3	0
42	14,83	-2,49	1,17	3	0
43	14,27	-1,28	3,08	3	0
44	5,52	-1,41	1,35	3	0
45	13,88	-2,01	0,87	0	0
46	10,3	1,75	4,67	3	0
47	11,24	-1,09	2,45	0	0
48	13,02	-1,61	1,37	3	0
49	14,5	-2,25	1,81	3	0
50	11,63	-2,35	1,17	3	0
51	8,99	-1,35	0,52	3	0
52	15,03	-2,69	1,37	3	0
53	15,77	-1,05	0,85	1	0
54	13,2	-2,53	-0,3	3	0
55	15,04	-1,04	-0,33	3	0
56	11,66	-2,16	-0,07	3	0
57	14,93	-1,65	3,39	3	0
58	11,21	-2,55	-1,1	3	0
59	13,84	-2,53	-0,44	0	0
60	14,38	-1,17	2,87	3	0
61	10,95	-0,79	1,33	3	0
62	14,53	-2,72	0,66	3	0
63	13,99	-3,88	-0,88	3	0

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
64	6,99	-0,74	2,18	3	0
65	12,93	-3,59	0,13	3	0
66	14,06	-0,57	1,12	3	0
67	13,31	-1,16	1,21	3	0
68	16,12	-3,3	5,87	3	0
69	10,93	-0,74	1,71	3	0
70	15,09	-2,15	0,69	3	0
71	15,97	-3,57	0,88	3	0
72	4,48	-3,06	2,14	3	0
73	9,53	-2,75	0,51	3	0
74	10,45	-1,59	-0,19	0	0
75	16,38	-0,46	2,26	0	0
76	17,3	-1,22	5,77	3	0
77	12,29	-2,51	-0,12	3	0
78	13,21	-2,47	1,25	3	0
79	15,83	-3,27	1,49	3	0
80	15,98	-1,95	4,38	3	0
81	12,7	-2,36	0,52	3	1
82	10,7	-2,06	1,06	0	0
83	14,04	-3,49	-1,72	1	0
84	13,92	-1,34	2,39	3	0
85	14,7	-2,26	1,68	3	0
86	15,12	-2,03	1,21	3	0
87	12,26	-1,58	-0,68	0	0
88	12,43	-2,85	-0,05	0	0
89	14,74	-1,48	1,6	3	0
90	13,59	-1,63	0,17	3	0
91	15,48	-2,04	2,01	0	0
92	13,1	-1,64	2,2	3	2
93	14,82	-2,49	0,6	0	0
94	12,2	-1,98	-0,76	3	2
95	5,2	-2,87	1,61	3	0
96	7,74	-2,66	0,41	3	0
97	16,52	-4,41	0,76	3	0
98	12,8	-1,52	1,89	3	0
99	9,65	-0,27	1,84	3	0
100	12,8	-1,52	1,89	0	0
101	15,45	-2,48	1,42	3	0
102	15,6	-1,83	2,3	0	0
103	6,78	-1,5	1,1	3	0
104	13,3	-1,65	0,45	3	0
105	7	-1,95	0,88	3	0
106	14,66	-2,23	0,88	3	0
107	8,84	-1,71	5,47	3	0
108	13,38	-1,84	1,76	3	0

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
109	12,31	-1,32	1,53	3	0
110	16,49	-1,09	2,28	0	0
111	15,68	-1,55	5,22	1	0
112	11,43	-1,18	1,03	3	1
113	14,61	-2,17	0,8	3	0
114	5,76	-2,51	0,24	3	0
115	5,76	-2,16	-0,8	3	0
116	15,68	-2,64	1,16	3	0
117	12,76	-2,11	0,35	3	0
118	12,76	-1,94	0,01	3	0
119	5,8	0,52	3,8	3	0
120	16,15	-0,67	1,09	3	1
121	14,17	-2,68	-0,12	3	0
122	11,12	-1,86	0,95	3	0
123	5,76	-2,16	-0,8	0	0
124	7,18	-2,91	1,74	3	0
125	11,51	-2,91	-0,98	3	0
126	14,84	-2,41	1,07	3	0
127	15,51	-3,82	0,46	3	0
128	12,04	-0,79	4,11	0	0
129	14,71	-2	-0,71	3	0
130	13,32	-2,94	2,53	3	0
131	16,13	-3,28	2,36	3	0
132	9,3	-1,05	-0,03	3	0
133	12,83	-2,14	0,48	3	0
134	9,63	-2,75	4,43	3	0
135	6,96	0,68	4,4	3	0
136	11,41	-2,12	0,82	3	0
137	13,96	-2,59	-1,52	3	0
138	17,95	-1,82	5,71	0	0
139	11,74	-2,53	1,39	1	0
140	14,62	-1,78	1,83	3	0
141	17,73	-3,72	7,4	3	0
142	12,2	-2,54	3,39	0	0
143	16,87	-1,34	3,44	3	0
144	9,99	-0,98	1,09	3	0
145	12,72	-0,82	0,81	1	0
146	11,52	-3,12	0,1	0	0
147	17,09	-1,68	4,92	3	0
148	16,25	-1,54	1,2	3	0
149	7,95	-2,56	-1,85	0	0
150	15,89	-2,52	2,1	3	0
151	14,51	-1,58	1,13	0	0
152	12,06	-3,19	0,66	3	0

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
153	2,8	0,08	5,57	3	0
154	17,59	-0,96	4,65	0	0
155	12,94	-2,06	-0,31	3	0
156	14,81	-2,74	-0,47	0	0
157	13,62	-2,03	-0,53	0	0
158	8,2	-3,04	1,88	0	0
159	16,49	-1,27	3,21	0	0
160	16,54	-1,86	2,16	3	0
161	13,25	-1,57	0,84	3	0
161	10,88	-1,43	3,83	3	0
163	12,16	-1,77	0,46	3	0
164	11,6	-3,65	0,54	3	0
165	14,74	-1,42	2,03	3	0
166	11,41	-1,42	0,72	0	0
167	8,01	-2,32	2,54	3	0
168	14,78	-1,04	2,1	3	2
169	13,56	-3,48	0,17	3	0
170	14,16	-1,69	1,33	0	0
171	15,99	-1,81	3,59	3	0
172	8,71	-2,33	5,31	0	0
173	8,53	-0,28	3,37	1	0
174	14,98	-1,27	1,95	1	0
175	7,13	-3,42	-0,1	0	0
176	12,51	-1,84	0,36	3	0
177	16,12	-0,5	1,64	3	0
178	14,42	-3,16	0,71	0	0
179	13,4	-1,96	0,59	0	0
180	10,65	-2,21	3,08	0	0
181	15,33	-2,11	0,39	3	0
182	16,63	-1,7	2,13	0	0
183	16,01	-3,11	2,12	3	0
184	16,82	-1,7	1,28	0	0
185	13,39	-1,62	0,74	1	0
186	6,46	-2,44	0,13	0	0
187	6,26	-1,55	2,7	0	1
188	8,82	-1,32	3,31	0	0
189	15,16	-1,27	2,05	0	0
190	14,17	-1,8	2,8	0	0
191	13,5	-2,35	0,24	3	0
192	11,6	-1,79	0,54	0	0
193	13,85	-2,88	1,58	0	0
194	11,66	-2,21	0,77	0	0
195	15,43	-2,43	3,97	0	0
196	7,99	-2,58	1,17	0	0

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
197	17,23	-1,58	3,1	1	0
198	11,67	-1,78	0,47	0	0
199	13,77	-2,47	2,4	0	0
200	8,4	-3,14	-0,34	0	0
201	16,31	-1,1	4,63	1	0
202	10,64	-2,3	0,64	0	0
203	16,55	-1,37	6,77	0	0
204	18,7	-0,62	15,73	0	0
205	12,31	-2,69	-0,66	0	0
206	14,54	-1,74	0,76	1	0
207	11,72	-1,92	0,52	0	0
208	11,67	-2,48	0,3	0	0
209	12,58	-2,32	-0,34	0	0
210	2,52	-1,28	0,88	2	0
211	8,62	-2,53	1,41	0	0
212	14,54	-1,35	0,36	0	0
213	14,46	-2,51	0,56	0	0
214	16,16	-1,8	3,55	0	0
215	13,83	-2,42	2,66	0	0
216	12,52	-1,06	1,93	0	0
217	11,27	-1,66	0,58	0	0
218	11,55	-2,06	0,42	0	0
219	15,25	-1,25	0,26	0	0
220	10,96	-3,17	0,63	0	0
221	12,18	-2,31	0,31	0	0
222	13,49	-1,76	0,63	3	0
223	9,46	-1,9	4,74	0	0
224	15,16	-0,49	4,3	0	0
225	7,61	-1,55	1,71	0	0
226	12,75	-1,82	0,02	0	0
227	10,88	-1,12	1,03	0	0
228	13,38	-2,54	-0,03	0	0
229	5,3	-1,75	1,95	2	0
230	13,51	-2,39	1,77	0	0
231	14,33	-3,54	1,84	3	2
232	8,2	-1,33	5,44	0	0
233	14,41	-2,56	1,47	0	0
234	8,01	-3,27	-0,11	0	0
235	8,85	-2,1	3,14	0	0
236	10,54	-1,7	3,47	0	0
237	11,78	-1,89	-0,46	0	0
238	13,28	-2,74	-0,66	0	0
239	17,07	-1,88	4,4	0	0
240	14,27	-2,69	0,1	0	0

CASO	Edad a los 2 años de tratamiento (años)	SDS de talla a los 2 años de tratamiento	SDS de VC a los 2 años de tratamiento	IGF-1 a los 2 años 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo a los 2 años 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
241	15,54	-2,01	5,1	0	0
242	16,02	-1,03	0,44	0	0
243	6,8	-1,85	3,55	0	0
244	12,95	-0,79	2,62	0	0
245	7,22	-2,05	0,82	0	0
246	15,18	-1,73	2,2	0	0
247	13,11	-1,83	-0,08	0	0
248	11,96	-1,93	1,08	0	0
249	13,62	-2,49	0,08	0	0
250	12,26	-1,97	4,37	0	0
251	12,45	-2,06	0,06	0	2
252	9,53	-1,82	1,06	0	0
253	8,4	-1,88	2,55	0	0
254	3,98	-1,64	2,69	0	0

TABLA 8: Edad cronológica, SDS de talla y de velocidad de crecimiento, valores de IGF-1 y estudio tiroideo en el último registro.

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
1	13,73	-1,51	0,22	3	0
2					
3	15,37	-2,12	3,79	1	0
4	14,97	-1,4	-0,32	0	0
5	14,22	-1,69	2,72	0	0
6	16,8	-1,34	0,3	0	0
7	16,87	-0,47	-0,08	0	0
8	15,89	-1,06	1,14	0	0
9	16,53	-0,72	1,04	3	0
10	13,18	-1,22	0,81	3	0
11	13,41	-1,56	0,85	3	0
12	15,29	-1,11	2,32	3	0
13	17,2	-0,76	21	3	0
14	14,23	-0,95	2,58	1	0

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
15	13,92	-1,81	0,23	0	0
16	15,08	-2,08	3,3	0	0
17	15,46	-2,66	1,67	3	0
18	14,05	-0,33	1,69	3	0
19	14,6	-2,33	1,41	3	0
20	16,79	-2,15	3,64	3	0
21	15,03	-2,42	0,17	1	0
22	15,85	-1,62	1,5	3	0
23	15,79	-1,93	1,79	3	0
24	17,42	-0,61	1,68	0	0
25	14,26	-1,95	0,33	0	0
26	15,3	-1,98	0,38	3	0
27	15,74	0,87	-0,74	1	0
28	15,14	1,16	1,57	0	0
29	17,03	0,15	-1,02	0	0
30	16,41	-1,83	1,82	3	0
31					
32	15,64	-1,24	4,72	3	0
33	17,52	-1,79	2,91	3	0
34					
35	11,96	-1,24	-0,47	0	0
36	14,86	-1,57	-0,3	3	0
37	15,26	-0,77	0,81	3	0
38	15,95	-1,42	2,08	0	0
39	15,5	-0,35	0,9	3	0
40	16,24	-2,08	-0,03	0	0
41	13,2	1,53	0,89	3	0
42					
43	14,42	-0,78	2,44	1	0
44	13,66	-0,69	-0,88	0	0
45	16,4	-1,31	0,96	1	0
46	12,56	2,4	0,36	3	0
47	14,51	-0,76	-0,57	0	0
48	14,11	-1,7	-0,91	3	0
49	15,7	-2,1	0,6	3	0
50	12,87	-2,47	-0,23	3	0
51	14,79	-0,29	0,33	3	0
52	17	-2,62	1,26	3	0
53	16,18	-1,09	0,45	0	0
54	16,36	-1,57	0,58	3	0
55					
56	13,96	-1,53	1,54	1	0
57	16,99	-1,74	0,1	3	0
58	14,24	-1,26	1,45	3	0

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
59	16,7	-1,17	1,92	0	0
60	15,38	-0,97	1,16	0	0
61	13,68	0,28	1,17	3	0
62	15,52	-2,58	0,47	3	0
63	16,55	-3,98	5,94	3	0
64	13,48	0,47	-0,58	0	0
65	13,98	-3,23	0,57	3	0
66	15,09	0,8	4,44	3	0
67	15,49	0,06	1,2	3	0
68	18,51	-2,33	34,91	3	0
69	13,54	-1,38	-1,21	3	0
70					
71	18,47	-1,9	9,07	3	0
72	11,2	-2,03	-0,49	0	0
73	14,7	-1,93	0,15	3	2
74	12,04	-1,26	0,45	1	0
75					
76	18,3	-1,07	4,28	0	0
77	15,97	-1,73	0,5	3	0
78	14,75	-1,93	2,34	3	0
79	16,87	-2,39	4,33	3	0
80	16,99	-1,45	11,91	3	0
81	15,36	-2,45	-0,97	3	0
82	16,11	-1,35	0,88	0	0
83	17,68	-3,87	1,73	1	0
84	14,93	-1,01	1,73	0	0
85					
86					
87					
88	13,43	-1,96	2,32	1	0
89	16,76	-1,33	1,33	3	0
90	17,65	-1,2	0,77	0	0
91	16,48	-1,77	0,87	0	0
92	14,2	-1,01	2,54	3	0
93	16,92	-2,25	0,27	0	0
94	15,12	-1,03	-0,64	3	0
95	12,02	-2,08	0,09	0	0
96	13,49	-1,95	-0,84	0	0
97	18,5	-3,22	8,36	3	0
98	14,05	-1,08	0,71	3	0
99	14,94	0,49	-0,38	0	0
100	15,25	-1,32	-0,52	0	0
101					
102					
103	12,49	-0,69	-0,59	0	0

