



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento según la adherencia real en pacientes con déficit de GH en 2 años de tratamiento

Response to growth hormone treatment according to actual adherence in patients with GH deficiency over 2 years of treatment

Autor

Beatriz Santos López

Tutores

Antonio de Arriba Muñoz
José Ignacio Labarta Aizpún

Máster

Máster en Condicionantes genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

Universidad de Zaragoza

Curso académico 2022-2023

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	13
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40
LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS	46

Introducción: La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente en atención primaria y especializada. Un porcentaje de estos pacientes será candidato a recibir tratamiento con hormona de crecimiento. Es conocido el papel de la adherencia en la respuesta al tratamiento. La instauración en el mercado de dispositivos electrónicos que registran la administración de la hormona ha hecho posible su medición.

Objetivos: Analizar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con diagnóstico de déficit de GH en función de su adherencia real.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de déficit de GH. Se llevó a cabo un estudio descriptivo y otro analítico. Las variables recogidas incluyeron datos epidemiológicos, antropométricos, de dosificación y adherencia.

Resultados: Se analizaron 76 pacientes, con una media de $7,2 \pm 3,15$ años al inicio de tratamiento. Las tasas de adherencia durante los cuatro periodos estudiados (a los 6 meses, al año y a los dos años) fueron superiores al 90%. Tras el inicio del tratamiento, se observó una mejoría en la velocidad de crecimiento, talla, pronóstico de crecimiento y el peso. No se observaron correlaciones entre la adherencia y los distintos parámetros auxológicos analizados

Discusión y conclusiones: El tratamiento con hormona de crecimiento resulta efectivo durante los dos primeros años. La adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento durante los 2 primeros años es óptima, consiguiendo que sea un tratamiento efectivo.

Palabras clave: Talla baja, Hormona de Crecimiento, Déficit de GH, Adherencia.

Introduction: Short stature is a very common reason for consultation in primary and specialized care. A percentage of these patients will be candidates to receive growth hormone treatment. The role of adherence in response to treatment is well known. The introduction of electronic devices that record the administration of the hormone has made its measurement possible.

Objectives: To analyze the response to growth hormone treatment in patients diagnosed with GH deficiency based on their actual adherence.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted on patients diagnosed with GH deficiency. A descriptive and an analytical study were carried out. The variables collected included epidemiological data, anthropometric data, dosage, and adherence.

Results: 76 patients were analyzed, with an average of 7.2 ± 3.15 years at the start of treatment. Adherence rates during the four periods studied (at six months, one year and two years) were over 90%. After the start of treatment, an improvement in growth velocity, height, growth prognosis and weight was observed. No correlations between adherence and the different auxological parameters analyzed were observed.

Discussion and Conclusions: Growth hormone treatment is effective during the first two years. Adherence to growth hormone treatment during the first 2 years is optimal, making it an effective treatment.

Keywords: Short Stature, Growth Hormone, GH Deficiency, Adherence

ABREVIATURAS

1. GH: Hormona de crecimiento
2. IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina
3. IGF-BP: Proteína transportadora de IGF
4. hLP: Lactógeno placentario
5. DE: Desviación estándar
6. DGH: Déficit de GH
7. DAGH: Déficit aislado de GH
8. rhGH: Hormona de crecimiento humana recombinante
9. IMC: Índice de masa corporal
10. VC: Velocidad de crecimiento
11. PC: Pronóstico de crecimiento
12. PEG: Pequeño para Edad Gestacional
13. CIR: Crecimiento Intrauterino Restringido
14. GHI: Hormona de Crecimiento inactiva
15. DNS: Disfunción neurosecretora
16. CEICA: Comité de Ética de Investigación de Aragón

El crecimiento es un proceso biológicamente complejo, producto de la interacción entre múltiples factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), a través del cual el ser humano adquiere progresivamente la plena capacidad funcional (1). El crecimiento es uno de los indicadores más sensibles del estado de salud del niño, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Por este motivo, una desviación significativa de la normalidad puede ser la primera manifestación de una patología subyacente congénita o adquirida, por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del proceso de crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo. Además, en la actualidad la estatura posee un factor de aceptación social que facilita la modelación de la autoestima del individuo. La talla baja muchas veces puede llevar a una mala integración social de la persona, provocando sentimientos de inferioridad. Los niños no tratados corren mayor riesgo de ser más tímidos y de presentar problemas en las relaciones interpersonales, y algunos pueden presentar ansiedad y bajo rendimiento escolar (2).

1. FISIOLÓGÍA DEL CRECIMIENTO

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal. Se extiende desde la concepción hasta la finalización de la maduración esquelética. Se distinguen cuatro fases de crecimiento, cada una con características diferentes (3, 4, 5, 6):

1. Fase prenatal o fetal:

Fase de mayor crecimiento a lo largo de toda la vida, con una velocidad de crecimiento de hasta 62 cm/año y 48 cm/año en segundo y tercer trimestre respectivamente, siguiendo una progresión exponencial. Se inicia en torno a la semana 12 de gestación, una vez finalizada la organogénesis. Es el resultado de múltiples factores que se relacionan entre sí: genéticos, placentarios y maternos (enfermedades vasculares, alteraciones hemodinámicas, estado nutricional, infecciones, diabetes, drogas, etc.). Aunque todavía se desconocen con exactitud los factores que regulan el crecimiento fetal, sabemos que las principales influencias endocrinas sobre el mismo son la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 (IGF), lactógeno placentario (hPL) y los esteroides placentarios.

2. Lactancia o primera infancia:

Corresponde a los dos primeros años de vida posnatal. Esta fase continúa con el rápido crecimiento fetal con un promedio de 25 cm durante el primer año de vida que luego va disminuyendo a lo largo del mismo. El estado nutricional es el principal regulador en esta etapa. Sin embargo, el factor hormonal asume progresivamente su importancia en el crecimiento durante este periodo, siendo las principales hormonas la hormona de crecimiento (GH) y las IGF1 y 2. En este periodo tiene lugar la “canalización” del crecimiento, determinado por el genotipo, en el que se produce un periodo de crecimiento recuperador/ascendente (catch up) o descendente (catch down) que introduce al niño en su canal de crecimiento, correlacionándose mejor su talla con la parental o diana.

3. Prepuberal o segunda infancia:

Se trata de un periodo de crecimiento estable que comprende las etapas preescolar y escolar, desde los 3 años hasta el inicio del estirón puberal. El crecimiento depende de la carga genética y es regulado por el eje GH-IGF1. En este periodo asumen importancia otros ejes hormonales como el tiroideo y suprarrenal. La velocidad de crecimiento en este periodo es, más o menos, estable en torno 5-7 cm/año, siendo ligeramente inferior al final, justo antes del comienzo del estirón puberal, conocido como “depresión prepuberal de la VC”.

4. Puberal o adolescencia:

Etapa de transición entre el estado prepuberal y el desarrollo de los caracteres sexuales. El estirón puberal tiene lugar 2 años antes en las mujeres respecto a los varones, alcanzándose un pico de 8 cm/año y coincide con el inicio de la pubertad (botón mamario); en los varones el pico de velocidad de crecimiento alcanza los 10 cm/año y se corresponde con un volumen testicular en torno a 10-12 ml. El crecimiento finaliza cuando se fusiona el cartílago de crecimiento epifisario (crecimiento total en la niña 23-27 cm; en el varón 25-30cm). A nivel hormonal durante esta fase, el patrón de crecimiento se modifica tras la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que induce un incremento de los niveles de andrógenos (varones) y estrógenos (mujeres) resultando en un incremento en la secreción de GH y aumento de la concentración sérica de IGF-1. Se produce una regulación del crecimiento sinérgica entre esteroides sexuales y eje GH-IGF1.

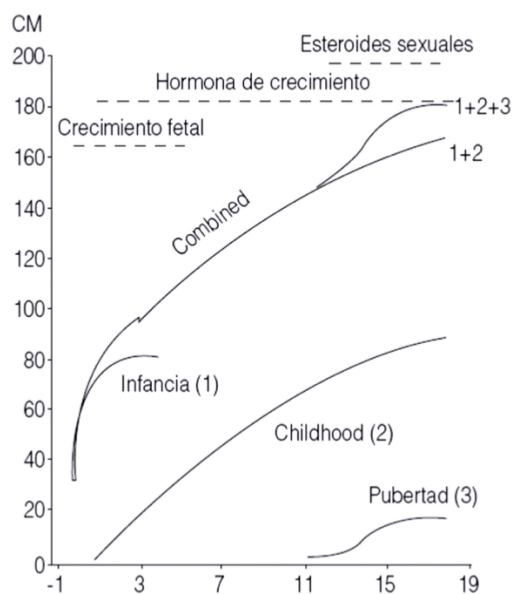


Figura 1: Modelo de Kalnerg. (4)

2. HIPOCRECIMIENTO

Hipocrecimiento viene definido por una de las siguientes situaciones:

- Talla baja, esto es, una estatura inferior a -2 desviaciones estándar (DE) o inferior al percentil 3 (<p3), para edad y sexo de la población a la que pertenece.
- Estatura, que estando dentro del $\pm 2DE$ de la población a la que pertenece, es inferior a -2 DE respecto a la DE de su talla diana. Atendiendo a este concepto, un niño podría tener una talla normal, pero estar situado por debajo de su talla diana y requerir ser estudiado.
- Velocidad de crecimiento inferior a -1 DE (<p25) para su edad y sexo, mantenida, al menos, durante 2 años, independientemente de la talla actual.
- Predicción de talla adulta por debajo de -2DE respecto a su talla diana. (7)

Las causas que justifican un hipocrecimiento son muy variadas y pueden afectar a cualquiera de las fases mencionadas. Pese a ello, entre el 60% y 80% de los hipocrecimientos se corresponden con la denominada talla baja idiopática. Este diagnóstico se considera de exclusión, y viene condicionado por la talla genética y antecedentes familiares de retraso constitucional del crecimiento. El resto de los casos se corresponden con una talla baja patológica, causadas por afecciones como déficits hormonales o resistencias de sus receptores, malnutriciones, enfermedades óseas, o por presentar talla baja al nacimiento ya sea por pequeño para la edad gestacional (PEG) o crecimiento intrauterino retardado (CIR) (8).

