

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**

**Título**

Hormona de Crecimiento para pacientes con Retardo de Crecimiento Intra Uterino

**Autores**

Hasdeu Santiago, Coordinador Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén  
[hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com) Luis Justo, Área Bioética Subsecretaría de Salud de Neuquén

**Fecha de realización**

Septiembre 2013

**Fecha de última actualización**

Septiembre 2013

**Conflictos de Interés**

No se presentaron. Se anexan las declaraciones juradas de los autores

**Firma y aclaración**

  
Dr. SANTIAGO HASDEU  
Coordinador Comité  
Pcial. de Biotecnología  
Subsecretaría de Salud

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

### Contexto

#### **Definición Retardo de Crecimiento Intra Uterino:**

Se define como Retardo de Crecimiento Intrauterino (en adelante RCIU) /pequeño para edad gestacional (en adelante PEG) al nacido con un peso al nacer o longitud corporal igual o menor a 2 desvíos estándar (en adelante DE) por debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional ( $\leq 2$  DE).

En algunas situaciones se define como el que nace con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional. Algunos autores diferencian entre RCIU y PEG. Dada la dificultad para conocer el patrón de crecimiento prenatal, un consenso argentino y otros consensos internacionales aceptan ambos términos como similares (Pascualini 2007).

#### **Incidencia RCIU:**

La incidencia de RCIU en Argentina varía según la fuente entre un 1,19% en un estudio de una maternidad en Corrientes (Dellepiane y col.) y 8,23% en Resistencia, Chaco (Jorge Javier Royg Benitez, Maria Elina Chaves Caballero 2007). En Chile estiman que un 5% de todos los nacimientos tienen algún grado de RCIU al nacimiento (Julio Nazer H et al 2009). Un informe de la Superintendencia de Servicios de Salud describe una incidencia del 1-7% de todos los nacimientos en nuestro país (Superintendencia de Servicios de Salud 2010).

#### **Crecimiento compensador o Catch up:**

La mayoría de los pacientes con RCIU presentan un catch-up con recuperación de su peso y talla a valores que se mantienen dentro de los rangos normales. Un porcentaje cercano al 13% no lo logra y queda con peso y talla por debajo de los mismos a los dos años de edad (Hokken 1995). A la edad de 18 años se estima que un 7% de los pacientes que tuvieron RCIU quedan por debajo de los -2 Desvíos estándar de estatura.

En los nacidos con RCIU existe un riesgo 5-7 veces mayor de baja talla en la adultez respecto de los que nacieron con peso adecuado para su edad gestacional (Karlberg 1995). Entre un 20% y un 25% de los adultos con talla menor a -2DE nació con RCIU/PEG (Karlberg 1995).

### Preguntas

¿El tratamiento con Hormona de Crecimiento es eficaz, seguro y efectivo para alcanzar una mayor talla adulta en pacientes con Retraso de Crecimiento intrauterino?

¿El tratamiento con Hormona de Crecimiento para pacientes con RCIU y baja talla, que presenten niveles normales de Hormona de crecimiento endógena, mejora la calidad de vida?

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

## **Introducción**

### **Descripción de la Tecnología**

La hormona de crecimiento es un polipéptido que se elabora por tecnología de ADN recombinante y resulta idéntica a la humana. Se aplicada por vía subcutánea 6 o 7 veces por semana. Comercializada inicialmente para pacientes con déficit de Hormona de Crecimiento endógena, luego fueron ampliándose sus indicaciones a otros problemas de salud.

### **Indicaciones:**

Diversos autores sugieren la indicación de HC en niños con RCIU/PEG que no han realizado el crecimiento compensador y se mantienen por debajo de -2 o -2,5 DE a partir de los 2, 3 o 5 años de edad (varían según fuentes norteamericanas, europeas o Argentinas).

Inicialmente comercializada para pacientes con déficit de HC. Se han ampliado sus indicaciones con variables evidencias científicas para pacientes con baja talla y las siguientes patologías: Enfermedad Renal Crónica, Prader Willi, Turner, Shox, baja talla idiopática y RCIU/PEG. Para esta última indicación no fue aprobada la licencia por la agencia Europea European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Cianfarani 2011). La indicación está contemplada para diversas aseguradoras de salud internacionales como AETNA, para el sistema de Salud Público del Reino Unido, y a nivel nacional, para la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS 2010) y el Ministerio de Salud de la Nación (RESOLUCIÓN 2091/2010 MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION ARGENTINA ). No está cubierta –y se la considera experimental- para la aseguradora de salud Blue Cross/Blue Shield (Blue Cross 2012), y es considerada controversial según un informe de la Agencia Argentina IECS (IECS 2003).

### **Riesgos**

Los efectos adversos mencionados son el aumento de 6 veces en el riesgo de Diabetes, pseudotumor cerebral e incertidumbre sobre una potencial carcinogénesis a largo plazo. En el apartado correspondiente se describen los hallazgos de la literatura.

### **Calidad de Vida**

No se conocen estudios controlados randomizados publicados que analicen la calidad de vida en pacientes con RCIU cuando reciben HC (ver búsqueda bibliográfica). Se consultó con el Área Bioética para que estudien esta indicación de la tecnología y emitan una opinión sobre el balance entre beneficios y riesgos/costos de incorporarla, el impacto en la asignación de recursos y la equidad. Sus conclusiones se encuentran en un apartado anexo.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Tecnologías alternativas**

No hay tecnología alternativa para la indicación en RCIU/PEG

**Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas Medline, Lilacs, Cochrane Library y Cochrane Plus, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en Kairos web on line y de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud: Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Superintendencia de los Servicios de Salud, Salud Pública del Reino Unido, y aseguradoras/prestadores de servicios de salud Aseguradoras de Salud de Estados Unidos, Instituto de Seguridad Social del Neuquén. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta septiembre del 2013. Se excluyeron textos en otro idioma, y aquellos a los que no se pudiera acceder a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Resultados**

En Cochrane no se encuentran revisiones sistemáticas en esta población.