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
104					
105	9,57	-1,08	1,07	0	0
106	15,67	-2,15	0,33	3	0
107	14,38	-0,67	0,92	0	0
108	15,37	-1,12	1	1	0
109					
110					
111					
112	13,81	-1,64	-0,69	3	0
113	15,83	-1,71	1,43	0	0
114	11,97	-2,06	-1,09	0	0
115	10,97	-1,7	1,67	0	0
116	17,54	-1,68	3,85	3	0
117	17,17	-1,27	2,83	0	0
118	17,17	-0,76	2,2	0	0
119	11,08	1,09	2,26	0	0
120					
121	16,05	-2,36	0,97	3	0
122	13,57	-1,46	0,04	3	0
123	10,97	-1,7	1,67	0	0
124	12,36	-0,94	-0,13	0	0
125					
126	17,04	-2,17	1,15	0	0
127					
128	13,03	-0,19	1,96	0	0
129	15,73	-1,05	3,44	3	0
130	16,4	-0,96	4,92	0	0
131	19,8	-1,63	37,79	0	0
132	13,68	-1,17	-0,35	0	0
133	16,33	-0,72	1,79	0	0
134	14,23	-1,06	0,82	0	0
135	11,45	0,7	-1,36	0	0
136	15,75	-1,58	0,52	0	0
137	15,03	-2,67	0,36	3	1
138	19,32	-1,79	4,94	0	0
139	15,73	-1,96	-0,91	1	0
140	15,67	-1,02	5,21	1	0
141	19,9	-2,57	11,53	3	0
142	16,01	-3,6	-0,66	0	0
143	17,87	-1,14	3,77	0	0
144	13,68	-0,72	-1,04	0	0
145	15,52	-0,48	0,51	3	0
146	15,95	-2,87	-0,18	0	0
147	18,18	-1,41	5,3	3	0
148	20,24	-1,71	2,96	3	0

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
149	12,44	-2,35	2,96	0	0
150					
151	17,11	-1,49	0,78	3	0
152	14,6	-2,36	1,86	3	0
153	7,15	0,33	-0,69	0	0
154	18,59	-0,71	7,08	0	0
155	16,08	-0,81	1,44	0	0
156	17,02	-2,15	2,6	0	0
157	17,1	-1,14	1,17	0	0
158	12,51	-0,84	1,49	0	0
159					
160	17,44	-1,5	4,12	0	0
161	15,24	-1,45	0,14	0	0
161	12,11	-1,25	0,32	0	0
163	13,21	-1,43	1,39	3	0
164	14,04	-3,13	0,63	0	0
165	16,06	-0,74	4,95	0	0
166	14,15	-0,7	1,33	0	0
167	10,98	-1,86	-0,36	0	0
168	14,85	-0,61	3,81	3	0
169	16,56	-2,48	2,47	0	0
170	15,1	-1,35	1,6	0	0
171	17,64	-1,2	3,38	0	0
172	9,92	-2,27	-0,67	0	0
173					
174	16,03	-0,81	1,34	0	0
175	10	-2,36	0,37	0	0
176	13,65	-1,74	-0,6	0	0
177					
178	16,55	-2,69	1,03	0	0
179	15,19	0,37	0,37	1	0
180	13,55	-2,15	-1,19	0	0
181	16,37	-1,84	0,87	3	0
182	17,71	-1,7	2,14	0	0
183	17,11	-2,01	6,06	0	0
184	17,87	-1,88	1,46	0	0
185					
186	8,95	-1,97	1,23	0	0
187	8,72	-1,58	-0,4	0	0
188	11,31	-0,14	3,83	0	0
189	16,79	-0,78	1,38	0	0
190	15,33	-1,27	2,53	0	0
191	15,72	-2,01	0,22	0	0
192	12,76	-1,34	1,38	0	0
193	15,15	-2,57	1,19	0	0

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
194	12,92	-2,29	-0,03	0	0
195					
196	9,64	-2,26	0,05	0	0
197	19,24	-1,16	8,7	0	0
198	12,68	-2,11	-1,45	0	0
199	15,31	-1,31	3,85	0	0
200	9,44	-2,84	0,27	0	0
201					
202	12,3	-1,83	0,75	0	0
203	18,25	-0,82	4,38	0	0
204	18,7	-0,62	15	0	0
205					
206	16,71	-1,15	0,9	0	0
207	13,86	-1,32	-0,07	0	0
208					
209	13,65	-1,75	2,2	0	0
210	4,95	0,77	2,71	0	0
211	9,14	-2,25	2,89	0	0
212	15,52	-1,12	1,08	0	0
213	16,6	-1,19	2,67	0	0
214	17,16	-1,59	2,16	0	0
215	14,92	-1,98	1,93	0	0
216					
217	12,4	-1,7	-0,33	0	0
218					
219					
220					
221	13,67	-1,6	1,95	0	0
222	14,86	-1,57	0,45	0	0
223					
224					
225	8,71	-1,05	4,31	0	0
226					
227					
228					
229					
230					
231	14,9	-3,15	3,23	0	0
232					
233					
234					
235	9,36	-1,83	2,74	0	0
236	11,52	-1,05	3,48	0	0
237					
238					

CASO	Edad en el último registro (años)	SDS de talla del último registro	SDS de VC del último registro	IGF-1 en el último registro: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Estudio tiroideo en el último registro: 0 = Normal 1 = Hipotiroidismo 2 = No consta
239					
240					
241					
242					
243					
244					
245					
246	16,18	-1,39	3,97	0	0
247					
248					
249					
250					
251					
252					
253					
254					

TABLA 9: Edad de talla final, SDS de talla final, protocolos que no cumplieron estrictamente los criterios para iniciar el tratamiento con rhGH, casos en los que se detectaron reacciones adversas y tipo de reacción adversa observada.

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
1	16,01	-1,52	0	0	
2			0	0	
3	17,4	-1,87	0	0	
4	17	-2,29	0	0	
5	16,91	-1,78	0	0	
6	18,1	-1,59	0	0	
7	18,5	-0,83	0	0	
8	17,2	-1,32	0	0	
9	17,1	-1	0	1	Hipotiroidismo
10	16,8	-1,69	0	0	
11	16,43	-1,45	0	0	

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
12	17,22	-1,17	0	0	
13	17,51	-0,18	0	0	
14	16,72	-1,02	0	0	
15	16,11	-2,1	0	0	
16	17,21	-1,95	0	0	
17	17,2	-2,73	0	0	
18	16,3	0,05	0	0	
19	16,74	-2,61	0	0	
20	17,31	-2,1	0	0	
21	16,98	-2,98	1	0	
22	17,33	-2,02	1	0	
23	16,22	-2,11	0	0	
24	18	-0,92	1	0	
25	16,42	-2,28	1	0	
26	16,78	-1,78	0	0	
27	17,28	0,16	0	0	
28	17,14	1,04	0	0	
29	17,55	-0,21	0	0	
30	17,1	-2,02	0	0	
31			0	0	
32	16,99	-1,39	0	0	
33	18	-1,48	1	0	
34			1	0	
35			0	0	
36	16,64	-2,1	0	0	
37	17,16	-1,1	0	0	
38	16,95	-1,1	0	0	
39	15,78	-0,44	0	0	
40	17,32	-2,98	1	0	
41	18	0,99	0	0	
42			0	0	
43	17	-0,54	0	0	
44	16,22	-1,8	0	0	
45	16,97	-1,48	0	0	
46			0	0	
47	17,32	-1,48	0	0	
48			0	0	
49	16,74	-2,25	0	0	
50			0	0	
51	16,92	-0,7	1	0	
52	17,4	-2,86	0	0	
53	17,18	-1,92	0	0	
54	17,25	-1,52	0	0	
55			0	0	

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
56	15,79	-1,48	0	0	
57	17,64	-1,9	1	0	
58	16,31	-0,98	1	0	
59	17,11	-1,32	1	0	
60	16,38	-1,19	0	0	
61	15,98	0,72	0	0	
62	16,22	-2,86	0	0	
63			0	0	
64	14,8	-1,79	0	0	
65	14,91	-3,6	1	0	
66			0	0	
67	16,62	-0,33	0	0	
68	18,51	-2,33	0	0	
69	15,01	-1,94	1	0	
70			0	0	
71	18,47	-1,95	0	0	
72			0	0	
73	15,7	-2,36	0	0	
74			1	0	
75			1	0	
76	18,3	-1,16	1	0	
77	17,12	-1,97	0	0	
78	16	-1,57	0	0	
79			0	0	
80	17,97	-1,02	0	0	
81			0	0	
82	17,11	-1,55	0	0	
83	18,4	-4,1	1	0	
84	16,01	-0,55	0	0	
85			0	0	
86			0	0	
87			1	0	
88			1	0	
89	17,8	-1,75	0	0	
90	19	-0,62	0	0	
91	17,5	-2,01	0	0	
92			1	0	
93	17	-2,92	0	0	
94	17,5	-1,36	1	0	
95			0	0	
96			0	0	
97			0	0	
98			0	0	
99		-0,24	0	0	

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
100	17,2	-1,74	0	0	
101			0	0	
102			0	0	
103			0	0	
104			0	0	
105			0	0	
106			0	0	
107	16	-1,57	0	0	
108	16,9	-1,44	1	0	
109			0	0	
110			0	0	
111			0	0	
112	15	-1,96	0	0	
113	17	-2	0	0	
114			1	0	
115			0	0	
116			1	0	
117	18,17	-1,32	1	0	
118	18,17	-0,23	0	0	
119			0	0	
120			0	0	
121			0	0	
122			0	0	
123			0	0	
124			0	0	
125			0	0	
126	18	-2,41	0	0	
127			1	0	
128			0	0	
129			0	0	
130	17,5	-0,73	0	0	
131	20,2	-1,63	0	0	
132	14,5	-1,5	1	0	
133	17,33	-0,38	0	0	
134			0	0	
135			0	0	
136	17,2	-1,81	0	0	
137			1	0	
138	20	-1,16	0	0	
139	16,8	-2,45	0	0	
140			0	0	
141	20,5	-2,54	0	0	
142			1	0	
143	18	-1,16	1	0	

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
144	15,78	-1,02	0	0	
145	16	-1,32	1	0	
146	16,5	-3,95	0	0	
147	18,5	-1,41	0	0	
148	20,4	-1,71	0	0	
149			0	0	
150			0	0	
151	17,98	-1,61	1	0	
152			0	0	
153			0	0	
154	19	-0,7	0	0	
155	17	-1,16	0	0	
156			0	0	
157	17,9	-1,4	0	0	
158			0	0	
159			0	0	
160	18	-1,16	0	0	
161	16,5	-2,03	0	0	
161			0	0	
163	15	-1,42	0	0	
164			1	0	
165	16,5	-0,48	0	0	
166	15,2	-0,44	0	0	
167			0	0	
168	15	-0,73	0	0	
169	16,9	-2,78	1	0	
170			0	0	
171	18	-0,7	0	0	
172			0	0	
173			0	0	
174	17	-1,01	1	0	
175			0	0	
176			0	0	
177			0	0	
178			1	0	
179			0	0	
180			0	0	
181	17	-1,95	0	0	
182	20	-1,63	0	0	
183	18	-1,99	1	0	
184	18,65	-1,63	0	0	
185			0	0	
186			0	0	
187			0	0	Hipotiroidismo

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
188			0	0	
189	17,8	-0,7	0	0	
190	16	-0,6	0	0	
191			0	0	
192			0	0	
193	16	-2,93	0	0	
194	13,9	-2,14	0	0	
195			0	0	
196			0	0	
197	10	-1,14	0	1	Elevación transitoria de CPK
198			0	0	
199	16,1	-0,78	0	0	
200			0	0	
201			0	0	
202			0	0	
203		-0,12	0	0	
204	19	-0,66	0	0	
205			1	0	
206	17,7	-1,16	1	0	
207	14,8	-1,58	0	0	
208			0	0	
209			0	0	
210			0	0	
211			1	0	
212			1	0	
213	18,6	-0,7	0	0	
214	18,3	-1,65	0	0	
215	16	-2,02	0	0	
216			0	0	
217			0	0	
218			0	0	
219			1	0	
220			0	0	
221			0	0	
222			0	0	
223			0	0	
224			0	0	
225			0	0	
226			0	0	
227			0	0	
228			0	0	
229			0	0	

CASO	Edad en años de talla final	SDS de talla final	Cumple estrictamente los criterios de tratamiento 0 = Sí 1 = No	Reacciones adversas: 0 = no 1 = sí	Tipo de reacción adversa
230			1	0	
231			0	0	
232			0	0	
233			0	0	
234			0	0	
235			0	0	
236			0	0	
237			0	0	
238			1	0	
239			0	0	
240			0	0	
241			0	0	
242			0	0	
243			0	0	
244			0	0	
245			1	0	
246	16,7	-1,65	0	0	
247			0	0	
248			0	0	
249			0	0	
250			0	0	
251			0	0	
252			0	0	
253			0	0	
254			0	0	

TABLA 10: Año de inicio del tratamiento, dosis de rhGH y número de meses de tratamiento recibidos.

