

CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN RACIONAL EN NIÑOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y EL FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A LA INSULINA TIPO 1 (IGF-1) HUMANO

Actualizados en Febrero 2023

Este documento de criterios ha sido actualizado por los vocales expertos en niños que integran el “*Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas*” adscrito a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, del Ministerio de Sanidad (según se establece en el Real Decreto 735/2020, de 4 de agosto).

- **Vocales expertos en niños, actualmente en el Comité:**

Don Jesús Argente Oliver
Jefe del Servicio de Endocrinología
H. Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Don Enrique Palomo Atance
Consulta de Endocrinología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital General Universitario, Ciudad Real

Doña Laura Espinosa Román
Jefe del Servicio de Nefrología Infantil
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Doña Isolina Riaño Galán
Facultativo Especialista
Unidad Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Central de Asturias

Doña Beatriz García Cuartero
Jefe del Servicio de Pediatría y Coordinadora
de la Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Doña M^a Amparo Rodríguez Sánchez
Facultativo Especialista
Unidad de Metabolismo y Desarrollo Infantil
H. General Univ. Gregorio Marañón, Madrid

Doña Isabel González Casado
Jefe del Servicio de Endocrinología pediátrica
Hospital Universitario La Paz, Madrid

- **Coordinadora del Comité y del documento:**

Doña Carmen Pérez Zarza
Consejera técnica
Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia
Ministerio de Sanidad

TABLA DE CONTENIDO

I. Déficit de Hormona de Crecimiento (DHC)	5
A. Criterios de Inclusión	5
B. Criterios de Exclusión	6
C. Dosis recomendada.....	6
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	7
E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación	7
II. Síndrome de Turner	8
A. Criterios de Inclusión	8
B. Criterios de Exclusión	8
C. Dosis recomendada.....	8
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	9
E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación	9
III. Insuficiencia Renal Crónica (IRC)	10
A. Criterios de Inclusión	10
B. Criterios de Exclusión	11
C. Dosis recomendada.....	11
D. Informe nefrológico.....	11
E. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	12
F. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación	12
IV. Síndrome de Prader-Willi (SPW)	14
A. Criterios de Inclusión	14
B. Criterios de Exclusión	14
C. Dosis recomendada.....	15
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	15
E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación	16
V. Pequeño para la edad gestacional (PEG)	17
A. Criterios de Inclusión	17
B. Criterios de Exclusión	18
C. Dosis recomendada.....	18
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	18
E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación	19
VI. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX	20
A. Criterios de Inclusión	20
B. Criterios de Exclusión	20
C. Dosis recomendada.....	21
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	21
E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación	21
VII. Síndrome de Noonan	22
A. Criterios de Inclusión	22
B. Criterios de Exclusión	23

C. Dosis Recomendada	23
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	24
E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación	24
VIII. Déficit Primario Grave de IGF-1	26
A. Criterios de Inclusión	26
B. Criterios de Exclusión	27
C. Dosis recomendada de IGF-1.....	27
D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual	28
E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación	28

I. Déficit de Hormona de Crecimiento (DHC)

A. Criterios de Inclusión

1. Criterios auxológicos:

1.1. Talla / longitud:

Inferior a -2,0 DE y/o por debajo de -1 DE respecto a la Talla Genética (TG) y/o Predicción de Talla Adulta (PTA) inferior a la Talla Genética en más de 1 DE.

1.2. Velocidad de crecimiento disminuida:

Por debajo de -1 DE para su correspondiente edad ósea, de forma mantenida durante un mínimo de 6 meses.

1.3. Retraso de la maduración ósea:

En más de 1 año, en relación a la edad cronológica.

