

## Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento

### *Growth hormone treatment update*

Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría\*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.89>

#### RESUMEN

La baja talla en la infancia es una causa frecuente de derivación al endocrinólogo infantil, y corresponde la mayoría de las veces a variantes normales del crecimiento.

Inicialmente la terapéutica con hormona de crecimiento humana estaba circunscripta a los niños que presentaban deficiencia de dicha hormona. A partir de la producción de la hormona recombinante humana por ingeniería genética se pudo ampliar su uso a otras patologías.

**Palabras clave:** *hormona de crecimiento recombinante humana.*

#### ABSTRACT

Short stature in children is a common cause for referral to pediatric endocrinologists, corresponding most times to normal variants of growth.

Initially growth hormone therapy was circumscribed to children presenting growth hormone deficiency. Since the production of recombinant human hormone its use had spread to other pathologies.

**Key words:** *recombinant human growth hormone.*

#### INTRODUCCIÓN

La baja talla en la infancia es una causa frecuente de derivación al endocrinólogo infantil, y corresponde la mayoría de las veces a variantes normales del crecimiento.<sup>1</sup>

Inicialmente la terapéutica con hormona de crecimiento (HC) estaba circunscripta a los niños que presentaban deficiencia de dicha hormona. A partir de la producción de la hormona recombinante humana por ingeniería genética se pudo ampliar su uso a otras patologías.<sup>2,3</sup>

La HC es un péptido compuesto por 191 aminoácidos secretado por la adenohipófisis. Su liberación está regulada por un factor liberador hipotalámico (GHRH) y un factor inhibidor (somatostatina). La deficiencia de HC produce talla y/o velocidad de crecimiento bajas y su exceso, gigantismo en la infancia y acromegalia en la adultez. Su principal acción se ejerce sobre el hueso y tejido conectivo estimulando el crecimiento, pero también tiene importantes funciones metabólicas; favorece la síntesis proteica y permite la disponibilidad de sustratos por medio de la lipólisis y la glucogenólisis.<sup>4</sup>

En esta actualización solo nos referiremos a las indicaciones que están aceptadas en nuestro país.

#### OBJETIVOS

- Orientar al pediatra en la evaluación general de los niños y adolescentes con posible indicación de tratamiento con HC, y su derivación oportuna al especialista para llegar a un diagnóstico e indicación adecuada en forma conjunta.
- Actualizar las indicaciones más frecuentes y aceptadas en nuestro país.
- Informar al pediatra de cabecera sobre el monitoreo que requiere

*Correspondencia:*  
Dra. Titania Pasqualini:  
tpasqualin@  
intramed.net

*Conflicto de intereses:*  
La Dra. Ana Keselman ha recibido honorarios por participar del consejo asesor científico de Novo Nordisk y Merck Serono.

Recibido: 26-7-2013  
Aceptado: 18-10-2013

---

\*Dra. Viviana Pipman, Dr. Guillermo Alonso, Dra. María Eugenia Escobar, Dra. Titania Pasqualini, Dra. Ana Keselman, Dra. Elisabeth Boulgourdjian, Dra. Andrea Arcari, Dra. Sonia V. Bengolea, Dra. Silvia D'Amato.  
**Coordinadoras:** Dra. Ana Keselman y Dra. Titania Pasqualini.

este tratamiento para asegurar la efectividad y la seguridad de la droga, tarea que será llevada a cabo por el especialista.

### Indicaciones actuales

Actualmente en Argentina el uso de HC está indicado en la insuficiencia hipofisaria, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi y restricción del crecimiento intrauterino (*Tabla 1*).

El Ministerio de Salud cuenta con un programa de financiamiento para pacientes carentes de cobertura social y/o recursos, y establece las condiciones para aceptar al paciente dentro del mismo ([www.infoleg.mecon.gov.ar](http://www.infoleg.mecon.gov.ar)).

### Insuficiencia hipofisaria

La insuficiencia hipofisaria (IH) puede limitarse a deficiencia aislada de HC o estar asociada a deficiencias de otras trofinas hipofisarias. Puede ser idiopática u orgánica, congénita o adquirida. En este último caso puede deberse a traumatismos durante el nacimiento o posteriormente en la infancia, histiocitosis, linfoma o leucemia, tumores hipotálamo-hipofisarios o secuela de radioterapia.<sup>5-7</sup>

La sospecha diagnóstica se basa en datos auxológicos, talla baja para la talla parental y baja velocidad de crecimiento en ausencia de otra

patología, y se apoya en antecedentes perinatales,<sup>8</sup> evaluación clínica y estudios bioquímicos: IGF1 e IGFBP3 (factor de crecimiento insulino-símil y su proteína transportadora), pruebas dinámicas de la secreción de HC (arginina, clonidina, insulina, LDOPA)<sup>9</sup> y valoración de la maduración esquelética (Rx para edad ósea).