3. GH Y OTRAS HORMONAS DEL EJE DEL CRECIMIENTO

En cuanto a los factores endocrinológicos, la GH es necesaria para el crecimiento lineal normal, y ésta actúa de manera conjunta con otros factores de crecimiento como IGF1, esteroides sexuales, hormonas tiroideas y otros factores paracrinós de crecimiento. La GH se secreta por las células somatotróficas de la hipófisis, y muestra una liberación pulsátil característica. Los niveles circulantes son prácticamente indetectables durante gran parte del día y se producen entre 4-8 picos de liberación durante el ejercicio, el sueño de ondas lentas, traumatismos, estrés físico o sepsis. Sin embargo, la IGF-1 se produce fundamentalmente en hígado en respuesta al estímulo de la GH y es la mediadora de muchas de sus acciones. En sangre va unida a proteínas de transporte específicas (IGF-BP), que aumentan su vida media y hacen que las concentraciones se mantengan relativamente constantes a lo largo del día. El nivel máximo de IGF-1 ocurre durante el brote del crecimiento puberal y es la responsable de la aceleración del crecimiento en esa etapa de la vida. El correcto funcionamiento de este eje posee varios efectos metabólicos: estimula la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y aumenta la liberación de los ácidos grasos por los adipocitos. Posee un efecto antagonista de la insulina e inhibe la captación de glucosa por los tejidos (9, 10).

4. DÉFICIT DE GH

Los hipocrecimientos secundarios a anomalías del eje GH-IGF-1 tienen una frecuencia difícil de establecer y puede variar en función de los criterios diagnósticos y origen étnico de la población de estudio, se ha estimado una prevalencia de, al menos, 1 por 3.480 niños de manera global. Desde un punto de vista etiológico, existen dos grupos causales principales (11, 12, 13):

1. Deficiencia de GH aislada:

a) Primaria o familiar (DAGH):

Hace referencia a aquellas entidades que cursan con déficit de GH, son de carácter congénito y no asocian otros déficits hipofisarios. Se han descrito al menos cuatro tipos mendelianos de DAGH que varían en cuanto a la gravedad del déficit de GH el patrón de transmisión hereditaria, el gen afectado y la respuesta al tratamiento con GH.

b) Secundaria a otras patologías:

Se corresponde con las entidades que presentan alguna alteraciones adquirida o congénita del área selar (con o sin hipocrecimiento de origen prenatal) y que cursan con un déficit asociado de GH. Entre ellas se encuentran las anomalías del desarrollo de la línea media que afecten el desarrollo de la hipófisis y del hipotálamo, y otras como ausencia aislada de glándula hipofisaria, anencefalia, holoprosencefalia, algunos casos de displasia septo-óptica (síndrome de Morsier), síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino (EEC), anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p-), y cromosoma 18 en anillo, etc).

2. Deficiencia de GH combinada con otros déficits hipofisarios (DCHH):

Pueden ser secundarios a patología del área hipofisaria o debido a alteraciones genéticas diversas.

Clínicamente, el DGH produce un fenotipo caracterizado por un hipocrecimiento armónico y postnatal (11):

- Periodo neonatal: antropometría normal, ictericia neonatal prolongada, hipoglucemias, microgenitalia (en varones: micropene, escroto poco desarrollado, testículos pequeños y criptorquidia; en niñas: hipoplasia de clítoris y labios menores).
- Periodo lactante: disminución velocidad de crecimiento a partir de los 3 meses.
- Infancia: hipocrecimiento armónico, retraso cierre de fontanelas, cabello fino y de crecimiento lento, hipoplasia medifacial, frente abombada, raíz nasal aplanada (“cara de muñeca”), retraso en la dentición, voz aguda, sobrepeso moderado con acúmulo de grasa troncal, escaso desarrollo muscular, manos y pies pequeños (acromicria), crecimiento escaso de las uñas.
- Pubertad: retraso puberal.

El diagnóstico consiste en la asociación de datos auxológicos y analíticos, entre los que son necesarios los tests de estimulación de secreción de GH. El tratamiento en todas las entidades se realiza con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), y puede iniciarse una vez establecido el diagnóstico y aceptado el inicio del tratamiento por el comité correspondiente. Se mantendrá hasta que termine el crecimiento, es decir, cuando se alcance una edad ósea de 14-15 años en mujeres y de 15-16 años en varones, o se objetive una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año (11, 14).

El objetivo principal del tratamiento con rhGH es permitir que los pacientes logren rápidamente un crecimiento compensatorio, seguido de una fase de mantenimiento, una ganancia de altura puberal adecuada y finalmente conseguir una altura adulta cercana a su talla genética (15).

La respuesta al tratamiento es mayor en niños pequeños que en adolescentes, en los déficits completos que en las formas parciales y en sujetos obesos que en delgados. Si la indicación del tratamiento sustitutivo es correcta, la velocidad de crecimiento aumenta respecto a la previa al tratamiento. Durante el primer año de tratamiento, la respuesta suele ser llamativa y los pacientes crecen entre 10 y 12 cm. Posteriormente disminuye, pero se mantiene similar a la velocidad de crecimiento normal para la edad del niño. Cada 6 meses se debe valorar la respuesta mediante el cálculo de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea. Cuando la respuesta es insuficiente o bien disminuye de manera inesperada, conviene replantearse el diagnóstico y pensar en otras causas de fracaso de tratamiento (1).

La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento puede variar de un individuo a otro, y existen varios factores que pueden influir en la eficacia y la respuesta al tratamiento. A continuación, se mencionan algunos de los factores influyentes más relevantes (16, 17, 18):

1. Edad y etapa de desarrollo: La edad en la que se inicia el tratamiento con GH puede tener un impacto significativo en la respuesta. En general, se ha observado que los niños más jóvenes tienen una mejor respuesta al tratamiento en términos de aumento de la velocidad de crecimiento y ganancia de estatura. Además, la etapa puberal puede influir en la respuesta, ya que durante esta etapa se produce un crecimiento acelerado.
2. Gravedad de la deficiencia de GH: La gravedad de la deficiencia de GH también puede afectar la respuesta al tratamiento. En general, se ha observado que los pacientes con deficiencias más pronunciadas tienden a tener una respuesta más significativa al tratamiento con GH.
3. Duración del tratamiento: La duración del tratamiento con GH puede influir en la respuesta. En algunos casos, se requiere un tratamiento a largo plazo para obtener resultados óptimos en términos de crecimiento y desarrollo.
4. Cumplimiento con el tratamiento: El cumplimiento adecuado con el tratamiento prescrito es crucial para lograr una respuesta óptima. La administración regular de las dosis prescritas de GH es esencial para obtener los beneficios completos del tratamiento.

5. Genética y factores genéticos: Existen variaciones genéticas que pueden influir en la respuesta al tratamiento con GH. Algunos estudios han identificado polimorfismos genéticos que pueden estar asociados con una mayor o menor respuesta al tratamiento.
6. Otros factores de salud: Ciertas condiciones médicas subyacentes, como trastornos del metabolismo o enfermedades crónicas, pueden afectar la respuesta al tratamiento con GH. Es importante tener en cuenta estos factores y abordarlos de manera adecuada en el proceso de tratamiento.
7. Calidad y dosis del medicamento: La calidad del medicamento de GH utilizado y la dosis prescrita pueden tener un impacto en la respuesta al tratamiento. Es esencial utilizar medicamentos de alta calidad y seguir las pautas de dosificación recomendadas

Es importante tener en cuenta que estos factores son solo algunas de las variables que pueden influir en la respuesta al tratamiento con GH. Cada caso es único, y es fundamental que el tratamiento sea individualizado y supervisado por profesionales médicos especializados para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos asociados.

La respuesta de crecimiento se considera altamente variable. Diversos estudios han demostrado/considerado la edad de inicio del tratamiento, la duración, la adherencia y la dosis de rhGH como factores predictores de la respuesta del crecimiento. Además, se incluyen otros como el retraso en la edad ósea, la velocidad de crecimiento previa al tratamiento y el pronóstico de talla adulta. A diferencia del resto de factores, la evaluación de la adherencia ha resultado ser más compleja, puesto que previamente no se disponía de medios que permitieran realizar una valoración objetiva y cuantitativa de la misma (19).

En los últimos años se han diseñado dispositivos electrónicos que registran la administración de fármacos permitiendo al facultativo conocer la adherencia al mismo. Tras su implantación, diferentes centros han realizado estudios con el objetivo de analizar la adherencia como factor predictor de respuesta del crecimiento, demostrando que existe correlación entre una tasa de adherencia elevada y una respuesta clínica óptima durante los primeros años de tratamiento con GH (23, 24, 25, 26).

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La talla baja es un motivo muy frecuente de consulta tanto en atención primaria como en las consultas de endocrinología pediátrica. De todos los pacientes que consultan, un porcentaje será candidato a tratamiento con GH. Como se ha explicado anteriormente, existen múltiples factores que influyen en su respuesta. Gracias al diseño de dispositivos electrónicos que registran la administración de determinados tipos de hormona crecimiento, en la actualidad es posible estudiar si la adherencia influye realmente en la respuesta.

A través de este estudio, se pretende analizar si los pacientes que tienen una mayor adherencia al tratamiento tienen una respuesta de crecimiento superior al tratamiento con GH que aquellos que la adherencia es menor. Así se podría insistir en la importancia de este factor como predictor de respuesta al tratamiento, o plantear medidas que ayuden a aumentarla.

HIPÓTESIS

Se propone que se obtendrá una correlación positiva entre el aumento de peso, talla, VC y pronóstico de crecimiento de los pacientes en los que se haya registrado un porcentaje mayor de número de administraciones, con respecto a aquellos que el porcentaje de adherencia sea inferior.

Esperamos encontrar diferencias entre mayor o menor adherencia, en función del sexo o edad de inicio. A menor edad de inicio se espera una mayor adherencia.

En cuanto al contraste con otras series publicadas, esperamos no encontrar resultados diferentes en cuanto a la variación de los datos antropométricos durante el tratamiento en función de la adherencia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con diagnóstico de déficit de GH en función de su adherencia real.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar datos epidemiológicos: Distribución por sexo, edad de inicio, datos antropométricos al nacimiento, datos antropométricos de los progenitores, talla genética.
- Describir la variación de las variables antropométricas estudiadas (peso, talla, IMC, VC y pronóstico de crecimiento) y de la adherencia durante los distintos momentos analizados (al inicio, a los 4-6 meses, al año y a los dos años de tratamiento)
- Analizar la asociación entre aumento de datos antropométricos (peso, talla, IMC, VC y pronóstico de crecimiento) con una mayor adherencia.
- Conocer si existen diferencias entre sexo y edad de inicio de tratamiento con una mayor o menor adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de déficit de Hormona de crecimiento, que han recibido y/o se encuentran en tratamiento con GH atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

PACIENTES

La muestra inicial estaba constituida por aquellos pacientes que han recibido y/o mantienen tratamiento con hormona de crecimiento administrada mediante un dispositivo electrónico que registra cada dosis administrada. Dicha información se descarga por parte del paciente o la familia a una plataforma virtual, permitiendo al facultativo conocer la adherencia real del paciente al tratamiento. La muestra se adquirió de dicha plataforma y se seleccionaron aquellos que cumplieran unos criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes <18 años que han recibido y/o mantienen tratamiento con GH durante al menos 6 meses
- Pacientes tratados con las siguientes indicaciones: Déficit de GH, GH inactiva (GHi) o disfunción neurosecretora de GH (DNS).
- Pacientes tratados con el dispositivo electrónico que hayan descargado los datos a la plataforma virtual.
- Pacientes que haya firmado el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Pacientes tratados por indicaciones diferentes (síndrome de Turner, síndrome de Prader Willi...)
- Pacientes tratados actualmente con el dispositivo electrónico que previamente habían recibido la medicación con otro dispositivo.
- Interrupción del tratamiento durante el período temporal estudiado.
- Ausencia de datos en la plataforma.
- Ausencia de información sobre las variables a estudio en la historia clínica.