CASO	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
1	2002	55	0,03
2	2001	80	0,025
3	2002	30	0,035
4	2002	52	0,035
5	2003	60	0,035
6	2003	75	0,025
7	2003	120	0,025
8	2003	25	0,025
9	2003	55	0,03
10	2003	69	0,035

CASO	Año de inicio del tratamiento	N° de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
11	2004	43	0,03
12	2004	54	0,025
13	2004	52	0,03
14	2004	45	0,025
15	2005	48	0,025
16	2005	84	0,03
17	2005	65	0,025
18	2005	45	0,035
19	2006	41	0,025
20	2006	39	0,035
21	2006	54	0,035
22	2007	80	0,035
23	2007	60	0,025
24	2007	58	0,035
25	2009	48	0,035
26	2009	48	0,035
27	2009	48	0,025
28	2009	36	0,035
29	2009	48	0,035
30	2010	30	0,035
31	2001	42	0,035
32	2001	120	0,035
33	2003	120	0,03
34	2001	65	0,03
35	2001	60	0,03
36	2001	60	0,03
37	2001	50	0,03
38	2001	75	0,045
39	2001	60	0,025
40	2001	25	0,024
41	2001	70	0,025
42	2001	110	0,033
43	2003	120	0,025
44	2002	60	0,03
45	2003	41	0,03
46	2002	60	0,035
47	2002	41	0,035
48	2002	120	0,03
49	2002	120	0,03
50	2002	48	0,03
51	2003	60	0,025
52	2003	75	0,03
53	2003	36	0,025
54	2003	44	0,03
55	2003	75	0,03
56	2003	98	0,025
57	2003	48	0,03
58	2003	120	0,03
59	2003	91	0,03
60	2004	48	0,025
61	2003	40	0,04

CASO	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
62	2003	58	0,035
63	2003	78	0,025
64	2004	40	0,03
65	2004	45	0,028
66	2004	48	0,03
67	2004	78	0,03
68	2004	108	0,025
69	2004	89	0,025
70	2004	38	0,024
71	2004	82	0,025
72	2005	40	0,035
73	2005	79	0,03
74	2005	46	0,025
75	2006	43	0,035
76	2005	55	0,035
77	2005	90	0,025
78	2005	72	0,03
79	2005	73	0,025
80	2005	73	0,03
81	2005	80	0,025
82	2005	60	0,035
83	2006	53	0,033
84	2006	68	0,03
85	2006	58	0,035
86	2006	54	0,035
87	2006	80	0,033
88	2006	44	0,025
89	2006	57	0,035
90	2006	80	0,025
91	2006	69	0,035
92	2007	40	0,035
93	2007	58	0,035
94	2007	62	0,035
95	2007	60	0,035
96	2007	40	0,04
97	2008	60	0,035
98	2008	59	0,035
99	2008	44	0,035
100	2008	60	0,035
101	2009	50	0,035
102	2008	48	0,033
103	2008	40	0,03
104	2008	35	0,035
105	2008	72	0,025
106	2008	60	0,035
107	2008	60	0,035
108	2008	48	0,025
109	2008	46	0,035
110	2009	55	0,035
111	2008	44	0,035
112	2008	60	0,035

CASO	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
113	2008	60	0,035
114	2008	60	0,03
115	2008	60	0,035
116	2010	33	0,035
117	2010	36	0,025
118	2009	48	0,03
119	2009	48	0,035
120	2009	25	0,03
121	2009	48	0,035
122	2009	48	0,025
123	2010	36	0,03
124	2010	36	0,025
125	2010	36	0,035
126	2010	30	0,03
127	2010	30	0,035
128	2010	30	0,03
129	2001	40	0,03
130	2002	30	0,03
131	2001	120	0,025
132	2001	75	0,03
133	2001	120	0,03
134	2001	85	0,03
135	2001	42	0,03
136	2001	50	0,03
137	2001	84	0,025
138	2001	48	0,03
139	2001	120	0,035
140	2001	55	0,03
141	2001	110	0,035
142	2002	120	0,035
143	2002	96	0,03
144	2002	60	0,03
145	2005	100	0,03
146	2002	120	0,025
147	2003	120	0,03
148	2002	85	0,03
149	2002	60	0,025
150	2003	50	0,025
151	2003	44	0,03
152	2003	82	0,03
153	2003	69	0,025
154	2003	82	0,025
155	2003	61	0,025
156	2003	73	0,025
157	2003	69	0,03
158	2003	63	0,025
159	2003	72	0,03
160	2003	60	0,035
161	2003	72	0,03
161	2003	73	0,025
163	2003	45	0,02

CASO	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
164	2003	87	0,028
165	2003	58	0,028
166	2003	58	0,038
167	2004	72	0,03
168	2004	94	0,025
169	2004	48	0,025
170	2004	38	0,03
171	2004	48	0,025
172	2006	65	0,03
173	2004	78	0,025
174	2004	68	0,025
175	2006	60	0,038
176	2004	96	0,035
177	2004	41	0,025
178	2008	48	0,03
179	2005	54	0,025
180	2005	55	0,035
181	2005	72	0,03
182	2005	69	0,025
183	2005	89	0,025
184	2005	42	0,035
185	2006	60	0,035
186	2006	50	0,025
187	2006	85	0,025
188	2006	68	0,035
189	2006	60	0,035
190	2006	57	0,03
191	2006	60	0,035
192	2006	70	0,025
193	2006	56	0,035
194	2006	52	0,03
195	2006	75	0,025
196	2006	48	0,035
197	2006	84	0,025
198	2006	45	0,035
199	2006	66	0,035
200	2006	120	0,03
201	2006	43	0,025
202	2006	64	0,03
203	2007	72	0,025
204	2007	56	0,035
205	2007	63	0,025
206	2007	64	0,03
207	2007	59	0,03
208	2007	46	0,035
209	2007	55	0,035
210	2007	53	0,025
211	2008	65	0,035
212	2008	60	0,03
213	2008	48	0,035
214	2008	60	0,035

CASO	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento	Dosis de rhGH (mg/Kg/día)
215	2008	60	0,025
216	2008	58	0,025
217	2008	48	0,025
218	2008	60	0,035
219	2008	60	0,03
220	2008	60	0,03
221	2008	44	0,025
222	2008	34	0,035
223	2009	52	0,025
224	2009	48	0,033
225	2009	48	0,025
226	2009	48	0,03
227	2009	48	0,03
228	2009	48	0,03
229	2009	48	0,025
230	2009	48	0,035
231	2009	48	0,025
232	2009	48	0,035
233	2010	36	0,035
234	2010	36	0,035
235	2010	36	0,035
236	2010	36	0,035
237	2010	36	0,035
238	2010	36	0,035
239	2010	32	0,025
240	2010	36	0,03
241	2010	36	0,035
242	2010	36	0,025
243	2010	36	0,035
244	2010	29	0,025
245	2011	25	0,035
246	2011	25	0,035
247	2011	25	0,03
248	2011	24	0,025
249	2011	24	0,025
250	2011	24	0,025
251	2011	24	0,03
252	2006	68	0,03
253	2009	48	0,03
254	2009	48	0,025

TABLAS DE CASOS PEG

TABLA 1: Sexo, edad gestacional, SDS del peso y de la longitud al nacimiento, antecedentes de sufrimiento fetal, año de inicio del tratamiento y duración en meses del mismo.

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	EG (sem. + días)	PN en SDS	LN en SDS	Sufrimiento fetal 0 = No 1 = Sí 2 = No consta	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento
12	1	34	-2,18	-1,27	0	2003	89
13	0	42	-5,79	-3,4	0	2005	90
14	1	42	-3,82	-5,28	0	2005	84
15	0	29	-1,83	-2,09	0	2005	53
16	1	35 + 3	-1,95	-2,1	0	2005	32
17	1	40	-1,89	-2,9	2	2004	102
18	1	37	-1,94	-2,45	0	2004	102
19	1	38	-2,98	-2,81	2	2004	72
20	0	34	-3,36	-4,48	2	2004	51
21	1	38	-0,41	-2,2	0	2004	72
22	1	40	-0,75	-4,1	0	2004	69
23	0	38	-1,97	-2,66	0	2005	65
24	0	37	-3,9		0	2005	86
25	0	42	-0,22	-2,97	0	2005	72
26	0	33	-3,48		0	2005	67
27	1	35	-3,33	-5,91	1	2005	72
28	0	38	-2,47	-0,28	0	2005	70
29	0	37	-2,27	-3,44	0	2005	70
30	1	40	-1,96	-2,3	0	2005	60
31	1	34	-3,06	-5,76	0	2005	60
32	0	38	-4,02	-3,85	0	2005	65
33	0	38	-4,44	-4,45	0	2005	65
34	0	35	-1,53	-2,2	0	2005	43
35	0	41	-2,14	-2,6	0	2005	72
36	0	42	-1,42	-2,97	0	2005	46
37	1	37	-2,69	-3,21	0	2005	73
38	1	39 + 4	-2,44	-3,4	0	2005	84
39	1	32	-1,76	-2	1	2006	60
40	1	27	-1,58	-3,91	1	2006	58
41	0	39	-1,64	-2,08	0	2006	60
42	0	38	-1,75	-2,07	0	2006	60
43	0	38	-2,84		0	2006	57
44	1	28	-2,72	-2,2	0	2006	57
45	0	40 + 5	-1,14	-3,33	0	2006	55
46	0	35	-2,7	-2,2	0	2006	84
47	0	38	-0,99	-3,26	0	2006	60

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	EG (sem. + días)	PN en SDS	LN en SDS	Sufrimiento fetal 0 = No 1 = Sí 2 = No consta	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento
48	1	31	-3,16	-4,49	0	2006	84
49	0	38	-2,59	-2,66	0	2006	48
50	0	35	-1,23	-2	0	2006	84
51	0	38	-3,08	-5,04	0	2006	42
52	0	38	-2	-2,66	0	2006	84
53	0	41	-2,29	-3,65	0	2006	45
54	1	29	-1,12	-3,22	0	2006	79
55	1	39 + 4	-4,24	-4	0	2006	84
56	0	40	-2,04	-3,26	0	2006	42
57	0	42	-3,02	-2,97	0	2006	50
58	1	35	-2,13	-3,12	0	2006	78
59	0	36	-2,68	-3,4	0	2006	90
60	0	39	-2,52	-2,97	0	2006	80
61	1	38	-1,44	-2,2	0	2006	80
62	1	28	-2,79	-5,97	0	2003	70
63	1	39	-2,38		0	2006	80
64	1	38	-2,08	-3,1	0	2006	43
65	0	30	-3,25	-4,85	0	2006	80
66	0	42	-3,25	-4,03	0	2006	84
67	1	42	-2,14	-3,65	0	2006	42
68	0	38	-3,33	-3,85	0	2007	59
69	0	37 + 4	-2,01	-2,29	0	2007	74
70	1	39	-0,74	-2,97	0	2007	70
71	1	40	-2,42	-4,1	0	2007	57
72	1	40	-1,56	-2,05	0	2007	55
73	1	40	-2,63	-4,1	0	2007	60
74	1	38	-2,45	-3,4	0	2008	48
75	1	36	-1,2	-2,21	0	2007	68
76	0	42	-1,53	-3,51	0	2007	60
77	0	39	-1,01	-2,08	0	2007	61
78	1	40	-1,83	-4,1	2	2007	72
79	1	34	-3,51	-4,08	2	2007	72
80	1	35	-0,78	-2,56	0	2007	44
81	0	29	-2,3	-2,44	0	2007	70
82	0	36	-1,82	-2,33	0	2007	72
83	0	38	-1,58	-3,55	0	2007	72
84	1	39	-2,47	-3,87	0	2007	72
85	0	40	-2,38	-2,64	0	2007	70
86	1	40	-1,42	-2,3	2	2008	75
87	1	26 + 3	-3	-2,67	2	2008	53
88	1	38	-2,17	-3,4	2	2008	65
89	0	42	-2,91	-3,24	0	2008	63
90	1	36	-1,96	-2,6	0	2008	60
91	0	39 + 1	-2,43	-2,41	2	2008	60
92	0	36	-4,02	-3,94	1	2008	60
93	0	40	-2,51	-2,64	0	2008	61
94	1	38	-5,28	-8,19	1	2008	48
95	0	35 + 4	-4,17	-5,3	1	2008	60
96	1	38	-1,81	-2,2	2	2008	60

CASO	Sexo 0 = niño 1 = niña	EG (sem. + días)	PN en SDS	LN en SDS	Sufrimiento fetal 0 = No 1 = Sí 2 = No consta	Año de inicio del tratamiento	Nº de meses de tratamiento
97	0	40	-3,51		2	2008	60
98	1	36	-1,08	-2,69	0	2009	48
99	1	39	-1,17	-2,37	0	2008	60
100	0	32	-2,79	-3,68	1	2008	60
101	0	39	-2,45	-2,38	0	2008	60
102	0	42	-1,65	-2,42	0	2008	60
103	1	31	-3,19	-4,49	0	2008	58
104	0	38	-2,22		0	2008	60
105	0	33	-2,68		2	2009	48
106	1	40	-2,39		0	2009	54
107	0	38	-2,16	-1,47	0	2009	48
108	1	29	-1,53	-5,58	0	2009	48
109	0	34 + 2	-2,17		2	2009	48
110	1	39	-2,38	-3,27	0	2009	48
111	0	32 + 2	-2,88	-3,31	2	2009	48
112	0	41	-2,82	-3,36	0	2009	48
113	1	30	-2,11	-4,58	1	2009	48
114	1	41	-2,61	-3,84	0	2009	40
115	1	38	-2,18	-2,2	0	2009	48
116	1	38	-1,6	-2,5	0	2009	48
117	0	38	-2,61	-3,85	0	2009	48
118	0	40	-1,8	-2,04	2	2009	45
119	1	34	-3,25	-3,52	0	2009	48
120	1	41	-2,02	-0,7	0	2009	48
121	0	39	-1,21	-2,38	0	2010	34
122	1	36 + 1	-2,9	-2,8	0	2010	42
123	0	38	-2,22	-2,66	0	2010	34
124	1	40	-3,46	-4,7	1	2010	34
125	0	38 + 3	-1,03	-2,5	0	2010	33
126	0	38	-1,06	-2,96	0	2011	24

TABLA 2: Dosis de rhGH, SDS de talla diana y SDS de talla del progenitor más bajo, edad cronológica y SDS de talla al inicio del tratamiento.