Los estudios por imágenes, especialmente la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) para evaluar las áreas selar y supraselar, permiten descartar una patología orgánica y ayudan al diagnóstico de las causas genéticas. Las características clínicas de la insuficiencia grave de HC en el recién nacido y en niños mayores se describen en las *Tablas 2 y 3*.<sup>3,5-8</sup>

El tratamiento consiste en la sustitución de la o las hormonas deficientes. En el caso de HC la administración es por vía subcutánea, en forma diaria y de preferencia nocturna y requiere de un monitoreo clínico y bioquímico, datos necesarios para la farmacovigilancia a corto y a largo plazo.<sup>10,11</sup> Es posible alcanzar una talla adulta dentro del rango de la talla parental media.<sup>12</sup>

El Ministerio de Salud aprobó el uso de HC en los pacientes con deficiencia (Resolución N° 1346/07; Expediente n° 1-2002-5086-06). Los criterios aprobados para iniciar el tratamiento por esta resolución están enumerados en la *Tabla 4*.

En los casos de pacientes con patologías

TABLA 1. Año en que fue aprobado el tratamiento con hormona de crecimiento en niños sin deficiencia

Aprobada	en EE.UU.	en Europa	en Argentina
Síndrome de Turner <sup>1</sup>	1996	1993	2007
Insuficiencia renal crónica <sup>2</sup>	1993	1995	2007
Restricción de crecimiento intrauterino <sup>3</sup>	2001	1995 (2003 Francia)	2010
Talla baja idiopática	2003		no aceptada

1. Ministerio de Salud Pública. Resolución 1346/2007. Apruébanse las Normativas de Procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento en el marco de la Asistencia con Hormona de Crecimiento. Insuficiencia Hipofisaria o Síndrome de Turner.

2. Ministerio de Salud Pública. Resolución 1347/2007. Apruébanse las Normativas de Procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento para los pacientes que padecen Insuficiencia Renal Crónica.

3. Ministerio de Salud Pública. Resolución 2091/2010. Apruébanse las Normativas de Procedimientos para la solicitud de Hormona de Crecimiento para los pacientes que padecen Restricción de Crecimiento Intrauterino y/o Nacidos Pequeños para Edad Gestacional.

TABLA 2. Características clínicas/fenotipo de la insuficiencia grave de hormona de crecimiento en el recién nacido

- Hipoglucemia, convulsiones
- Hiperbilirrubinemia conjugada prolongada
- Hipotermia
- Micropene
- Defectos de la línea media: aumentan el riesgo de deficiencias aisladas o múltiples de hormonas hipofisarias

TABLA 3. Características clínicas/fenotipo de la insuficiencia grave de hormona de crecimiento en los niños

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retardo de crecimiento proporcionado y grave</li> <li>• Acromicria</li> <li>• Adiposidad troncal moderada</li> <li>• Cara "de muñeca"</li> <li>• Frente amplia</li> <li>• Cabello fino</li> <li>• Voz aflautada</li> <li>• Retardo de la edad ósea</li> <li>• Retardo en la dentición</li> </ul>
---

orgánicas que producen deficiencia secundaria de HC se considerará más importante la velocidad de crecimiento que la talla para iniciar el tratamiento. En el caso de patología oncológica, se requiere por lo menos un año de seguimiento después de finalizado el tratamiento de la patología primaria y comprobar la ausencia de enfermedad.<sup>7</sup>

### Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) es una entidad clínica descrita en 1938 por Henry Turner causada por una anomalía cromosómica con falta completa o parcial de un cromosoma X. Se define como la presencia de características clínicas sumadas a la ausencia completa o parcial del 2º

cromosoma sexual en línea pura o como parte de un mosaicismo cromosómico. Los cariotipos frecuentes con fenotipo similar son: 45, X; 46, XXr; 46, X, i (Xq); 45, X/46, XX.<sup>13</sup>

La incidencia es aproximadamente de 1/2500 a 3000 recién nacidas vivas. El diagnóstico puede realizarse en la etapa prenatal por estudio genético, en la recién nacida por la presencia de edemas de manos y/o pies asociados o no a cardiopatía, en la infancia por los estigmas físicos o en la adolescencia por alteraciones en la progresión de la pubertad.<sup>13</sup> Las características clínicas/fenotipo del síndrome de Turner que deben alertar al pediatra para su derivación temprana se enumeran en la *Tabla 5*.<sup>14</sup>