De los 178 pacientes adquiridos de la plataforma virtual, 76 pacientes formaron parte del estudio. Fueron excluidos 102 pacientes. Los motivos de exclusión fueron los siguientes:

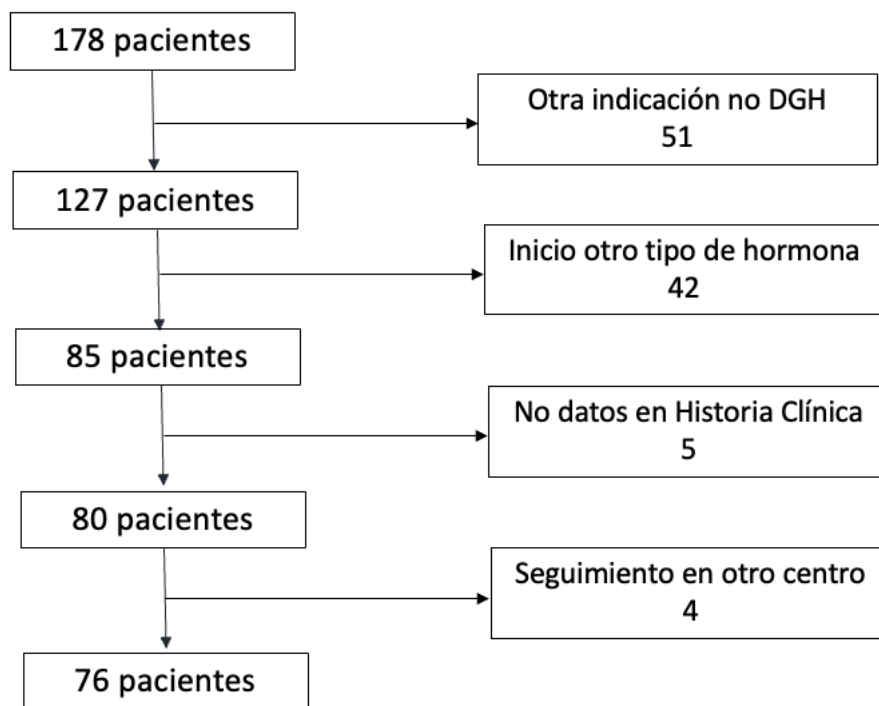


Figura 2: Criterios de exclusión de la muestra

De los 77 pacientes analizados, 3 de ellos únicamente cumplieron 6 meses de tratamiento y 7 solo completaron el primer año.

Respecto al consentimiento informado, este era entregado y explicado por parte del facultativo en las consultas de seguimiento de Endocrinología Pediátrica. El documento seguía el diseño del formato aportado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

VARIALES ANALIZADAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Una vez establecidos los criterios de inclusión y exclusión, y tras obtener la muestra definitiva, se recogieron los datos a través de la revisión de la historia clínica y de la plataforma virtual. En cada paciente se recogieron los siguientes datos, que a su vez constituyen las variables del para análisis estadístico:

- Sexo
- Edad
- Talla de los padres y talla genética.
- Peso y longitud al nacimiento.
- Peso, talla, IMC: previo inicio del tratamiento, a los 6 meses, año y dos años del comienzo.
- Velocidad de crecimiento, edad ósea y pronóstico de talla: previo inicio del tratamiento, a los 6 meses, año y dos años del comienzo.
- Aumento de peso, talla, IMC, VC y pronóstico de talla con respecto al inicio, a los 6 meses, al año y a los dos años.
- Diferencia entre el pronóstico de crecimiento y la talla genética al año y a los dos años de inicio de tratamiento.
- Adherencia en %: a los 6 meses, al año y a los dos años del comienzo.
- Dosis administrada a los 6 meses, al año y a los dos años.

Para la medición del peso, se utilizaba una báscula electrónica que expresaba dicha variable en kilogramos (kg). Para la longitud de los niños menores de dos años se empleó un infantómetro, y en el caso de los pacientes mayores de dos años un tallímetro, expresando las medidas en centímetros (cm). En cuanto al peso y longitud al nacimiento, se revisaba en la historia clínica del paciente o se preguntaba a los padres/tutores por los mismos. El IMC se calculó mediante la fórmula: $\text{peso(kg)}/\text{estatura(m}^2\text{)}$ y la unidad utilizada es kg/m^2 .

Para obtener los datos sobre la talla de los padres, se interrogaba sobre la misma durante la entrevista clínica en la consulta. En algunos casos, cuando estaban presentes, se medían con el tallímetro para conseguir mayor exactitud en el cálculo. La talla de los padres se expresaba en centímetros. Para el cálculo de la talla genética se utilizó la fórmula: $(\text{talla padre} + \text{talla madre}) \pm 13/2$. En el caso de que el sexo sea masculino se suma 13 al resultado de la suma de la talla de los padres, mientras que si el sexo es femenino se resta 13 puntos. La velocidad de crecimiento se calculó teniendo en cuenta una talla previa de, al menos, 6 meses, y se expresó en centímetros alcanzados al año (cm/año). La edad cronológica y la edad ósea se expresaron en años, utilizando una variable cuantitativa continua. Para determinar la segunda, se realizó radiografía de la mano y se utilizaba como referencia el Atlas de "Greulich and Pyle" (20). En cuanto al pronóstico de talla, se requería la talla alcanzada en la consulta, la edad cronológica y la edad ósea, realizando el cálculo mediante el método de "Bailey Pinneau" Todas las medidas antropométricas se expresaron en las medidas descritas, así como en sus

correspondientes desviaciones estándar (DE), según las tablas de ESPAÑA 2010 (21)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se realizó con el programa informático Excel (paquete Office). Una vez finalizada la recogida de datos, se realizó un estudio descriptivo y uno analítico a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

En el estudio descriptivo, los resultados de las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Mientras que en el estudio de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación típica).

Previamente al estudio analítico, la normalidad de las variables cuantitativas continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y para el análisis estadístico de las variables se fijó, como nivel de significación estadística, un valor de $p < 0,05$.

En primer lugar, se desarrolló un análisis comparativo que pretendía estudiar la existencia de diferencias entre las variables antropométricas estudiadas antes de inicio del tratamiento respecto en los distintos periodos temporales posteriores (a los 4-6 meses, al año y a los dos años), utilizando el test estadístico t-Student para datos apareados. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis bivalente que estudiaba la asociación entre la adherencia y el sexo, utilizándose el estadístico t-Student para muestras independientes.

A continuación, se realizaron 3 estudios de correlación. El primero consistía en analizar la correlación entre la edad de inicio y la adherencia registrada. En el segundo y tercer estudio, se realizó un análisis bivalente para el análisis de correlación entre la adherencia (segundo estudio) y dosis (tercer estudio) con el aumento de peso, talla, IMC y VC a los 6 meses, al año y dos años del inicio del tratamiento; y con el aumento de pronóstico de talla, y la diferencia del pronóstico de talla respecto a la talla genética al año y a los dos años. Para estos análisis se utilizaron el test correlación de Pearson si las variables seguían una distribución normal, y el test de correlación de Rho de Spearman en caso de variables con una distribución no normal.

Por último, se llevó a cabo un estudio comparativo en el que se pretendía analizar la existencia de diferencias entre un grupo con una adherencia superior al 90% con respecto a otro grupo con una adherencia inferior a dicha cifra, en cuanto a la variación de las variables antropométricas a los 6 meses, al año y a los 2 años. Para este análisis se utilizó el test estadístico t de Student para muestras independientes.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y previo a su implantación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con código de proyecto: C.I. EPA23/040

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 7/2021 de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). De esta manera se garantizó la más absoluta anonimidad de los pacientes, así como también que los datos no fueran utilizados para otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente. De igual manera, el proyecto se diseñó siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Durante todo el estudio, tanto en la base de datos empleada para su registro y posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiese una nueva revisión de la historia.

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO

1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

La muestra estaba compuesta de 76 pacientes, de los cuales 41 se correspondieron a mujeres (53,9%), y 35 varones (46,1%).

2. ANTECEDENTES FAMILIARES

La media de la talla paterna fue de $173,5 \pm 6,5$ cm y materna de $158,23 \pm 5,51$ cm.

La talla genética media de la muestra, expresada en DE, fue de $-0,88 \pm 0,73$ DE, que correspondía a una media de $173,2 \pm 4,5$ cm en varones y $157,65 \pm 4,18$ cm en mujeres (Tabla 1)

Tabla 1: Antecedentes familiares antropométricos. Abreviaturas: cm (centímetros), N (número total de la muestra), DE (desviaciones estándar).

		N	Media	DE
Talla padre	cm	76	173,5	6,5
	DE		-0,78	0,99
Talla madre	cm	76	158,23	5,51
	DE		-0,95	0,91
Talla genética varones	cm	34	173,2	4,5
	DE		-0,65	0,70
Talla genética mujeres	cm	40	157,65	4,18
	DE		-1,07	0,70
Talla genética	DE	52	-0,88	0,73

3. ANTECEDENTES PERINATALES

En cuanto a la antropometría perinatal, de los 76 pacientes, se obtuvo una media del peso al nacimiento (expresado en DE) de $-0,74 \pm 0,96$ DE, y una media de longitud de $-0,86 \pm 1,27$ DE (tabla 2).

Tabla 2: Antropometría perinatal del total de la muestra. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar)

Ambos sexos		Media	DE
Peso	DE	-0,74	0,96
Longitud	DE	-0,86	1,27

A continuación, en las tablas 3 y 4 se muestran los datos antropométricos al nacimiento, expresados tanto en cm como DE, en función del sexo.