1.4. Excepciones a los criterios anteriores:

1.4.1. Recién nacido con hipoglucemia por déficit de hormona de crecimiento.

1.4.2. Alteraciones moleculares demostradas en genes relacionados con el crecimiento.

1.4.3. Patología orgánica.

1.4.4. Postradiación.

2. Determinaciones analíticas:

2.1. Tests farmacológicos de secreción de HC:

- En casos de déficit aislado se realizarán dos tests farmacológicos, preferentemente Hipoglucemia insulínica y Clonidina, no excluyéndose ninguno de los tests aceptados internacionalmente.
- No será necesario la realización de tests farmacológicos en los casos de recién nacidos y lactantes con manifestaciones clínicas de déficit de HC.
- Se contemplará la pertinencia de efectuar pruebas farmacológicas de secreción de HC en los casos 1.4.2., 1.4.3. y 1.4.4.

- 2.2. T4 libre y TSH.
- 2.3. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.4. Hemoglobina glicosilada.
- 2.5. Marcadores de enfermedad celíaca.
- 2.6. Estudio de genética molecular, si procede

3. Estudios complementarios:

Resonancia Magnética de la zona hipotálamo hipofisaria: se realizará una vez confirmado el déficit, y antes de solicitar tratamiento.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Displasias óseas (a excepción de alteraciones en el gen *SHOX*).
4. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

En el caso de coexistir con otras patologías, se estudiará de forma específica.

C. Dosis recomendada

El cálculo de la dosis de **somatropina**, en esta patología, se efectuará *únicamente* referido al peso corporal:

mg/Kg/día sc
0,025 – 0,035

La dosis recomendada de **somatrogón** es de 0,66 mg/Kg administrada una vez a la semana, vía subcutánea.

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1. Criterios auxológicos: (adjuntar “Gráfica de crecimiento”)

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.3. Hemoglobina glicosilada.

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- Con principio activo **somatropina**:

- *Genotonorm Miniquick*[®] y *Genotonorm Kabipen*[®]
- *Humatrope*[®]
- *Norditropin NordiFlex*[®] y *Norditropin SimpleXx*[®]
- *NutropinAq*[®]
- *Omnitrope*[®]
- *Saizen*[®]
- *Zomactor*[®]

- Con principio activo **somatrogón**:

- *Ngenla*[®] (solo en niños y adolescentes a partir de los 3 años)

II. Síndrome de Turner

A. Criterios de Inclusión

1. **Diagnóstico de Síndrome de Turner demostrado genéticamente,** remitiendo fotocopia del informe original al Comité Asesor.
2. **Determinaciones Analíticas:**
 - 2.1. T4 libre, TSH y Anticuerpos antitiroideos.
 - 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
 - 2.3. Hemoglobina glicosilada.
 - 2.4. Marcadores de enfermedad celiaca.
 - 2.5. Cariotipo.
3. **Edad igual o superior a 2 años de vida.**

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

C. Dosis recomendada

El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará por peso corporal (individualizando posteriormente en cada paciente según su evolución):

mg/Kg/día sc	mg/m²/día sc
0,045-0,050	1,4

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”):

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre, TSH y Anticuerpos antitiroideos.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3 (ng/ml).
- 2.3. Hemoglobina glicosilada.
- 2.4. Marcadores de enfermedad celíaca.

3. En caso de tratamiento concomitante (estrógenos/progestágenos), se debe especificar fecha de inicio y/o suspensión, tipo y dosis.

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick*[®] y *Genotonorm Kabipen*[®]
- *Humatrope*[®]
- *Norditropin Nordiflex*[®] y *Norditropin SimpleXx*[®]
- *NutropinAq*[®]
- *Omnitrope*[®]
- *Saizen*[®]
- *Zomacton*[®]

III. Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

El protocolo de utilización de hormona de crecimiento deberá ser firmado por un nefrólogo pediátrico o endocrinólogo pediátrico, según corresponda a cada caso en concreto.