En Medline y en la literatura gris se encuentran 5 revisiones sistemáticas:

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/ Grado (CEBM) o Fuerza (GRADE) de la recomendación
<b>Revisión Sistemática Maiorani Cianfaroni 2009</b>	Pacientes con RCIU que reciben HC comparada con placebo	Talla adulta	Mejoría leve de talla adulta con HC de 0.8-1,3 DE (unos 5-8 cm) comparada con placebo	Realizó un meta-análisis de estudios heterogéneos y de regular calidad	
<b>Revisión Sistemática de la Guía Nice 2010</b>	Uso de HC en Pacientes con talla baja por RCIU/PEG. Se consideran además otras poblaciones.	Talla adulta, Velocidad de Crecimiento, Efectos adversos, Calidad de Vida	Leve mejoría en talla adulta y en velocidad de crecimiento, ninguno describe calidad de vida; Los efectos adversos están subreportados	Incluye 6 estudios de regular calidad, heterogeneidad	
<b>Revisión Sistemática SHTAC 2010</b>	Uso de HC en Pacientes con talla baja por RCIU/PEG. Se consideran además otras poblaciones.	Talla adulta, Velocidad de Crecimiento, Efectos adversos, Calidad de Vida	Leve mejoría en talla adulta y en velocidad de crecimiento, ninguno describe calidad de vida; Los efectos adversos están subreportados	Incluye 6 estudios de regular calidad, heterogeneidad	
<b>Revisión Sistemática Chatelain P 2008</b>				No se puede acceder al texto completo	
<b>Revisión Sistemática Chaussain JL 1996</b>				Desactualizada Los estudios controlados aún no habían sido publicados	

**Interpretación de los resultados**

La revisión de Chaussain no fue tenida en cuenta por lo desactualizada (1996) y porque hasta ese entonces no se habían publicado estudios controlados y randomizados

La revisión de Chatelain no es tenida en cuenta porque no se logra acceder al documento a texto completo.

La revisión de Maiorani y Cianfaroni 2009 encuentra 4 estudios con los cuales realiza un meta-análisis arribando a una medida sumaria de ganancia de talla final de 0,85 DS (la ganancia de talla final excede los 0.8 a 1.3 DS, que equivale de 5 a 8cm), más con HC comparado con los controles.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

Se encuentran dos Revisiones Sistemáticas sobre el tema, la Guía del NICE 2010 y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Southampton, UK 2010. Ambas tienen en común una alta calidad metodológica, y en su búsqueda bibliográfica seleccionan los mismos seis estudios controlados. Ambas Revisiones Sistemáticas consideran que los estudios encontrados sobre HC en RCIU son de baja calidad metodológica (NICE 2010, punto 4.1.22 página 16 y ETS del SHTAC 2010 página 40 y tabla 24.).

Se describen los 6 estudios incluidos por ambas revisiones con sus características. Características de los 6 estudios incluidos en la Revisión Sistemática: Número de participantes y outcomes estudiados:

Autor y fecha	Total (N) pacientes	Talla Final	Ganancia en talla/SDS	Crecimiento /SDS	Composición corporal	Marcadores Metabólicos	Calidad de Vida	Efectos adversos
De Schepper 2007	40	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI
Lagrou 2008	40	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI
Carel 2003	168	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI
de Zegher 1996	54	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI
de Zegher 2002	13	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Philip 2009	151	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO

Se analizan las características principales de estos estudios:

Reference	Intervention	Control group	Total randomised and withdrawals	Duration of randomised treatment
Phillip et al. 2009 <sup>14</sup>	1: rhGH 0.033 mg/kg/day (n=51), mean age (±SD): 5.5 ± 1.5 2: rhGH 0.1 mg/kg/day (n=51), mean age (±SD): 5.5 ± 1.4	No treatment, (n=47) Mean age (±SD): 5.6 ± 1.4	Total n=151 Sample attrition: 2	1 year
Carel et al. 2003 <sup>11</sup>	rhGH: 0.2 IU/kg/day, n=112 Mean age (±SD): 12.7 ± 1.4	No treatment, n=56 Mean age (±SD): 12.8 ± 1.6	Total n=168 Sample attrition: For treatment: rhGH, n=21; control, n=23 For analysis: rhGH, n=10; control, n=9	Until AH reached (mean=2.7±0.6 years)
De Schepper et al. 2007 <sup>109</sup>	High-dose rhGH: 66 ± 3 µg/kg/day, n=11 Mean age (±SD): 5.1 ± 1.6	No treatment, n=14 Mean age (±SD): 5.1 ± 1.4	Total n=40 Sample attrition: n=15	2 years
de Zegher et al. 1996 <sup>12</sup>	1: rhGH 0.2 IU/kg/day, n=20 2: rhGH 0.3 IU/kg/day, n=21 Mean age (±SD): 1: 5.4 ± 0.5 2: 5.1 ± 0.4	No treatment, n=13 Mean age (±SD): 4.9 ± 0.5	Total: n=54 Sample attrition: rhGH 1: n=2 rhGH 2: n=1 Control: n=1	2 years
de Zegher et al. 2002 <sup>13</sup>	High-dose rhGH 100 µg/kg/day, n=9 Mean age (range): 6.3 (4.0–8.0)	No treatment, n=4 Mean age (range): 4.7 (2.3–6.3)	Total n=13 Sample attrition: not reported	2 years
Lagrou et al. 2008 <sup>10</sup>	rhGH 0.066 mg/kg/day, n=20 Mean age (±SD): 5.5 ± 1.6	No treatment, n=20 Mean age (±SD): 5.1 ± 1.3	Total n=40 Sample attrition: 1	2 years