Tabla 3: Antropometría perinatal en mujeres. Abreviaturas: cm (centímetros), DE (desviaciones estándar)

mujeres		Media	DE
Peso	gramos	2713	659
	DE	-0,78	0,84
Longitud	cm	46,8	3,31
	DE	-0,82	1,16

Tabla 4: Antropometría perinatal en varones. Abreviaturas: cm (centímetros), DE (desviaciones estándar)

varones		Media	DE
Peso	gramos	2725	685
	DE	-0,69	1,09
Longitud	cm	46,9	3,73
	DE	-0,91	1,41

4. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO Y ANTECEDENTES PERSONALES

De la muestra completa, 56 pacientes (74%) estaban diagnosticados de déficit aislado de GH, 14 pacientes (18%) de disfunción neurosecretora y 6 pacientes (8%) de GH inactiva (Figura 3)

Además, 16 de ellos tenían como antecedente perinatal pequeño para la edad gestacional y 9 asociaban otras patologías sistémicas (enfermedad celiaca, cistinuria, hipotiroidismo entre otras).

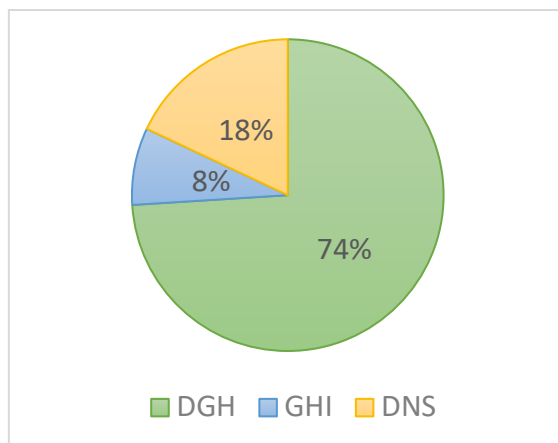


Figura 3: Distribución por diagnóstico. Abreviaturas: DGH (déficit de GH), GHI (GH inactiva), DNS (Disfunción neurosecretora de GH)

5. EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO CON GH

La media de edad de inicio del total de la muestra fue de $7,2 \pm 3,15$ años, en mujeres fue de $7,33 \pm 2,67$ años, y en varones de $7,12 \pm 3,6$ años.

6. DOSIS DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La dosis de GH media al inicio en ambos sexos, expresada en mg/kg/día, fue de $0,0283 \pm 0,004$, a los 4-6 meses de $0,0285 \pm 0,003$, al año de $0,0298 \pm 0,0053$, y a los dos años de $0,0288 \pm 0,004$. A continuación, se muestra las dosis medias indicadas por sexo en cada momento del seguimiento (Figura 4).



Figura 4: Media de dosificación en las 3 muestras durante el seguimiento

7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON GH

En cuanto al estudio de la adherencia, tanto en el total de muestra como en la de mujeres y hombres por separado, se observó un descenso de las medias de los porcentajes de administraciones conforme avanzaba el seguimiento (Figura 4). En el estudio de la adherencia del total de la muestra, la media en los primeros 6 meses de tratamiento era del $98,5 \pm 2,99\%$, disminuyendo a $93,6 \pm 12,75\%$ en el último año de seguimiento (Tabla 5, Figuras 5 y 6)

Tabla 5: Datos sobre la adherencia en la muestra total en los diferentes periodos estudiado. Abreviaturas: N (número total de la muestra), DE (Desviaciones estándar)

	N	Media	DE	Máximo	Mínimo
0 – 6 meses	76	98,56%	2,99%	100%	82%
0 – 1 año	72	98,41%	3,52%	100%	75%
6 meses – 1 año	72	98,09%	4,2%	100%	75%
0 – 2 años	62	95,75%	8,45%	100%	64%
1 año – 2 años	62	93,64%	12,75%	100%	46%

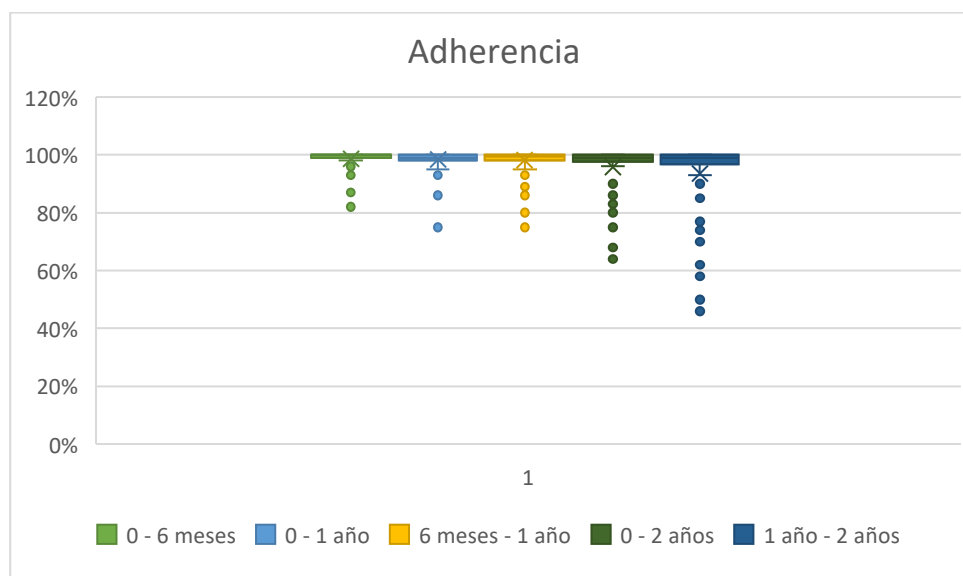


Figura 5: Adherencia en la muestra total. Las cajas representan los límites entre el 25 y 75% del intervalo de confianza, la línea central de la caja representa la mediana, la cruz representa la media aritmética, y los puntos representan los valores por debajo del p5.

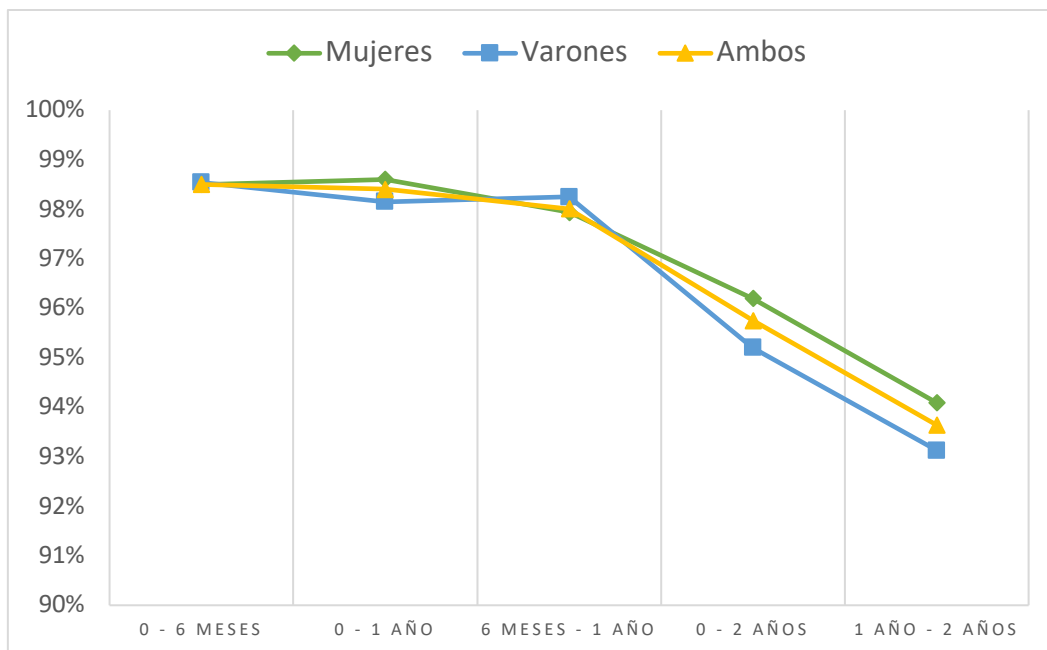


Figura 6: Evolución de la media de adherencia registrada en la muestra total, varones y mujeres.

8. VALORES ANTROPOMÉTRICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

En la Tabla 6 y Figura 7 se muestran las medias de los valores antropométricos obtenidos, expresados en DE, del análisis descriptivo del total de la muestra en los diferentes periodos de seguimiento estudiados: previo al inicio del tratamiento, a los 4-6 meses, al año y a los 2 años. Cabe destacar el aumento de la media de la VC en los primeros 4-6 meses, manteniéndose estable en los siguientes periodos. Las variables correspondientes a las medias de peso, talla y PC aumentan ligeramente con forme avanza el seguimiento. Y la media del IMC se mantiene estable durante todos los periodos temporales.

Tabla 6: Datos antropométricos del total de la muestra durante el seguimiento. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

	Previo inicio	4-6 meses	1 año	2 años
Peso en DE	-1,71 ± 0,66	-1,63 ± 0,68	-1,47 ± 0,56	-1,29 ± 0,64
Talla en DE	-2,71 ± 0,60	-2,50 ± 0,68	-2,21 ± 0,65	-1,81 ± 0,59
IMC en DE	-0,76 ± 0,64	-0,81 ± 0,75	-0,76 ± 0,64	-0,74 ± 0,74
VC en DE	-1,59 ± 1,69	2,45 ± 2,73	1,78 ± 2,02	1,38 ± 2,11
PC en DE	-2,08 ± 0,75		-1,49 ± 0,49	-1,21 ± 0,66

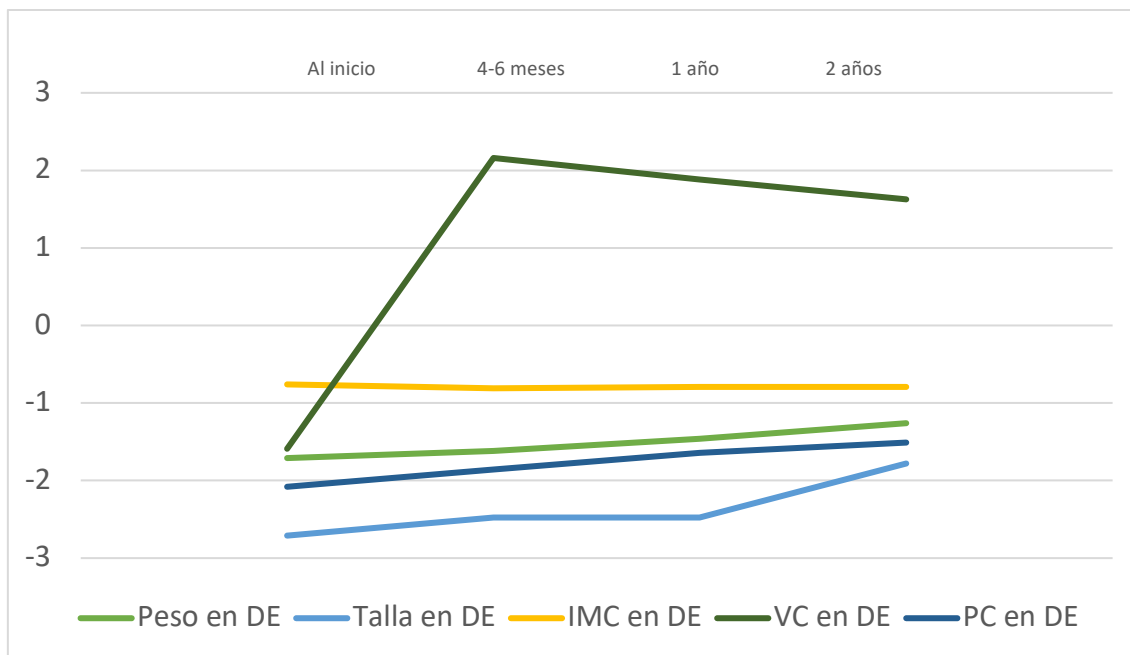


Figura 7: Gráfica de la antropometría del total de nuestra durante el seguimiento

A continuación, en las Tablas 7 y 8, y Figuras 8 y 9, se muestran los mismos valores en función del sexo. Al igual que en la muestra total, la VC muestra un ascenso llamativo los primeros meses.