A. Criterios de Inclusión

1. Insuficiencia renal crónica (IRC) en situación prediálisis o trasplante renal definida como filtrado glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m² (calculado por método de Schwartz modificado $K=0,413$, aclaramiento de creatinina, Füller para la cistatina o métodos isotópicos)

o

2. Tratamiento crónico de diálisis: peritoneal o hemodiálisis.

3. Edad igual o superior a 2 años.

4. Situación prepuberal: valorada mediante datos clínicos, analíticos y maduración ósea.

5. Criterios auxológicos:

Se requiere que los pacientes cumplan todos los criterios auxológicos que a continuación se relacionan:

5.1. Talla baja patológica: 2 DE por debajo de la talla media para la edad cronológica y, en su caso (de 2-9 años), por debajo de 1 DE de la talla genética.

5.2. Velocidad de crecimiento disminuida: por debajo del P10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.

5.3. Retraso de la maduración ósea: En más de un año en relación a la edad cronológica.

6. Determinaciones analíticas:

6.1. T4 libre y TSH.

6.2. Hemoglobina glicosilada.

6.3. IGF-1 e IGFBP-3.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Displasia ósea.
3. Proceso tumoral activo.
4. Enfermedad aguda en fase crítica.
5. Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
6. Edad ósea adulta.

C. Dosis recomendada

mg/Kg/día sc	mg/m ² /día sc
0,040-0,050	1,4

D. Informe nefrológico

Junto con el protocolo de utilización de hormona de crecimiento, así como con cada seguimiento anual, es necesario el envío de un informe nefrológico, que deberá contener los datos que a continuación se especifican:

1. Causa de la insuficiencia renal: la causa debe presuponer el carácter de cronicidad la evolución a la insuficiencia renal terminal.
2. Creatinina sérica.
3. Filtrado glomerular en ml/min/1,73m², en enfermos preterminales y crónicos.
4. Bicarbonato plasmático.
5. Determinación en sangre de calcio, fósforo y PTH.
6. Hemoglobina, hierro sérico y ferritina.
7. Índice Albúmina/Cr en orina de micción (mg/g) en pacientes con ERC.
8. Tensión arterial con percentil (Tablas de la Task Force*).

* Task Force. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatric*. 1987 Jan 79(1):1-25.

9. Medicación concomitante detallada, indicando dosis.
10. En los pacientes que hayan sido tratados con hormona de crecimiento (tratamientos mediante uso compasivo previo) deberá figurar en el citado informe los datos al inicio del tratamiento, así como los datos actualizados en el momento de envío del protocolo al Comité Asesor.

E. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”):

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. Hemoglobina glicosilada.
- 2.3. IGF-1 e IGFBP-3.

3. Envío del informe nefrológico actualizado.

F. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick*[®] y *Genotonorm Kabipen*[®]
- *Humatrope*[®]
- *Norditropin NordiFlex*[®] y *Norditropin SimpleXx*[®]
- *NutropinAq*[®]

- Omnitrope®
- Saizen®

IV. Síndrome de Prader-Willi (SPW)

A. Criterios de Inclusión

1. **Diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi, demostrado mediante estudio genético molecular (adjuntar fotocopia).**
2. **Determinaciones analíticas:**
 - 2.1. T4 libre y TSH.
 - 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
 - 2.3. Hemoglobina glicosilada.
 - 2.4. Test de tolerancia a la glucosa.
 - 2.5. Perfil lipídico.
3. **Edad igual o superior a 2 años.**
4. **Estudio de composición corporal (preferiblemente Densitometría – DEXA).**
5. **Estudio radiológico de la columna dorso lumbar póstero-anterior.**
6. **Estudio de ORL.**
7. **Polisomnografía.**

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.
4. Escoliosis $\geq 20^\circ$ en el momento del diagnóstico.
5. Hipertrofia obstructiva amígdalo-adenoidea

6. Alteración del estudio de polisomnografía que sugiera apnea del sueño.
7. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

C. Dosis recomendada

El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará, únicamente, referida a la superficie corporal.

Inicial:

mg/m²/día sc
0.5 – 1.0

Dosis máxima: 2,7 mg/día

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

Se valorará anualmente la eficacia del tratamiento, tanto en la dinámica del crecimiento como en la composición corporal.