Licensed dose = 35 µg/kg/day = 0.035 mg/kg/day = 0.105 IU/kg/day.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

Sólo el estudio de Phillip 2009 incluye una rama de tratamiento con la dosis aprobada en el Reino Unido. Todos los otros estudios usaron dosis dos a tres veces más elevadas. La duración del tratamiento fue comparable en cinco de los seis años. Cuatro de los estudios tuvieron una duración de tratamiento de 2 años. El estudio de Carel 2003 uso HC durante un promedio de  $2.7 \pm 0.6$  años hasta que los participantes alcanzaron una altura adulta. En el estudio de Phillip 2009 el tratamiento fue por dos años, pero solo en el primer año hubo una comparación randomizada entre rama control y HC. El promedio de edad de los participantes fue similar en los grupos de 5 de los 6 estudios incluidos en la revisión sistemática (De Schepper 2007, Lagrou 2008, de Zegher 1996, de Zegher 2002, Philip 2009). Estas edades iban en un rango de 4.7 (2.3–6.3) a 6.3 (4.0–8.0) años de edad. El estudio de Carel 2003 incluyó niños mayores con edades promedio de  $12.7 \pm 1.4$  en el grupo HC y  $12.8 \pm 1.6$  en el grupo control. Los seis estudios incluidos en la revisión eran de pobre calidad metodológica (opinión de las Guías del NICE y SHTAC), lo que se justifica en la tabla siguiente:

	Carel et al. <sup>11</sup>	De Schepper et al. <sup>109</sup>	de Zegher et al. <sup>112</sup>	de Zegher et al. <sup>113</sup>	Lagrou et al. <sup>110</sup>	Phillip et al. <sup>114</sup>
1. Was the assignment to the treatment groups really random?	Un	Un	Un	Un	Un	Ad
2. Was the treatment allocation concealed?	In	Un	Un	Un	Un	Un
3. Were the groups similar at baseline in terms of prognostic factors?	Rep	Rep	Rep	Rep	Rep	Rep
4. Were the eligibility criteria specified?	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad
5. Were outcome assessors blinded to the treatment allocation?	Un	Un	Par	Un	Un	Par
6. Was the care provider blinded?	In	Un	Un	Un	Un	In
7. Was the patient blinded?	In	In	In	In	In	In
8. Were the point estimates and measure of variability presented for the primary outcome measure?	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad
9. Did the analyses include an ITT analysis?	In	In	In	Ad	In	In
10. Were withdrawals and dropouts completely described?	Ad	Ad	Ad	Ad	In	In

Ad, adequate; In, inadequate; Not rep, not reported; Par, partial; Rep, reported; Un, unknown.

Tabla copiada de la ETS de SHTAC 2010.

Se remarcan en rojo las debilidades metodológicas importantes de cada estudio incluido en la revisión. Por ejemplo puede verse en la tabla superior que solo en el estudio de Phillip 2009 se encuentra adecuadamente randomizados los dos grupos de tratamiento, mientras que en los otros cinco estudios esto no es conocido. El estudio de Carel 2003 no tuvo enmascaramiento en la secuencia de randomización, lo cual es claramente inadecuado.

El ciego de los evaluadores de los resultados es una de las formas de proteger de sesgos al medir los outcomes. Solo en dos estudios se describe este cegamiento para la edad de

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

los pacientes y la secuencia de randomización (de Zegher 1996, Phillip 2009). Para los otros outcomes y en los otros estudios no se menciona el cegamiento de los evaluadores. El sesgo de performance, donde el conocimiento del tratamiento que está recibiendo el paciente puede llevar a diferencias en los cuidados que reciben los pacientes. Esto se previene manteniendo cegados a los padres y cuidadores y a los propios pacientes. Los cuidadores no estaban ciegos al tratamiento en los estudios de Carel 2003 ni Phillip 2009, mientras que en los otros cuatro estudios seleccionados esto es desconocido. En ninguno de los estudios se mantuvo ciego al paciente ya que no se utilizó placebo. Sólo uno de los estudios se condujo por intención de tratamiento (de Zegher 2002). Este sería el único estudio con cierta prevención de sesgo en el que caen los estudios analizados por protocolo.

Comité Provincial de Biotecnología  
Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica  
Salud Pública, Neuquén

Pese a estas mencionadas limitaciones metodológicas, se transcriben los resultados de los estudios:

Study	Outcomes (mean±SD)	rhGH	Control	p-value
Phillip et al. <sup>114</sup> 1: rhGH 0.033 mg/kg/day (n=51) 2: rhGH 0.1 mg/kg/day (n=51) vs untreated (n=47); 1 year	HtSDS	1: -2.3±0.6 2: -1.8±0.8	-3.0±0.6	nr
	change in HtSDS	1: 0.8±0.3 2: 1.4±0.4	0.1±0.3	nr
	Additional height gained (cm)*	1: 3.3±0.2, 95% CI 2.9 to 3.7 2: 6.5±0.2, 95% CI 6.0 to 6.9	n/a	nr
Carel et al. <sup>111</sup> 0.2 IU/kg/day (n=91) vs untreated (n=33)	AH total height gain (cm)	2.6±7	2.2±6	0.005
	End of treatment: HtSDS	-2.1±1.0	nr	nr
	AH HtSDS	-2.1±1.0	-2.7±1.0	0.005
	AH total height gain SDS	1.1±0.9	0.5±0.8	nr
De Schepper et al. <sup>109</sup> High-dose rhGH (n=11) vs untreated (n=14); 2 years	AH difference from target HtSDS	-0.9±1.2	-1.7±1.2	0.005
	HtSDS year 2	-1.7±0.7	-3±1	<0.0001
de Zegher et al. <sup>115</sup> 1: rhGH 0.2 IU/kg/day (n=20) 2: rhGH 0.3 IU/kg/day (n=19) vs untreated (n=13); 2 years	Gain in HtSDS	1: 2.1±0.1 2: 2.5±0.1	0.2±0.1	<0.001 <sup>b</sup>
	Gain in HtSDS for BA	1: 1.0±0.2 2: 1.2±0.4	0.0±0.3	<0.05 <sup>a</sup>
	GV (cm/year)	1: 10.2±0.2 2: 11.0±0.4	5.7±0.3	<0.001
	GV SDS	1: 4.3±0.3 2: 5.2±0.4	-0.9±0.3	<0.001 <sup>b</sup>
de Zegher et al. <sup>112</sup> High-dose rhGH (100 µg/kg/day) vs no treatment (n=4); 2 years (n=9)	HtSDS	-1.8 (-3.9 to -0.5)	-3.0 (-3.3 to -2.5)	nr
	GV (cm/year)	8.5 (6.3 to 10.2)	5.6 (4.4 to 6.8)	nr
Lagrou et al. <sup>110</sup> rhGH 0.066 mg/kg/day (n=20) vs untreated (n=19)	HtSDS	-1.9±0.7	-3.1±0.9	<0.001