CASO	Dosis (mg/Kg/día)	Talla diana en SDS	SDS de talla del progenitor más bajo	Edad al inicio del tratamiento en años	SDS de talla al inicio del trat.
12	0,03	-1,31	-2,86	8,97	-2,42
13	0,035	-1,26	-1,44	9,45	-3,62
14	0,035	-2,08	-2,73	4,52	-5,32
15	0,035	-1,9	-1,86	12,21	-2,85
16	0,035	-2,18	-2,41	11,97	-4,08

CASO	Dosis (mg/Kg/día)	Talla diana en SDS	SDS de talla del progenitor más bajo	Edad al inicio del tratamiento en años	SDS de talla al inicio del trat.
17	0,035	-0,92	-1,32	4	-3,66
18	0,035	-1,15	-1,95	5,73	-3,54
19	0,035	-0,38	-0,85	10,52	-3,36
20	0,04	-1,08	-1,48	10,82	-1,59
21	0,035	-1,37	-2,36	10,5	-3,56
22	0,035	-3,23	3,8	8,22	-4,23
23	0,03	-1,73	-1,95	11,07	-3,46
24	0,035	-2	-2,73	8,16	-3,49
25	0,025	-1,66	-1,69	12,02	-2,26
26	0,035	-1,32	-1,95	10,61	-2,66
27	0,035	-0,79	-1,36	6,83	-3,44
28	0,035	-0,31	-0,85	4	-2,53
29	0,035	-1,1	-1,19	4,14	-2,50
30	0,035	-1,72	-1,91	10,33	-3,66
31	0,035	-1,34	-1,52	8,94	-3,28
32	0,045	-0,69	-0,85	7,85	-2,83
33	0,045	-0,69	-0,85	7,85	-2,65
34	0,035	-2,32	-2,7	13,77	-3,29
35	0,035	-0,81	-1,86	5,88	-3,13
36	0,035	-2,37	-3,46	12,12	-3,04
37	0,035	-0,84	-1,29	4,27	-4,49
38	0,035	-1,88	-1,98	6,07	-3,22
39	0,04	-0,76	-1,16	9,78	-3,06
40	0,035	-2,4	-3,2	9,09	-2,69
41	0,035	-0,99	-1,71	11,35	-2,75
42	0,03	-2,45	-3,37	11,06	-1,63
43	0,035	-1,01	-1,16	13,62	-3,03
44	0,035	-1,38	-2,53	4,76	-3,8
45	0,035	-1,21	-1,51	11,64	-2,79
46	0,045	0,2	-2,03	4,41	-2,97
47	0,03	-1,49	-1,63	11,72	-2,43
48	0,025	-0,05	-0,35	6,5	-2,51
49	0,032	-1,05	-1,16	13,22	-2,59
50	0,035	-4,34	-4,71	6,44	-2,3
51	0,03	-1,76	-2,41	8,97	-2,83
52	0,05	-1,19	-1,69	4,21	-3,18
53	0,035	-2,09	-2,41	14,3	-3,44
54	0,035	-1,63	-1,78	5,88	-3,1
55	0,035	-0,8	-1,52	5,81	-3,66
56	0,035	-3,76	-3,98	12,66	-2,66
57	0,035	-1,9	-1,95	13,64	-2,67
58	0,035	-1,34	-1,36	9,52	-3
59	0,03	-1,18	-1,19	4,84	-3,06
60	0,035	-2,1	-3,03	5,17	-3,25
61	0,035	-2,7	-2,77	7,9	-3,1
62	0,035	-2,42	-2,57	8	-3,59
63	0,035	-2,34	-2,7	7,17	-3,73
64	0,035	-1,51	-1,86	12,9	-2,91
65	0,035	-1,03	-1,52	6,78	-3,5
66	0,035	0,3	-0,38	5,15	-3,67

CASO	Dosis (mg/Kg/día)	Talla diana en SDS	SDS de talla del progenitor más bajo	Edad al inicio del tratamiento en años	SDS de talla al inicio del trat.
67	0,035	-1,7	-2,04	10,75	-2,65
68	0,035	-0,9	-2,28	11,77	-2,19
69	0,035	-1,72	-2,19	7,9	-2,87
70	0,035	-0,84	-1,14	9,51	-3,98
71	0,035	-1,4	-1,95	6,36	-3,79
72	0,035	-1,16	-1,57	8,59	-3,38
73	0,035	-1,4	-1,95	6,36	-3,58
74	0,035	-1,26	-1,36	4,21	-2,66
75	0,035	-2,13	-2,57	6,31	-3,08
76	0,035	-0,51	-1,11	8,82	-3,46
77	0,035	-2,16	-2,96	11,63	-3,56
78	0,035	-1,5	-1,91	6,35	-3,93
79	0,035	-1,7	-2,21	7,24	-4,3
80	0,035	-2,03	-2,1	8,86	-3,31
81	0,035	-1,4	-1,95	6,64	-3,95
82	0,035	-2,13	-2,73	8,33	-3,67
83	0,035	-0,66	-0,94	4	-2,67
84	0,035	-0,96	-1,69	6,93	-3,49
85	0,035	-1,42	-1,95	11,2	-2,58
86	0,035	-1,02	-1,52	11,96	-2,89
87	0,035	-1,18	-1,24	4	-3,04
88	0,035	0,12	0,15	5,04	-4,32
89	0,035	-1,26	-1,36	7,16	-2,98
90	0,035	0,59	0,12	4,7	-3,72
91	0,035	-1,82	-1,95	5,4	-2,91
92	0,035	-0,26	-1,16	5,19	-4,63
93	0,035	-2,07	-2,19	11,3	-2,82
94	0,035	-1,88	-2,57	10,12	-2,8
95	0,035	-0,84	-1,32	5,27	-3,91
96	0,035	-1,11	-1,52	8,91	-2,69
97	0,05	-1,89	-2,03	8,3	-3,74
98	0,035	-2,52	-2,68	6,52	-3,55
99	0,05	-1,9	-1,95	10,84	-2,95
100	0,035	-0,12	-0,23	7,55	-3,85
101	0,035	-1,76	-2,52	8,51	-2,75
102	0,035	-1,11	-1,95	10,18	-2,54
103	0,035	-0,69	-0,7	5,7	-3,06
104	0,035	-1,37	-2,36	6,14	-2,9
105	0,035	-0,08	-1,48	7,17	-2,86
106	0,03	-0,55	-1,49	8,39	-3,04
107	0,035	-1,57	-1,95	9,41	-2,86
108	0,035	-1,13	-1,32	6,6	-3,07
109	0,03	-0,91	-1,48	4,18	-2,89
110	0,035	-0,67	-1,32	9,52	-2,17
111	0,03	-0,61	-1,07	4,01	-2,76
112	0,035	-1,3	-2,41	5,47	-3,18
113	0,035	-1,09	-1,16	6,37	-2,95
114	0,03	-1,27	-1,34	9,29	-2,65
115	0,035	-1,75	-1,79	10,25	-3,08
116	0,035	-2,31	-2,95	8,18	-3,08

CASO	Dosis (mg/Kg/día)	Talla diana en SDS	SDS de talla del progenitor más bajo	Edad al inicio del tratamiento en años	SDS de talla al inicio del trat.
117	0,035	0,25	-0,69	4,04	-3,46
118	0,035	-0,91	-1,29	10,13	-2,54
119	0,035	0,1	-0,73	8,86	-2,27
120	0,045	-1,86	-2,86	9,23	-2,89
121	0,035	-1,21	-1,32	8,5	-2,67
122	0,03	-0,76	-1,16	4,46	-2,23
123	0,035	-0,43	-0,85	6,01	-3,1
124	0,035	-0,76	-1,16	5,04	-3,16
125	0,03	-1,6	-2,34	7,88	-3,25
126	0,035	-2,73	-3,37	5,11	-3,82

TABLA 3: Diferencia entre el SDS de la talla media parental y el de la talla inicial del niño, desarrollo sexual al inicio del tratamiento, edad ósea, IGF-1, glucemia basal e insulinemia basal al inicio del tratamiento.

CASO	SDS de TMP-SDS de talla inicial	Desarrollo sexual al inicio del tratamiento: 0 = Prepub 1 = Pub 1 2 = Pub 2	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = No retraso 1 = Retraso 1-2 años 2 = Retraso > 2 años 3 = Adelantada 4 = No consta	IGF-1 al inicio:	Glucemia al inicio:	Insulinemia al inicio:
				0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta		
12	1,11	0	0	0	2	2
13	2,36	0	2	0	2	2
14	3,24	0	2	0	2	2
15	1	0	0	0	2	2
16	1,9	0	2	0	2	2
17	2,74	0	0	0	2	2
18	2,39	0	1	0	0	2
19	2,98	0	2	0	2	2
20	0,51	0	3	0	2	2
21	2,19	0	2	0	2	2
22	1	0	0	2	2	2
23	1,73	0	2	0	2	2
24	1,49	0	2	3	2	2
25	0,6	0	0	0	2	2
26	1,34	0	3	0	2	2
27	2,65	0	1	0	0	0
28	2,22	0	1	2	2	2
29	1,38	0	1	0	0	0
30	1,94	0	0	0	0	0
31	1,94	0	1	0	2	2

CASO	SDS de TMP-SDS de talla inicial	Desarrollo sexual al inicio del tratamiento: 0 = Prepub 1 = Pub 1 2 = Pub 2	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = No retraso 1 = Retraso 1-2 años 2 = Retraso > 2 años 3 = Adelantada 4 = No consta	IGF-1 al inicio:	Glucemia al inicio:	Insulinemia al inicio:
				0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta		
32	2,14	0	0	2	2	2
33	1,96	0	0	2	2	2
34	1	0	0	0	2	2
35	2,32	0	2	0	0	0
36	0,67	0	1	0	2	2
37	3,65	0	1	2	2	2
38	1,34	0	2	2	2	2
39	2,3	0	1	0	0	0
40	0,29	0	3	0	2	2
41	1,76	0	2	0	2	2
42	-0,82	0	3	0	2	2
43	2,02	0	2	0	2	2
44	2,42	0	0	2	2	2
45	1,58	0	1	0	2	2
46	3,17	0	1	0	2	2
47	1	0	0	0	2	2
48	2,46	0	2	0	2	2
49	1,54	0	1	2	2	2
50	-2,04	0	1	1	2	2
51	1,07	0	0	0	2	2
52	1,99	0	0	2	2	2
53	1,35	0	0	0	0	0
54	1,47	0	1	2	2	2
55	2,86	0	1	2	0	0
56	-1,1	0	3	2	0	0
57	0,77	0	1	0	0	0
58	1,66	0	2	2	2	2
59	1,88	0	2	0	2	2
60	1,15	0	2	0	0	0
61	0,4	0	0	0	2	2
62	1,17	0	0	3	2	2
63	1,39	0	0	3	2	2
64	1,4	0	1	0	2	2
65	2,47	0	0	2	0	0
66	3,97	0	0	2	0	0
67	1	0	1	0	0	0
68	1,29	0	0	0	0	0
69	1,15	0	0	0	0	0
70	3,14	0	2	0	2	2
71	2,39	0	2	0	2	2
72	2,22	0	1	0	0	0
73	2,18	0	2	0	0	0
74	1,4	0	2	2	2	2
75	1	0	0	0	2	2
76	2,95	0	2	2	0	2

CASO	SDS de TMP-SDS de talla inicial	Desarrollo sexual al inicio del tratamiento: 0 = Prepub 1 = Pub 1 2 = Pub 2	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = No retraso 1 = Retraso 1-2 años 2 = Retraso > 2 años 3 = Adelantada 4 = No consta	IGF-1 al inicio:	Glucemia al inicio:	Insulinemia al inicio:
				0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta		
77	1,4	0	0	0	0	0
78	2,43	0	1	0	2	2
79	2,6	0	1	0	2	2
80	1,28	0	2	0	0	0
81	2,55	0	0	2	0	0
82	1,54	0	1	0	2	2
83	2,01	0	1	0	0	0
84	2,53	0	2	1	0	0
85	1,16	0	0	0	2	2
86	1,87	1	0	0	2	2
87	1,86	0	1	3	2	2
88	4,44	0	2	0	2	2
89	1,72	0	1	0	2	2
90	4,31	0	1	2	2	2
91	1,09	0	3	0	2	2
92	4,37	0	2	2	0	2
93	0,75	0	0	0	0	0
94	1	0	0	0	2	2
95	3,07	0	0	0	0	0
96	1,58	0	1	0	0	0
97	1,85	0	2	2	2	2
98	1,03	0	1	0	0	0
99	1,05	0	0	0	0	0
100	3,73	0	1	2	2	2
101	0,99	0	2	3	2	2
102	1,43	0	2	0	2	2
103	2,37	0	1	2	2	2
104	1,53	0	1	2	0	0
105	2,78	0	1	0	0	0
106	2,49	0	2	0	2	2
107	1,29	0	2	0	2	2
108	1,94	0	1	3	2	2
109	1,98	0	1	0	2	2
110	1,5	0	1	0	2	2
111	2,15	0	1	0	2	2
112	1,88	0	3	2	0	0
113	1,86	0	1	0	2	2
114	1,38	0	2	0	2	2
115	1,33	0	2	0	0	0
116	0,77	0	1	0	0	0
117	3,71	0	1	2	0	0
118	1,63	0	2	2	2	2
119	2,37	0	1	0	2	2
120	1,03	0	0	0	0	0

CASO	SDS de TMP-SDS de talla inicial	Desarrollo sexual al inicio del tratamiento: 0 = Prepub 1 = Pub 1 2 = Pub 2	Edad ósea al inicio del tratamiento: 0 = No retraso 1 = Retraso 1-2 años 2 = Retraso > 2 años 3 = Adelantada 4 = No consta	IGF-1 al inicio:	Glucemia al inicio:	Insulinemia al inicio:
				0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta		
121	1,46	0	2	0	0	0
122	1,47	0	2	0	0	0
123	2,67	0	2	2	2	2
124	2,4	0	1	0	0	0
125	1,65	0	2	0	2	2
126	1,09	0	1	0	0	0

TABLA 4: HOMA-IR, HbA1c, lípidos plasmáticos y estudio tiroideo al inicio del tratamiento.

CASO	HOMA-IR al inicio: 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al inicio: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al inicio: 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al inicio: 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
12	2	2	2	0
13	2	2	2	0
14	2	2	2	0
15	2	2	2	0
16	2	2	2	0
17	2	2	2	0
18	2	2	0	0
19	2	2	2	0
20	2	2	2	0
21	2	2	2	0
22	2	2	2	0
23	2	2	2	0
24	2	2	2	0
25	2	2	2	0
26	2	2	2	0
27	0	0	1	0
28	2	2	2	0
29	0	0	0	0
30	0	0	0	0
31	2	2	2	0
32	2	2	2	0
33	2	2	2	0
34	2	2	2	0
35	0	0	0	0

CASO	HOMA-IR al inicio: 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al inicio: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al inicio: 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al inicio: 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
36	2	2	2	0
37	2	2	2	0
38	2	2	2	0
39	0	0	0	0
40	2	2	2	0
41	2	2	2	0
42	2	2	2	0
43	2	2	2	0
44	2	2	2	0
45	2	2	2	0
46	2	2	2	0
47	2	2	2	0
48	2	2	2	0
49	2	2	2	0
50	2	2	2	0
51	2	2	2	0
52	2	2	2	0
53	0	0	1	0
54	2	2	2	0
55	0	0	0	0
56	0	0	0	0
57	0	0	0	0
58	2	2	2	0
59	2	2	2	0
60	0	0	0	0
61	2	2	2	0
62	2	2	2	2
63	2	2	2	0
64	2	2	2	0
65	0	0	0	0
66	0	0	1	0
67	0	0	0	0
68	0	0	1	0
69	0	0	0	0
70	2	2	2	0
71	2	2	2	0
72	0	0	1	0
73	0	0	0	0
74	2	2	2	0
75	2	2	2	0
76	2	2	2	0
77	0	0	0	0
78	2	2	2	0
79	2	2	2	0
80	0	0	0	0
81	0	0	0	0
82	2	2	2	0
83	0	0	0	0

CASO	HOMA-IR al inicio: 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al inicio: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al inicio: 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al inicio: 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
84	0	0	0	0
85	2	2	2	0
86	2	2	2	0
87	2	2	2	0
88	2	2	1	0
89	2	2	2	0
90	2	2	2	0
91	2	2	2	0
92	2	2	0	0
93	0	0	0	0
94	2	2	2	0
95	0	0	0	0
96	0	0	0	0
97	2	2	2	0
98	0	0	0	0
99	0	0	0	0
100	2	2	2	0
101	2	2	2	0
102	2	2	2	0
103	2	2	2	0
104	0	0	0	0
105	0	0	0	0
106	2	2	2	0
107	2	2	2	0
108	2	2	2	0
109	2	2	2	0
110	2	2	2	0
111	2	2	2	0
112	0	0	1	0
113	2	2	2	0
114	2	2	2	0
115	0	0	0	0
116	0	0	0	0
117	0	0	0	0
118	2	2	2	0
119	2	2	2	0
120	0	0	0	0
121	0	0	0	0
122	0	0	0	0
123	2	2	2	0
124	0	0	0	0
125	2	2	2	0
126	0	0	0	0

TABLA 5: Edad, SDS de talla, SDS de velocidad de crecimiento, IGF-1 y glucemia basal tras el primer año de tratamiento.