Tabla 7: Datos antropométricos en mujeres durante el seguimiento. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

MUJERES	Previo inicio	4-6 meses	1 año	2 años
Peso en DE	-1,71 ± 0,59	-1,62 ± 0,51	-1,45 ± 0,48	-1,24 ± 0,68
Talla en DE	-2,72 ± 0,56	-2,46 ± 0,63	-2,12 ± 0,58	-1,75 ± 0,69
IMC en DE	-0,84 ± 0,50	-0,82 ± 0,51	-0,83 ± 0,57	-0,83 ± 0,58
VC en DE	-1,63 ± 1,75	1,91 ± 2,75	1,97 ± 1,68	1,84 ± 2,24
PC en DE	-2,17 ± 1,77		-1,72 ± 0,80	-1,71 ± 0,94
PC en cm	151,1 ± 5,13		154,6 ± 4,8	153,8 ± 3,9

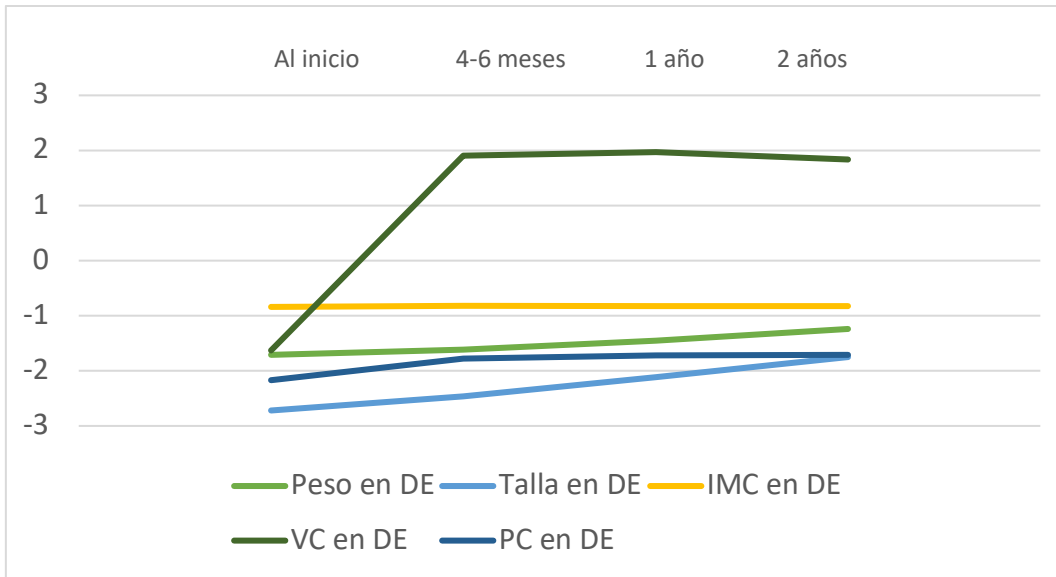


Figura 8: Gráfica de la antropometría de muestra mujeres durante el seguimiento. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

Tabla 8: Datos antropométricos en varones durante el seguimiento. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

VARONES	Previo inicio	4-6 meses	1 año	2 años
Peso en DE	-1,70 ± 0,77	-1,63 ± 0,68	-1,47 ± 0,56	-1,29 ± 0,64
Talla en DE	-2,71 ± 0,65	-2,50 ± 0,61	-2,21 ± 0,65	-1,82 ± 0,59
IMC en DE	-0,66 ± 0,76	-0,80 ± 0,75	-0,76 ± 0,64	-0,74 ± 0,74
VC en DE	0,91 ± 1,75	2,45 ± 2,73	1,38 ± 2,11	1,84 ± 2,24
PC en DE	-1,94 ± 0,60		-1,49 ± 0,80	-1,21 ± 0,66
PC en cm	165,28 ± 6,3		168,37 ± 3,8	170,1 ± 5,2

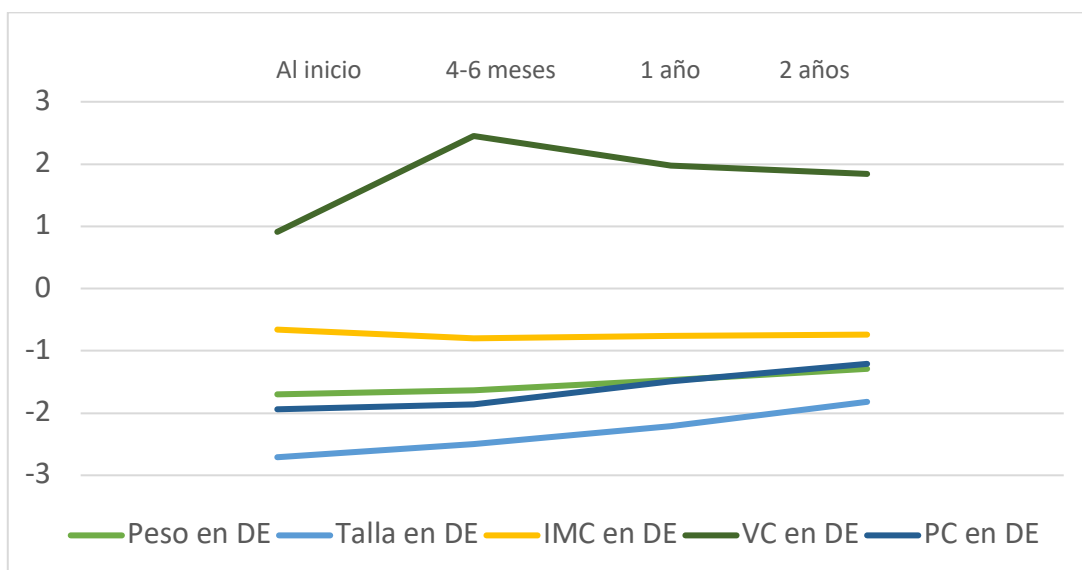


Figura 9: Gráfica de la antropometría de la muestra varones durante el seguimiento. Abreviaturas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

En las Figuras 10 y 11 se muestra gráficamente la variación de la media del PC en DE y en cm a lo largo del seguimiento, y se compara con la posición de la media de talla genética correspondiente (mujeres, hombres y total). En las tres muestras se observa un aumento de la media de pronóstico de crecimiento a medida que avanza el seguimiento, aunque las medias de pronóstico de las tres muestras se sitúan lejos de sus tallas genéticas a los 2 años de tratamiento.

Al inicio, las diferencias entre las medias de PC con respecto las medias de las tallas genéticas fueron de -1,2 DE en la muestra total, -1,03 DE o -7,92 cm en hombres, y -1,1DE o -6,55 cm en mujeres. Al final del estudio, a los dos años de tratamiento, se observó una disminución de esta diferencia y una posición de los pronósticos de crecimiento más próxima a la de sus tallas genéticas correspondientes: -0,33 DE en el total, -0,64 DE o -3,85 cm en mujeres, y -0,56 DE o -3,1 cm en hombres.

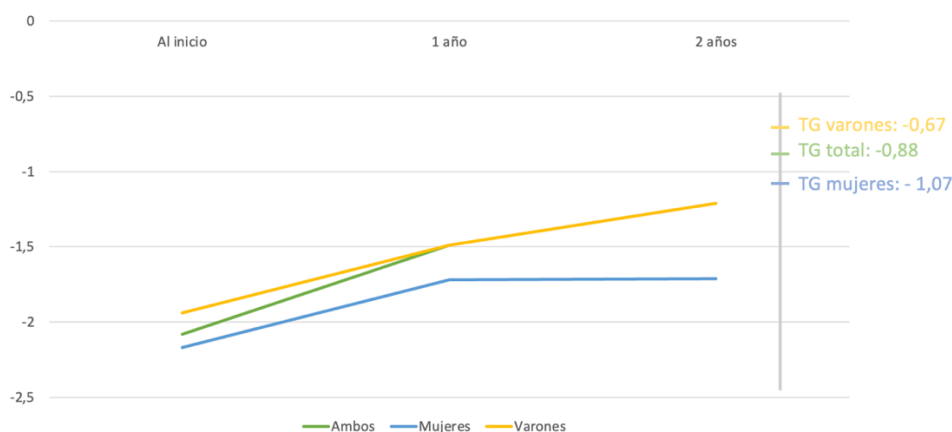


Figura 10: Gráfica de la progresión del pronóstico de crecimiento en DE de la muestra total, mujeres y varones, con respecto a sus tallas genéticas. Abreviaturas: TG (talla genética)

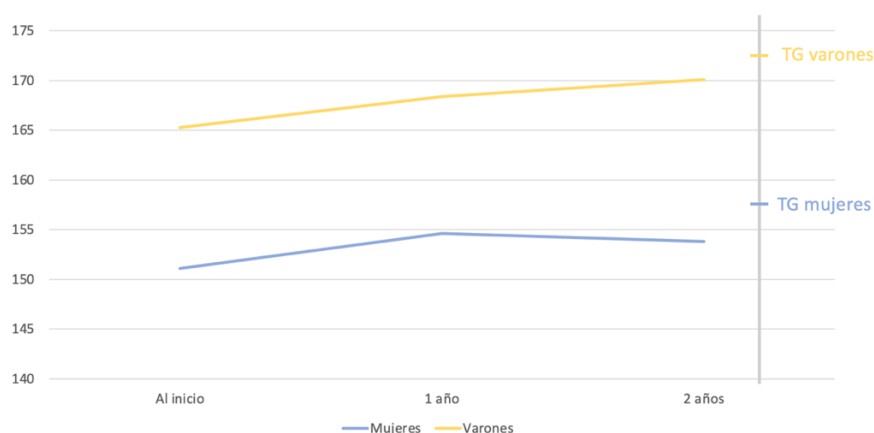


Figura 11: Gráfica de la progresión del pronóstico de crecimiento en cm de las muestras mujeres y varones, con respecto a sus tallas genéticas. Abreviaturas: TG (talla genética)

ESTUDIO ANALÍTICO

1. VALORES ANTROPOMÉTRICOS PRE Y POST INICIO DE TRATAMIENTO

Al analizar la existencia de diferencias en cada una de las variables antropométricas entre el principio y los diferentes periodos analizados una vez iniciado el tratamiento, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en todas las variables excepto en el valor del IMC (Tabla 9). Estos resultados indican que existe una adecuada respuesta de crecimiento al tratamiento, independientemente de la influencia de posibles factores externos.