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”).

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas.

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.3. Hemoglobina glicosilada.

2.4. Test de tolerancia a la glucosa.

2.5. Perfil lipídico.

3. Composición corporal y comparación con la previa.

4. Estudio radiológico de la columna dorso-lumbar póstero-anterior.

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick*[®] y *Genotonorm Kabipen*[®]
- *Omnitrope*[®]

V. Pequeño para la edad gestacional (PEG)

A. Criterios de Inclusión

1. Criterios auxológicos:

- 1.1. Talla y/o peso al nacimiento menor de -2 DE, utilizando para ello las tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 (cuantificando la edad gestacional en semanas). Enviar al Comité copia del informe somatométrico neonatal.
- 1.2. No haber tenido a los 4 años de vida recuperación de crecimiento, debiendo aportar, al menos, dos referencias somatométricas con intervalos de 6 meses o más, entre los 0 y 2 años, y otras dos entre los 2 y 4 años de edad.
- 1.3. En el momento de la solicitud la talla deberá ser inferior a -2.5 DE (adjuntar gráfica de crecimiento) y menor de -1 DE ajustada a la talla genética.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.3. Glucemia basal, insulinemia basal y hemoglobina glicosilada.
- 2.4. Lipidograma.

3.- **Presión arterial expresada en mm de mercurio y percentil** (Tablas de la Task Force*).

* Task Force. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatric*. 1987 Jan 79(1):1-25.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Asociación a síndromes malformativos.
4. Aquellos casos en los que la maduración ósea no justifique el beneficio de tratamiento.

C. Dosis recomendada

- 1.- El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará por peso corporal:

mg/Kg/día sc
Pacientes prepuberales: 0,035

- 2.- La dosis para pacientes que han iniciado el periodo puberal podrá aumentar hasta **0.050** mg/kg/día sc.
- 3.- Dosis máxima: 2 mg/día sc.

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

Si la velocidad de crecimiento es inferior a + 1 DE al cabo del primer año de tratamiento, este será suspendido.

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”):

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.

1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas:

2.1. T4 libre y TSH.

2.2. IGF-1 e IGFBP-3.

2.3. Glucemia basal, insulinemia basal y hemoglobina glicosilada.

2.4. Lipidograma.

3. Presión arterial expresada en mm de mercurio y percentil (Tablas de la Task Force*).

E. Medicamentos que tienen autorizada esta indicación

- *Genotonorm Miniquick® y Genotonorm Kabipen®*
- *Humatrope®*
- *Norditropin NordiFlex® y Norditropin SimpleXx®*
- *Omnitrope®*
- *Saizen®*

* Task Force. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatric*. 1987 Jan 79(1):1-25.

VI. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen *SHOX*

A. Criterios de Inclusión

1. Acreditar el diagnóstico mediante estudio de genética molecular de existencia de la mutación del gen *SHOX* o de la región PAR1, remitiendo al Comité Asesor fotocopia del informe original.

2. Edad igual o superior a 2 años de vida.

3. Criterios auxológicos:

Talla inferior a -2 DE.

4. Determinaciones analíticas:

4.1. T4 libre y TSH.

4.2. IGF-1 e IGFBP-3.

4.3. Hemoglobina glicosilada.

5. Estudios complementarios:

Informe radiológico de serie ósea (antebrazo, mano, muñeca izquierda y miembros inferiores, incluido caderas).

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.

2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.

3. Artralgias.

4. Edad ósea adulta.

C. Dosis recomendada

El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará por peso corporal. En caso de sobrepeso el Comité valorará la dosificación de acuerdo con la superficie corporal.

mg/Kg/día sc
0,040-0,050

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1. Criterios auxológicos (adjuntar “Gráfica de crecimiento”):

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.
- 1.6. Valoración de aparición de artralgias.
- 1.7. Valoración del empeoramiento de las alteraciones óseas.
- 1.8. El Comité valorará la necesidad de enviar copia del estudio radiológico.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre y TSH.
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3.
- 2.3. Hemoglobina glicosilada.

