



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**Indicaciones actuales del tratamiento sustitutivo con
hormona de crecimiento en niños**

Current indications of growth hormone replacement therapy in
children

Autor:

SAZATORNIL ESCUER, MARINA

Director:

Dr. GARAGORRI OTERO, JESÚS MARÍA

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Curso 2016/2017

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
HORMONA DE CRECIMIENTO	6
1. Genes, variantes moleculares, estructura y señalización	6
2. Secreción	10
3. Factores que influyen en la regulación de la secreción de GH	10
4. Acciones de la GH.....	15
TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA	
BIOSINTÉTICA	17
1. Historia	17
2. Objetivo del tratamiento.....	17
3. Presentación, posología y forma de administración	18
4. Indicaciones.....	18
4.1. Déficit clásico o defecto en la hormona de crecimiento (1985)	19
4.2. Síndrome de Turner (1994)	20
4.3. Insuficiencia renal crónica (1995)	22
4.4. Síndrome de Prader-Willi (2001).....	23
4.5. Pequeño para la edad gestacional (PEG) o restricción del crecimiento intrauterino (CIR) (2003).....	24
4.6. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX (2006)	25
4.7. Otras indicaciones	26
5. Dosis recomendadas	27
6. Medicamentos disponibles actualmente en España.....	28
7. Monitorización del efecto: Parámetros de eficacia y vigilancia del tratamiento	29
8. Factores que favorecen o dificultan la acción de la hormona de crecimiento	30
9. Seguimiento. Vigilancia del tratamiento.....	30
10. Cuándo finalizar con el tratamiento.....	31
11. Parámetros de seguridad: Contraindicaciones	32
12. Efectos adversos.....	33
CONSIDERACIONES FINALES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

En esta revisión hemos realizado una recopilación de todas las indicaciones de la hormona de crecimiento aprobadas en España en la actualidad. La introducción de la hormona de crecimiento humana recombinante en 1985, y el aumento de su disponibilidad prácticamente ilimitada, acompañada de unos efectos adversos mínimos, ha supuesto un aumento del espectro terapéutico y un aumento de las indicaciones a lo largo del tiempo; comenzando por pacientes que tenían una deficiencia de hormona de crecimiento total, hasta incluir a pacientes como el síndrome de Turner, el síndrome de Prader-Willi, la insuficiencia renal, pequeños para la edad gestacional y deficiencia del gen SHOX. El objetivo del tratamiento es mejorar la talla de estos pacientes.

A pesar de que ahora la hormona de crecimiento es un recurso “ilimitado”, es muy importante que exista una relación coste-beneficio y beneficio-riesgo que justifique su empleo, ya que a pesar de que casi carece de efectos adversos, éstos existen y se debe extremar la precaución sobre su uso indiscriminado.

Palabras clave: hormona de crecimiento, HC, hormona de crecimiento recombinante humana, hipocrecimiento, déficit de hormona de crecimiento, pequeño para la edad gestacional, retraso de crecimiento intrauterino, insuficiencia renal crónica, Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, deficiencia del gen SHOX, eficacia tratamiento, efectos adversos hormona de crecimiento.

ABSTRACT

In this review, we have collected every growth hormone indication currently approved in Spain. Since the introduction of the growth hormone in 1985, the almost unlimited availability, and a minimum side effects, have entailed an increasement of the therapeutic spectrum and a rise of its indications along the time; starting with the patients who had a total growth hormone deficiency, including after Turner's syndrome patients, Prader-Willi Syndrome, chronic renal failure, small for gestational age and SHOX gen deficiency. The aim of the treatment is to improve the height of these patients.

Although the growth hormone is almost an "unlimited" resource at the time, it is crucial to be aware of the cost-benefit and the benefit-risk that justify its use. Despite the lack of side effects, we should have extreme caution about its indiscriminate use.

Keywords: growth hormone, GH, recombinant human growth hormone, hypogrowth, growth hormone deficiency, small for gestational age, intrauterine growth delay, chronic renal failure, Turner's syndrome, Prader-Willi Syndrome, Short stature homeobox containing gene (SHOX) deficiency, treatment efficacy, growth hormone side effects.

INTRODUCCIÓN

La talla baja es uno de los motivos de preocupación más frecuente en las consultas de Endocrinología Pediátrica, dado que el crecimiento en los niños es sinónimo de salud y éste es fundamental para el desarrollo físico y cognoscitivo del ser humano, y su alteración, manifestado por una talla baja y una disminución de la velocidad de crecimiento, puede ser secundaria a patología y ser la primera manifestación clínica de ella.

Todos los niños con talla baja o con la velocidad de crecimiento descendida o estancada deben ser estudiados, para poder descartar enfermedades nutricionales, sistémicas, celiaquía, anormalidades hormonales o genéticas, entre otras.

Por lo tanto, es importante establecer el diagnóstico de todas estas enfermedades y poner el tratamiento necesario para revertir la talla baja, pero cuando ésta es de carácter hormonal o cumpla criterios de indicación con tratamiento sustitutivo, podrán ser subsidiarias a él, descartando siempre antes que no exista una enfermedad de base tratable causante de ese retraso ponderal. Por ello, en estos niños será muy importante realizar un amplio estudio diagnóstico previo mediante una buena historia clínica, una exploración física y las pruebas complementarias necesarias para ello.

En esta revisión vamos a intentar recoger cuáles son las indicaciones actuales en España del tratamiento hormonal sustitutivo con hormona del crecimiento y qué pacientes son subsidiarios a su prescripción, dado que, como todo tratamiento, no está exento de riesgos ni efectos secundarios.

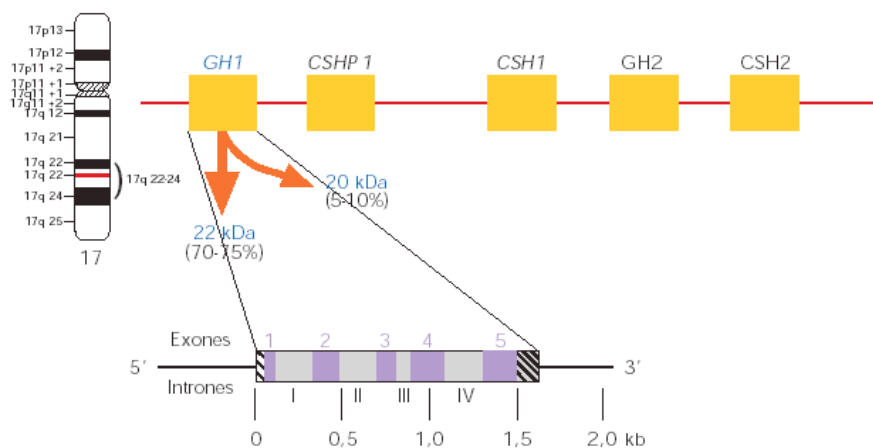
HORMONA DE CRECIMIENTO

1. Genes, variantes moleculares, estructura y señalización

La hormona de crecimiento (GH o HC) o somatotropina es codificada en las regiones 22-24 del brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24), donde existen cinco genes diferentes. El gen 2 o variable produce una GH que se expresa solamente en la placenta, y tiene mucha menos importancia en el crecimiento; el gen 3, es el responsable del transporte de la hormona desde el retículo endoplasmático hacia la membrana celular; y el gen 4 (LP-1) y el gen 5 (LP-2) son los responsables de la síntesis de lactógeno placentario (somatotropina coriónica humana).

El gen 1 o Normal es en el que nos vamos a centrar, puesto que es el que permite sintetizar una proteína que cuando adquiere la configuración espacial cuaternaria necesaria va a producir la hormona del crecimiento. Consta de cinco exones separados de cuatro intrones, cuya transcripción directa produce dos ARNm, dando lugar a la hormona del crecimiento y a una variante de ésta. ⁽¹⁾

Figura 1. Localización cromosómica, organización y estructura del gen humano codificante de la hormona de crecimiento, gen de GH1. ⁽²⁾

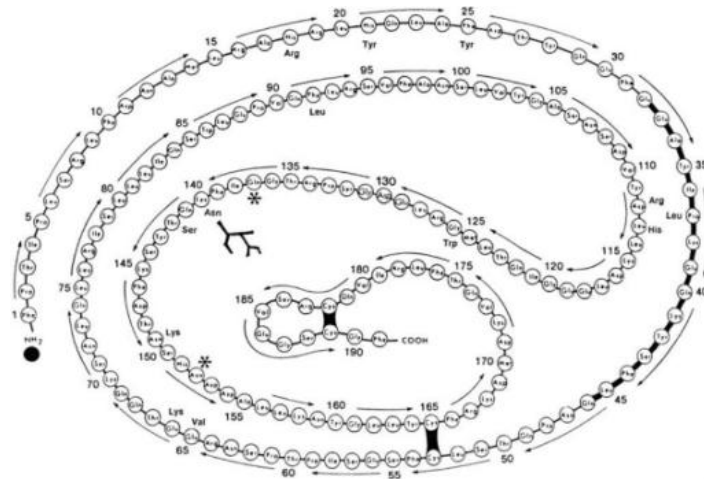


Cuando se expresa este gen, las células somatotrofas de la hipófisis anterior sintetizan, secretan y almacenan en gránulos de secreción una proteína globular conformada por una única cadena polipeptídica de 191 aminoácidos, con un peso de 22 kilodaltons (kD) y un punto isoeléctrico de 5.5 que constituye el 80-90% de la GH total. Existe una variante de GH de 20 kD, que procede de la transcripción a partir del mismo gen, pero se produce un procesamiento alternativo en el que el intrón que codifica los aminoácidos 32-46 es excluido para dar esta variante de menor tamaño.