El crecimiento de estas niñas está alterado, presentando disminución de la velocidad de crecimiento que a veces se hace notoria a partir de los 4 años de edad. La talla final promedio de una población de niñas argentinas con síndrome de Turner sin tratamiento fue de 137,9 cm, o sea 20 cm menos que la talla media poblacional.<sup>15,16</sup> Si bien no se conocen completamente las causas del retardo del crecimiento, la haploinsuficiencia del gen SHOX, ubicado en la región pseudoautosómica del Xp, Yp (p22.3) es una de las causas conocidas que explicaría en parte esta alteración del crecimiento.

TABLA 4. Criterios para iniciar el tratamiento con HC aprobados en nuestro país

	Edad (años)	Estatura (referencia nacional)	VC (Estándar británico)	Edad ósea (años)
IH		percentilo <3 o talla baja para padres	percentilo <10	≤13 niñas ≤14 niños
ST	≥4	percentilo <3	percentilo <10	≤12
RCIU	>5	<2,5 DS de la media	percentilo <50	≤11 niñas ≤12 niños

IH: Insuficiencia hipofisaria. ST: Síndrome de Turner. RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino.

TABLA 5. Características clínicas/fenotipo del síndrome de Turner que deben alertar al pediatra<sup>14</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cualquier niña con uno o más:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja talla inexplicada</li> <li>• Cuello alado</li> <li>• Linfedema periférico</li> <li>• Coartación de aorta</li> <li>• Retraso puberal</li> </ul> </li> <li>• <b>Cualquier niña con dos o más:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia ungueal</li> <li>• Paladar arqueado y alto</li> <li>• Cuarto metacarpiano corto</li> <li>• Estrabismo</li> </ul> </li> <li>• <b>Otros datos sugestivos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso de aprendizaje no verbal, epicanthus, ptosis palpebral, cúbito valgo, múltiples nevos, malformaciones renales (riñón en herradura, doble sistema excretor), aorta bicúspide (otras: anomalías cardíacas izquierdas: estenosis aórtica, CIA, CIV, prolapso mitral), OMA recurrente.</li> </ul> </li> </ul>
---

A pesar de que los niveles plasmáticos de la HC son normales, se ha demostrado que el tratamiento con HC produce una ganancia de talla final que varía entre 5 y 17 cm.<sup>17-19</sup> Los mejores predictores de respuesta al tratamiento son la edad de inicio, la dosis de HC y la talla parental. La mayor ganancia de estatura se observa cuando el tratamiento se inicia alrededor de los 6,5 años.<sup>17,18</sup> Por lo tanto, es muy importante que el pediatra esté alerta para que el diagnóstico y el tratamiento se realicen a edad temprana, lo que permitirá lograr una mejor talla y poder iniciar la terapéutica hormonal sustitutiva para inducir la pubertad a una edad similar a la de sus pares.<sup>13,17-20</sup>

Se demostró que los mayores determinantes de baja calidad de vida de estas pacientes son las malformaciones cardíacas (12%) y las anomalías en la audición (26%); se observó también que los puntajes de percepción de salud eran menores en las pacientes cuya pubertad había sido inducida después de los 15 años.<sup>21</sup>

Los criterios para iniciar el tratamiento con HC en pacientes con Síndrome de Turner aprobados en nuestro país están enumerados en la *Tabla 4*.

### Insuficiencia renal crónica

Los niños con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan en forma frecuente restricción de crecimiento. Las causas de la baja talla son multifactoriales: anemia, acidosis, osteodistrofia renal, anomalías en el eje hipotálamo hipofisario, uso de medicaciones como corticoides por tiempo prolongado; el inicio temprano de la enfermedad es un factor contribuyente.<sup>22,23</sup> Desde el año 1993

la Administración de Alimentos y Drogas (*Food and Drug Administration - FDA*) ha aprobado el uso del tratamiento con HC en esta patología. Independientemente de este tratamiento es importante intentar mejorar los factores que contribuyen al deterioro del crecimiento.<sup>23</sup>

Las condiciones para tratar con HC se enumeran en la *Tabla 6*. La respuesta al tratamiento es variable en relación con la etiología, el estado ácido base, la presencia de hiperparatiroidismo, la edad, la terapia sustitutiva renal y la duración de la IRC. Los inconvenientes a tener en cuenta son el deterioro de la función renal, el rechazo del trasplante, la proteinuria y la alteración del metabolismo glucídico. Un estudio realizado en Argentina demostró que la talla final de pacientes con trasplante renal tratados con HC fue significativamente mejor que la alcanzada por los controles sin tratamiento ( $-1,88 \pm 1,14$  vs.  $-3,48 \pm 1,19$  SDS, respectivamente,  $p < 0,05$ ).<sup>24</sup>

### Restricción del crecimiento intrauterino

Los niños que nacen con un bajo peso y/o talla para la edad gestacional es muy probable que hayan padecido una restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU).