E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación

- *Humatrope*[®]

VII. Síndrome de Noonan

A. Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de Síndrome de Noonan:

- 1.1. Demostrado mediante estudio genético-molecular (adjuntar fotocopia). De entre los genes potencialmente involucrados en las bases fisiopatológicas del síndrome de Noonan, el Comité valorará la mutación en el gen remitida por el facultativo.
- 1.2. Si el diagnóstico genético-molecular no obtiene alteración conocida, se adjuntará diagnóstico clínico mediante criterios de van der Burgt (Ver anexo 1).
- 1.3. Edad superior a 2 años.

2. Criterios auxológicos:

En el momento de la solicitud la talla deberá ser inferior a -2,5 DE (adjuntar gráfica de crecimiento).

3. Determinaciones analíticas:

- 3.1. T4 libre, TSH y Anticuerpos antitiroideos.
- 3.3. IGF-1 e IGFBP-3.
- 3.4. Glucemia basal, insulinemia basal y hemoglobina glicosilada.
- 3.4. Hemograma.
- 3.5. Cariotipo.

4. Estudios complementarios requeridos:

- 4.1. Ecografía abdominal: descartar hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- 4.2. Estudio de función cardiaca por cardiólogo pediátrico: inicialmente ECG y ecografía cardiaca.

4.3. Radiografía de tórax (para valorar anomalías esqueléticas).

4.4. Edad ósea.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Enfermedad crónica o sistémica no controlada.
3. Malnutrición.
4. Neoplasias hemato-oncológicas activas.
5. Asociación de variantes patógenas potencialmente relacionadas con riesgo de padecer leucemia mielomonocítica juvenil.
6. Exclusión de otras rasopatías (excluir pacientes afectos de síndrome de Costello, síndrome de Legius, síndrome de LEOPARD, neurofibromatosis tipo 1, lentiginosis, síndrome de Noonan-like, síndrome cardiofaciocutáneo).
7. Deformaciones torácicas y escoliosis $\geq 20^\circ$ en el momento del diagnóstico.

C. Dosis Recomendada

1. El cálculo de la dosis en esta patología se efectuará por peso corporal:

mg/Kg/día sc
0,033-0,045

2. Dosis máxima: 2 mg/día sc

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1 Criterios de respuesta al 1º año de tratamiento: Si la velocidad de crecimiento es inferior a + 0,5 DE al cabo del primer año de tratamiento, este será suspendido.

2 Criterios auxológicos:

- 2.1 Talla y peso (adjuntar gráfica de crecimiento).
- 2.2 Velocidad de crecimiento.
- 2.3 Edad ósea.
- 2.4 Estadio puberal.

3 Determinaciones analíticas:

- 3.1 T4 libre, TSH, Anticuerpos antitiroideos.
- 3.2 IGF-1 e IGFBP-3.
- 3.3 Glucemia basal, insulinemia basal y hemoglobina glicosilada.
- 3.4 Hemograma.

4 Monitorización y Pruebas de imagen

- 4.1 Ecografía abdominal: vigilar hepatomegalia y /o esplenomegalia.
- 4.2 Monitorización cardiológica (seguimiento por especialista si precisa, ecografía cardiaca).
- 4.3 En caso de escoliosis, informe radiológico de traumatólogo-ortopeda, valorando su grado.
- 4.4 Monitorización hematológica (cuando se precise, valorar por especialista).

E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación

- Norditropin NordiFlex® y Norditropin SimpleXx®

Anexo 1

Criterios clínicos diagnósticos de Síndrome de Noonan*

	Característica	A = Criterio Mayor	B = Criterio Menor
1	Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2	Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3	Talla**	< Percentil p3	< Percentil p10
4	Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
5	Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de síndrome de Noonan
6	Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

*van der Burgt, I., Brunner, H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am. J. Med. Genet.* 94: 46-51, 2000.