a Compared with untreated controls.  
b Untreated vs treated.

Tabla copiada de la ETS de SHTAC 2010

Resumen de la Revisión sistemática del SHTAC sobre Hormona de Crecimiento para pacientes con RCIU/PEG:

Un estudio (Philip 2009) reportó que los pacientes que recibieron 0.033 mg/kg/día de rhGH (la dosis autorizada en Reino Unido) alcanzaron una altura adicional de 3.3 cm comparado con el grupo control, y aquellos que recibieron 0.1 mg/kg/día alcanzaron una altura adicional de 6.5 cm de altura luego de un año de tratamiento. La talla medida en desvíos estándar fue significativamente mayor en niños tratados con HC en dos estudios (De Schepper 2007 y Lagrou 2008) y mayor pero sin reporte de valor de p en otros dos estudios (de Zegher 2002 y Philip 2009).

La velocidad de crecimiento (medida en cm/año) fue mayor en los grupos tratados al final del segundo año en los dos estudios que reportaron este punto final (de Zegher 1996 y de Zegher 2002) pero solo en uno de ellos dos se reportó como una diferencia estadísticamente significativa (de Zegher 1996). Los desvíos estándar del peso fueron significativamente mayores en el grupo de niños tratados con HC en uno de los tres estudios que reportó este punto final (Lagrou 2008).

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Calidad de Vida:**

Ninguno de los seis estudios evaluó la calidad de vida de los pacientes

**Efectos adversos:**

Los efectos adversos están sub-reportados en la literatura, en algunos de los estudios sólo se mencionan sin aclarar si ocurrieron en los grupos control o tratamiento. Otros estudios simplemente reportan que hubo pocos efectos adversos o que el tratamiento fue bien tolerado. La base de datos KIGS encontró un aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 que es seis (6) veces superior al de la población general (Cutfield 2000).

La hormona de crecimiento es mitogénica por su efecto sobre el IGF-1 (Pollak MN 2004) y algunos autores plantean la preocupación por aparición de tumores en el largo plazo, más allá de los períodos de duración de los estudios publicados (Current Indications for Growth Hormone Therapy, 2<sup>nd</sup> revised edition. P.C. Hindmarsh. Endocrine Development. Vol 18 Karger 2010). En este libro se citan estudios que analizan este posible efecto en el largo plazo. Por ejemplo, un estudio de cohortes en UK que analizó 1848 niños que recibieron HC de origen hipofisario, obteniendo en la edad adulta un aumento en la incidencia y mortalidad por cáncer colorectal (tasa estandarizada de mortalidad 14,9 IC95% 1,8-53,9) así como por Linfoma de Hodgkin (tasa estandarizada de mortalidad 15,3 IC95% 1,9-55,2). Esto coincide con los estudios que muestran un aumento en la carcinogénesis directamente relacionado con los niveles de IGF-1 y en los pacientes con acromegalia (Renehan AG, O'Dwyer ST 2003, Renehan AG, O'Dwyer ST 2004, Orme SM, Belchetz PE 1998).

Para confirmar o refutar esto se ha iniciado un estudio denominado The SAGHE Safety Study <http://saghe.aphp.fr/site/spip.php/> que espera analizar 30 mil personas que recibieron GH en la infancia.

**Otras fuentes de información sobre efectividad, abandonos de tratamiento, dosis y edad durante el tratamiento**

La revisión sistemática del Reino Unido 2010 ilustra en la siguiente tabla los resultados de los datos obtenidos a partir de más de 80 mil pacientes de 52 países en la base KIGS, perteneciente al laboratorio Pfizer. Esta es una base de datos donde los profesionales pueden cargar los datos de sus pacientes en tratamiento. De ellos nos interesa la última columna correspondiente a los pacientes con RCIU/PEG (resaltada en rojo):

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**TABLE 35** Input parameters from MSs from KIGS database (from Pfizer MS)

Parameter	GHD	TS	PWS	CRI	SGA
<b>No. of patients</b>					
Start of treatment	7036	2749	485	806	990
Near adult height	2547	1349	75	157	127
<b>Age</b>					
Start	9.14	9.3	7.42	9	8.18
End	16.37	16.45	15.21	13.95	14.18
<b>Dropout rate</b>					
Percentage at 1 year	0.04	0.0273	0.02	0.117	0.03
<b>Dose</b>					
0–17 years of age (mg/kg/day)	0.03	0.04	0.03	0.04	0.04
<b>Utility</b>					
Treated	0.83	0.8	0.76	0.8	0.81
Untreated	0.69	0.69	0.67	0.69	0.69
<b>HtSDS</b>					
Treated	-1.17	-2.24	-1.36	-2.17	-2.01
Untreated	-2.99	-3.18	-2.22	-2.99	-3.23