Las causas pueden ser muy variadas: placentarias, maternas, fetales o del medio ambiente. El 85% de estos niños presentan crecimiento de recuperación en los primeros 2 a 3 años de vida (*catch up*). El 15% que no lo presenta tiene riesgo de quedar bajo durante su infancia y 7-8% finalizan con una talla adulta por debajo de lo normal.<sup>25</sup> Las causas del retardo de crecimiento postnatal son multifactoriales. La ingesta calórica del niño

Tabla 6. Criterios para iniciar el tratamiento con HC aprobados en nuestro país para niños con insuficiencia renal crónica

	Pre trasplante	Post trasplante
Talla (percentilo)	<3	<3
Velocidad de crecimiento (percentilo)	≤10	≤10
Edad cronológica (años)	>3	>3
Edad ósea (años)	<12; <13	<12; <13
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	>50	>50
Hemoglobina (mg/dl)	≥10	≥10
Bicarbonato (mmol/L)	≥20	≥20
Hormona paratiroidea (veces sobre el valor normal)	< 4	
Albúmina (g/dl)	≥3	≥3
Relación peso/talla (sin edemas) (%)	>78	>78
Tiempo post trasplante (año)		1
Dosis de metilprednisona (mg/kg/d)		< 0,25

debe estar garantizada. En la mayoría la secreción de HC es normal, pero en algunos casos se han descrito deficiencia o cuadros de resistencia a la misma.<sup>26</sup>

El tratamiento con HC está ampliamente aceptado en los niños sin recuperación de talla. En 161 niños tratados durante un promedio de 7,7 años la talla adulta media fue <2,2 DE y <1,1 DE menor que la talla media parental. Los predictores de respuesta son la mejor talla al inicio, la respuesta durante el primer año de tratamiento, la duración del tratamiento y la talla parental.<sup>27</sup>

Es fundamental realizar durante el tratamiento el control del metabolismo de los hidratos de carbono, así como de los factores de crecimiento (IGF1 e IGFBP3).

Los criterios para iniciar el tratamiento con HC en pacientes con RCIU aprobados en nuestro país se enumeran en la *Tabla 4*.

### Síndrome de Prader Willi

El síndrome de Prader Willi (SPW) es un desorden neurogenético complejo caracterizado por presentar anomalías del desarrollo psicomotor y baja talla. Fue descrito por primera vez en 1956 por Prader, Labhart y Willi quienes describieron pacientes hipotónicos con deficiencia mental, hipogonadismo, obesidad grave y diabetes. Su incidencia es de 1/10 000 a 1/25 000 recién nacidos vivos.<sup>28</sup>

La causa de este síndrome es, en 75% de los pacientes, la delección del alelo paterno de la zona 15q11-13; también puede ser causado por disomía materna uniparental (15%) o anomalías del "imprinting".<sup>29</sup>

Clínicamente estos niños presentan hipotonía y succión débil en el período neonatal, retardo de crecimiento en el primer año de vida y posteriormente hiperfagia compulsiva que los lleva a una obesidad mórbida. Además pueden presentar retraso madurativo, escoliosis, alteraciones en la termorregulación, apneas centrales y de tipo obstructivas.<sup>28,29</sup> Desde el punto de vista endocrinológico, pueden presentar hipogonadismo, alteración en la secreción de HC, diabetes y menos frecuentemente hipotiroidismo. Su etiopatogenia estaría relacionada con una alteración a nivel de los núcleos hipotalámicos lo que explicaría muchos de los signos y síntomas que caracterizan esta patología.<sup>30</sup>

El tratamiento con HC está indicado no solo por el efecto sobre el crecimiento, sino por sus acciones metabólicas como el incremento de la

masa magra, la disminución de la masa grasa (acción anabólica y lipolítica) y la mejoría de la hipotonía. Sin embargo está contraindicado en el caso de obesidad mórbida por el riesgo de muerte por apneas obstructivas. Es fundamental realizar controles polisomnográficos y consultas con Otorrinolaringología para la evaluación de las amígdalas y adenoides ya que su hipertrofia favorece la obstrucción de la vía aérea superior.<sup>31-34</sup>

### COMENTARIOS

En IH, ST, IRC y RCIU el tratamiento con HC debe indicarse cuando la baja estatura del niño cumpla un papel central en su salud biopsicosocial y el aumento de la estatura inducido por el tratamiento participe, como factor importante, en una mejoría de su calidad de vida. En el recién nacido con IH el tratamiento puede ser una emergencia cuando se asocia con hipoglucemia y convulsiones. En los niños mayores los requerimientos de los padres, la opinión del pediatra y en algunos casos de los docentes deben tenerse en cuenta.