La cadena polipeptídica de 191 aminoácidos se une entre sí mediante dos puentes disulfuro intracatenarios entre los aminoácidos 53-165 y 182-189, adquiriendo una

estructura formada por cuatro hélices (I, II, III y IV). Cada una de las cuales adquiere una conformación y estructura espacial determinada, que les otorga a cada una, una función diferente, necesaria para poder interactuar con el receptor específico de la GH. ⁽¹⁾

Figura 2. Estructura primaria de la hormona de crecimiento



Los primeros 24 aminoácidos de la Hélice I y toda la Hélice IV se unen a un primer receptor para la hormona, el cual se sintetiza a partir de un gen que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 15, y que se localiza en la membrana de todas las células sensibles a la acción de la hormona, principalmente, el hígado.

Cuando la hormona entra en contacto con este receptor sufre un cambio conformacional al girar sobre un eje que forma la hélice II. Este cambio estructural, le proporciona una estructura espacial que deja libre los últimos 13 aminoácidos de la hélice I y la hélice III, permitiéndoles a ambas, unirse a un segundo receptor, estableciéndose así la estructura de dos receptores-una molécula de GH necesaria para que se inicien los procesos de fosforilación autóloga de ambos receptores, que producirá la activación de las vías intracelulares de señalización.

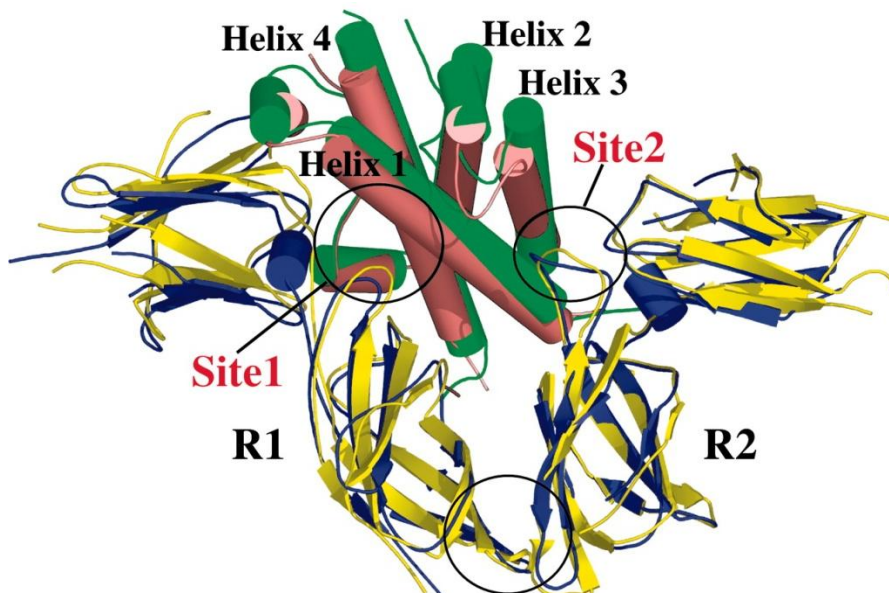


Figura 3. Estructura terciaria del complejo hormona de crecimiento/R1/R2.

Unión de la hélice IV y los primeros 24 aminoácidos de la hélice I con el R1; ejerciendo la hélice II como eje, permitiendo así la unión de toda la hélice III y los últimos 13 aminoácidos de la hélice I con el R2.

Esta conformación cuaternaria de la proteína es muy importante para que se mantengan los efectos de la hormona, puesto que si no se mantiene estable, no se produciría la unión de los receptores y se impediría la autofosforilación y por consiguiente, no se desencadenaría la respuesta.⁽¹⁾

Es muy importante por tanto, que la hormona de crecimiento biosintética (bhGH) sea capaz de adquirir dicha configuración espacial.

Cabe destacar que existen grandes similitudes estructurales entre la molécula de la GH y otras hormonas, como son la prolactina y la somatotropina coriónica humana, ya que derivan de un precursor común que se duplicó hace más de 350 millones de años.

Una vez unida la GH a su receptor específico homodimérico, localizado principalmente en el hígado, se induce una señal intracelular a través de una autofosforilación celular que activa a las vías JAK/STAT principalmente, induciendo una señal para la activación de la transcripción génica en el cromosoma 12 del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) o somatomedina C, un potente factor de crecimiento a través del cual la GH ejerce su acción.⁽³⁾

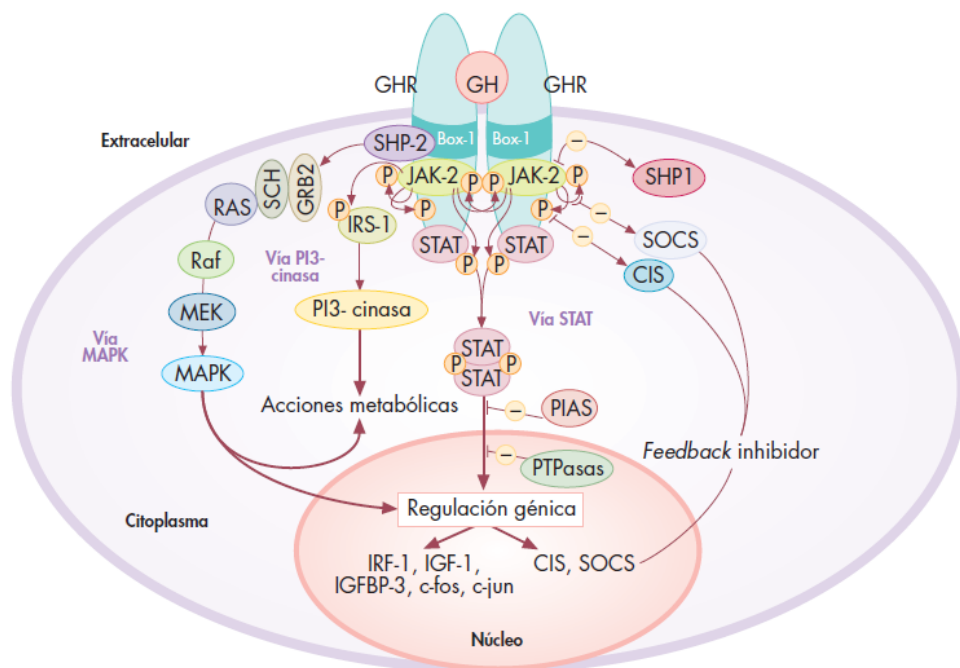


Figura 4. Representación esquemática de las vías de señalización intracelulares del receptor de hormona de crecimiento (GH). JACK2 fosforila a los factores de transcripción STAT (transductor de señal y activador de transcripción) y a las proteínas IRS, que éstas a su vez activan a la PI3-kinasa (cinasa fosfatidilinositol 3). MAPK y STAT, regulan conjuntamente la transcripción génica de la IGF-1 que estimula la GH.⁽⁴⁾

El estímulo directo de la GH, desencadena además de la producción de IGF-1 e IGF-2, otras dos moléculas necesarias para el posterior efecto de la IGF sobre los tejidos diana: las proteínas ALS y las proteínas específicas transportadoras de IGF-1 (IGFBPs), siendo la más importante la IGFBP-3, ya que transporta entre el 75-90% de las IGFs circulantes.

La determinación en sangre de estas tres proteínas, como son GH-dependientes y mantienen niveles séricos constantes, son un reflejo indirecto de la secreción de GH.

Los IGFs o somatomedinas, son péptidos con una estructura similar a la insulina, con una acción endocrina (IGFs circulantes, sintetizados por el hígado) como paracrina-autocrina (IGFs sintetizados en los tejidos periféricos, principalmente en hueso y músculo).

Las IGFs circulantes se encuentran unidas en un 99% a su proteína transportadora, la IGFBP, formando un complejo trimolecular de alto peso molecular cuando se une a la proteína ALS (IGF-IGFB-3-ALS), que le confiere una vida media mayor, un aumento de su concentración sérica, así como la evitación de su efecto hipoglucemiante por su similitud estructural a la insulina.

Existen unas proteasas, que van escindiendo el complejo trimolecular paulatinamente y liberando la IGF-1 para que ejerza su acción en los tejidos diana cuando sea necesaria y pueda unirse a su receptor específico (IGF1R) ⁽⁵⁾.

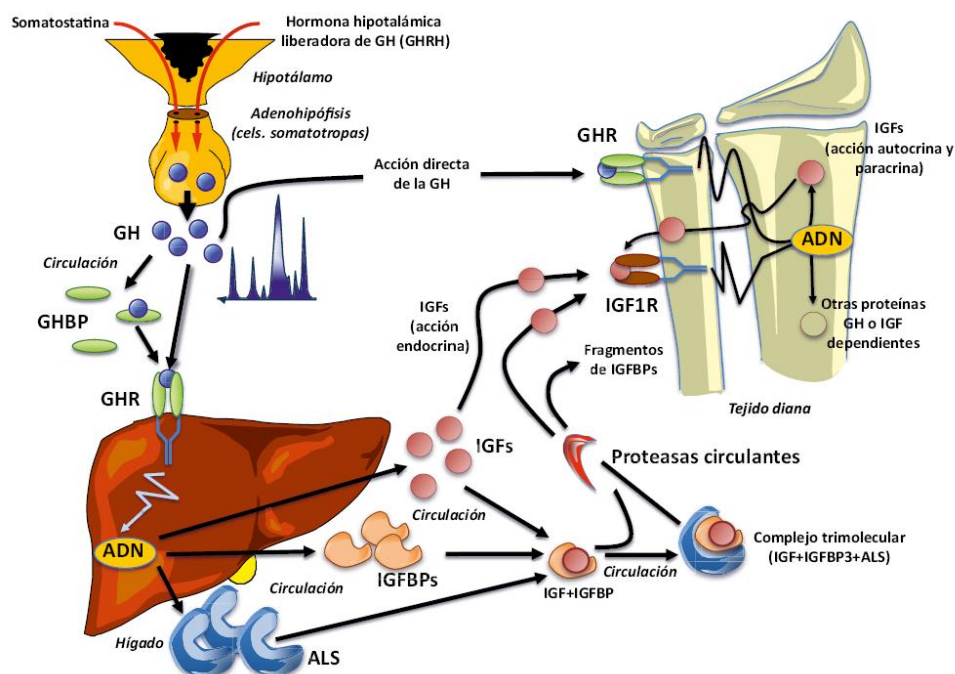


Figura 5. Representación esquemática del sistema hormona de crecimiento (GH) – factor de crecimiento insulínico (IGF-1) ⁽⁵⁾

2. Secreción

La hormona de crecimiento comienza a secretarse en la vida fetal y continúa secretándose a lo largo de toda la vida, alcanzando un pico máximo durante la pubertad y disminuyendo la producción alrededor de un 50 por ciento cada siete años en la vida adulta. Esta secreción se caracteriza por ser pulsátil, lo que quiere decir que se producen periodos de secreción más rápidos que se conocen como pulsos, intercalados con periodos de escasa secreción o interpulsos. Esto hace que los niveles plasmáticos medidos en situaciones basales sean con frecuencia, indetectables.