Tabla 9: Análisis de datos antropométricos a lo largo del seguimiento. Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento), DE (desviaciones estándar)

Variable antropométrica	Al inicio en DE	Periodo	post tratamiento en DE	Valor de p
PESO	-1,71	6 meses	-1,63	<0,0001
		1 año	-1,47	<0,0001
		2 años	-1,29	<0,0001
TALLA	-2,71	6 meses	-2,50	<0,0001
		1 año	-2,21	<0,0001
		2 años	-1,81	0,007
IMC	-0,76	6 meses	-0,81	0,206
		1 año	-0,76	0,201
		2 años	-0,74	0,832
VC	-1,59	6 meses	2,45	<0,0001
		1 año	1,78	<0,0001
		2 años	1,38	<0,0001
PC	-2,08	1 año	-1,49	<0,0001
		2 años	-1,21	0,001

2. CORRELACIÓN ADHERENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

A) SEXO

No se han observado diferencias entre una mayor/menor adherencia en función del sexo en ninguno de los periodos estudiados.

B) EDAD DE INICIO

En cuanto a la edad de inicio, no se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas con la adherencia. Es decir, en nuestra muestra no influía la edad de inicio en presentar una mayor o menor adherencia posteriormente al tratamiento.

Tabla 10: Correlación entre adherencia y edad de inicio. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 - 6 meses	76	-0,054	0,644
0 - 1 año	72	-0,173	0,147
6 meses - 1 año	72	-0,163	0,172
0 - 2 años	62	-0,018	0,887
1 año - 2 años	62	-0,170	0,187

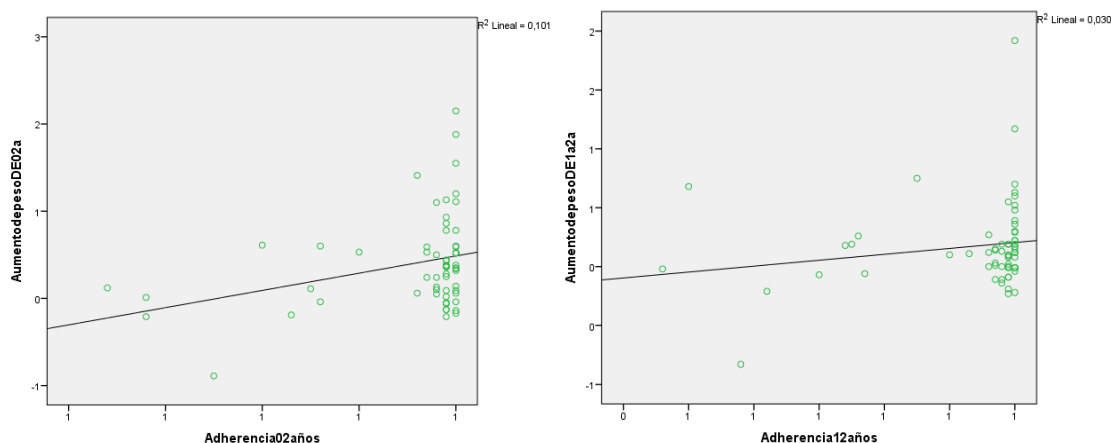
3. CORRELACIÓN ENTRE ADHERENCIA Y DATOS ANTROPOMÉTRICOS

A) AUMENTO DE PESO

Se obtuvieron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre una mayor adherencia y un mayor aumento de peso en los 2 primeros años de tratamiento y de 1 año a 2 años. En el primer periodo se objetivó un valor r de 0,317 ($p=0,012$; IC95%: 0,120-0,508), y en el último periodo un valor de r de 0,296 ($p=0,006$; IC95%: 0,044-0,552) (Tabla 11).

Tabla 11: Correlación entre adherencia y aumento de peso. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	p
0 - 6 meses	76	-0,035	0,767
0 - 1 año	72	0,057	0,63
6 meses - 1 año	72	-0,014	0,91
0 - 2 años	62	0,317	0,012
1 año - 2 años	62	0,296	0,006



B) AUMENTO DE TALLA

En cuanto al aumento de talla asociado a una mayor/menor adherencia, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Únicamente, en el periodo correspondiente a los dos primeros años se observó una tendencia hacia una correlación positiva obteniéndose un nivel de correlación r de 0,222 que correspondía con un valor de p de 0,084. (Tabla 12).

Tabla 12: Correlación entre adherencia y aumento de talla. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 6 meses	76	0,141	0,226
0 – 1 año	72	0,081	0,5
6 meses - 1 año	72	-0,047	0,696
0 – 2 años	62	0,222	0,084
1 año – 2 años	62	0,185	0,149

C) AUMENTO DE IMC

Al estudiar la correlación entre el IMC y la adherencia, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa durante los 6 primeros meses de tratamiento: valor de r de -0,336 ($p=0,03$; IC95%: -0,550 – -0,107). Sin embargo, durante el último periodo, desde el inicio hasta los 2 años, se obtuvieron los resultados contrarios, una correlación positiva estadísticamente significativa entre un mayor aumento del IMC y una adherencia superior: valor de r de 0,260 ($p= 0,041$; IC95%: 0,002 - 0,448) (Tabla 13).

Estos resultados son sugestivos de un incremento de talla mayor junto con un incremento de peso más lento durante los primeros meses, en comparación con los meses posteriores en los que el incremento de talla no es tan importante con respecto al peso (Figuras 6-8).

Tabla 13: Correlación entre adherencia y aumento de IMC. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valore de p
0 – 6 meses	76	-0,336	0,003
0 – 1 año	72	0,085	0,478
6 meses - 1 año	72	0,124	0,298
0 – 2 años	62	0,260	0,041
1 año – 2 años	62	-0,127	0,326

D) AUMENTO DE VC

En cuanto al estudio de correlación entre adherencia y el aumento de velocidad de crecimiento, no se obtuvieron resultados con significancia estadística a favor de que una mayor adherencia influya en una mayor velocidad de crecimiento (Tabla 14).

Tabla 14: Correlación entre adherencia y aumento de velocidad de crecimiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valores de p
0 – 6 meses	76	0,081	0,484
0 – 1 año	72	-0,251	0,033
6 meses - 1 año	72	-0,16	0,179
0 – 2 años	62	-0,015	0,910
1 año – 2 años	62	-0,051	0,692

E) AUMENTO DE PC

No se obtuvieron correlaciones significativas entre una mayor adherencia y un aumento del pronóstico de crecimiento. Destaca una tendencia hacia una correlación positiva en el periodo entre el primer y segundo año de tratamiento, en el que se obtuvo un valor de r de 0,232 que correspondía con una p de 0,069, aunque no fue estadísticamente significativo (Tabla 15)

Tabla 15: Correlación entre adherencia y aumento de pronóstico de crecimiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 1 año	42	-0,014	0,905
0 – 2 años	46	0,036	0,782
1 año – 2 años	46	0,232	0,069

F) DIFERENCIA DEL PC CON TG

Todos los resultados del estudio de correlación entre una mayor adherencia y una disminución en la diferencia entre el pronóstico de crecimiento y la talla genética, tanto en el análisis de la muestra total como en el de mujeres y hombres por separado, no demostraron significancia estadística. (Tabla 16).

Tabla 16: Correlación entre adherencia y diferencia entre pronóstico de crecimiento con respecto a la talla genética. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

		N	r	p
Total	0 – 1 año	42	0,052	0,743
	0 – 2 años	46	0,19	0,206
Mujeres	0 – 1 año	37	0,58	0,772
	0 – 2 años	33	0,1	0,62
Hombres	0 – 1 año	35	0,121	0,655
	0 – 2 años	29	0,21	0,23

4. CORRELACIÓN ENTRE DOSIS Y DATOS ANTROPOMÉTRICOS

A) AUMENTO DE PESO

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre administrar una dosis mayor o menor y la respuesta al crecimiento en ninguno de los periodos estudiados (Tabla 17).

Tabla 17: Correlación entre dosis y aumento de peso. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 6 meses	76	0,178	0,123
0 – 1 año	72	0,051	0,669
6 meses – 1 año	72	-0,028	0,814
0 – 2 años	62	0,175	0,174
1 año – 2 años	62	-0,153	0,234

B) AUMENTO DE TALLA

Al igual que en el análisis de correlación entre la dosis y el aumento de peso, en el caso del incremento de talla no observamos correlaciones positivas ni negativas de manera significativa. En el periodo de los primeros 6 meses se observó una tendencia hacía una correlación entre mayor dosis y un mayor aumento de talla, obteniendo un valor r de 0,220 y un valor de p de 0,056. (Tabla 18)

Tabla 18: Correlación entre dosis y aumento de talla. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 6 meses	76	0,220	0,056
0 – 1 año	72	0,188	0,115
6 meses - 1 año	72	-0,028	0,814
0 – 2 años	62	0,035	0,784
1 año – 2 años	62	-0,061	0,639

C) AUMENTO DE IMC

Al correlacionar la dosis y el aumento de IMC, no observamos correlaciones estadísticamente significativas (Tabla 19).

Tabla 19: Correlación entre dosis y aumento de IMC. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 6 meses	76	-0,023	0,843
0 – 1 año	72	-0,057	0,634
6 meses - 1 año	72	-0,013	0,917
0 – 2 años	62	0,123	0,34
1 año – 2 años	62	-0,021	0,87

D) AUMENTO DE VC

En cuanto al estudio de correlación entre la dosis y el aumento de velocidad de crecimiento, no se obtuvieron resultados a favor de que una mayor dosis influya en una mayor velocidad de crecimiento (Tabla 20).

Tabla 20: Correlación entre dosis y aumento de velocidad de crecimiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 6 meses	76	0,165	0,254
0 – 1 año	72	-0,036	0,06
6 meses - 1 año	72	-0,18	0,917
0 – 2 años	62	-0,055	0,673
1 año – 2 años	62	-0,048	0,710

E) AUMENTO DE PC

Al estudiar la correlación entre una la dosis y el aumento de pronóstico de crecimiento no encontramos significancia estadística en ninguno de los periodos. Por tanto, según estos datos una mayor o menor dosis no influiría en un aumento de PC mayor (Tabla 21).