De la tabla se desprende que en esta base de pacientes confeccionada y mantenida por la industria farmacéutica (con alto riesgo de sesgo por conflictos de interés) sólo un 12,8% de los pacientes alcanzó una estatura cercana a la de la edad adulta, la tasa de abandonos al primer año es del 3%, mientras que la mejoría en la talla es de -2,01 desvíos estándar comparada con -3,23 desvíos estándar en el grupo no tratado (diferencia entre ambos grupos de 1,22 desvíos estándar. Si bien esta diferencia es favorable a la HC, por tratarse de un registro sin criterios explícitos de inclusión y exclusión, sin reportes de pérdidas de seguimiento, sin seguimiento prospectivo ni otras características de los diseños de investigación de mayor calidad, está sujeto a un elevado riesgo de sesgo.

**ETS del IECS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria):**

Se localizó una evaluación de tecnologías del Instituto de Efectividad Clínica (IECS). Dentro de dicha evaluación se incluyó una revisión sistemática donde encuentran que la HC aumenta la velocidad de crecimiento pero sin que este claro el efecto sobre la talla final en la edad adulta que se alcanza. Menciona que el incremento en la talla en estudios no randomizados es de 2,5 a 7,5 cm. Plantea como conclusión esta ETS que para niños con baja talla idiopática el uso de HC es controversial tanto por las dudas existentes como por motivos éticos.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Consensos y Políticas de Cobertura:**

**Sistema de Salud Pública Inglés:**

Contempla su cobertura en niños con RCIU con un fracaso de crecimiento a los 4 años de edad.

En su GPC describen que se debe suspender el tratamiento en aquellos casos en que:

- La velocidad de crecimiento no supera el 50% del basal en el primer año de tratamiento
- La altura final es alcanzada y la velocidad de crecimiento es menos de 2 cm total en 1 año
- problemas serios con la adherencia
- Se alcanza la altura final.

**La European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Europe**

No ha aprobado el uso de HC en estos pacientes (Cianfarani 2011)

**AETNA:**

Antes no lo cubría, ahora lo cubre para niños que a los 2 años de edad persisten a -2DE en la talla

([www.aetna.com/cpb/medical/data/100\\_99/170.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_99/170.html))

**Blue Cross :**

No lo cubre y lo considera experimental

([www.bcbsil.com/provider/pdf/hormone.pdf](http://www.bcbsil.com/provider/pdf/hormone.pdf))

**El Consenso Argentino de la Sociedad Argentina de Pediatría** (Pascualini 2007)

avala el uso de de HC en pacientes RCIU y menciona las diferencias entre los criterios utilizados en Europa (Peso/longitud corporal al nacer < -2 DE, Talla actual < -2,5 DE, Talla actual -1,5 DE de la talla medioparental, Edad > 3-4 años, Velocidad de crecimiento < p50) de aquellos utilizados en Estados Unidos (Peso/longitud corporal al nacer < -2 DE, Talla actual < -2,0 DE, Edad > 2-3 años).

Este consenso menciona una ganancia adicional en altura esperada para el tratamiento de 11-12 cm, que es aproximadamente el doble de lo que muestran los estudios controlados que encuentran las Guías del NICE y la ETS del SHTAC (3-6,5 cm).

**La Superintendencia de Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación**

realiza un informe de evaluación en el año 2010.

Hormona de crecimiento para el tratamiento del retardo de crecimiento intrauterino.

Superintendencia de Servicios de Salud 2010. Ministerio de Salud de la Nación.

En su búsqueda bibliográfica éste informe encuentra los mismos resultados mencionados en las Guías del Nice. Recalca que la medida de resultado fue el incremento en la talla final luego del tratamiento, reportándose una ganancia extra de entre 3 cm y 6,5 cm con HC, y aclara que no se reportaron efectos adversos ligados a la droga. El informe no analiza los costos, el impacto presupuestario ni la costo-

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

efectividad de la intervención. El informe concluye “el tratamiento con HC debe ofrecerse a Niños nacidos pequeños para edad gestacional con subsecuente déficit de crecimiento a los 4 años o mayores”.

**EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION ARGENTINA POR RESOLUCIÓN 2091/2010 establece sus “Normativas de procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento, publicadas en el Boletín Oficial el 01/12/2010:**

Se trata de una norma de procedimientos, como su nombre lo indica. No reúne características de Guía de Práctica clínica basada en la evidencia. Se transcriben a continuación algunos de los apartados más importantes.

Para los fines de este documento se considera niño con retardo de crecimiento no recuperado, aquel que haya nacido con retardo de crecimiento prenatal (RCIU) o Pequeño para Edad Gestacional (PEG), definido como un peso y/o longitud corporal al nacimiento menor al percentilo 3 de referencia para la edad gestacional, en ausencia de otro diagnóstico específico que justifique su baja estatura, a excepción del síndrome de Silver Russell y que, a los 5 (cinco) años o más de edad cronológica, mantenga una estatura menor a  $-2,5$  DE y esté creciendo en el último año a una velocidad menor a lo que indica el percentilo 50.

Que la Comisión Asesora para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento eleva la propuesta de Normativas de Procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento para los pacientes que padecen Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU) y/o Nacidos Pequeños para Edad Gestacional (PEG).

Que el objetivo del tratamiento continuo y prolongado con Hormona de Crecimiento en los niños bajos con Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU) y/o Nacidos Pequeños para Edad Gestacional (PEG) es lograr el crecimiento en la niñez temprana, mantener de allí en adelante un crecimiento adecuado y lograr una talla adulta normal.

Que múltiples estudios clínicos que evaluaron la respuesta al tratamiento con Hormona de Crecimiento han mostrado en muchos niños buenos resultados, un aumento sostenido de la velocidad de crecimiento y una mejoría significativa en la talla adulta.