CASO	Edad en años tras el 1er año de trat.	SDS de talla tras el 1er año de trat.	VC tras el 1er año de trat.	IGF-1 al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
12	9,97	-1,91	1,37	3	2
13	10,71	-2,11	7,81	3	2
14	5,22	-3,9	7,12	3	2
15	13,28	-2,6	-0,08	3	2
16	12,95	-3,86	1,66	3	0
17	5,21	-2,69	2,48	3	2
18	6,63	-2,8	3,4	3	2
19	11,73	-3,36	-0,12	3	2
20	11,97	-1,6	-0,48	0	2
21	11,66	-3,31	0,78	0	0
22	9,38	-3,81	-0,27	0	0
23	12,13	-2,62	1,58	3	2
24	9,46	-2,31	5,58	0	0
25	13,14	-1,71	1,18	2	2
26	12,3	-2,12	1,26	0	2
27	8,12	-2,94	1,17	0	0
28	5,19	-0,38	-0,38	0	2
29	5,55	-1,47	2,91	0	0
30	11,71	-3,5	0,32	0	0
31	10,44	-3,06	-0,12	1	0
32	9,01	-1,98	5,08	3	2
33	9,01	-1,96	3,97	3	2
34	14,53	-3,3	0,95	3	2
35	7,08	-2,81	0,34	1	0
36	12,94	-2,4	1,92	0	2
37	5,48	-3,34	2,92	0	2
38	7,26	-2,36	3,81	3	2
39	11,4	-2,09	2,14	0	0
40	10,32	-2,21	1,06	3	2
41	12,35	-2,53	0,32	3	0
42	12,2	-1,47	0,03	0	2
43	14,74	-3,08	0,2	3	2
44	5,64	-2,32	7,71	3	2
45	12,75	-2,1	1,92	3	2
46	5,59	-2,29	2,07	3	2
47	13	-2,02	0,51	3	2
48	7,76	-2,24	1,41	3	2
49	14,43	-1,84	2,16	3	2
50	7,29	-2,17	-0,84	3	2
51	10,23	-2,25	1,55	3	2
52	5,3	-2,56	1,77	3	2
53	15,55	-2,71	2,8	0	2

CASO	Edad en años tras el 1er año de trat.	SDS de talla tras el 1er año de trat.	VC tras el 1er año de trat.	IGF-1 al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
54	7,45	-2,27	2,54	3	2
55	7,23	-3	2,18	0	0
56	13,54	-2,29	0,59	3	2
57	14,59	-2,53	0,85	0	0
58	10,61	-2,77	0,3	3	2
59	6,21	-2,21	2,34	3	2
60	6,52	-2,49	2,19	1	0
61	9,17	-2,93	-1,26	0	2
62	9	-2,73	2,78	3	2
63	7,92	-3,22	2,45	3	2
64	14,07	-2,04	2,49	3	2
65	8,27	-3,11	1,39	3	2
66	6,21	-1,28	12,11	3	2
67	11,83	-1,96	2,42	3	2
68	13,15	-1,25	2,03	3	2
69	9,26	-1,99	4,12	3	2
70	10,27	-3,59	0,95	3	2
71	7,21	-3,59	2	3	2
72	10,33	-2,56	1,37	3	2
73	7,75	-3,4	0,52	0	0
74	5,39	-1,88	2,32	3	2
75	7,2	-2,91	1,53	3	2
76	9,55	-3,16	1,02	3	2
77	12,97	-2,61	1,76	0	0
78	7,5	-3,58	1,62	3	2
79	8,38	-3,17	3,61	3	2
80	10,04	-2,73	1,04	3	2
81	7,89	-3,27	3,03	0	2
82	9,13	-3,01	4,87	3	2
83	5,17	-2,13	1,05	0	0
84	7,86	-2,99	2,05	0	0
85	12,46	-1,91	1,52	3	2
86	13,19	-2,73	0,92	0	2
87	5,12	-2	3,34	3	2
88	6,71	-3,63	1,51	3	2
89	8,51	-2,17	4,85	3	2
90	6	-2,73	3,36	3	2
91	6,5	-2,04	3,46	0	2
92	7,34	-1,94	5,94	0	0
93	12,39	-2,48	0,64	0	0
94	11,22	-2,1	2,39	3	2
95	6,67	-3,14	1,52	3	2
96	10,38	-1,88	1,92	3	2
97	9,42	-2,95	3,8	3	2
98	7,8	-3,27	1,37	0	2
99	12,15	-2,32	1,7	0	0

CASO	Edad en años tras el 1er año de trat.	SDS de talla tras el 1er año de trat.	VC tras el 1er año de trat.	IGF-1 al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
100	8,83	-3,66	1,48	3	2
101	9,75	-2,04	3,09	3	2
102	11,5	-1,98	1,93	3	2
103	6,81	-2,41	2,85	3	2
104	7,32	-2,16	2,93	3	2
105	8,45	-2,56	2,01	3	2
106	9,72	-2,5	0,88	3	2
107	10,39	-2,08	3,87	3	2
108	7,64	-1,74	7,99	0	0
109	5,28	-2,79	-0,64	3	3
110	10,71	-1,61	1,64	3	2
111	5,12	-1,93	2,34	3	2
112	6,64	-2,4	2,25	0	0
113	7,56	-3,12	-0,99	0	0
114	10,32	-2,15	1,51	3	2
115	11,53	-3,04	0,11	0	0
116	9,52	-2,42	1,23	0	0
117	5,04	-2,59	2,58	0	0
118	11,45	-2,09	1,53	3	2
119	9,83	-1,66	1,64	0	0
120	10,37	-2,29	1,62	0	0
121	9,5	-1,61	7,5	0	0
122	5,54	-1,86	0,83	0	0
123	7,22	-2,66	1,23	3	2
124	6,54	-2,33	2,31	0	0
125	9,26	-2,54	2,83	0	0
126	6,5	-3,14	1,55	0	2

TABLA 6: Insulinemia basal, HOMA-IR, HbA1c, lípidos plasmáticos y estudio tiroideo tras el primer año de tratamiento.

CASO	Insulinemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	HOMA-IR al año de trat. 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al año de trat: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al año de trat. 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al año de trat. 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
12	2	2	2	2	2
13	2	2	2	0	2
14	2	2	2	0	2
15	2	2	2	0	2
16	2	2	0	0	2
17	2	2	2	0	2
18	2	2	2	0	2
19	2	2	2	0	2
20	2	2	2	0	2
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	2	2	2	0	2
24	0	0	0	0	0
25	2	2	2	0	2
26	2	2	2	0	2
27	0	0	0	0	0
28	2	2	2	0	2
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0
32	2	2	2	2	2
33	2	2	2	2	2
34	2	2	2	0	2
35	0	0	0	0	0
36	2	2	2	0	2
37	2	2	2	0	2
38	2	2	2	0	2
39	0	0	0	0	0
40	2	2	2	0	2
41	2	2	2	0	2
42	2	2	2	0	2
43	2	2	2	0	2
44	2	2	2	0	2
45	2	2	2	0	2
46	2	2	2	0	2
47	2	2	2	0	2
48	2	2	2	0	2
49	2	2	2	0	2
50	2	2	2	0	2
51	2	2	2	0	2
52	2	2	2	0	2

CASO	Insulinemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	HOMA-IR al año de trat. 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al año de trat: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al año de trat. 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al año de trat. 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
53	2	2	1	0	2
54	2	2	2	0	2
55	0	0	0	0	0
56	2	2	2	1	2
57	0	0	0	0	0
58	2	2	2	0	2
59	2	2	2	0	2
60	0	0	0	0	0
61	2	2	2	0	2
62	2	2	2	2	2
63	2	2	2	0	2
64	2	2	2	1	2
65	2	2	2	0	2
66	2	2	2	0	2
67	2	2	2	0	2
68	2	2	2	0	2
69	2	2	2	0	2
70	2	2	2	0	2
71	2	2	2	0	2
72	2	2	2	0	2
73	0	0	0	0	0
74	2	2	2	0	2
75	2	2	2	0	2
76	2	2	2	0	2
77	0	0	0	0	0
78	2	2	2	0	2
79	2	2	2	0	2
80	2	2	2	0	2
81	2	2	2	0	2
82	2	2	2	0	2
83	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0
85	2	2	2	0	2
86	2	2	2	0	2
87	2	2	2	0	2
88	2	2	2	0	2
89	2	2	2	0	2
90	2	2	2	0	2
91	2	2	2	0	2
92	0	0	0	0	0
93	0	0	0	0	0
94	2	2	2	0	2
95	2	2	2	0	2
96	2	2	2	0	2
97	2	2	2	0	2
98	2	2	2	0	2

CASO	Insulinemia al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	HOMA-IR al año de trat. 0 = Normal 1 = Alto 2 = No consta	HbA1c al año de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta	Lípidos plasmáticos al año de trat. 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo al año de trat. 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
99	0	0	0	0	0
100	2	2	2	0	2
101	2	2	2	0	2
102	2	2	2	0	2
103	2	2	2	0	2
104	2	2	2	2	2
105	2	2	2	0	2
106	2	2	2	0	2
107	2	2	2	2	2
108	0	0	0	0	0
109	2	2	2	0	2
110	2	2	2	0	2
111	2	2	2	2	2
112	0	0	1	0	0
113	0	0	0	0	0
114	2	2	2	0	2
115	0	0	0	0	0
116	0	0	0	0	0
117	0	0	0	0	0
118	2	2	2	0	2
119	0	0	0	0	0
120	0	0	0	0	0
121	0	0	0	0	0
122	0	0	0	0	0
123	2	2	2	2	2
124	0	0	0	0	0
125	0	0	0	0	0
126	2	2	2	0	2

TABLA 7: Edad, SDS de talla, SDS de velocidad de crecimiento, IGF-1 y glucemia basal tras el segundo año de tratamiento.

CASO	Edad en años tras el 2º año de trat.	SDS de talla tras el 2º año de trat.	VC tras el 2º año de trat.	IGF-1 tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
12	10,97	-1,93	-0,16	3	2
13	11,67	-1,93	0,31	3	2
14	6,58	-3,44	0,72	3	2
15	15,79	-1,77	1,06	3	0
16	14,36	-2,65	2,92	3	0
17	6,45	-2,2	1,41	3	2
18	7,64	-2,85	-0,36	3	2
19	12,73	-3,34	0,27	0	0
20	13,18	-0,96	1,56	0	2
21	12,83	-3,3	0,25	0	0
22	10,47	-3,54	0,11	1	0
23	13,14	-2,35	0,09	3	2
24	10,95	-1,74	2,73	1	0
25	14,15	-1,68	-0,3	3	2
26	13,66	-1,61	0,62	2	2
27	9,36	-2,44	0,75	0	0
28	6,79	-2,37	-1,12	0	0
29	6,81	-1,12	1,1	0	0
30	12,99	-3,56	0,35	1	0
31	12,05	-3,2	-0,68	3	0
32	10,71	-1,22	2,68	0	2
33	10,71	-1,16	2,9	0	2
34	16	-2,62	1,75	3	2
35	8,15	-2,91	-0,39	1	0
36	14,1	-2,03	0,64	1	2
37	6,55	-2,99	0,64	0	2
38	8,25	-1,98	1,1	3	2
39	12,79	-1,92	0,43	0	0
40	11,35	-1,81	1,48	3	2
41	13,37	-2,38	-0,47	3	2
42	13,08	-1,45	-0,65	0	2
43	15,63	-2,96	1,06	3	2
44	6,97	-2,2	0,4	3	2
45	13,87	-1,79	0,13	3	2
46	6,95	-2	0,08	3	2
47	14,02	-1,37	1,92	0	2
48	8,78	-1,62	2,39	3	2
49	15,5	-1,39	1,83	3	2
50	8,88	-2,15	0,02	3	2
51	11,29	-1,97	1,76	3	2
52	6,78	-1,56	3,13	0	0
53	16,66	-2,36	1,24	0	0
54	8,89	-1,45	2,47	0	2

CASO	Edad en años tras el 2º año de trat.	SDS de talla tras el 2º año de trat.	VC tras el 2º año de trat.	IGF-1 tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
55	8,32	-2,35	1,95	0	0
56	15,08	-2,07	0,57	3	2
57	15,55	-2,06	2,14	3	2
58	11,61	-2,59	0,65	3	2
59	7,23	-1,67	2,55	3	2
60	7,58	-2,17	0,31	0	0
61	10,83	-2,41	0,68	0	2
62	10	-2,14	1,14	3	2
63	9,44	-2,86	-0,49	3	2
64	15,09	-1,34	3,61	0	0
65	9,48	-2,15	4,96	3	2
66	7,78	-0,47	3,4	3	2
67	12,86	-1,74	0,93	3	2
68	14,22	-0,63	1,88	3	2
69	10,28	-1,65	0,83	3	2
70	11,8	-3,28	0,64	3	2
71	8,79	-2,95	0,33	0	2
72	11,82	-3	-1,42	3	2
73	8,79	-2,96	0,15	0	0
74	6,6	-1,32	2,29	3	2
75	8,42	-2,37	0,87	3	2
76	11,08	-2,7	2,04	3	2
77	14,33	-2,36	0,33	0	0
78	8,53	-2,83	2,13	3	2
79	9,37	-2,41	2,83	3	2
80	10,95	-2,8	-0,54	0	2
81	9,1	-2,83	1,58	0	0
82	10,63	-2,23	2,29	3	2
83	6,7	-1,58	1,48	0	0
84	8,99	-2,6	0,04	0	0
85	13,51	-1,42	0,89	3	2
86	14,12	-2,01	2,53	0	2
87	5,12	-2	3,34	3	3
88	8,05	-3,51	-0,27	3	2
89	9,49	-2,07	-0,65	3	2
90	7,55	-1,85	2,78	0	0
91	8,1	-1,37	2,63	0	0
92	8,32	-1,79	2,07	0	0
93	13,38	-2,3	-0,39	0	0
94	12,04	-2,3	-1,35	3	2
95	7,9	-2,89	0,69	0	2
96	11,73	-1,56	0,72	0	0
97	10,84	-2,59	1,08	0	0
98	8,86	-2,5	2,27	0	0
99	13,67	-2,11	0,7	0	0
100	9,87	-2,93	3,69	0	0
101	10,79	-1,6	2,68	0	0
102	12,52	-1,49	1,92	0	0

CASO	Edad en años tras el 2º año de trat.	SDS de talla tras el 2º año de trat.	VC tras el 2º año de trat.	IGF-1 tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Glucemia tras 2 años de trat. 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
103	8,38	-1,53	2,64	0	0
104	8,51	-2,14	0,68	2	2
105	9,64	-1,95	2,71	0	0
106	10,7	-2,31	0,47	1	0
107	11,71	-1,18	3,45	0	0
108	9,95	-0,47	2,42	1	0
109	6,31	-2,27	1,56	0	0
110	11,77	-1,03	1,96	0	0
111	6,12	-1,95	-1,17	3	0
112	8,6	-1,8	1,83	3	2
113	8,56	-2,02	4,85	3	2
114	11,31	-1,81	1,23	3	2
115	13,02	-2,47	1,6	3	2
116	10,52	-2,17	0,66	3	2
117	6,04	-1,43	5,65	3	2
118	12,55	-2,23	-0,64	3	2
119	10,83	-1,69	-0,15	3	2
120	11,61	-2,43	-0,57	3	2
121	10,56	-1,09	2,35	0	0
122	6,05	-1,88	-0,09	0	0
123	8,23	-2,23	3,96	0	0
124	7,55	-2,17	1,16	0	0
125	10,45	-1,6	4,34	0	0
126	7,09	-2,84	0,84	0	0

TABLA 8: Insulinemia basal, HOMA-IR, HbA1c, lípidos plasmáticos y estudio tiroideo tras dos años de tratamiento.