La secreción diaria de GH suele realizarse en 10 pulsos intermitentes que duran aproximadamente 90 minutos y se producen más o menos cada 128 minutos, manteniendo un ritmo circadiano, pero siendo más frecuente de predominio nocturno. Suelen secretarse alrededor de 1-1.8 mg cada 24 horas en la pubertad y de 0.1 mg cada 24 horas en la vida adulta. Su vida media es de unos 14 minutos.

Esta secreción tan característica necesita de unos mecanismos de regulación muy determinados y sensibles que mantengan este ritmo de secreción tan preciso, siendo susceptible a numerosos factores que aumentan y disminuyen esta secreción. ^(3,5)

3. Factores que influyen en la regulación de la secreción de GH

La hormona de crecimiento está regulada por multitud de factores hormonales, hipotalámicos, metabólicos, así como bajo la acción de neurotransmisores y neuropéptidos, entre otros.

3.1. Factores hipotalámicos:

La secreción de GH está directamente controlada por dos péptidos hipotalámicos principalmente: la GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento) y la SRIH (somatostatina), que la estimulan y la inhiben respectivamente, uniéndose a unos receptores específicos que se encuentran en las células somatotrofas de la hipófisis y que le confieren el carácter pulsátil de secreción a la hormona de crecimiento ⁽⁶⁾.

La **GHRH** es el principal estimulador fisiológico de la GH. Se sintetiza en los núcleos arcuato y ventromedial y su gen está localizado en el cromosoma 20, que codifica para un precursor de 108 aminoácidos ⁽⁷⁾. Este neuropéptido se une a sus receptores específicos en las células somatotrofas antehipofisarias, a través de sus 29 primeros aminoácidos de su cadena activa, constituida por 40-44 aminoácidos, que son los dotados de actividad biológica, y estimula la transcripción, síntesis y secreción de la GH, así como la proliferación de las células somatotrofas. ⁽⁶⁾

La **somatostatina** es el principal inhibidor de la secreción de GH. Se sintetiza en el núcleo periventricular hipotalámico y su gen se encuentra en el cromosoma 3, codificando un precursor de 116 aminoácidos.⁽⁷⁾ Ejerce su acción cuando se une a sus receptores específicos. Existen cinco receptores diferentes (SSTR1-SSTR5), siendo el SSTR2 y el SSTR5 los que cuando se activan, desencadenan una respuesta negativa al estar acoplados a una proteína G inhibidora, disminuyéndose los niveles de AMP cíclico, que origina una inhibición de la secreción basal de GH, así como la inhibición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).⁽⁶⁾

3.2. Factores periféricos: ^(6,7,8)

Tabla 1: Factores periféricos que influyen en la regulación de la secreción de GH

NEUROTRANSMISORES	NEUROPÉPTIDOS	HORMONAS	SEÑALES METABÓLICAS
Acetilcolina	Ghrelin	GH	Glucosa
Noradrenalina	TRH	IGF-1	Aminoácidos
Dopamina	Opioides	Tiroideas	Lípidos
Serotonina	NPY	Gonadales	Leptina
GABA	BIP	Glucocorticoides	
Óxido nítrico	PACAP		
Glutamato	Galanina		
	Bombesina, motilina		

3.2.1. Neurotransmisores

Los neurotransmisores y neuromoduladores modifican la secreción de GH. Principalmente, su modo de actuación se focaliza en la liberación de GHRH, de somatostatina o de ambos.

- Sistema dopaminérgico:

La dopamina y los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, levodopa o apomorfina), han demostrado tanto in vitro como in vivo que estimulan e inhiben la secreción de GH, por lo que sus acciones parecen contradictorias.

Se cree que su actividad estimuladora puede ser debida a un incremento en la síntesis de norepinefrina, que estimula directamente a la GH, así como por estimulación directa de la GHRH; pero también estimula directamente la liberación de somatostatina, que le confiere la acción inhibidora mediada por un receptor D2.

- Sistema noradrenérgico:

La noradrenalina ha demostrado tanto in vitro como in vivo ejercer una acción estimulante de la GH. Actúa sobre los receptores α -adrenérgicos, los cuales estimulan a su vez la secreción de GHRH. En contraposición, se ha visto, que la estimulación de los receptores β -adrenérgicos, ejercen una acción inhibidora de la secreción de GH y

de la respuesta a GHRH. Por el contrario, los bloqueantes de estos receptores, ejercen un aumento de su liberación.

- **Sistema colinérgico:**

Desempeña un papel importante en la neuroregulación de la GH. Se produce mediante la estimulación de los receptores muscarínicos, que probablemente ejerzan su efecto mediante la inhibición de la somatostatina, favoreciendo la secreción de GH. Se ha visto que antagonistas colinérgicos como la metoescopolamina, la atropina o la pirenzepina, pueden abolir completamente la secreción nocturna de GH y su respuesta a estímulos como la arginina, el ejercicio físico, la hipoglucemia e incluso la GHRH, entre otros.

- **Sistema serotoninérgico:**

La serotonina y sus precursores (5-hidroxitriptófano y triptófano) estimulan la secreción de GH, induciendo la secreción de GHRH.

- **Sistema histaminérgico:**

Todavía no existen suficientes estudios que demuestren la forma de actuar de este sistema, pero parece ser que la histamina y sus agonistas incrementan la secreción de GH a través de los receptores H₁; así como, los antagonistas de este receptor producen un efecto dual, reduciendo la respuesta de GH a arginina, así como, inhibiendo la secreción nocturna de GH.

- **Sistema gabaérgico:**

El ácido gamma-aminobutírico (GABA), su metabolito activo y los agonistas gabaérgicos han demostrado estimular la secreción de GH tanto in vitro como in vivo. Aunque in vitro, se ha demostrado que ejerce también una acción inhibitoria de la secreción de GHRH y que estimula a la somatostatina, ejerciendo una acción inhibitoria de secreción de GH al presentar diferentes lugares de actuación.

- **Óxido nítrico:**

Existen discrepancias en cuanto a los efectos del óxido nítrico, pero parece que según lo estudiado, produce una inhibición de la secreción de GH así como una falta de respuesta a estímulos que aumentan su secreción.

- **Aminoácidos excitatorios:**

Algunos aminoácidos como la arginina, ornitina, valina, leucina e isoleucina estimulan la secreción de GH, aunque su mecanismo de acción no está todavía claro.

3.2.2. Neuropéptidos

Existen numerosos neuropéptidos hipotalámicos que son liberados también al sistema portal hipofisario que estimulan o inhiben a las células somatotrofas de la hipófisis. Nos encontramos con:

- **Ghrelina:**

Es un péptido sintetizado en su mayoría por el estómago, que aumenta la liberación de GH y otras hormonas como la prolactina, la ACTH y el cortisol.

- **Opioides endógenos:**

Los péptidos opiáceos, beta-endorfinas y encefalinas, son unos potentes estimuladores de la secreción de GH mediante un mecanismo dosis-dependiente, pero su efecto puede ser bloqueado por antagonistas opioides.

- **Péptidos liberadores de la hormona de crecimiento (GHRP):**

En los últimos años se han sintetizado unos péptidos, con una estructura similar a las encefalinas, que son capaces de estimular selectivamente y dependientes de dosis, la liberación de GH, mediante un mecanismo desconocido pero diferente al de la GHRH.

- **Otros:**

Estimuladores de la secreción de GH: TRH, GnRH, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la galanina, el péptido inhibidor gástrico, la gastrina, la motilina, la bombesina, la neurotensina, el glucagón, la colecistoquinina, el péptido atrial natriurético, la ACTH, la sustancia P, el factor de crecimiento epidérmico, la hormona estimulante alfa-melanocítica, la interleuquina-I, entre otros.

Inhibidores de la secreción de GH: la calcitonina, el neuropéptido Y, el polipéptido pancreático y la hormona estimulante corticotrófica (CRH)

3.2.3. Hormonas

- **Hormonas tiroideas:**

Las hormonas tiroideas ejercen un papel fundamental en el crecimiento y en la secreción de GH. La triyodotironina (T3) principalmente, estimula la liberación de GH inducida por la GHRH. Además, son capaces de regular la secreción de GH mediante la estimulación directa del hipotálamo a través de un mecanismo de liberación de somatostatina.

Entre sus funciones, son necesarias para la transcripción y la expresión del gen de GH, el cual posee una zona de respuesta a hormonas tiroideas en su promotor, lo que se traduce en un aumento de la síntesis de GH.

- **Hormonas gonadales:**

Los esteroides gonadales ejercen un papel hormonal muy importante en la regulación del crecimiento y en la síntesis de GH, puesto que existe un patrón GH dosis-dependiente del sexo, generado por la concentración esteroidea que haya en cada momento. Las hormonas esteroideas no influyen en la cantidad de picos secretorios, sino en que la amplitud de éstos es mayor, y por tanto aumenta la secreción de GH.