Que la DIRECCION NACIONAL DE MATERNIDAD E INFANCIA dependiente de la SUBSECRETARIA DE SALUD COMUNITARIA, eleva informe avalando la normativa, en el mismo consta que “... el documento de Normativas de Procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento para los pacientes que padecen Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU) y/o Nacidos Pequeños para Edad Gestacional (PEG) define los criterios médicos para la evaluación de la pertinencia del financiamiento de la hormona para el tratamiento de su deficiencia...”.

Entre varias aclaraciones, una que es especialmente importante a los fines del caso individual que motiva el presente informe son las de los incisos g), i), k) donde establece textualmente:

g) En los casos de pacientes con patologías orgánicas o genéticas causantes de RCIU/PEG asociados éstas deben estar adecuadamente caracterizadas y tratadas si correspondiere.



**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

i) En caso de tratamientos previos con hormona de crecimiento éstos deben haber demostrado su efectividad mediante la inducción del aumento significativo de la velocidad de crecimiento del paciente. Se considera tal a una aceleración de la velocidad de crecimiento igual o mayor a 3.0 cm/año calculado en un período de un año o que los datos del paciente se ubiquen dentro de los previstos para la predicción de respuesta de los pacientes con esta patología de acuerdo a los datos de Ranke y col (JCEM 88 (1):125-131,2003). Se considerarán excepciones a esta situación de acuerdo a las argumentaciones presentadas por el médico tratante.

k) Dosis financiada: Para el tratamiento con hormona de crecimiento se aconsejará la financiación de una dosis de 0,33 mg /kg (1.0 UI) de peso corporal del paciente por semana. A los fines de facilitar la dosificación diaria se autorizarán redondeos entre 0,24 y 0,36 mg/Kg/sem (0.8 y 1.1 UI/kg/semana). Cuando la dosis semanal supere los 10 mg/semana (30 UI/sem) el cálculo se hará en base a la superficie corporal, aconsejándose la financiación hasta un máximo de 10 mg/m<sup>2</sup>/sem. (30 UI/m<sup>2</sup>/semana). La solicitud de dosis superiores será evaluada para cada paciente individual por la Comisión Asesora La dosis máxima a considerar en el seguimiento y de acuerdo a la velocidad de crecimiento será de 0.47 mg/kg/semana (1.41 UI).. Se deberá fraccionar la dosis semanal en administraciones diarias por vía subcutánea entre 5 a 7 aplicaciones semanales.

El Ministerio de Salud de Nación contempla la cobertura sólo para aquellos pacientes que no poseen ningún tipo de cobertura prepaga, obra social, PROFE, etc.

El “Plan Incluir Salud“ no cubre la Hormona de crecimiento para ésta indicación, figurando en el listado de funciones, en el anexo la siguiente información

**HORMONA DE CRECIMIENTO (SOMATOTROFINA)**

Se dará cobertura en los siguientes casos:

1. Déficit de la hormona.
2. Insuficiencia Renal Crónica.
3. Síndrome de Turner.
4. Síndrome de Prader Willi
5. Panhipopituitarismo postquirúrgico por resección tumoral

PROGRAMA FEDERAL DE SALUD : "INCLUIR SALUD". B.O. 14/11/11 -  
Resolución 1862/11-MS - MINISTERIO DE SALUD - Programa Federal de Salud  
“Incluir Salud”. Funciones

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Precio**

Se describen los precios de venta para las diversas marcas comerciales y formas de presentación:

Nombre comercial	Presentaciones	Precio	Costo x UI	Costo /mes	Costo /anual
Genotropin	16UI/5,3mg x1amp	\$ 3.931,64	245,7	24.105,9	294.381,5
	36UI/12mg x 1amp	\$ 8.846,22	245,7	24.105,9	294.382,5
Hutrope	18UI/6mg	\$ 4.223,90	234,7	23.020,3	281.124,0
	36UI/12mg	\$ 8.664,02	240,7	23.609,5	288.319,3
Nordipropin Iapiceras	10mg/30UI	\$ 6.100,87	203,4	19.949,8	243.628,1
	15mg/45UI	\$ 9.151,30	203,4	19.949,8	243.627,9
Nordipropin nordilet	5mg Cart. descartab. (15,15 UI)	\$ 2.370,74	156,5	15.351,1	187.468,4
Nordipropin simplex	10 mg iny descart cartucho	\$ 4.741,45	158,0	15.504,5	189.341,9
	15 mg iny descart cartucho	\$ 7.112,23	158,0	15.504,7	189.343,4
Saizen	Liof. 24UI Vial +Cart.Sol. +Kit	\$ 6.097,23	254,1	24.922,4	304.353,4
HHT	Liof. 16UI Vial	\$ 1.595,75	99,7	9.783,9	119.481,8
Omnitrope	10 mg 6.7mg /ml Cart. x 1 x 1.5ml	\$ 5.912,03	197,1	19.332,3	236.087,1
Biotropin	12UI Amp. x 1	\$ 2.285,34	190,4	18.682,7	228.153,1

Costos unitarios tomados del sitio Kayros web al 21/9/2013.

Costos por peso calculados para un paciente tipo de 23 kg con dosis de 1 U/Kg/semana

La conversión de U a mg es la siguiente:  $U \times 0,333 = mg$

**Impacto presupuestario**

Con un costo estimado de 250.000 pesos por paciente por año, y teniendo en cuenta unos 3 pacientes como demanda potencial, la proyección de impacto podría ser entonces de hasta \$750.000 el primer año, lo que podría prolongarse al año siguiente según la respuesta de los pacientes. Como punto de referencia, el subsector público de Salud de Neuquén invierte para cubrir a toda la población aproximadamente unos 100 millones de pesos por año en medicamentos.