CASO	Insulinemia tras 2 años de trat.	HOMA-IR tras 2 años de trat.	HbA1c tras 2 años de trat.	Lípidos plasmáticos tras 2 años de trat. 0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	Estudio tiroideo tras 2 años de trat. 0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta				
12	2	2	2	2	2
13	2	2	2	2	0
14	2	2	2	2	0
15	2	2	2	0	0
16	2	2	2	0	0
17	2	2	2	2	0

CASO	Insulinemia tras 2 años de trat.	HOMA-IR tras 2 años de trat.	HbA1c tras 2 años de trat.	Lípidos plasmáticos tras 2 años de trat.	Estudio tiroideo tras 2 años de trat.
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
18	2	2	2	2	2
19	0	0	0	0	0
20	2	2	2	2	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	2	2	2	2	0
24	0	0	0	0	0
25	2	2	2	2	0
26	2	2	2	2	0
27	0	0	0	0	0
28	0	2	2	2	0
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0
32	2	2	2	2	2
33	2	2	2	2	2
34	2	2	2	2	0
35	0	0	0	0	0
36	2	2	2	2	0
37	2	2	2	2	0
38	2	2	2	2	0
39	0	0	0	0	0
40	2	2	2	2	0
41	2	2	2	2	0
42	2	2	2	2	0
43	2	2	2	2	0
44	2	2	2	2	0
45	2	2	2	2	0
46	2	2	2	2	0
47	2	2	2	2	0
48	2	2	2	2	0
49	2	2	2	2	1
50	2	2	2	2	0
51	2	2	2	2	0
52	0	0	0	0	0
53	0	0	0	1	0
54	2	2	2	2	0
55	0	0	0	0	0
56	2	2	2	2	0
57	2	2	2	2	0
58	2	2	2	2	0
59	2	2	2	2	0
60	0	0	0	0	0
61	2	2	2	2	0
62	2	2	2	2	2

CASO	Insulinemia tras 2 años de trat.	HOMA-IR tras 2 años de trat.	HbA1c tras 2 años de trat.	Lípidos plasmáticos tras 2 años de trat.	Estudio tiroideo tras 2 años de trat.
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
63	2	2	2	2	0
64	0	0	0	0	0
65	2	2	2	2	0
66	2	2	2	2	0
67	2	2	2	2	0
68	2	2	2	2	0
69	2	2	2	2	0
70	2	2	2	2	0
71	2	2	2	2	0
72	2	2	2	2	0
73	0	0	0	0	0
74	2	2	2	2	0
75	2	2	2	2	0
76	2	2	2	2	0
77	0	0	0	0	0
78	2	2	2	2	0
79	2	2	2	2	0
80	2	2	2	2	0
81	0	0	0	0	0
82	2	2	2	2	0
83	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0
85	2	2	2	2	0
86	2	2	2	2	0
87	3	3	3	3	0
88	2	2	2	2	0
89	2	2	2	2	0
90	0	0	0	0	0
91	0	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0
93	0	0	0	0	0
94	2	2	2	2	2
95	2	2	2	2	0
96	0	0	0	0	0
97	0	0	0	0	0
98	0	0	0	0	0
99	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0
101	0	0	0	0	0
102	0	0	0	0	0
103	0	0	0	0	0
104	2	2	2	2	0
105	0	0	0	0	0
106	0	2	2	0	0
107	0	0	0	0	0

CASO	Insulinemia tras 2 años de trat.	HOMA-IR tras 2 años de trat.	HbA1c tras 2 años de trat.	Lípidos plasmáticos tras 2 años de trat.	Estudio tiroideo tras 2 años de trat.
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
108	0	0	0	0	0
109	0	2	2	0	0
110	0	0	0	0	0
111	0	2	2	0	2
112	2	2	2	2	2
113	2	2	2	2	2
114	2	2	2	2	2
115	2	2	2	2	2
116	2	2	2	2	2
117	2	2	2	2	2
118	2	2	2	2	0
119	2	2	2	2	2
120	2	2	2	2	2
121	0	0	0	0	0
122	0	0	0	0	0
123	0	0	0	0	0
124	0	0	0	0	0
125	0	0	0	0	0
126	0	0	0	0	0

TABLA 9: Edad, SDS de talla, SDS de velocidad de crecimiento, IGF-1 y glucemia basal tras en el último registro.

CASO	Edad en años en el último registro	SDS de talla en el último registro	VC en el último registro	Último registro de IGF-1: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Último registro de Glucemia: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
12	14,24	-1,36	1,69	3	2
13	15,54	-1,08	0,96	0	0
14	12,67	-3,07	-0,45	0	0
15	16,79	-1,87	-0,19	3	2
16	16,66	-1,41	2,96	3	0
17	12,09	-1,9	-0,93	0	0
18	11,71	-2,35	-1,16	0	0
19	14,24	-2,67	-2,67	0	0
20	14,58	-0,9	-0,12	3	2
21	15,11	-2,23	1,89	1	0
22	15,18	-3,3	-0,77	0	0

CASO	Edad en años en el último registro	SDS de talla en el último registro	VC en el último registro	Último registro de IGF-1: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Último registro de Glucemia: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
23	15,02	-2,49	-0,32	3	2
24	13,39	-0,95	-1	0	0
25	17,76	-1,45	-1,5	0	0
26	14,74	-1,69	-0,18	3	2
27	12,67	-2,49	-0,88	0	0
28	10,78	-1,92	0,34	0	0
29	12,05	-0,91	-0,42	0	0
30	14,14	-2,9	1,53	1	0
31	13,93	-3,3	-0,19	3	0
32	13,01	-0,71	0,72	0	0
33	13,01	-0,46	1,23	0	0
34					
35	11,64	-2,49	-0,49	0	0
36					
37	10,47	-2,61	0,26	0	0
38	13,24	-1,61	-1,58	0	0
39	14,16	-1,95	-0,19	1	0
40	12,49	-2,09	-1,17	3	2
41	15,84	-1,95	1,46	0	0
42	14,57	-1,49	-0,33	0	2
43	16,75	-2	3,88	3	2
44	9,47	-1,32	1,01	0	0
45	15,9	-1,93	-0,39	3	2
46	11,68	-1,3	1,32	0	0
47	15,68	-1,66	-1,86	0	2
48	11,7	-0,89	0,11	0	0
49	17,14	-1,17	0,95	3	2
50	12,48	-1,93	0,11	3	2
51					
52	9,35	-0,9	0,62	0	0
53					
54	9,93	-0,47	3,78	1	2
55	11,45	-2,38	-0,59	0	0
56	16,15	-2,23	-0,57	0	2
57	16,66	-1,59	1,76	3	2
58	14,19	-1,84	1,35	0	0
59	11,26	-1,19	-0,1	0	2
60	12	-1,62	0,82	0	0
61	12,88	-2,79	-1,18	0	0
62	13,03	-2,62	-0,72	3	2
63	11,98	-2	1,66	0	2
64					
65	11,94	-1,88	-0,83	3	2
66	11,68	1,14	3,12	0	0
67					
68	15,26	-0,11	1,75	0	0
69	13,64	-0,79	0,56	0	0

CASO	Edad en años en el último registro	SDS de talla en el último registro	VC en el último registro	Último registro de IGF-1: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Último registro de Glucemia: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
70	12,88	-3,02	1,28	0	0
71	12,35	-2,58	-0,23	0	0
72					
73	12,35	-2,51	-0,13	1	0
74	7,82	-1,25	0,44	0	0
75	9,68	-2,29	-2,29	0	0
76	14,62	-3,1	-1,8	0	0
77	15,67	-2,67	-0,37	0	0
78	10,14	-1,77	2,34	0	0
79	10,8	-1,9	1,04	0	0
80					
81	10,44	-2,1	2,01	0	0
82	13,89	-1,74	-0,3	0	0
83	9,92	-1,21	0,28	0	0
84	12,24	-2,17	-0,05	0	0
85	15,19	-1,11	0,58	0	2
86	15,26	-1,24	3,8	0	0
87	8,27	-1,28	0,31	3	3
88	8,93	-2,93	1,46	0	0
89	12,47	-2,1	-0,3	0	0
90	8,91	-1,29	1,59		
91	10,16	-1,07	0,19	0	0
92	10,26	-0,56	4,22	0	0
93	14,37	-1,84	1,57	0	0
94	13,04	-2,48	-0,06	0	0
95	9,76	-2,78	-1,03	0	0
96	13,78	-1,83	-0,52	0	0
97	12,94	-1,79	1,22	0	0
98					
99	15,99	-1,96	0,39	0	0
100	11,31	-2,59	0,95	0	0
101	13,28	-0,64	1,21	0	0
102	15,05	-0,65	0,66	0	0
103					
104	10,47	-1,76	-0,21	0	0
105					
106	12,84	-1,92	1,12	0	0
107					
108					
109	8,19	-1,64	2,08	0	0
110					
111	7,14	-1,53	2,12	3	2
112	9,6	-1,52	1,17	0	0
113	9,9	-1,63	0,75	0	0
114	12,94	-1,38	1,05	3	2
115	13,75	-1,82	2,81	0	0
116	11,13	-2,23	-0,78	0	0

CASO	Edad en años en el último registro	SDS de talla en el último registro	VC en el último registro	Último registro de IGF-1: 0 = Normal 1 = Alta 2 = Baja 3 = No consta	Último registro de Glucemia: 0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta
117	7,3	-1,38	-0,1	0	0
118	13,97	-1,84	-0,03	0	0
119	12,08	-1	1,86	0	0
120	12,57	-2,31	0,32	0	0
121					
122	6,97	-1,74	0,69	0	0
123					
124					
125					
126					

TABLA 10: Insulinemia basal, HOMA-IR, HbA1c, lípidos plasmáticos y estudio tiroideo en el último registro.

CASO	Último registro de insulinemia	Último registro de HOMA-IR	Último registro de HbA1c	Último registro de lípidos plasmáticos:	Último registro tiroideo:
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
12	2	2	2	2	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	2	2	2	2	0
16	2	2	2	0	0
17	0	0	0	2	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	2	2	2	2	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	2	2	2	2	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	2	2	2	2	0
27	0	0	0	0	0
28	0	0	0	2	0
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0

CASO	Último registro de insulinemia	Último registro de HOMA-IR	Último registro de HbA1c	Último registro de lípidos plasmáticos:	Último registro tiroideo:
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
31	2	2	2	2	0
32	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0
34					
35	0	0	0	0	0
36					
37	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0
40	2	2	2	2	0
41	0	0	0	0	0
42	2	2	2	2	0
43	2	2	2	2	0
44	0	0	0	0	0
45	2	2	2	2	0
46	0	0	0	0	0
47	2	2	2	2	0
48	0	0	0	0	0
49	2	2	2	2	0
50	2	2	2	2	2
51					
52	0	0	0	0	0
53					
54	2	2	2	2	0
55	0	0	0	0	0
56	2	2	2	2	0
57	2	2	2	2	0
58	2	2	2	0	0
59	2	2	2	2	0
60	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0
62	2	2	2	2	2
63	2	2	2	2	0
64					
65	2	2	2	2	0
66	0	0	0	0	0
67					
68	0	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0
72					
73	0	0	0	0	0
74	0	0	0	0	0
75	0	0	0	0	0
76	0	0	0	0	0

CASO	Último registro de insulinemia	Último registro de HOMA-IR	Último registro de HbA1c	Último registro de lípidos plasmáticos:	Último registro tiroideo:
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
77	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0
79	0	0	0	0	0
80					
81	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0
85	2	2	2	2	0
86	0	0	0	0	0
87	3	3	3	3	0
88	0	0	0	0	0
89	0	0	0	0	0
90					
91	0	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0
93	0	0	0	0	0
94	0	0	0	0	0
95	0	0	0	0	0
96	0	0	0	0	0
97	0	0	0	0	0
98					
99	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0
101	0	0	0	0	0
102	0	0	0	0	0
103					
104	0	0	0	0	0
105					
106	0	0	0	0	0
107					
108					
109	0	1	1	0	0
110					
111	2	2	2	2	2
112	0	0	0	0	0
113	0	0	0	0	0
114	2	2	2	2	2
115	0	0	0	0	0
116	0	0	0	0	0
117	0	0	0	0	0
118	0	0	0	0	0
119	0	0	0	0	0

CASO	Último registro de insulinemia	Último registro de HOMA-IR	Último registro de HbA1c	Último registro de lípidos plasmáticos:	Último registro tiroideo:
	0 = Normal 1 = Alta 2 = No consta			0 = Normales 1 = Alterados 2 = No consta	0 = normales 1 = hipotiroidismo 2 = No consta
120	0	0	0	0	0
121					
122	0	1	1	0	0
123					
124					
125					
126					

TABLA 11: Edad de talla final, SDS de talla final y comentarios.