Se ha visto que juegan un papel muy importante en la neuroregulación, ya que en estudios con ratas se ha demostrado que la testosterona aumenta los niveles de GHRH en los núcleos arcuatos y ventromedial del hipotálamo, y en cambio los estrógenos los reducen, pudiendo estimular ambos además, la secreción de somatostatina.

Por otro lado, tanto los andrógenos como los estrógenos son capaces de estimular la secreción de GH en las células somatotropas de la hipófisis; pero los estrógenos desempeñan un papel inhibitorio de la respuesta de la GH a la GHRH y la testosterona, un papel estimulador.

- **Glucocorticoides:**

Dosis fisiológicas o agudas de glucocorticoides han demostrado que estimulan la secreción de GH de las células hipofisarias, al aumentar la transcripción génica de ésta.

Además, controlan la capacidad de respuesta de la célula somatotropa a la GHRH, ya que la expresión de su receptor depende de la concentración de glucocorticoides.

En cambio, el exceso o el defecto crónico de los glucocorticoides ocasionan una disminución de la velocidad de crecimiento. Este efecto invertido es debido a que son antagonistas del efecto periférico de la GH, y podrían disminuir la secreción hipotalámica de GHRH, produciendo una falta de estímulo para la síntesis de GH.

- **IGF-1:**

La IGF-1, que es la mediadora de la mayoría de las acciones de la GH, inhibe su secreción mediante un *feedback* negativo del eje GH-IGF-1. Niveles elevados de IGF-1, inhiben la secreción de GH, que ésta, a su vez, conllevaría una disminución de la síntesis hepática de IGF-1 al disminuir la estimulación.

3.2.4. Señales metabólicas

- **Ejercicio físico:**

El ejercicio físico es un potente estímulo para la secreción de GH, y al igual que el estrés físico puede estimular su secreción a través de la activación del sistema adrenérgico y el aumento de catecolaminas.

- **Ácidos grasos libres:**

Concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, inhiben la secreción nocturna de GH y disminuyen su respuesta a determinados estímulos. Pero su disminución en sangre, origina una estimulación de su secreción.

- **Leptina.**

La leptina inhibe la secreción de GH.

- **La hiperglucemia:**

Produce una disminución de la secreción basal de los niveles de GH y una disminución de la respuesta a estímulos como el ejercicio físico, la clonidina, la arginina o la GHRH.

- **La hipoglucemia:**

Produce un aumento de la secreción de GH independiente de GHRH.

4. Acciones de la GH

La hormona del crecimiento ejerce su acción principal sobre el hueso y el tejido conectivo, estimulando el crecimiento lineal, pero se trata de una hormona hiperglucemiante que posee además, otras acciones metabólicas importantes. ^(6,7,8)

Su acción la realiza principalmente a través de la IGF-1, aunque también puede hacerlo de forma directa.

- **Anabólica**

La principal acción de la GH es la estimulación de la síntesis proteica mediante la movilización de aminoácidos, ya que son necesarias para promover el crecimiento.

- **Lipolítica**

Aumenta la movilización de lípidos del tejido adiposo, reduciendo las reservas lipídicas y aumentando la concentración de ácidos grasos libres, estimulando su uso a través del metabolismo oxidativo en el ayuno, en el ejercicio y durante la síntesis proteica.

- **Hiperglucemiante, glucogenolítica y glucogénica**

Posee un marcado efecto contrainsular, antagonizando la acción de la insulina, ya que estimula la hiperglucemia a través de la glucogénesis y la glucogenólisis hepática.

- **Retención de sodio, fosfato y agua**

- **Estimula la síntesis y secreción hepática y en todos los tejidos del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1), que es la proteína a través de la cual la GH realiza la mayor parte de sus acciones relacionadas con el crecimiento.**

- Estimula el **crecimiento lineal o longitudinal** actuando directa e indirectamente a través de la vía IGF-1 sobre el cartílago epifisario de los huesos largos de los niños
- Mantenimiento de la **masa muscular esquelética** y la hipertrofia muscular

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA BIOSINTÉTICA

1. Historia

En 1958, Maurice Raben fue el primero en utilizar hormona de crecimiento sustitutiva procedente de cadáveres humanos para tratar un déficit de hormona de crecimiento ⁽⁹⁾. Posteriormente, se consideró una indicación adecuada para utilizar en esa patología.

Al extraerse de la glándula pituitaria de cadáveres, su disponibilidad era muy limitada y su uso estaba restringido sólo a pacientes que tenían un déficit severo de GH con unos criterios diagnósticos muy restrictivos.

Pero en 1985, aparecieron casos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes que habían sido tratados con la hormona de crecimiento procedente de cadáveres años antes. Este hecho hizo que se relacionara la aparición de la enfermedad con la presencia de los priones en la GH, por lo que se retiró del mercado y se prohibió su uso.

Los avances en la ingeniería genética hicieron que en 1986 se creara la hormona de crecimiento biosintética o recombinante (HGHR) en *Escherichia coli*, que reemplazó a la hormona procedente de cadáveres.

Esto, originó una mayor disponibilidad y accesibilidad de hormona, por lo que, en EEUU se empezó a estudiar más indicaciones de la hormona y a promover su uso en diferentes patologías que cursaban con talla baja, entre ellos, los pacientes pediátricos que podrían beneficiarse del tratamiento, aumentando el espectro y su uso terapéutico.

2. Objetivo del tratamiento

- Adquirir una talla adulta dentro del rango de la talla media parenteral.
- Alcanzar los percentiles de normalidad de talla y peso correspondientes a su edad y sexo.
- Tratar la clínica metabólica asociada al déficit de hormona de crecimiento cuando estos existen.
- Mejorar un crecimiento integral del niño que mejore su calidad de vida y su salud biopsicosocial.

- Mejorar no sólo el crecimiento longitudinal, sino ayudar a mejorar la composición corporal en cuanto a la grasa y la densidad mineral ósea en pacientes con síndrome de Prader-Willi.
- Incrementar la masa magra, disminuir la masa grasa y mejorar la hipotonía en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

3. Presentación, posología y forma de administración

La hormona de crecimiento recombinante se debe administrar por **vía subcutánea**, en una **única dosis diaria**, de preferencia **nocturna**, para remedar el patrón fisiológico de secreción ⁽¹⁰⁾.

Debe hacerse los siete días de la semana, sin descanso, ya que se ha demostrado que la efectividad del tratamiento disminuye alrededor de un 20% por cada día de olvido.

La administración en periodos alternos con descanso entre ellos, produce también una menor ganancia de talla final y una disminución de la efectividad del tratamiento; que si éste se administra de manera continuada en el tiempo ⁽¹⁾.

No existen evidencias de que la administración de múltiples dosis produzca un efecto mayor o su efectividad aumente. Se ha visto que si la inyección de la hormona es en horario vespertino, se consigue una vida media más larga en suero y picos de GH más elevados, que si ésta es en horario matutino.

Hasta 1998, la dosis de hormona se expresaba en unidades internacionales (UI) de actividad biológica, pero actualmente, la medida que se encuentra estandarizada son los miligramos (mg), correspondiendo 1 mg = 3 UI.

En lo que sí que existe una variabilidad y no existe un consenso claro es en que algunos autores lo expresan como mg/kg de peso corporal, y otros, en mg/m² de superficie corporal, al día o semanalmente ⁽¹¹⁾.

4. Indicaciones

En España las indicaciones del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante aprobadas actualmente por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son los trastornos del crecimiento asociado a diferentes patologías como:

4.1. Déficit clásico o defecto en la hormona de crecimiento (1985)

El déficit de hormona de crecimiento (HC) puede ser debido a una insuficiencia hipofisaria, la cual puede ser tanto aislada como asociada a déficit de otras trofinas hipofisarias. Además, puede ser idiopática u orgánica, así como, congénita u adquirida ⁽¹²⁾.

El déficit clásico de HC fue una de las primeras indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento sustitutiva, y numerosos estudios han demostrado una mejora de la talla final, principalmente cuando se instaura de manera precoz ⁽¹³⁾.

La característica clínica del déficit de GH de aparición tardía es el retraso en el crecimiento proporcionado y grave, lo que nos tiene que hacer pensar en este déficit. Además, cuando existe una insuficiencia importante de GH en los niños pueden presentar: acromicria, adiposidad troncal moderada, cara “de muñeca”, frente amplia, cabello fino, voz aflautada, así como retardo en la edad ósea y la dentición.

La sospecha diagnóstica se basa tanto en datos auxológicos, apoyado por antecedentes perinatales, evaluación clínica, datos bioquímicos y pruebas de imagen ⁽¹²⁾.

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH

- Criterios auxológicos

- Talla baja:
 - Talla inferior al percentil 3 correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal ⁽¹⁴⁾.
 - Talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE) o por debajo de 1DE de la talla media parenteral y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE ⁽¹⁵⁾.
- Velocidad de crecimiento ⁽¹⁴⁾:
 - Velocidad inferior a - 1 desviación estándar (DE) correspondiente a su sexo, edad y estadio madurativo puberal
 - Por debajo del percentil 10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses ⁽¹⁵⁾.
- Retraso de la maduración ósea en más de un año en relación a la edad cronológica ⁽¹⁴⁾.

Si se manifiesta el **déficit de hormona de crecimiento en época neonatal** mediante hipoglucemia, convulsiones, ictericia prolongada y malformaciones genitales, no es necesario cumplir los criterios auxológicos para iniciar el tratamiento ⁽¹⁴⁾, ya que se ha visto que con la instauración precoz del tratamiento mejoran la talla y el control de la clínica metabólica asociada, ya que es la clínica la indicativa de presentar una insuficiencia grave de hormona de crecimiento ⁽¹³⁾.