**Proyección de demanda potencial de uso:**

En la provincia de Neuquén nacen 12100 niños por año. El subsector público registra 6842 nacimientos anuales (2010). Si a éste número le aplicamos la incidencia reportada en los estudios de Argentina y Latinoamérica con los rangos máximos y mínimos reportados, se podrían esperar entre 205,6 y 478,9 niños nacidos con RCIU en nuestro subsector de salud. La bibliografía describe que hay un 13% de estos pacientes que no alcanzan el crecimiento compensador que los pacientes alcanzan a los 2 años de edad. Es a partir de los 2-3 años que las distintas agencias recomiendan iniciar el tratamiento, y la Guía del Ministerio de salud de Nación lo hace a partir de los 5 años de edad.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

Teniendo en cuenta este 13% se podrían esperar entre 26,6 y 62 nuevos pacientes (casos incidentes) que no alcanzan el crecimiento esperado. No hay datos para conocer cuántos de ellos podrían estar a más de -2,0 o -2,5 DE en la talla. En la casuística aportada por la endocrinóloga pediátrica del Hospital Provincial Neuquén Dra. Bastida se han tratado en el Hospital Castro Rendon desde 2006 a la actualidad 6 pacientes con RCIU; actualmente se encuentra solo un paciente en tratamiento y hay 2 pacientes más que se están evaluando para inicio. Con respecto a las otras patologías se encuentran en tratamiento 4 pacientes: 2 con déficit de Gh, 1 con Insuficiencia Renal y 1 paciente con Síndrome Turner. En opinión de la especialista, con criterio de recibir tratamiento con GH el número de pacientes es mayor pero no están accediendo actualmente al mismo.

**Duración del tratamiento:**

El consenso Argentino no menciona a duración del tratamiento, tampoco lo describe el informe de la Superintendencia de Servicios de Salud ni el informe del IECS. Un consenso español (Argente J 2005) menciona diversas duraciones de tratamiento, existiendo en ese reporte, recomendaciones de tratar hasta por seis años a los pacientes con RCIU. Los estudios económicos del Reino Unido y Canadá se basan en la base de datos KIGS de un laboratorio que manufactura la hormona de crecimiento. Allí describen la utilización de la hormona en estos pacientes por 6 años. Estudios Españoles describen usarla hasta por 16 años

El Informe del Ministerio de Salud de la Nación menciona reevaluar a los pacientes cada 6 meses, y establece lo siguiente:

**Finalización del tratamiento:** Se dará por concluido el financiamiento del tratamiento en todo paciente que presente una velocidad de crecimiento menor a 3 cm/año durante un período de 6 meses, con edad ósea igual o mayor de 14 años en las mujeres e igual o mayor de 15 años en los varones. La velocidad de crecimiento establecida para la finalización del tratamiento difiere de la aceptada para continuidad por tratarse de diferentes etapas madurativas.

En caso de que el/la paciente alcance una estatura correspondiente al percentilo 3 del estándar nacional y mantenga una velocidad de crecimiento apropiada, la continuidad del tratamiento será discutida en la Comisión Asesora.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Conclusiones:**

El tratamiento con Hormona de Crecimiento para pacientes con RCIU/PEG que no alcanzan el crecimiento compensador y persisten a  $-2,5$  DE en la talla luego de los 5 años de edad es una indicación aceptada para diversas autoridades en el tema (consensos de especialistas, etc.) pero según la mirada de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias resulta controversial con evidencias de baja calidad de una mejoría en la velocidad de crecimiento y en la talla. El crecimiento adicional podría ser de entre 2,5 y 6,5 cm pero en estudios de baja calidad, por lo que estos números deben ser tomados con precaución. En una de las 3 revisiones sistemáticas la ganancia en talla final es de 0,85 DS a 1,3 DS, lo que equivale a 5 a 8 cm más con HC comparado con los controles (Maiorani y Cianfaroni 2009), mientras que las revisiones del NICE y SHTAC no realizan meta-análisis por la heterogeneidad, y describen los resultados de los estudios individuales. Allí se observan resultados más impactantes (de Zegher aumento en 1 DS) en los estudios más pequeños y con mayores debilidades metodológicas, mientras que otros estudios parecen mostrar beneficios sin que se aclare si la diferencia es estadísticamente significativa (Phillip 2009).

En el corto y mediano plazo parece tener un buen perfil de seguridad excepto por el aumento en 6 veces la incidencia de Diabetes tipo 2. Implica pinchar a los pacientes en forma crónica y cierta incertidumbre sobre la carcinogénesis en el largo plazo que aún no está dilucidada. El Reino Unido y varias agencias de Estados Unidos lo cubren, la Superintendencia de Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación lo cubre, así como el propio Ministerio para los niños que carecen de cobertura social. Otras como BlueCross en Estados Unidos no lo cubren y lo consideran experimental, mientras que el informe del IECS lo considera controversial.

Los costos son elevados (119.481 a 304.353,4 pesos por paciente por año) e implican un costo de oportunidad importante, que en el caso del subsector público de Salud de Neuquén podría equivaler a \$750.000 pesos anuales en el escenario de mayor gasto a corto plazo (por tres pacientes).