CASO	Edad en años a la que se alcanza la talla final	Talla final en SDS	Comentarios
12	16,2	-1,26	
13	16,6	-1,25	
14			
15	17,5	-2,57	
16	17	-1,69	
17			
18			
19			Enfermedad celíaca
20	17,5	-1,08	
21	16	-1,94	
22	15,2	-3,95	
23			
24	18	-2,49	
25	17,8	-1,68	
26	16,8	-1,63	
27			
28			
29			
30	15,2	-2,91	
31	14,5	-3,95	
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38	14	-2,52	

CASO	Edad en años a la que se alcanza la talla final	Talla final en SDS	Comentarios
39	17,7	-1,93	
40	16,9	-2,91	
41			Participó en estudio empresa farmacéutica
	17,3	-1,32	
42	16,8	-1,63	
43	17,4	-1,48	
44			
45	17	-2,73	
46			
47	16	-2,41	
48			
49	17,1	-1,32	
50			Participó en estudio empresa farmacéutica
51			
52			
53			
54			
55			Enfermedad celíaca
56	16,2	-2,84	
57	17,7	-1,36	
58	15,5	-2,19	
59			
60			
61			
62	17,5	-3,18	Participó en estudio empresa farmacéutica
63			
64			
65			
66			
67			
68	16,5	-1,01	
69			
70	15	-3,03	
71	14,5	-2,86	
72			
73	14,5	-2,61	
74			
75			
76			
77	17	-3,04	
78			Síndrome de Moëbius
79			
80			
81			
82			
83			
84			

CASO	Edad en años a la que se alcanza la talla final	Talla final en SDS	Comentarios
85	16,5	-1,51	
86	15,3	-1,02	Inicia el tratamiento presentando telarquia de grado 2. Participó en estudio empresa farmacéutica.
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93	16,4	-2,09	
94	14	-2,61	
95			
96	14,5	-1,85	
97			Histiocitosis
98			
99	16,8	-1,9	
100			Graves problemas perinatales. Importante retraso psicomotor.
101			
102	17,5	-1,09	
103			
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115	15,4	-1,8	
116			
117			
118			
119			
120	14,6	-2,86	
121			
122			
123			
124			
125			
126			

ANEXO 6

Estadísticos descriptivos de la muestra de casos prepúberes con DGH					
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Talla diana en SDS	235	-4,34	1,10	-1,31	0,89
SDS de talla del progenitor más bajo	235	-4,71	1,83	-1,81	0,98
EC al inicio del tratamiento (años)	235	0,72	12,83	9,02	2,90
Talla al inicio del tratamiento (SDS)	235	-6,14	1,01	-3,09	0,84
Peso al inicio al inicio del tratamiento (SDS)	235	-3,18	1,86	-1,34	0,80
VC al inicio del tratamiento (SDS)	235	-5,56	-,19	-2,17	0,86
EC al año de tratamiento (años)	235	1,55	14,58	10,23	2,95
Talla al año de tratamiento (SDS)	235	-4,69	1,53	-2,35	0,85
VC al año de tratamiento (SDS)	235	-2,18	12,83	2,35	2,31
Edad cronológica a los dos años de tratamiento (años)	235	2,52	15,68	11,39	2,92
Talla a los dos años de tratamiento (SDS)	235	-3,88	1,75	-1,95	0,84
VC a los dos años de tratamiento (SDS)	235	-1,85	15,54	1,37	1,93
EC del último control (años)	155	4,95	17,68	14,25	2,28
Talla en el último control (SDS)	155	-3,98	2,40	-1,35	0,99
VC en el último control (SDS)	155	-1,45	5,94	1,05	1,48
Edad talla final (años)	111	13,90	19,00	16,79	0,96
Talla final (SDS)	111	-4,10	1,04	-1,43	0,91
Δ (SDS de talla final – SDS de talla al inicio del tratamiento)	111	-0,66	4,25	1,48	0,92
Δ (SDS de talla final – SDS de talla diana)	111	-2,10	1,45	-0,08	0,71
Δ (SDS de talla final – SDS de talla del progenitor más bajo)	111	-1,45	2,42	0,46	0,80

BIBLIOGRAFÍA

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(8):901-903.
2. Friesen HG. Raben lecture 1980: a tale of stature. *Endocr Rev.* 1980;1(4):309-318.
3. Soyka LF, Ziskind A, Crawford JD. Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary growth hormone (Raben). *N Engl J Med.* 1964;271:754-764.
4. Simionescu L, Câmpean G, Dimitriu V, et al. Study on the innocuity of the hypophyseal human growth hormone. *Endocrinologie.* 1989;27(3):133-147.
5. Simionescu L, Dimitriu V, Zamfir-Grigorescu D, Aman E, Terbancea M. The simultaneous isolation of human pituitary hormones. I. Human growth hormone. *Endocrinologie.* 1982;20(4):273-283.
6. Stein J, Lester J, Fosten A, Shownkeen RC, Hartree AS. Studies of a human growth hormone preparation used for clinical treatment in Great Britain. *J Endocrinol.* 1982;94(2):203-210.
7. Raiti S. The national hormone and pituitary program (NHPP) historical perspective. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1986;279:66-70.
8. J. Pozo Román. Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral.* 2003;7:512-525.
9. Brown P, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med.* 1985;313(12):728-731.

10. Fisman M. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med.* 1986;314(15):987-988.
11. Gibbs CJ Jr, Asher DM, Brown PW, Fradkin JE, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med.* 1993;328(5):358-359.
12. Preece M. Human pituitary growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Horm Res.* 1993;39(3-4):95-98.
13. Billette de Villemeur T, Pradel A. [Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Lessons from cases secondary to extracted growth hormone in France]. *Transfus Clin Biol J Société Fr Transfus Sang.* 1994;1(5):333-337.
14. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Jones ME, Preece MA. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology.* 2003;61(6):783-791.
15. Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T, et al. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature.* 1979;281(5732):544-548.
16. Tokunaga T, Iwai S, Gomi H, et al. Expression of a synthetic human growth hormone gene in yeast. *Gene.* 1985;39(1):117-120.
17. Franchi E, Maisano F, Testori SA, et al. A new human growth hormone production process using a recombinant *Bacillus subtilis* strain. *J Biotechnol.* 1991;18(1-2):41-54.
18. Pavlakis GN, Hizuka N, Gorden P, Seeburg P, Hamer DH. Expression of two human growth hormone genes in monkey cells infected by simian virus 40 recombinants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(12):7398-7402.

19. P. Martul, J. Pineda, I. Rica. Tratamiento con hormona de crecimiento. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 2ª ed. Díaz de santos; 1997:460-462.
20. Flodh H. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986;325:1-9.
21. Marcos Jais Guerrero Muñoz. Purificación de la hormona del crecimiento humano recombinante en *Pichia pastoris*. 2002.
22. Becker GW, Hsiung HM. Expression, secretion and folding of human growth hormone in *Escherichia coli*. Purification and characterization. *FEBS Lett*. 1986;204(1):145-150.
23. Kato C, Kobayashi T, Kudo T, et al. Construction of an excretion vector and extracellular production of human growth hormone from *Escherichia coli*. *Gene*. 1987;54(2-3):197-202.
24. L. Castro Feijóo, M. Pombo Arias. Talla baja. In: *Endocrinología Pediátrica Manual Práctico*. 1ª ed. Panamericana; 2013:3-19.
25. *Criterios Para La Utilización Racional de La Hormona de Crecimiento En Niños*. Ordenanza del Ministerio de Sanidad y consumo; 2008.
26. Patrick Wilton. KIGS: Structure and organization. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. 1ª ed. Karger; 2007:1-5.
27. Jean-Claude Carel M.D., Paul A. Kelly Ph.D., Yves Christen Ph.D. The Importance of the National Cooperative Growth Study (NCGS). In: *Deciphering Growth*. Springer; 2005:131-141.
28. Christopher J Child, Alan G Zimmermann, Christine Jones, Elena P Shavrikova, John Parks, Werner F Blum. The

Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature
International Study. Progress Summary 2011.

29. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatrics*. 2011;75(2):106-114.
30. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2234-2239. doi:10.1210/jc.2009-2805.
31. Labarta JI, Ruiz JA, Molina I, De Arriba A, Mayayo E, Longás AF. Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2009;6 Suppl 3:350-357.
32. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3095-3101.
33. Audí L, Carrascosa A, Esteban C, et al. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2709-2715.

34. Audí L, Esteban C, Carrascosa A, et al. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):5038-5043.
35. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, et al. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3281-3286.
36. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):764-770.
37. Carrascosa A, Audí L, Esteban C, et al. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):147-153.
38. Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2012.
39. R. Tojo-Sierra, R. Leis-Trabazo. Crecimiento normal. In: *Manual de Pediatría de M. Cruz.* 3^a ed. Ergon; 2013:455-459.

40. Vicente J, Albiach Mesado. Regulación del crecimiento postnatal. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 4^a ed. McGraw-Hill-interamericana; 2009:145-152.
41. Abad V, Meyers JL, Weise M, et al. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology*. 2002;143(5):1851-1857.
42. Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev*. 2003;24(6):782-801.
43. J. Pozo Román. Talla baja. *Pediatr Integral*. 2011:544-566.
44. Karimian E, Chagin AS, Sävendahl L. Genetic regulation of the growth plate. *Front Endocrinol*. 2011;2:113.
45. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*. 2005;64(4):157-165.
46. Späth S-S, Andrade AC, Chau M, Nilsson O. Local regulation of growth plate cartilage. *Endocr Dev*. 2011;21:12-22.
47. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-172.
48. Maeda Y, Nakamura E, Nguyen M-T, et al. Indian Hedgehog produced by postnatal chondrocytes is essential for maintaining a growth plate and trabecular bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6382-6387.
49. Olney RC. C-type natriuretic peptide in growth: a new paradigm. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2006;16 Suppl A:S6-14.
50. Woods A, Khan S, Beier F. C-type natriuretic peptide regulates cellular condensation and glycosaminoglycan

- synthesis during chondrogenesis. *Endocrinology*. 2007;148(10):5030-5041.
51. Zelzer E, Mamluk R, Ferrara N, Johnson RS, Schipani E, Olsen BR. VEGFA is necessary for chondrocyte survival during bone development. *Dev Camb Engl*. 2004;131(9):2161-2171.
 52. Börjesson AE, Lagerquist MK, Windahl SH, Ohlsson C. The role of estrogen receptor α in the regulation of bone and growth plate cartilage. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2013.
 53. Ballabriga A, Carrascosa A. Crecimiento y nutrición. Retraso de crecimiento de origen nutricional. In: *Nutrición En La Infancia Y Adolescencia*. 3ª ed. Ergon; 2006:891-918.
 54. Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo. In: *Tratado de Fisiología Médica de Guyton*. 12ª ed. Elsevier; 2011:918-930.
 55. Baldelli R, Bellone S, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Ghrelin: a new hormone with endocrine and non-endocrine activities. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2004;2(1):8-14.
 56. Broglio F, Prodam F, Me E, et al. Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(5 Suppl):23-25.
 57. Gasco V, Beccuti G, Marotta F, et al. Endocrine and metabolic actions of ghrelin. *Endocr Dev*. 2010;17:86-95.
 58. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):539-547.
 59. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem*. 2008;54(3):550-558.

60. Ranke MB. Sensitivity to IGF-I in short children born small for gestational age. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(1 Suppl):21-26.
61. A. Carrascosa. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatría.* 2003;supl 2:55-73.
62. C. Camacho-Hübner. Regulación del crecimiento prenatal: factores placentarios, fetales y nutricionales. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo.* 4ª ed. McGraw-Hill-interamericana; 2009:137-143.
63. Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):646-650.
64. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Pediatr.* 1992;121(6):920-923.
65. Riedl S, Frisch H. Effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I therapy in patients with gene defects in the GH axis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2006;19(3):229-236.
66. Fang P, Cho YH, Derr MA, Rosenfeld RG, Hwa V, Cowell CT. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E243-247.
67. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):191-206.

68. Labarta JI, Barrio E, Audí L, et al. Familial short stature and intrauterine growth retardation associated with a novel mutation in the IGF-I receptor (IGF1R) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):255-262.
69. M. Hernández Rodríguez. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 4^a ed. McGraw-Hill-interamericana; 2009:152-174.
70. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;350:70-94.
71. Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963;62:646-659.
72. Tanner JM. Regulation of growth in size in mammals. *Nature*. 1963;199:845-850.
73. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev*. 1997;18(5):646-661.
74. De Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch-up growth. *J Pediatr*. 2013;162(2):415-420.
75. Barker DJP. Human growth and chronic disease: a memorial to Jim Tanner. *Ann Hum Biol*. 2012;39(5):335-341.
76. Cañete Estrada, Ramón, Gil Campos, Mercedes. Déficit de hormona de crecimiento. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 4^a ed. McGraw-Hill-interamericana; 2009:284-298.
77. H. Frisch. Characteristics of idiopathic growth hormone deficiency at the start of growth hormone therapy and the

- response to growth hormone. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007:108-115.
78. Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, Shine B, MacGillivray M. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5691-5694.
79. OMIM Entry - # 262500 - LARON SYNDROME. Available at: <http://omim.org/entry/262500>. Accessed June 12, 2013.
80. OMIM Entry - * 600577 - LIM HOMEBOX GENE 3; LHX3. Available at: <http://omim.org/entry/600577>. Accessed June 12, 2013.
81. M. Pombo, L. Castro-Feijóo, P. Cabanas Rodríguez. El niño de talla baja. In: *Protocolos de Pediatría de La AEPED*.; 2011:236-254.
82. L. Audí, ML. Granada. Valores de referencia en endocrinología pediátrica. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 4ª ed.; 941-975.
83. L. Audí, MA. Llopis, ML. Granada, et al. Baja sensibilidad del IGF-I, la IGFBP-3 y la GH urinaria en el diagnóstico de la insuficiencia de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuída. *Med Clin Barc*. 2001;116:7-11.
84. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):161-167.
85. L. Audí Parera, M^aL. Granada Ybern. Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3. *Pediatr*. 2004;60:1-8.

-
86. Cutfield WS, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:39-45.
 87. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2004;14(3):185-194.
 88. Hilczer M, Smyczynska J, Lewinski A. Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocr Regul.* 2006;40(3):69-75.
 89. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2005;15 Suppl A:S6-8.
 90. Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver W-J, Veldhorst MAB, Brummer R-JM, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2009;22(8):679-694.
 91. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatrics.* 2013;79:145-156.
 92. L. Audí, ML. Granada, M. Mauri, M. Gutiérrez. Estandarización inmunoanálisis GH. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:285-286.