- **Descartar criterios clínicos** que puedan justificar el retraso en el crecimiento:
 - Enfermedades asociadas
 - Malnutrición
 - Trastornos restrictivos de la conducta alimentaria
 - Normalidad de la actividad tiroidea, hepática, renal y gastrointestinal
 - Enfermedad celiaca
 - Enfermedad inflamatoria crónica ⁽¹⁴⁾.
- **Determinaciones analíticas** ⁽¹⁵⁾:
 - T4 libre
 - Somatomedin C o IGF-1 e IGFBP3. En caso de sospecha, se deben determinar puesto que, la IGF-1 es un polipéptido que producen algunos tejidos en respuesta a la GH, y no es de secreción pulsátil, lo que facilita su interpretación. Una vez formada se une a la IGFBP3, por lo que si hay una disminución de la GH, encontraremos cifras disminuidas de estos marcadores ⁽¹³⁾.
 - Marcadores de enfermedad celiaca ⁽¹⁵⁾.
- **Criterios hormonales:**
 - Dos test farmacológicos que midan el pico máximo de secreción de hormona de crecimiento, resultando patológico cuando la concentración de hormona de crecimiento es inferior a 7,4 ng/ml o a los límites establecidos por el laboratorio ⁽¹⁴⁾.
- **Estudio genético:** Si se sospecha una deficiencia de origen genético la prueba de estimulación no es necesaria, pero sí que lo es un informe del estudio genético ⁽¹⁴⁾.
- **Pruebas de imagen:** Una vez confirmado el déficit de HC, está indicado realizar una resonancia magnética para valorar la zona hipotálamo hipofisaria ⁽¹⁵⁾, para descartar una alteración que justifique la secreción patológica de la hormona (hipoplasia, lesión tumoral, agenesia...) ⁽¹³⁾.

4.2. Síndrome de Turner (1994)

El síndrome de Turner es una entidad clínica descrita por Henry Turner en 1938, consistente en un trastorno cromosómico producido por una falta completa o parcial del cromosoma X.

La presentación clínica es muy variable, pudiendo realizarse en la etapa prenatal por un estudio genético; en el recién nacido porque manifiesta edemas en manos y/o pies asociados a cardiopatía; en la infancia, porque las manifestaciones clínicas son más características y evidentes, o en la adolescencia, manifestada por amenorrea ⁽¹²⁾.

Las manifestaciones clínicas más características de este síndrome consisten en rasgos físicos y fenotípicos típicos (Tabla 2):

Tabla 2: Fenotipo típico del Síndrome de Turner que debe hacer sospechar de este síndrome

Cualquier niña con uno o más	Cualquier niña con dos o más	Otros datos sugestivos
Baja talla inexplicada	Displasia ungueal	Retraso de aprendizaje no verbal
Cuello alado o pterigium colli	Paladar arqueado y alto	Epicantus
Linfedema periférico	Cuarto metacarpiano corto	Ptosis palpebral
Coartación de aorta	Estrabismo	Cúbito valgo
Retraso puberal	Tórax ancho	Múltiples nevus
Inserción baja del pelo	Mamilas separadas	Malformaciones renales (riñón en herradura, doble sistema excretor)
		Aorta bicúspide
		Alteraciones cardíacas asociadas
		Otitis media aguda recurrente

La frecuencia de este síndrome hace que frente a una niña con talla baja, sin otra causa diagnosticada, sea recomendable la realización de un cariotipo que nos confirme o descarte la enfermedad, a pesar de que no se acompañe del fenotipo típico ⁽¹³⁾.

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH ⁽¹⁵⁾:

- Análisis **cromosómico** que acredite el Síndrome de Turner
- Edad igual o superior a dos años de vida
- **Criterios auxológicos**
 - Retraso en el crecimiento con una altura inferior a – 2 DE en relación a su sexo, edad y estadio madurativo.
 - Velocidad de crecimiento disminuida por debajo del percentil 10 en relación a su edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.

A pesar de que estas pacientes presentan niveles de hormona de crecimiento dentro de la normalidad, se ha visto que consiguen una ganancia de talla final entre 7-10 cm, dependiendo de la edad de inicio del tratamiento, la dosis de GH y la talla media parenteral ⁽¹²⁾.

La toma de estrógenos para inducir signos puberales se realiza de forma tardía, dado que pueden acelerar la maduración ósea ⁽¹⁵⁾.

4.3. Insuficiencia renal crónica (1995)

El retraso en el crecimiento o la talla baja asociada a la insuficiencia renal crónica es de origen multifactorial, entre los que se encuentran, la propia enfermedad renal, la inadecuada nutrición, la osteodistrofia renal, la acidosis metabólica, la anemia, anomalías en el eje hipotálamo hipofisario con insensibilidad a la GH o el uso de medicaciones como corticoides durante un tiempo muy prolongado a altas dosis ⁽¹⁵⁾.

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH ⁽¹⁵⁾:

- Insuficiencia renal crónica definida como filtrado glomerular inferior al 50% (aclaramiento de creatinina igual o inferior a 50 ml/min/1'73 m²)
- Edad igual o superior a dos años
- Tratamiento crónico de diálisis peritoneal o hemodiálisis
- **Criterios auxológicos:**
 - Talla baja patológica
 - 2 DE por debajo de la talla media para la edad cronológica
 - Por debajo de 1DE de la talla media parenteral de los 2 a los 9 años
 - Velocidad de crecimiento disminuida
 - Por debajo del percentil 10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante mínimo un año.
 - Retraso de la maduración ósea:
 - En más de un año, en relación a la edad cronológica.

Todos estos criterios deben cumplirse, además se han de descartar ausencia de enfermedad asociada, de signos clínicos de malnutrición o de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria que expliquen el retraso de crecimiento, así como con una actividad tiroidea, hepática y gastrointestinal normal y complicaciones como acidosis metabólica, pérdida salina, osteodistrofia renal e hipertensión arterial grave ⁽¹³⁾.

- **Determinaciones analíticas:**
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP3. Normalmente, los niveles de GH son normales o están elevados, pero los niveles séricos de IGF-1 están disminuidos ⁽¹⁶⁾.
- **Informe nefrológico:** Junto con todo lo anterior, se deberá aportar un informe del nefrólogo con unos datos mínimos:
 - Creatinina sérica
 - Filtrado glomerular en ml/min/1,73 m² SC
 - Bicarbonato plasmático
 - Metabolismo calcio/fósforo con PTH
 - Coulter
 - HbA1c

- TSH
- Tensión arterial
- Medicación concomitante detallada, indicando dosis y pauta de administración (eritropoyetina, corticoides u otros); así como los tratamientos compasivos que hayan sido recibidos ⁽¹⁵⁾.

Antes de comenzar el tratamiento será necesario optimizar al máximo el estado nutricional, el balance hidroeléctrico y metabólico y haber disminuido la dosis de corticoides al máximo, ya que la respuesta al tratamiento es variable en dependencia de estos factores, así como es un prerrequisito importante que presente una adecuada nutrición y un buen control de la osteodistrofia renal para tener una adecuada respuesta al tratamiento ⁽¹⁶⁾.

Si el paciente recibe un trasplante renal, se suspenderá el tratamiento y se valorará su reintroducción en caso de que persista el retraso en el crecimiento ⁽¹³⁾.

4.4. Síndrome de Prader-Willi (2001)

El síndrome de Prader-Willi fue descrito por primera vez en 1956 por Prader, Labhar y Willi, y es un desorden neurogenético complejo caracterizado por presentar anomalías en el desarrollo psicomotor y talla baja, siendo responsable de la forma de obesidad sindrómica más frecuente en la infancia, hipotonía e hipogenitalismo.

La causa de este síndrome es la inactivación o la delección del alelo paterno de los genes de la región 15q11-13q, que no pueden ser complementados con los genes maternos, ya que éstos se encuentran silenciados por un mecanismo conocido como “*imprinting*” genético ⁽¹²⁾.

Presentan gran variabilidad clínica, diferente en las distintas etapas de la vida, por lo que existen unos criterios diagnósticos clínicos que facilitan determinar qué pacientes tienen una alta sospecha de este síndrome y a cuáles convendría realizar un estudio genético que confirmara el diagnóstico de la enfermedad (Tabla 3) ⁽¹³⁾:

Tabla 3: Criterios clínicos diagnósticos del Síndrome de Prader-Willi

CRITERIOS MAYORES	Hipotonía neonatal, con succión débil, que mejora progresivamente con la edad
	Problemas de alimentación, con escasa ganancia ponderal
	Rápido aumento de peso pasados los 12 meses de vida y antes de los 6 años, obesidad central
	Rasgos faciales (3 o más): dolicocefalia, diámetro bitemporal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña, comisuras bucales hacia abajo
	Hipogonadismo

	Hipoplasia genital: hipoplasia escrotal, criptorquidia, pene y/o testículos rudimentarios en varones; ausencia o hipoplasia grave de labios menores y/o clítoris en niñas
	Maduración gonadal incompleta o retrasada con signos de retraso puberal a los 16 años
	Retraso global del desarrollo psicomotor en menores de 6 años. Retraso mental de ligero a moderado, o problemas de aprendizaje en niños mayores
	Hiperfagia, búsqueda y obsesión por la comida
	Deleción 15q11-q13, u otra anomalía de dicha región cromosómica incluyendo la disomia uniparental materna
CRITERIOS MENORES	Actividad fetal reducida o letargo, o llanto débil en el lactante que mejora progresivamente con la edad
	Problemas de comportamiento (al menos 5): rabietas, arranques violentos, comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir, inflexible, manipulador, posesivo, terco, ladrón y mentiroso
	Somnolencia diurna, síndrome de apnea de sueño
Se considera diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> - Menores de tres años: 5 puntos de los que al menos 4 serán criterios mayores - Mayores de tres años: 8 puntos de los que al menos 5 serán criterios mayores 	

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH⁽¹⁵⁾:

- Se basan en un estudio **genético** molecular que acredite el diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi
- Edad igual o superior a 2 años
- **Criterios analíticos:**
 - o T4 libre
 - o IGF-1 e IGFBP3
- Test de tolerancia a la glucosa
- Estudio de la composición corporal mediante DXA o **impedanciometría**
- Informe **radiológico** de la estática de la columna dorso lumbar postero-anterior
- Glicohemoglobina
- Estudio ORL con inclusión de **polisomnografía nocturna** y valoración de ella

4.5. Pequeño para la edad gestacional (PEG) o restricción del crecimiento intrauterino (CIR) (2003)

Un niño es considerado pequeño para la edad gestacional (PEG) cuando presenta una longitud y/o peso al nacimiento inferior a -2DE en referencia a su edad gestacional y sexo.