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Tabla: Resumen de aspectos a favor y en contra de la recomendación de cobertura de hormona de crecimiento para pacientes con RCIU y baja talla:**

A favor	En contra
<p>Lo recomienda la endocrinóloga pediátrica de nuestro sistema de salud</p>	<p>Baja efectividad: Los estudios publicados no son de alta calidad, por lo que existe cierto grado de incertidumbre, pero la diferencia en la talla alcanzada sería de 5 a 8 cm luego de años de tratamiento</p>
<p>Lo recomienda la endocrinóloga pediátrica del Hospital Garrahan, donde nuestro sistema de salud deriva a éste y a otros pacientes</p>	<p>Posibles efectos adversos severos a largo plazo (aumento de 6 veces en la incidencia de Diabetes, probables aumentos de riesgo de desarrollar Linfoma y neoplasias en general)</p>
<p>Lo recomienda un consenso nacional que sirve de guía para la mayoría de los pediatras del país</p>	<p>No se está tratando un déficit hormonal, se está buscando, con una dosis suprafisiológica de una hormona, lograr un mayor crecimiento</p>
<p>Lo cubre la Superintendencia de Servicios de Salud, lo incluye Profe – Incluir salud así como diversos sistemas de salud de otros países.</p>	<p>El paciente debe recibir pinchazos en forma crónica, lo cual no es menor tratándose de niños</p>
	<p>El impacto presupuestario y el costo de oportunidad para el paciente (otras intervenciones que podrían impactar positivamente como acompañante terapéutico, etc) y para el sistema de salud (otras intervenciones en general, en éstos y otros pacientes que logran mayores beneficios)</p>

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

## Referencias Bibliográficas

Retardo del crecimiento intrauterino: Nuestro gran desafío. Resistencia, Chaco Argentina. Jorge Javier Royg Benitez, Maria Elina Chaves Caballero. Revista de postgrado de la 6° cátedra de Medicina N° 176 año 2007.

Retardo del crecimiento intrauterino: Incidencia y factores de riesgo. Corrientes Argentina. Dellepiane Natalia et al.

Restricción del crecimiento intrauterino: Perspectiva Endocrinológica. Comité Nacional de Endocrinología. Titania Pasqualini, Mirta Gryngarten, Viviana Pipman, M. Eugenia Escobar, Elisabeth Boulgourdjian, Miguel Blanco, Sonia V. Bengolea y Guillermo Alonso. Arch Argent Pediatr 2007; 1045(1):71-73 / 71

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children Review of NICE technology appraisal guidance 42. National Institute of Clinical Excellence. Mayo 2010 y 2013 Disponible en [www.nice.co.uk](http://www.nice.co.uk)

Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation A Takeda, K Cooper, A Bird, L Baxter, GK Frampton, E Gospodarevskaya, K Welch and J Bryant. Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Southampton, UK 2010.

Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. Annalisa Deodati, Stefano Cianfarani. BMJ 2011;342:c7157

Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (review). Cochrane Database Syst Rev 2007;18:1-35.

Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? Arch Dis Child 2004; 89:740-744.

Czernichow P. Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. Horm Res 2004; 62 (Suppl 3):137-40.

Chernausk SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective. Horm Res 2005; 64 (Suppl 2):63-6.

Hormona de crecimiento para el tratamiento del retardo de crecimiento intrauterino. Superintendencia de Servicios de Salud 2010. Ministerio de Salud de la Nación.

RESOLUCIÓN 2091/2010 MINISTERIO DE SALUD. Normativas de procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento. Del: 24/11/2010; Boletín Oficial 01/12/2010. Dr. Juan Luis Manzur, Ministro de Salud.

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Análisis sobre las distintas presentaciones disponibles de Hormona de Crecimiento Humana. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 12. Buenos Aires, Argentina. Octubre 2003.

Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-271.

Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-739.

De Schepper J, Thomas M, Beckers D, Craen M, Maes M, de Zegher F. Growth hormone treatment and fat redistribution in children born small for gestational age. *J Pediatr* 2008;152:327-30.

Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M, et al. Concerns, expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2008;69:334-42.

Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. 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;88:1587-93.

de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MVL, Thiry G, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1887-92.

de Zegher F, Ong K, van HM, 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;87:148-51.

Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman- Levin N, Korpál-Szczyrska M, Marques JS, et al. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71:52-9.

Argente J, Martos Moreno GA. Indicación del tratamiento con hormona de crecimiento en el RCIU. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2005. Madrid: Exlibris Ediciones; 2005. p. 11-17

Aetna: [www.aetna.com/cpb/medical/data/100\\_99/170.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_99/170.html)

Blue Cross: [www.bcbsil.com/provider/pdf/hormone.pdf](http://www.bcbsil.com/provider/pdf/hormone.pdf)

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

Precios: <http://ar.kairosweb.com>

Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: meta-analysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A, Butenandt O, Chaussain JL. Acta Paediatr Suppl. 1996 Oct;417:27-31.

Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. Crabbé R, von Holtey M, Engrand P, Chatelain P. J Endocrinol Invest. 2008 Apr;31(4):346-51.

Current Indications for Growth Hormone Therapy, 2<sup>nd</sup> revised edition. P.C. Hindmarsh. Endocrine Development. Vol 18 Karger 2010

Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIS. Ranke, Price & Reiter. Karger 2007

Pollak MN et al. Insulin like Growth factors and neoplasia. Nat Rev Cancer 2004;4:505-518

Cutfield WS, Ranke MB et al. Incidence of Diabetes Mellitus and Impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. Lancet 2000;355:610-613

Renehan AG, O'Dwyer ST et al. Acromegaly and colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. Horm Metab Res 2003;35:712-725

Orme SM, Belchetz PE, et al. Mortality and Cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. UK Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2730-34

Renehan AG, O'Dwyer ST et al. IGF-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet 2004;363:1346-1353

The SAGHE Safety Study <http://saghe.aphp.fr/site/spip.php/>

PROGRAMA FEDERAL DE SALUD : "INCLUIR SALUD". B.O. 14/11/11 - Resolución 1862/11-MS - MINISTERIO DE SALUD - Programa Federal de Salud "Incluir Salud". Funciones

**Comité Provincial de Biotecnología**  
**Dirección Provincial de Gestión de Tecnología Biomédica**  
**Salud Pública, Neuquén**

**Anexos**

---

**Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)**

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

\_\_\_\_\_  
(firma)

\_\_\_\_\_  
(fecha)