93. Revista Española Endocrinología Pediátrica - Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento – factor de crecimiento insulinoide tipo I). Available at: http://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=175&idlangart=ES&preproduccion=&in_window=1. Accessed June 13, 2013.
94. *1 de Julio de 2010 - Circular 1/2010, de 21 de Junio, Del Director Gerente de La Agencia Valenciana de Salud Relativa Al “Procedimiento Para La Tramitación de Solicitudes de Tratamiento Con Hormona de Crecimiento Y Sustancias Relacionadas.”*
95. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3993.
96. J. P. López Sigüero, B. García Cuartero. Talla Baja. In: *Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica.* Panamericana; 2013:3-19.
97. Jørgensen JO, Møller N, Lauritzen T, Alberti KG, Orskov H, Christiansen JS. Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(1):207-214.
98. Stubbe P, Frasier SD, Stahnke N, et al. Growth response to recombinant human growth hormone of mammalian cell origin in prepubertal growth hormone-deficient children during the first two years of treatment. *Horm Res.* 1992;37 Suppl 2:28-36.
99. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative

-
- Growth Study experience. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):512-516.
100. Cutfield WS., Karagiannis G., Reiter EO. Growth Hormone Treatment to Final Height In idiopathic Growth Hormone Deficiency: The KIGS Experience. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007.
 101. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatrics*. 2011;76 Suppl 1:42-46.
 102. Fujieda K, Tanaka T, Takano K, et al. Adult height after growth hormone treatment in Japanese children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the KIGS Japan database. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2011;24(7-8):457-462.
 103. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2047-2054.
 104. Reiter EO., Cutfield WS. Growth Hormone Deficiency: Puberty and Final Height. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007:136-144.
 105. Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2008;97(12):1698-1706.
 106. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2009;19(1):1-11.

107. Ranke MB, Lindberg A. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Pædiatrics*. 2010;74(4):259-266.
108. Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011;11:38.
109. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):125-131.
110. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res*. 2007;68(2):53-62.
111. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Pædiatrics*. 2012;78(1):8-17.
112. Ranke MB, Schweizer R, Martin DD, et al. Analyses from a centre of short- and long-term growth in Turner's syndrome on standard growth hormone doses confirm growth prediction algorithms and show normal IGF-I levels. *Horm Res Pædiatrics*. 2012;77(4):214-221.
113. Audí L., Fernández-Cancio M., Carrascosa A. Predictores de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4 (supl):29-42.

-
114. Clayton PE, 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 Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-810.
 115. 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.* 2003;111(6 Pt 1):1253-1261.
 116. López ID, Muñoz A de A, Muñoz JB, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2012;76(2):104.e1-7.
 117. Ananth CV. Menstrual versus clinical estimate of gestational age dating in the United States: temporal trends and variability in indices of perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21 Suppl 2:22-30.
 118. Callaghan WM, Dietz PM. Differences in birth weight for gestational age distributions according to the measures used to assign gestational age. *Am J Epidemiol.* 2010;171(7):826-836.
 119. Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21 Suppl 2:86-96.
 120. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2008;68(6):544-551.

121. MD. Gómez Roig, O. García-Algar. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? *An Pediatr*. 2011;3:157-160.
122. J. García-Dihinx Vilanova, R. Carceller Beltrán. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2002;57:585.
123. L. Paisán Grisolia, I. Sota Busselo, O. Muga Zurriarán, M. Imaz Murgiondo. El recién nacido de bajo peso. In: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de La AEP: Neonatología*. 2ª ed.; 2008:79-84.
124. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):154-158.
125. Chauhan SP, Scardo JA, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. *J Reprod Med*. 1999;44(11):969-973.
126. Burke G, Stuart B, Crowley P, Scanaill SN, Drumm J. Is intrauterine growth retardation with normal umbilical artery blood flow a benign condition? *BMJ*. 1990;300(6731):1044-1045.
127. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010;(1):CD007529.
128. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):571-577.

-
129. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(3):209-212.
 130. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2008;178(6):701-711.
 131. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):68-74.
 132. JM Garagorri, G. Rodríguez, MP Samper. El niño pequeño para su edad de gestación. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica de Pombo*. 4^a ed. McGraw-Hill-interamericana; 2009:203-222.
 133. Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 2007;83(5):327-333.
 134. Job JC. Retraso del crecimiento e hipocrecimientos de comienzo prenatal. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica Y de La Adolescencia*. 2^a ed. Barcelona: Doyma; 2000:155-75.
 135. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulied A. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-

- sectional study of 486 Spanish children. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2006;4(1):15-27.
136. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LC, Yeung CY. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl*. 1996;417:8-13; discussion 14.
137. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2002;15(4):381-388.
138. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SLS. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther*. 2008;25(10):951-978.
139. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):63-76.
140. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, de Delemarre-van Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2004;17(11):1497-1505.
141. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000;106(5):E72.
142. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117(1):117-121. doi:10.1542/peds.2005-0664.
143. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small

- for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2003;149(5):425-432.
144. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):243-249. doi:10.1159/000330366.
145. Tapia Ceballos L, López Sigüero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatría Barc Spain 2003.* 2007;67(4):352-361.
146. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-2374. doi:10.1056/NEJMoa031049.
147. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577-580.
148. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2009;24(1):142-148. doi:10.1093/ndt/gfn431.
149. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006;21(12):3422-3427. doi:10.1093/ndt/gfl466.

150. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1235-1239.
151. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322(7292):949-953.
152. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46(2):190-194. doi:10.1007/s00125-002-1012-5.
153. Soto N, Bazaes RA, Peña V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3645-3650.
154. Frisk V, Amsel R, Whyte HEA. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol*. 2002;22(3):565-593. doi:10.1207/S15326942DN2203_2.
155. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2009;6 Suppl 3:358-370.
156. Puga B, Gil P, de Arriba A, et al. Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2012;9(4):716-726.
157. Lagrou K, Vanderfaeillie J, Froidecoeur C, et al. Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychosocial development in short children born small

-
- for gestational age. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2007;156(2):195-201. doi:10.1530/eje.1.02335.
158. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, et al. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1454-1460.
159. Job JC, Chaussain JL, Job B, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res.* 1996;39(2):354-359. doi:10.1203/00006450-199604001-02135.
160. Bergadá I, Blanco M, Keselman A, Domené HM, Bergadá C. Growth hormone treatment in younger than six years of age short children born small for gestational age. *Arch Argent Pediatría.* 2009;107(5):410-416. doi:10.1590/S0325-00752009000500007.
161. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 1998;87(3):257-263.
162. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2007;68(6):300-309. doi:10.1159/000107935.
163. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005;57(2):216-222. doi:10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81.
164. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent,

- randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl.* 1996;417:27-31.
165. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2816-2821.
166. De Zegher F, Ong KK, Ibáñez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:145-152. doi:10.1159/000091520.
167. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1234-1239.
168. Garcia RAM, Longui CA, Kochi C, et al. First two years' response to growth hormone treatment in very young preterm small for gestational age children. *Horm Res.* 2009;72(5):275-280. doi:10.1159/000245929.
169. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:149-154. doi:10.1159/000080518.
170. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124(3):e519-531. doi:10.1542/peds.2009-0293.
171. Rosilio M, Carel J-C, Ecosse E, Chaussainon J-L. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol Eur Fed*

-
- Endocr Soc.* 2005;152(6):835-843.
doi:10.1530/eje.1.01916.
172. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3064-3070.
173. Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2010;14(42):1-209, iii-iv. doi:10.3310/hta14420.
174. Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2008;21(5):423-431.
175. Endo M, Kaneko Y, Shikano T, Minami H, Chino J. Possible association of human growth hormone treatment with an occurrence of acute myeloblastic leukemia with an inversion of chromosome 3 in a child of pituitary dwarfism. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(1):45-47.
176. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1961-1965.
doi:10.1210/jcem.84.6.5716.
177. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ.* 1992;304(6842):1601-1605.
178. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in

- children with neurofibromatosis. *J Pediatr.* 1998;133(2):201-205.
179. Ogilvy-Stuart AL, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood: implications for current practice. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2004;27(6):369-382.
180. Wilton P. Adverse Events Reported in KIGS. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS.* Karger; 2007:432-441.
181. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, et al. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2006;95(10):1284-1290.
182. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:41-47.
183. Arends NJT, Boonstra VH, Mulder PGH, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(6):779-787.
184. Darendeliler F, Ranke MB, Bakker B, et al. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res.* 2005;63(1):40-47.
185. Kamp GA, Waelkens JJJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. High dose growth hormone treatment induces

- acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child*. 2002;87(3):215-220.
186. Chatelain P, Crabbé R, Saunders H, von Holtey M. Changes in insulin sensitivity and glucose metabolism during therapy with recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age show a negative correlation with baseline measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2008;21(4):329-338.
187. Delemarre EM, Rotteveel J, Delemarre-van de Waal HA. Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2007;157 Suppl 1:S47-50.
188. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):243-251.
189. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3786-3792.
190. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:153-159.
191. *Resolución de 16 de Mayo de 1989 Del Director Del Servicio Valenciano de Salud Por La Que Se Crea El Comité Asesor Para La Utilización Terapéutica de La Hormona de Crecimiento Y Sustancias Relacionadas.*

192. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatría Barc Spain 2003*. 2008;68(6):552-569.
193. *Circular 23/89 de La Dirección Del Servicio Valenciano de Salud Sobre "Procedimiento de Autorización de Tratamiento Con Hormona de Crecimiento."*
194. Grau Rubio MA, Albelda Puig C, Díaz Mondéjar R, García Herrera JL. Utilización de hormona de crecimiento en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2003-2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(6):711-717.
195. *Orden SAS/3470/2009, de 16 de Diciembre, Por La Que Se Publican Las Directrices Sobre Estudios Posautorización de Tipo Observacional Para Medicamentos de Uso Humano.*
196. J. Pozo Román. Valoración auxológica del crecimiento I. *Pediatr Integral*. 2011;6:590-598.
197. J. Pozo Román. Valoración auxológica del crecimiento II. *Pediatr Integral*. 2011;7:691-701.
198. Estudios Españoles de Crecimiento - Estudio Longitudinal 1978-2000. Available at: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-longitudinal-publicaciones.html>. Accessed June 4, 2014.
199. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office). Available at: <http://www.ine.es/>. Accessed March 24, 2014.
200. Espino Aguilar R., Glavez Aguilar MI: Indicaciones y terapéutica con hormona de crecimiento. In: *Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica*. Panamericana; 2013:31-40.

-
201. Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, Echarte G, Uljed A. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1998;87(4):387-391.
 202. Butturini A, Bernasconi S, Izzi G, Gertner JM, Gale RP. Short stature, Fanconi's anaemia, and risk of leukaemia after growth hormone therapy. *Lancet*. 1994;343(8912):1576.
 203. Wada E, Murata M, Watanabe S. Acute lymphoblastic leukemia following treatment with human growth hormone in a boy with possible preanemic Fanconi's anemia. *Jpn J Clin Oncol*. 1989;19(1):36-39.
 204. Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A. Leukemia and other malignancies among GH users. *J Pediatr Endocrinol*. 1993;6(1):99-108.
 205. Feyza Darendeliler. Growth Hormone Treatment in Rare Disorders: The KIGS Experience. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007:213-239.
 206. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3494-3498.
 207. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr*. 2010;157(2):265-270.
 208. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma--results of the multicenter prospective

- trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatrics*. 2010;73(3):175-180.
209. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):556-560.
210. Ranke MB., Reiter EO., Price DA. Idiopathic Growth Hormone Deficiency in KIGS: Selected Aspects. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007:116-144.
211. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl*. 1999;88(428):72-75.
212. Hilczer M, Smyczyńska J, Lewiński A. Parentally-adjusted deficit of height as a prognostic factor of the effectiveness of growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(1-2):149-152.
213. Kaplowitz PB, Shulman DI, Frane JW, Jacobs J, Lippe B. Characteristics of children with the best and poorest first- and second-year growth during rhGH therapy: data from 25 years of the Genentech national cooperative growth study (NCGS). *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):9.
214. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatrics*. 2011;75(6):423-432.
215. Salah N, Abd El Dayem SM, Fawaz L, Ibrahim M. Predicting growth response among Egyptian prepubertal

-
- idiopathic isolated growth hormone deficient children. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(3-4):247-255.
216. Reinehr T, Bechtold-Dalla Pozza S, Bettendorf M, et al. Impact of overweight on effectiveness of treatment with human growth hormone in growth hormone deficient children: analysis of German KIGS data. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2011;119(9):544-548.
217. Carel J-C, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002;325(7355):70.
218. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res*. 1997;48(2):62-71.
219. Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J*. 2013;60(1):57-64.
220. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1220-1228. doi:10.1056/NEJMcp1213178.
221. Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(2):169-181.

222. Maghnie M., Di Lorgi N., Rossi A., Gastaldi R., Tortori-Donati P., Lorini R. Neuroimaging in Growth Hormone Deficiency. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS*. Karger; 2007:93-107.
223. Bressani N, di Natale B, Pellini C, Triulzi F, Scotti G, Chiumello G. Evidence of morphological and functional abnormalities in the hypothalamus of growth-hormone-deficient children: a combined magnetic resonance imaging and endocrine study. *Horm Res*. 1990;34(5-6):189-192.
224. Maghnie M, Triulzi F, Larizza D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(1):79-83.
225. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, Tatò L, Chaussain JL. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2000;143(4):493-496.
226. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1992;120(6):886-891.
227. Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(1):21-26.
228. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15(2):243-250.
229. Cianfarani S, Liguori A, Germani D. IGF-I and IGFBP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. *Endocr Dev*. 2005;9:66-75.

-
230. Coelho R, Brook CGD, Preece MA, Stanhope RG, Dattani MT, Hindmarsh PC. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;70(2):85-88.
231. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4748-4753.
232. Darendeliler F, Berberoğlu M, Ocal G, et al. Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2005;18(10):949-954.
233. Dunger, David B. KIGS 20 years: Children Born Small for Gestational Age. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS.* Karger; 2007:400-406.
234. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3584-3590.
235. Houk CP, Lee PA. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):11.
236. Furtado ACLC, Castro LCG de, Rodrigues MP, Naves LA. Clinical predictors of growth response in the first year of treatment with a fixed dose of growth hormone in children

- born small for gestational age (abstract). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):443-448.
237. Carel J-C, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J-L. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1587-1593.
238. De Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):477-483.
239. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Tinelli C, Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;61(2):98-102.
240. Crabbé R, von Holtey M, Engrand P, Chatelain P. Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(4):346-351.
241. De 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 term. *Pediatrics.* 2005;115(4):e458-462.
242. De Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):148-151.

-
243. Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schönau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2009;160(2):149-156.
244. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl.* 1996;417:18-26.
245. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):659-664.
246. Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, et al. Different relationships between the first 2 years on growth hormone treatment and the d3-growth hormone receptor polymorphism in short small-for-gestational-age (SGA) children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):656-660.
247. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougnères P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004;36(7):720-724.
248. De Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl.* 1997;423:207-212.
249. Lem AJ, de Kort SWK, de Ridder MAJ, Hokken-Koelega ACS. Should short children born small for gestational age with a distance to target height <1 standard deviation score

- be excluded from growth hormone treatment? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):355-360.
250. Barrios V, Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Hernández M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2001;144(3):245-250.
251. Boquete HR, Sobrado PGV, Fideleff HL, et al. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4702-4708.
252. Pombo M., Castro-Feijóo L., Cabanas P., Barreiro J. La tentación de jugar con la talla de los niños. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;suppl(1):9-15.