Tabla 21: Correlación entre dosis y aumento de pronóstico de crecimiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

	N	r	Valor de p
0 – 1 año	42	-0,11	0,36
0 – 2 años	46	0,005	0,968
1 año – 2 años	46	-0,153	0,234

F) DIFERENCIA DE PC CON TG

En cuanto al estudio de correlación entre una mayor dosis y una disminución en la diferencia entre el pronóstico de crecimiento y la talla genético, tanto en el total de la muestra como en las muestras de mujeres y varones por separado, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. En el periodo correspondiente al primer año de tratamiento en la muestra de mujeres se obtuvo un valor de r de 0,33, con una p de 0,093, mostrando una ligera tendencia hacia una correlación positiva, lo que significaría que aquellos pacientes que se tratan con una dosis superior se situarían más cerca de su talla genética que aquellos que tenían adherencias más bajas (Tabla 22).

Tabla 22: Correlación entre dosis y diferencia entre pronóstico de crecimiento con respecto a la talla genética. Abreviaturas: N (número total de la muestra), r (valor de correlación)

		N	r	Valor de p
Total	0 – 1 año	42	0,245	0,117
	0 – 2 años	46	-0,041	0,789
Mujeres	0 – 1 año	27	0,33	0,093
	0 – 2 años	28	0,142	0,472
Hombres	0 – 1 año	16	0,151	0,57
	0 – 2 años	21	0,137	0,553

5. COMPARACIÓN DEL AUMENTO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON UNA ADHERENCIA SUPERIOR E INFERIOR AL 90%

No se observaron diferencias entre el grupo con una adherencia >90% sobre el grupo con una adherencia <90% en todos incrementos de las variables antropométricas estudiadas a los 6 meses (Tabla 23) ni al año de tratamiento (Tabla 24). Únicamente se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de menor y mayor adherencia en el aumento de peso a los 2 años de tratamiento, con un valor de t de 2,50 (p=0,015; IC95%: 0.091-0.819)

Tabla 23: Comparación de datos antropométricos entre el grupo con adherencia >90% y grupo con adherencia <90% a los 6 meses de tratamiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), t (valor de comparación t de Student), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento)

	Adherencia	N	Media en DE	t	Valor de p
Aumento de peso	>90%	74	0,08	-0,221	0,825
	<90%	2	0,11		
Aumento de talla	>90%	74	0,23	0,514	0,609
	<90%	2	0,235		
Aumento de IMC	>90%	74	0,059	-0,703	0,574
	<90%	2	0,015		
Aumento de VC	>90%	74	3,73	-0,074	0,941
	<90%	2	3,90		

Tabla 24: Comparación de datos antropométricos entre el grupo con adherencia >90% y grupo con adherencia <90% al año de tratamiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), t (valor de comparación t de Student), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

	Adherencia	N	Media en DE	t	Valor de p
Aumento de peso	>90%	67	0,216	0,027	0,979
	<90%	2	0,210		
Aumento de talla	>90%	67	0,524	-0,425	0,672
	<90%	2	0,630		
Aumento de IMC	>90%	67	-0,745	1,11	0,21
	<90%	2	-1,255		
Aumento de VC	>90%	67	-0,254	-0,849	0,399
	<90%	2	1,200		
Aumento de PC	>90%	67	0,064	0,304	0,811
	<90%	2	-0,185		

Tabla 25: Comparación de datos antropométricos entre el grupo con adherencia >90% y grupo con adherencia <90% a los 2 años de tratamiento. Abreviaturas: N (número total de la muestra), t (valor de comparación t de Student), IMC (índice de masa corporal), VC (velocidad de crecimiento), PC (pronóstico de crecimiento)

	Adherencia	N	Media en DE	t	Valor de p
Aumento de peso	>90%	53	0,468	2,50	0,015
	<90%	9	0,013		
Aumento de talla	>90%	53	0,917	1,029	0,308
	<90%	9	0,756		
Aumento de IMC	>90%	53	0,021	1,685	0,097
	<90%	9	-0,195		
Aumento de VC	>90%	53	3,096	-0,51	0,612
	<90%	9	3,617		
Aumento de PC	>90%	53	-0,021	0,253	0,806
	<90%	9	-0,154		

Tras la instauración en el mercado de dispositivos electrónicos que registran la administración de GH ha sido posible el estudio de la influencia de la adherencia como factor de respuesta al tratamiento hormonal (22).

En la última década se han publicado numerosos estudios sobre la adherencia en el tratamiento con hormona de crecimiento, así como la influencia en su respuesta. En el año 2018, Koledova *et al* publicó los resultados de ECOS, un estudio abierto, observacional y multinacional que incluía a 24 países de todo el mundo, entre los años 2010 y 2016, cuyo objetivo era evaluar la adherencia y los resultados a largo plazo de la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos que utilizaban como medio de administración, un dispositivo electrónico que registraba las dosis en una plataforma virtual (23). Al igual que Kaledova E, muchos autores, tanto participantes del estudio ECOS como de otros particulares, han publicado series con el mismo objetivo.

En cuanto al estudio descriptivo de muestra, la edad media de inicio en nuestra serie fue de $7,2 \pm 3,15$ años, algo inferior a otros estudios como el de Rodríguez Arnao *et al* (24) que registró $9 \pm 3,3$ años, o $9,8 \pm 3,7$ años del estudio de Coutant *et al* (25). La talla genética del total de la muestra fue de $-0,88 \pm 0,73$ DE, que correspondía a $173,2 \pm 4,5$ cm en varones y $157,65 \pm 4,18$ cm en mujeres, qué si comparamos con otras series, difiere en función de la procedencia, siendo valores muy similares a la De Arriba *et al* (26), que analiza los datos de una muestra de tres ciudades de nuestro país, en la que se observó una talla genética de $-1 \pm 0,7$ DE en la muestra total, $170,5 \pm 5,4$ cm en varones y $158,5 \pm 5,8$ cm en mujeres.

Los antecedentes perinatales de nuestra serie no difieren de los registrados en otros estudios. Las series francesa (25) y española del estudio (26) ECOS observaron un peso al nacimiento de $-0,62 \pm 0,81$ DE y $-1,2 \pm 0,7$ DE y una longitud de $-0,94 \pm 0,85$ DE y $-1,4 \pm 1,2$ DE respectivamente, muy similares a nuestros resultados (Tablas 2-4).

En cuanto a la dosis inicial administrada, en nuestra serie la media fue de $0,0283 \pm 0,004$ mg/kg/día, algo superior a la serie de Van Dommelen *et al* (27) que registró una dosis media inicial de $0,21 \pm 0,10$ mg/kg/día, pero inferior que otros como el de Rodríguez Arnao *et al* (24) que observó una media de $0,032 \pm 0,004$ mg/kg/día.

Los resultados de las medias de adherencias obtenidas en nuestro estudio muestran datos >90% durante todos los periodos estudiados (Tabla y Figura 5), además de observarse una ligera tendencia en descenso a partir del primer año (Figura 6). La mayoría de las series revisadas muestran datos similares, en todas ellas se muestra la misma tendencia descendente conforme avanza el seguimiento, aunque ninguno de ellos refleja datos de adherencia tan elevados, como se puede comprobar en las series italiana, griega, mexicana y argentina del estudio ECOS, en las que a los 6 meses las medias de adherencia fueron 89,39%, 91,84%, 90,39% y 76,48% respectivamente, y a los 2 años de 86,64%, 88,57%, 83,89% y 71,37% (28, 29, 30, 31).

En cuanto a los resultados del estudio descriptivo de las variables de crecimiento antes y después del tratamiento, en nuestro estudio se observó una mejoría de los percentiles de todas las variables de crecimiento analizadas durante todos los periodos a estudio, destacando el importante aumento de la velocidad de crecimiento durante los primeros 6 meses (+1,78 DE) (Tabla 6). Los datos obtenidos no difieren de otras series publicadas como el estudio de Su *et al* (32) que registra una VC al año de 1,45 DE y un aumento de talla de 0,22 DE, el estudio de Kirk *et al* (33) que obtuvo una VC de 2,36 DE y un aumento de talla de 0,42 DE al año, o el estudio de Pulungan *et al* (34) cuya muestra presentaba una VC al año de 1,87 DE y un aumento de talla de 0,34 DE. En cuanto al resto de variables antropométricas, la mayoría de los estudios publicados no llevan a cabo un análisis de la variación del peso e IMC. Si nos fijamos en el estudio publicado por De Arriba *et al* (26), se refleja una gráfica similar a la obtenida en nuestro estudio (Figuras 7-9), en la que se observa el llamativo cambio de VC con respecto al ascenso lento del resto de variables.

Al estudiar la relación entre la adherencia con factores como el sexo o la edad de inicio de tratamiento, nuestros resultados no mostraron relaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, otros estudios con tamaños muestrales superiores sí muestran asociaciones con significación estadística al relacionar estas dos variables, como es el caso de la revisión de Boman *et al* (35), que analizó 9314 pacientes obtenidos de la base de datos de la misma plataforma informática en la que se registraba la administración de la hormona de los pacientes de nuestro estudio, en la que se observó que la muestra de pacientes mujeres, así como los pacientes menores de 8 años y mayores a 14 años presentaban una adherencia significativamente superior. Aunque existen otros estudios con un tamaño muestral similar al nuestro, en el que se observó una correlación negativa entre la edad y la adherencia (36).

Al comparar los resultados de nuestro análisis de correlación entre la adherencia y el aumento de las variables antropométricas con otras series, observamos que estudios con una muestra significativamente superior sí que obtienen resultados estadísticamente significativos, como es el caso de la serie completa del estudio ECOS de Koledova et al (22) con una n de 886 pacientes, en el que se observó una correlación positiva entre una adherencia mayor con un aumento superior de talla y velocidad de crecimiento. Sin embargo, estudios con un tamaño muestral inferior, como son los casos de las series del estudio ECOS correspondiente a las muestras de Grecia (n=78) (29), México (n=118) (30) y Argentina (n=46) (31), sólo observaron correlación de la adherencia con el aumento de talla, sin ser significativa la relación con el aumento de la velocidad de crecimiento. Otros estudios como es el publicado por Centonze C (28) no obtuvieron ninguna correlación significativa entre adherencia con las variables antropométricas analizadas.