Un 85% de estos niños presentan un crecimiento compensador y recuperador, conocido como *catch-up*, antes de los tres años⁽¹³⁾. Sin embargo, un 15% de los niños

no lo presentan y se encuentran por debajo del percentil 3 (CIR), y es entonces, cuando es considerado el tratamiento con hormona de crecimiento ⁽¹⁶⁾.

Algunos estudios han confirmado que los niños PEG presentan una secreción normal de GH en las pruebas de estimulación, si bien algunos muestran alteraciones en la secreción nocturna; demostrando que, el tratamiento sustitutivo ha normalizado la talla en estos pacientes, llegando a alcanzar valores en rango en la talla final ⁽¹⁶⁾.

Antes de instaurar el tratamiento, es necesario descartar síndromes asociados como el síndrome de Silver-Russell o trastornos metabólicos, resistencia a la insulina o intolerancia a los hidratos de carbono, ya que se ha visto que estos niños presentan una mayor predisposición ⁽¹³⁾.

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH ⁽¹⁵⁾:

- **Criterios auxológicos:**
 - Longitud y/o peso inferiores a -2 DE en el momento del nacimiento, de acuerdo con su edad gestacional y sexo
 - No haber recuperado el retraso de crecimiento (catch-up) a los 4 años de vida, debiendo aportar 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
 - Una talla inferior a -2,5 DE, correspondiendo a su edad y sexo y una talla menor de -1 DE ajustada a la talla media parenteral en el momento de la solicitud
- **Determinaciones analíticas**
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP3
 - Glucemia e insulinemia basal
 - Glicohemoglobina
 - Lipidograma
 - Presión arterial

4.6. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX (2006)

El gen SHOX (*short stature homeobox*) se sitúa en la región pseudoautosómica 1 o PAR1 del brazo corto de ambos cromosomas sexuales (X e Y).

Su alteración se encuentra en el 2-5% de los pacientes diagnosticados de talla baja idiopática, por lo que debemos sospecharlo en pacientes con talla baja familiar con patrón de herencia autosómica dominante.

La presentación clínica y su gravedad son muy variables, ya que es dosis dependiente, y depende de la cantidad de material genético afectado. En función de éste, los pacientes presentarán únicamente talla baja y/o deformidades esqueléticas recogidas en estudios radiológicos ⁽¹³⁾.

Para realizar el estudio genético de la mutación del gen SHOX en la región PAR1, es necesario realizar un sistema de puntuación basado en criterios clínicos. Aquellos pacientes que presentan una puntuación superior a 7, de un total de 24 puntos, son subsidiarios a realizarles esta prueba, que les aportará o no el diagnóstico (Tabla 4) ⁽¹⁴⁾:

Tabla 4: Criterios clínicos necesarios para la realización del estudio genético del gen SHOX

Ítem	Criterio	Puntuación
Relación entre la envergadura del brazo y altura del paciente	< 96,5%	2
Relación entre la altura sentado y altura del paciente	>55'5%	2
Índice de masa corporal	>percentil 50	4
Cúbito valgo	SÍ	2
Antebrazo corto	SÍ	3
Antebrazo arqueado	SÍ	3
Aparición de hipertrofia muscular	SÍ	3
Dislocación del cúbito (codo)	SÍ	5
TOTAL		24

Criterios de inclusión para el tratamiento con GH ⁽¹⁵⁾:

- Estudio **genético** de la mutación del gen SHOX
- Edad igual o superior a dos años de vida
- **Criterios auxológicos:**
 - Talla inferior al límite de -2DE
 - Velocidad de crecimiento disminuida por debajo del percentil 10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.
 - El Comité Asesor que aprueba o no el tratamiento valorará la demostración de la displasia ósea de la mano y antebrazo
- **Criterios analíticos**
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP3
 - Glicohemoglobina

4.7. Otras indicaciones

En España, el Ministerio de Salud no ha aprobado ninguna otra indicación salvo las indicaciones ya expuestas, ya que no existen los suficientes estudios que confirmen que se aporta un real beneficio y las ganancias son escasas. En otros países, está

aprobado el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática (TBI) así como en el Síndrome de Noonan, por lo que tienen un cierto interés, puesto que, en un futuro podrán ser una indicación emergente ⁽¹³⁾.

4.7.1. Talla baja idiopática (2003): Pacientes con talla baja sin una causa endocrinológica o una enfermedad sistémica que la justifique ⁽¹⁶⁾. El uso de hormona de crecimiento aprobó su uso en aquellos pacientes que presenten una talla en -2,25 DE y una velocidad de crecimiento enlentecida según correspondería con su sexo y edad.

4.7.2. Síndrome de Noonan (2007): Ha sido aprobado su uso en EE.UU. basado en estudios que sugieren que existe una mejoría de la velocidad de crecimiento y una ganancia de talla ⁽¹³⁾.

Al tratarse de un fármaco con un elevado costo, además de que se requiera tener la patología indicada, se deben cumplir una serie de requisitos para que los pacientes sean subsidiarios del tratamiento, entre los que destacan: que sea un diagnóstico hospitalario; que esté aprobado por un Comité de expertos con el consentimiento informado por escrito, que se siga el protocolo de tratamiento con una revisión anual y que se conste de una receta oficial con un visado de inspección del fármaco ⁽¹¹⁾.

5. Dosis recomendadas

Tabla 5: Dosis de hormona de crecimiento aprobadas en España para las diferentes patologías ⁽¹⁰⁾

Indicación	Dosis
Déficit de hormona de crecimiento	0,025 – 0,035 mg/kg/día o 0,7 – 1,0 mg/m ² /día
Insuficiencia renal crónica	0,045 - 0,050 mg/kg/día ó 1,4 mg/m ² /día
Síndrome de Turner	0,045 mg/kg/día ó 1,4 mg/m ² /día
Síndrome de Prader Willi	1,0 mg/m ² /día sin superar los 2,7 mg/día
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	0,035 - 0,067 mg/kg/día
Deficiencia del gen SHOX	0,045 - 0,050 mg/kg/día

La cantidad de dosis es específica según la indicación y suelen dosificarse habitualmente en función del peso (Tabla 5), sin embargo cuando existe obesidad, se hará en función de la superficie corporal.

El cálculo de la dosis se irá modificando periódicamente según los valores que adquieran en las analíticas de control la IGF-1 y la IGFBP3; o si aparece algún efecto secundario o contraindicación que condicione la disminución de ésta o incluso la suspensión del tratamiento.

Para aumentar la dosis tendremos que sospechar la no respuesta al tratamiento, y lo primero de todo, valorar que exista una buena adherencia al tratamiento y que se esté administrando de la forma correcta. Una vez descartado esto, que es una de las causas más frecuentes de no respuesta, se deberá tener en cuenta la dosis administrada y si está todo correcto, valorar el aumento de dosis o suspender el tratamiento ⁽¹³⁾.

La dosis que se ha de dar, es la dosis ponderal más alta que ha demostrado utilidad, o bien, aquella que carece de efectos adversos para el paciente y produzca una mayor velocidad de crecimiento, ya que aquella dosis, consigue la misma ganancia de talla que con dosis bajas durante más tiempo; pero estos tratamientos han de individualizarse, ya que, una misma dosis efectiva en un paciente puede tener una respuesta diferente en otro, o en el mismo paciente en diferentes momentos.

Es importante, que aquellos pacientes que están en tratamiento con estrógenos de forma concomitante, se les aumente la dosis de GH, puesto que éstos disminuyen la generación de IGF-1 por cada GH.

Los ajustes de dosis deben hacerse cada tres meses antes del inicio de la pubertad, y cada dos o tres meses cuando ésta ha comenzado. En ausencia de efectos secundarios, la dosis debe mantenerse sin cambios durante todo el tratamiento ⁽¹⁾.

6. Medicamentos disponibles actualmente en España

Existen varios medicamentos aprobados en España, y su uso va a estar condicionado por las indicaciones terapéuticas de cada uno de ellos. No existe ningún estudio que confirme que uno sea mejor que otro, por lo que a igual eficacia terapéutica es el clínico o especialista y su experiencia quien elige la prescripción de uno u otro (Tabla 6) ⁽¹⁴⁾.

Tabla 6: Medicamentos disponibles aprobados actualmente en España

MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	INDICACIONES TERAPÉUTICAS
GENOTONORM MINIQUICK®	0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2,0 mg Jeringa desechable	- Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Insuficiencia renal crónica - Crecimiento intrauterino retardado - Síndrome de Prader- Willi
GENOTORM KABIPEN®	5,3 mg, 12,0 mg Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	- Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Insuficiencia renal crónica - Crecimiento intrauterino retardado - Síndrome de Prader-Willi
HUMATROPE®	6 mg, 12 mg, 24 mg Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	- Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Insuficiencia renal crónica

		<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento intrauterino retrasado - Alteración del gen SHOX
NORDITROPIN SIMPLEXx®	5 mg/ 1,5 ml, 10mg/1,5ml, 15 mg/1,5 ml Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Enfermedad renal crónica - Crecimiento intrauterino retardado
NUTROPINAq®	10 mg/2 ml Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Trastorno renal crónico
OMNITROPE®	3,3 mg/ml, 5,0 mg/ml, 6,7 mg/ml Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Insuficiencia renal crónica - Crecimiento intrauterino retrasado - Síndrome de Prader-Willi
SAIZEN®	8 mg click.easy® Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de HC - Síndrome de Turner - Insuficiencia renal crónica - Crecimiento intrauterino retardado
ZOMACTON®	4 mg/ml, 10 mg/ml Solución inyectable mediante dispositivo o pluma de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de HC - Síndrome de Turner

7. Monitorización del efecto: Parámetros de eficacia y vigilancia del tratamiento

Los mejores parámetros de eficacia, y que nos confirma que el tratamiento está siendo efectivo, es el **aumento de la velocidad de crecimiento y la talla**, ganados en cm/año o en desviaciones estándar para su edad y sexo; y la progresión de la **edad ósea** comparados con niños no tratados de la misma edad y sexo ⁽¹⁰⁾.