** Talla de acuerdo a gráfica para la edad y sexo.

Síndrome de Noonan:

1 A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o 2 criterios menores (2B-6B);

1 B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A-6A) o 3 criterios menores (2B-6B).

VIII. Déficit Primario Grave de IGF-1

A. Criterios de Inclusión

1. Criterios auxológicos:

- 1.1. Longitud/Talla menor o igual a -3 DE, velocidad de crecimiento disminuida inferior a P10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses o presencia de hipoglucemia grave.
- 1.2 Retraso de la edad ósea mayor de 1 año en relación a la edad cronológica, cuando proceda.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1 Un test de estímulo farmacológico de secreción de Hormona de Crecimiento (HC), demostrando valores normales o elevados de HC.
- 2.2. IGF-1 total: indetectable (<10 ng/mL o < 25 ng/ml según el método analítico utilizado) y/o Percentil < 2.5 para edad y sexo correspondiente (si existen valores percentilados).
- 2.3. Aunque no es obligatorio, si se realiza test de generación de IGF-1, se proporcionarán valores de IGF-1 basal y tras administración de HC durante 3 días a la dosis de 0,035 mg/Kg/día sc.
- 2.4. T4 libre y TSH.

3. Estudios complementarios:

- 3.1. Estudio ORL (con polisomnografía si precisara).
- 3.2. Fondo de ojo.
- 3.3. Ecografía abdominal (tamaño de órganos sólidos: hígado, riñones y bazo).
- 3.4. Ecocardiograma.

4. Estudios genéticos:

Acreditar, si es posible, el diagnóstico mediante estudio molecular, remitiendo fotocopia del informe original al Comité Asesor. El Comité valorará otros posibles casos genéticos susceptibles de tratamiento con IGF-1.

B. Criterios de Exclusión

1. Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2. Deficiencia de GH. El Comité Asesor valorará la excepción del déficit congénito de HC tipo IA con producción de anticuerpos contra la HC, que detengan el crecimiento del paciente cuando esté en tratamiento con HC.
3. Enfermedad crónica o sistémica.
4. Enfermedad aguda en fase crítica.
5. Proceso tumoral activo
6. Patología asociada causante de niveles bajos de IGF-1: malnutrición, hipopituitarismo, hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.
7. Edad ósea adulta.

C. Dosis recomendada de IGF-1

mcg/Kg/2 veces al día, sc
Dosis inicial: 40

Posteriormente podrá incrementarse hasta 80 mcg/Kg/2 veces al día sc. Con posterioridad, si la tolerancia es buena y el paciente lo requiere, se puede aumentar la dosis hasta 120 mcg/Kg/2 veces al día sc.

D. Determinaciones requeridas en el seguimiento anual

1. Criterios auxológicos: (adjuntar “Gráfica de crecimiento”)

- 1.1. Talla (expresada en cm y DE) y peso.
- 1.2. Velocidad de crecimiento anual expresada en cm y DE.
- 1.3. Edad ósea actualizada.
- 1.4. Predicción de talla adulta (en cm), si es realizable.
- 1.5. Estadio puberal.

2. Determinaciones analíticas:

- 2.1. T4 libre (ng/dl) –TSH (mUI/L).
- 2.2. IGF-1 e IGFBP-3 (ng/ml).
- 2.3. Glucemia e insulina en ayunas.

3. Estudios complementarios:

- 3.1. Fondo de ojo.

E. Medicamento que tiene autorizada esta indicación

- *Increlex*[®] (mecasermina)

NOTA GENERAL: Tablas de crecimiento a emplear

1. En la indicación de *Pequeño para la Edad Gestacional*, se emplearán, como se indica en dicho apartado, las Tablas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010.
2. Para el resto de las indicaciones, podrán emplearse las Tablas mencionadas en 1, así como las tablas de la Fundación Orbegozo.