En cuanto al estudio de correlación entre la dosis de GH y su respuesta, en nuestro estudio no se obtuvo correlaciones significativas que nos indicaran si una mayor o menor dosis influye en su respuesta. Coutant *et al* (25) llevó a cabo un análisis de correlación entre estas dos variables, en el que se observó que con una dosis inferior a 0.030 mg/kg/día se obtenían mejores resultados antropométricos.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes tratados por déficit de GH presentan unos porcentajes de adherencia óptimos durante los 2 primeros años de seguimiento.
2. El tratamiento con hormona de crecimiento resulta efectivo durante los 2 primeros años, constatando una mejoría de la talla, velocidad de crecimiento y pronóstico de crecimiento
3. El tratamiento también supone una mejora en el peso y el índice de masa corporal.
4. No se obtuvieron asociaciones entre la adherencia al tratamiento con el sexo y la edad de inicio del tratamiento.
5. Durante los 2 años de tratamiento analizados, una mayor adherencia se ha asociado a una ganancia de peso, no encontrando asociación con la ganancia de talla.
6. No se observaron asociaciones entre la dosis y la respuesta de tratamiento.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

LIMITACIONES

- La duración del tratamiento en varios pacientes es inferior a 2 años, por lo que no podemos completar los datos de todos períodos temporales analizados.
- Dado que los pacientes/tutores son los encargados de descargar en la plataforma virtual el registro de la administración, la dependencia de individuos externos para la obtención de los datos sobre la adherencia constituye otra limitación del estudio.
- En algunos pacientes no ha sido posible el cálculo del pronóstico de crecimiento puesto que su edad cronológica y/o edad ósea es inferior a 6 años. Siguiendo las tablas de “Bailey Pinneau”, es preciso mayor edad para dicho cálculo. Esto conlleva que existe un menor número de pronósticos de crecimiento para analizar que pacientes que constituyen la muestra.
- Existen varios pacientes que no contaban con la prueba de imagen necesaria para determinar la edad ósea en algunos momentos temporales.
- El tamaño muestral insuficiente para conseguir unos datos de adherencia con más variedad.

FORTALEZAS

A pesar de las limitaciones y los puntos mencionados a mejorar, los resultados sobre el crecimiento han sido positivos y reflejan claramente que el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con déficit de GH es efectivo.

En cuanto a los resultados obtenidos en el estudio de correlación de la adherencia con el aumento de crecimiento no son negativos, simplemente que debido al corto periodo de tiempo estudiado y las tasas de adherencia tan altas no se han encontrado diferencias.

1. Martínez, M. J. Valoración y diagnóstico de talla baja. Congreso de la Asociación Española de Pediatría. AEP 2011-60. Del 16 al 18 de junio 2011, Valladolid.
2. F. Cassorla, X.G. Clasificación y Valoración de la talla baja. In: Pombo, M., Audi, L., Bergada, C., Bueno, M., Calzada, R., Diéguez, C. et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo. Tercera ed. España: McGrawHill-Interamericana; 2002. p. 275-82.
3. De la Vega Jiménez F. Oña Aguilera MM. Fisiología del crecimiento. En: Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. V 1.1. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2020. P. 3-10.
4. González E, Aguilar MJ. Valoración del crecimiento y del estado madurativo en población pediátrica y su importancia clínica. 2012. Colomb Med; 43 (1): 86-94.
5. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica (12a Edición) Madrid. Editorial Elsevier. 2011; p 881 -1027
6. Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 411.e1–411.e23
7. Guerrero López MC, Guerrero-Fernández J, Carcavilla Urquí A, González Casado I. Hipocrecimiento. En: Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. V 1.1. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2020. P. 10-24.
8. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:602.
9. Patricia E. Molina. Fisiología endocrina. 2ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2006.
10. J. Lary Jameson. Harrison's Endocrinology 3er ed. McGraw-Hill education. 2013.
11. Yebra Yebra J, Rodríguez Contreras FJ, Guerrero-Fernández J, Carcavilla Urquí A. Déficit de GH y otras anomalías del eje GH-IGF-1. En: Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. V 1.1. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2020. P. 24-35.
12. Campos A, Gómez A, Gallego E, Gracia R. Análisis molecular del eje GH/IGF-1 en el hipocrecimiento postnatal: del laboratorio a la clínica. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012; 3: 25-32.
13. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark JL, Rosenfeld G, O'Savage M. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and

- biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): 472-97.
14. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(11): 3990-3.
 15. J.M. Wit, M.B. Ranke, K. Albertsson-Wikland, A. Carrascosa, R. G. Rosenfeld, S. Van Buuren, B. Kristrom, E. Schoenau, L. Audi, A.C. Hokken-Koelega, P. Bang, H. Jung, W.F. Blum, L.A. Silverman, P. Cohen, S. Cianfarani, C. Deal, P.E. Clayton, L. de Graaff, J. Dahlgren, J. Kleintjens, M. Roelants, Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm. Res. Paediatr.* 79, 257–270 (2013).
 16. Wit JM, Deeb A, Bin-Abbas B, Al Mutair A, Koledova E, O. Savage M. Achieving optimal short- and long- term responses to paediatric growth hormone therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(4):329-340
 17. Ayca Z, Arasli Yilmaz A, Yel S, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S. Evaluation of growth hormone results in different diagnosis trend over 10 year of follow-up: A single center experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(3):332-341
 18. Rogol A, Treatment of growth hormone deficiency in children. Uptodate. Ultima visita el 15/05/2023.
 19. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Brera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine.* 2019 Dec; 66 (3): 614-621.
 20. Greulich WW, Pyle SI (Sarah I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford Univ. Press; 1959.
 21. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011;2.
 22. Tornicasa V, Dixon D, Le Masne Q, Matin B, Arnaud L, van Dommelen P, Koledova E. Integrated digital health solution in the management of growth disorders in pediatric patients receiving growth hormone therapy: A retrospective analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 30; 13:882192.
 23. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies P. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod connect observational study (ECOS) in pediatric patients with growth disorders. *Endocrine Connections* (2018) 7, 914–923.
 24. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sanchez A, Díez López I, Ramírez Fernández J, Bermúdez de la Vega JA, Yeste Fernández D, Chueca Guindylain M, Corripio

- Collado R, Pérez Sánchez J, Fernández González A. Adherence and long-term outcomes of growth hormone therapy with easypod in pediatric subjects: Spanish ECOS study. *Endocrine Connections* (2019) 8, 1240–1249.
25. Coutant R, Nicolino M, Cammas B, de Buyst V, Tauber M, Hamel JF. Yearly height gain is dependent on the truly received dose of growth hormone and the duration of periods of poor adherence: practical lessons from the French easypod connect multicenter observational study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;12.
 26. De Arriba Muñoz A, Cancela Muñoz V, Alcón Saez JJ, Beisti A, Llovet E, Labarta Aizpún JI. Impact of adherence on growth response during the first 2 years of growth hormone treatment. *Endocrine* 2021.
 27. Van Dommelen P, E. Koledova, J.M. Wit, Effect of adherence to growth hormone treatment on 0–2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLoS ONE* 13, e0206009 (2018).
 28. Centonze C, Guzzetti C, Orlando G, Loche S. Ad Adherence to growth hormone (GH) therapy in naïve to treatment GH-deficient children: data of the Italian Cohort from the Easypod Connect Observational Study (ECOS) *Journal of Endocrinological Investigation* (2019) 42:1241–1244.
 29. Charmandari E, Vlachopapadopoulou E, Kyritsi EM, Sakellariou D, Koledova E, Nespithal K, Michalacos S. Adherence and long-term outcomes of therapy in paediatric patients in T Greece using the easypod™ electromechanical device for growth hormone treatment: The phase IV multicentre easypod™ connect observational study (ECOS). *Growth Hormone & IGF Research* 53–54 (2020) 101336.
 30. Blanco-López A, Antillón-Ferreira C, Saavedra-Castillo E, Barrientos-Pérez , Rivero-Escalante H, Flores-Caloca O, Calzada-León R, Rosas-Guerra CC, Koledova E, Chiquete E, Ayala-Estrada A. Adherence to treatment in children with growth hormone deficiency small for gestational age and Turner síndrome in Mexico: results of the Easypod connect observational study (ECOS). *ournal of Endocrinological Investigation*. 2020;43:1447-1452
 31. Chareca C, Belgorosky A, Chiarpenello J, González L, Pasqualini T, Koledova E, Miras M, Assefi A. Ahderencia terapéutica y resultados en pacientes argentinos tratados con hormona de crecimiento mediante el dispositivo easypod. Estudio observacional multicéntrico easypod connect (ECOS). *Rev. Med. Rosario* 87. 2021: 120-130
 32. Su P-H, Yang C, Chao M-C, Chiang C-L. Monitoring adherence rate to growth hormone therapy and growth outcomes in Taiwanese children using easypod connect: Observational study. *JMIR Pediatr Parent* [Internet]. 2021;4(1):e14774.

33. Kirk J, Ovbude L, Koledova E. Adherence and long-term outcomes go growth hormone therapy in patients from the UK: the easy pod connect observational study (ECOS). *Endocrine Abstracts* (2018) 58 P021.
34. Pulungan AB, Yap F, Chao MC, Loke KY, Yang C, Ma T, Ovbude L, Su PH. Adherence and growth outcomes in children with growth disorders: results from the Easypod™ Connect Observational Study (ECOS) in Indonesia, Singapore, and Taiwan. *Paediatr Indones*, Vol. 62, No. 2, March 2022.
35. Boman N, Fernández-Luque L, Koledova E, Kause M, Lapatto R. Connected health for growth hormone treatment research and clinical practice: learnings from different sources of real-world evidence (RWE)—large electronically collected datasets, surveillance studies and individual patients' cases. Boman *et al. BMC Med Inform Decis Mak* (2021) 21:136
36. Arrabal Vela MA, García Gijón CP, Pascual Martín M, Benet Giménez I, Áreas del Águila V, Muñoz-Rodríguez JR, et al. Adherencia al tratamiento con somatotropina administrada con dispositivo electrónico. *Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]*. 2018;65(6):314–8.

ANEXO I

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO TUTOR O REPRESENTANTE

Título del PROYECTO: Respuesta del tratamiento con GH según la adherencia real

Yo, (nombre y apellidos del padre/madre/tutor o representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Estoy de acuerdo con la participación de mi Hijo/hija/tutelado/representado:

.....(nombre y apellidos)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para que mi Hijo/hija/tutelado/representado participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de sus datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del padre/madre/tutor/representante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Eficacia del tratamiento con GH según la adherencia real

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/06/2023, Acta Nº 12/2023 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento según la adherencia real.

Alumnas: Beatriz Santos López/ Sara Bureba Herrando

Tutores: Antonio de Arriba Muñoz, José Ignacio Labarta Aizpún

Versión protocolo: v 2022-2023

Versión documento de información y consentimiento: Menores: Versión 01, 08/06/2023; Padres: v3, 11/06/2023

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con diseño diferente al de seguimiento prospectivo

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor/investigador que para los estudios de seguimiento prospectivo **es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos** y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ HINJOS MARIA
DNI 03857456B
Fecha: 2023.06.16 10:08:06
+02'00'

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Fecha: 2023.06.16 10:08:06
+02'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)