Esto hace que existan unos criterios de eficacia en la edad infantil, que son:

- Normalización de los valores de IGF-1
- Después del primer año, la tasa de crecimiento tiene que haber aumentado 3 cm/año respecto a la que tenía el año anterior sin tratamiento
- Después del segundo año, la tasa de crecimiento anual tiene que haber sido como mínimo de 6cm/año; y
- A partir del tercer año de tratamiento, el paciente tiene que tener un crecimiento adecuado a su edad, sexo y desarrollo puberal ⁽¹⁴⁾.

La densidad ósea y su mineralización, no se considera un buen parámetro de eficacia terapéutica, puesto que en todos los pacientes tratados con hormona de crecimiento la densidad sufre una disminución sin cambios en la mineralización en los seis primeros

meses de tratamiento que, posteriormente, se regulariza e incrementa paralelamente con la velocidad de crecimiento ⁽¹⁾.

8. Factores que favorecen o dificultan la acción de la hormona de crecimiento

Tabla 7: Factores que favorecen y dificultan la acción de la GH ⁽¹⁾.

FAVORECEN	DIFICULTAN
Menor edad al inicio de tratamiento	Mayor déficit de peso con relación a la talla al momento del nacimiento
Menor edad ósea al inicio del tratamiento	Mayor déficit de peso con relación a la talla al momento de iniciar el tratamiento
Mayor talla media familiar	Hemoglobina inferior a 12 g/l
Menor talla al inicio del tratamiento	Mala absorción intestinal
Mayor peso al inicio del tratamiento	Enfermedades inflamatorias crónicas (digestivas, respiratorias, vías urinarias, etc.)
Mayor gravedad del déficit de GH	Desnutrición
Mayor aumento de talla durante el primer año de tratamiento	Limitaciones en la ingesta de calorías o proteínas
Mayor aumento de peso durante el primer año de tratamiento, siempre y cuando no exista obesidad	Deprivación emocional, maltrato o ambos
Mayor dosis ponderal	Pubertad precoz
Mayor edad de inicio espontáneo o inducido de la pubertad	Uso de estrógenos de manera concomitante sin ajustar la dosis
Ajustes periódicos a la dosis ponderal	Uso previo o concomitante de glucocorticoides a dosis altas y durante periodos de tiempo prolongados
Uso de medicamentos que potencian o promueven el crecimiento, siempre y cuando, éstos no adelanten la maduración ósea	Antecedentes de radioterapia
	Alteraciones inmunológicas
	Insuficiencia hepática
	Frecuencia de enfermedades agudas interrecurrentes durante el tratamiento
	Existencia o desarrollo de enfermedades crónicas durante el tratamiento
	Falta de adherencia al tratamiento, aplicación intermitente o finalización prematura del tratamiento

9. Seguimiento. Vigilancia del tratamiento

Se realizan controles periódicos cada tres o seis meses de peso, talla y velocidad de crecimiento; y anualmente un estudio analítico de control de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, perfil tiroideo y perfil glucémico, así como un estudio radiológico para vigilar que no exista una aceleración excesiva de la edad ósea ⁽¹³⁾. Los siguientes criterios, deben presentarse al Comité Asesor del tratamiento con hormona de crecimiento en cada inspección para que el visado sea renovado (Tabla 8) ⁽¹⁵⁾:

Tabla 8: Criterios auxológicos y analíticos en el seguimiento del tratamiento

	Criterios auxológicos	Criterios analíticos
Déficit clásico de Hormona de Crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Estadio puberal - Gráfica de talla 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP3
Síndrome de Turner	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Estadio puberal - Gráfica de talla 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre y anticuerpos antitiroideos - IGF1 e IGFBP3 - Glicohemoglobina - Marcadores de enfermedad celiaca - Edad de comienzo del tratamiento con estrógenos (tipo y dosis)
Insuficiencia renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Predicción de talla adulta - Estadio puberal - Gráfica de talla 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF1 e IGFBP3 - Informe nefrológico actualizado
Síndrome de Prader-Willi	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Estadio puberal - Gráfica de talla 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP3 - Test de tolerancia a la glucosa - Glicohemoglobina - Composición corporal mediante DXA o impedanciometría - .Estudio radiológico de la estática de la columna dorso lumbar postero-anterior
Crecimiento intrauterino retardado (CIR)	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Predicción de talla adulta - Estadio puberal - Gráfica de talla 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP3 - Glucemia basal e insulinemia basal - Glicohemoglobina - Lipidograma - Presión arterial
Alteración del gen SHOX	<ul style="list-style-type: none"> - Talla y peso - Velocidad de crecimiento - Edad ósea actualizada - Predicción de talla adulta - Estadio puberal - Gráfica de talla - Copia de radiografía de mano-muñeca 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - IGF-1 e IGFBP3 - Glicohemoglobina

10. Cuándo finalizar con el tratamiento

El tratamiento se debe administrar hasta **alcanzar la estatura máxima**, entendiendo ésta como la reducción de la velocidad de crecimiento a menos de 2cm/año y/o cuando se comprueba mediante control radiológico el cierre de las epífisis de los huesos largos y el alcance de la edad ósea adulta ⁽¹⁰⁾.

En pacientes **sin deficiencia de GH**, el tratamiento puede suspenderse también si:

- La ganancia de talla es menor a 2 cm/año
- La velocidad de crecimiento es menor a 0,5 DE por año

En el **CIR** si la velocidad de crecimiento es inferior a +1DE al cabo de un año de tratamiento, será suspendido ⁽¹⁴⁾.

La única excepción de mantener el tratamiento en la edad adulta es en el **déficit clásico de GH**, que deberán ser reevaluados para continuar con el tratamiento de por vida, siempre y cuando esta carencia hormonal permanezca en la edad adulta ⁽¹³⁾.

En caso de aparecer **contraindicaciones** o efectos adversos al tratamiento, éste deberá ser suspendido y retirado si es preciso ⁽¹⁴⁾.

11. Parámetros de seguridad: Contraindicaciones

- En pacientes con síndromes o enfermedades con un riesgo incrementado de fragilidad cromosómica como son el Síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y neurofibromatosis 1 ⁽¹⁰⁾.
- Hipersensibilidad a la hormona ⁽¹³⁾.
- Edad ósea adulta con epífisis cerradas ⁽¹³⁾.
- Neoplasia maligna activa, recidiva tumoral o progresión de una lesión previa. En cambio, supervivientes de neoplasias pueden ser subsidiarios tras dos años sin evidencia de enfermedad activa ⁽¹⁾.
- Enfermedad aguda intercrítica
- Fallo respiratorio
- Retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa severa
- En pacientes con Síndrome de Prader-Willi con obesidad severa o síndrome de apnea obstructiva del sueño ⁽¹³⁾.

Tabla 9: Criterios de exclusión del tratamiento con hormona en las diferentes indicaciones
⁽¹⁵⁾

	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
DÉFICIT CLÁSICO DE HC	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Enfermedad crónica o sistémica - Displasia ósea - Diabetes mellitus insuficientemente controlada - Proceso tumoral activo - Enfermedad aguda en fase crítica - Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de la solicitud del tratamiento - Edad ósea madura
SÍNDROME DE TURNER	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Enfermedad crónica o sistémica

	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus insuficientemente controlada - Proceso tumoral activo - Enfermedad aguda en fase crítica - Patología asociada al retraso del crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de la HC - Edad ósea adulta
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Patología cardiovascular severa - Osteopatía severa - Diabetes mellitus manifiesta - Enfermedad maligna activa - Trasplante renal
SÍNDROME DE PRADER-WILLI	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Obesidad mórbida peso >150% del peso ideal - Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus - Escoliosis $\geq 20^\circ$ - Apnea del sueño - Hipertrofia obstructiva amigdalado-adenóidea - Criterios de exclusión referidos en el defecto HC
CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR)	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Inicio de la pubertad - Síndrome de Silver Russel y cualquier otro cuadro sindrómico - Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus - Resistencia insulínica - Pacientes tratados con análogos de GnRH - Los casos de gestación múltiple serán evaluados de forma individualizada
ALTERACIÓN DEL GEN SHOX	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión - Enfermedad crónica o sistémica - Diabetes mellitus insuficientemente controlada - Proceso tumoral activo - Enfermedad aguda en fase crítica - Patología asociada al retraso del crecimiento no resuelta en el momento de la solicitud del tratamiento - Edad ósea adulta

12. Efectos adversos

Numerosos estudios han evidenciado los efectos adversos que pueden originarse secundariamente al tratamiento con hormona del crecimiento biosintética, llegando a la conclusión de que éstos son poco frecuentes con las dosis aprobadas en la actualidad. Además, se trata de un tratamiento con una tolerancia excelente, que no suscita ni es motivo en la mayoría de los casos, de abandono.

Aunque los efectos adversos no son muy frecuentes, existen, y en algunos estudios se ha visto que aparecen en el 50% de los pacientes antes de los seis meses de tratamiento, entre los que destacan ⁽¹⁷⁾:

Dermatológicos: Alteraciones en la piel como son la lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema de la piel en las zonas expuestas a la inyección de la hormona, exacerbaciones de psoriasis y dermatitis y aumento del número, tamaño o pigmentación de los nevus⁽¹⁰⁾.

Endocrinológicos: **Alteración del metabolismo hidrocarbonado** por su efecto antiinsulínico, que deriva en hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, así como diabetes mellitus tipo 2⁽¹³⁾: No existen pruebas o estudios que confirmen que la hormona de crecimiento aumente el riesgo de diabetes mellitus, pero se ha observado un incremento de DM tipo 2 en niños con factores de riesgo asociados⁽¹⁴⁾; e, **hipotiroidismo transitorio:** Lo que sí que puede inducir este tratamiento es una insuficiencia tiroidea parcial, por inhibición de la somatostatina a la TRH con disminución de la TSH, o un aumento de la conversión periférica de T4 en T3, aumentando la concentración sérica de T3 y disminuyendo los niveles de T4, por lo que es necesario monitorizar la función tiroidea en estos pacientes⁽¹⁰⁾.

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos; y dolor abdominal.

Sistema inmunológico: Alergia a la GH o al excipiente, desarrollo de anticuerpos a la somatotropina (antiGH) y riesgo de incremento de rechazos en trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal terminal⁽¹¹⁾.

Sistema neurológico: Cefaleas y convulsiones.

Retención de sodio y fluidos: Hipertensión intracraneal benigna, edemas y linfodema, hipertensión arterial y edema de papila⁽¹¹⁾.

Eje gonadal: Dolor testicular y ginecomastia prepuberal.

Esquelético: Dolor articular y artralgias, aumento de la escoliosis preexistente, principalmente en el Síndrome de Prader-Willi y en el síndrome de Turner; y epifisiolisis de cabeza femoral⁽¹¹⁾.

Respiratorio: Apnea del sueño en el Síndrome de Prader-Willi. Se han visto casos de muerte súbita.

Riesgo de malignización: Recidiva tumoral de tumor previo ya tratado, riesgo de desarrollar nuevos tumores y leucemia y riesgo de desarrollo de segundos tumores⁽¹³⁾.

No existe evidencia de que el tratamiento con hormona del crecimiento aumente el riesgo de desarrollar tumores sin que existan factores de riesgo para ellos, ni de que éstos recurran⁽¹⁰⁾. Aunque no se ha demostrado en la actualidad y no hay pruebas que lo confirmen, se recomienda no empezar el tratamiento en pacientes con una **neoplasia maligna activa**. Esto es debido al efecto anabólico y mitógeno de la hormona de crecimiento⁽¹⁴⁾, que junto con el efecto antiapoptótico de la IGF-1,

sugieren que podrían promover el crecimiento tumoral y otros trastornos proliferativos como la leucemia ya que actúan principalmente sobre líneas hematopoyéticas, incrementando el riesgo de cáncer.

Varios estudios epidemiológicos sugieren que un aumento de la IGF-1 con una IGFBP-3 baja puede asociarse con una mayor incidencia de enfermedades malignas. Por ello, ante estos datos clínicos y experimentales en el que la IGF-1 podría incrementar la incidencia, éste es un potencial efecto secundario que no es posible asumir y justifica la necesidad de ser extremadamente prudente a la hora de indicar el tratamiento y no hacerlo en pacientes con un riesgo tumoral incrementado ⁽¹¹⁾.

Tabla 10: Algunas consideraciones y conductas a realizar para la detección precoz de los efectos adversos graves del tratamiento ⁽¹⁴⁾

REACCIONES ADVERSAS	CONDUCTAS A REALIZAR
Sensibilidad a la insulina	Vigilar los niveles de glucemia, intolerancia a la glucosa o factores de riesgo asociados, principalmente a pacientes con predisposición
Hipotiroidismo transitorio	Monitorizar la función tiroidea
En caso de cefalea grave o recidivante, náuseas o vómitos	Fondo de ojo para descartar edema de papila e hipertensión intracraneal benigna
Anticuerpos contra la hormona de crecimiento, con ausencia de respuesta injustificada al tratamiento	Análisis de anticuerpos contra la hormona de crecimiento
En el Síndrome de Prader Willi: <ul style="list-style-type: none"> - Apnea del sueño - Infecciones respiratorias - Escoliosis 	Estudio previo de obstrucción de la vía aérea dado que se han dado casos de muerte súbita y estudio de la escoliosis
Epifisiólisis de cadera	Exploración clínica de la cojera infantil durante el tratamiento
Riesgo aumentado de cáncer	No empezar el tratamiento en pacientes que tengan alguna neoplasia maligna

En España, el estudio GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) es un estudio observacional, abierto, prospectivo y multinacional que se ha encargado de realizar una investigación en un total de 1294 niños en 56 centros españoles sobre la seguridad y efectividad en el tratamiento con GH en niños con talla baja; y que sus resultados concuerdan con otros ensayos clínicos internacionales y confirman la efectividad y la seguridad de la terapia de sustitución con hormona de crecimiento ^(18, 19).

CONSIDERACIONES FINALES

PRIMERA.- Entre los tratamientos, utilizados en Endocrinología Pediátrica, el empleo de GH se considera uno de los más aplicables.

SEGUNDA.- En este sentido, dicha indicación (dada su eficacia) ha sido ampliada en diversas patologías a lo largo del tiempo, siendo actualmente las aceptadas en España: el déficit de hormona de crecimiento, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader-Willi, el retraso del crecimiento intrauterino y la alteración del gen SHOX.

TERCERA.- No obstante, cada indicación actual debe cumplir un protocolo muy exigente para su uso, limitándose únicamente a aquellas indicaciones que están aceptadas, y teniendo que ser aprobado cada caso individualmente por un Comité Asesor del tratamiento con hormona de crecimiento.

CUARTA.- No debe tratarse a pacientes con talla baja familiar o con retraso constitucional del crecimiento, puesto que, crecen en los percentiles bajos de la curva de crecimiento, con una velocidad de crecimiento normal y acorde a su potencial genético.

QUINTA.- Por otra parte, como todo tratamiento, debe especificarse su indicación y no olvidar sus posibles efectos secundarios, que aunque son infrecuentes, éstos existen.

SEXTA.- El objetivo del tratamiento con GH es incrementar la velocidad de crecimiento y aumentar la talla final adulta, así como la composición corporal y la clínica metabólica cuando éstas están asociadas.

SÉPTIMA.- Aunque al inicio del tratamiento con GH la velocidad de crecimiento se acelera, ésta disminuye con los años de tratamiento y no todos los niños responden de forma similar.

OCTAVA.- Se deben realizar controles periódicos cada tres o seis meses de peso, talla y velocidad de crecimiento; y anualmente un estudio analítico y radiológico.

NOVENA.- La finalización del tratamiento se debe realizar cuando se alcance la estatura máxima, cuando se haya alcanzado la edad ósea adulta, cuando aparezcan efectos adversos graves o cuando la ganancia de talla sea menor de 1-2 cm/año o la velocidad de crecimiento sea inferior a 0,5 DE por año, entre otras.

DÉCIMA.- Es importante que, cuando se sucede la transición de los cuidados pediátricos a los servicios de adultos, se realice, en la medida de lo posible, una transición clínica con un seguimiento inicial conjunto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calzada León, R; Dorantes Álvarez, L; Barrientos Pérez, M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A.C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol 62, septiembre-octubre 2005
2. Campos, Ángel; Argente, Jesús. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona de crecimiento. An Pediatr Contin. 2004; 2:31-5 – Vol. 2 Núm. 1
3. Shlomo Melmed, MD. Physiology of growth hormone [Internet]. UptoDate. 2015 [cited December 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/>
4. Martos Moreno, G.A.; Soriano Guillén, L.; Argente, J. Talla baja idiopática. An Pediatr Contin. 2005; 3(4):214-20
5. Pozo Román, J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 411. e1-411.e23
6. Diéguez C, Pinilla L, Aguilar E. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria. In: Pombo Arias M, Audí Parera L. Tratado de endocrinología pediátrica. 3st ed. Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2009. p. 56-67.
7. Bazán, NE. Hormona de crecimiento. In: Bazán, NE. ed. By. Bases fisiológicas del ejercicio. 1st ed. Badalona: Paidotribo; 2014. p 647-654.
8. Argente Oliver, J. Exploración hipotálamo-hipofisaria: secreción de GH y prolactina. Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, 1995.
9. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Encocrinol Metabol 1958; 18:901-3
10. Pombo, M.; Castro-Feijóo, L.; Cabanas Rodríguez, P. El niño de talla baja. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:236-54
11. Pozo Román, J. Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras. Pediatr Integral 2003; VII (7): 512-525
12. Pipman, V.; Alonso, G; Escobar, ME; Pasqualini, T.; Keselman, A.; Boulgourdjian, E.; Arcari, A.; Bengolea, SV.; D'Amato, S. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (1): 89-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.89>

13. Rojo Portolés, MP.; Carcavilla Urquí, A.; Patón García-Donas, MC.; Aragonés Gallego, A. Tratamiento con hormona de crecimiento: Indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015; 8(3):127-34
14. Rabanal Tornero, M. Tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Barcelona; 2011. Vol 22. Núm.7. ISSN 1579-9441 (Internet)
15. Comité Asesor para la hormona de crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Madrid; 2008.
16. Bergadá, I. Utilización de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73:272-276. ISSN 0025-7680
17. Martínez, L.; Perez, O.; Guerrero, G. Efectos adversos en pacientes tratados con la hormona de crecimiento, Barranquilla, enero de 2012 a junio 2013. *Unimetro* 2013, 31(55): 10-14
18. Luzuriaga Tomás, C; Oyarzabal Irigoyen, M.; Caveda Cepas, E.; Vázquez Salvi, LA.; García Pérez, LE. et al. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *An Pediatr (Barc).* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.5.002>
19. Garagorri, JM. Safety of growth hormone therapy. En: *Recent advances on growth and growth hormone therapy* (Sagesse, G and Satanhope, R: eds) Freund. Publishing House Ltd. London 1995; pp 143-162