La efectividad del tratamiento con HC es mayor cuanto menor sea la edad de inicio y mayor el tiempo de tratamiento en etapa prepuberal, por esto el diagnóstico y la derivación a un endocrinólogo pediatra debe ser temprana.

En todos los casos es importante monitorear, no solamente la efectividad clínica, sino los efectos adversos que pueden aparecer. El tratamiento con HC es relativamente seguro, siendo los efectos colaterales más frecuentes dolor o hematoma en el lugar de aplicación y cefalea moderada. Los efectos adversos serios son raros e incluyen hipertensión intracraneal benigna, diabetes tipo II y desplazamiento de cabeza de fémur.<sup>35</sup>

En todos los casos es importante controlar los niveles de los factores de crecimiento insulino similares (IGF1 y su proteína de transporte IGFBP3).<sup>10,13,18</sup>

Se han realizado ensayos clínicos utilizando HC en otras patologías como síndrome de intestino corto<sup>36</sup> siendo los resultados inciertos y también en enfermedad fibroquística en donde solo se evaluó resultados a intervalos cortos.<sup>37</sup>

Existe un uso inapropiado de la HC en gimnasios o como terapia de rejuvenecimiento. Esta hormona se utilizó inicialmente solo para tratar pacientes con déficit de HC. Sin embargo el advenimiento de HC recombinante sintética desde la mitad de 1980 posibilitó su abuso como agente de "doping". El uso entre atletas de elite y en sujetos que asisten a gimnasios es bien

conocido, aunque está prohibido por razones médicas y éticas. Es su efecto anabólico y en cierta medida su efecto lipolítico lo que más se valora. Sin embargo, últimamente, su efecto anabólico es cuestionado dado que no existe evidencia científica que en dosis supra fisiológica tenga un efecto adicional al logrado con entrenamiento y dieta. Aunque puede aumentar el volumen muscular, no aumenta la fuerza. Puede haber efecto sinérgico con otros anabólicos esteroides. Efectos adversos importantes son la retención de líquidos con edema de manos y pies y el síndrome del túnel carpiano. También pueden aparecer signos que caracterizan la acromegalia, hipertrofia de miocardio y mayor riesgo de cáncer. Existen datos que sugieren que puede tener un efecto beneficioso incrementando la síntesis de colágeno, lo que en un futuro podría aumentar su uso para prevenir o tratar rupturas de tendones y músculos.<sup>38,39</sup>

Es necesario aclarar que dentro del ámbito del Ministerio de Salud no se reconoce la cobertura del apoyo financiero solicitado en niños con baja estatura idiopática. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368(13):1220-8.
- Heinrich JJ. Terapéutica con hormona de crecimiento. Growth hormone therapy. Comentarios. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):462-3.
- Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev* 2010;18:92-108.
- Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30(2):152-77.
- Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(1):17-36.
- Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr* 2012;161(5):855-63.
- Pasqualini T, Diez B, Domene H, Escobar ME, et al. Long-term endocrine sequelae after surgery, radiotherapy, and chemotherapy in children with medulloblastoma. *Cancer* 1987;59(4):801-6.
- Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, et al. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(8):622-7.
- Chaler EA, Rivarola MA, Guerci B, Ciaccio M, et al. Differences in serum GH cut-off values for pharmacological tests of GH secretion depend on the serum GH method. Clinical validation from the growth velocity score during the first year of treatment. *Horm Res* 2006;66(5):231-5.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3990-3.
- Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(42):1-209.
- Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2047-54.
- Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
- Lars Sävendahl MD, Marsha L, Davenport J. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *Pediatrics* 2000;37(4):455-9.
- García Rudaz C, Martínez AS, Heinrich JJ, Lejarraga H, et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol* 1995;22(6):533-44.
- Lejarraga H, Martínez A, García Rudaz C, Hauspie R, et al. Height velocity in Argentinian girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(7):883-91.
- Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Coch Datab Syst Rev* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003887. DOI: 10.1002/14651858.CD003887.pub2.
- Van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1119-25.
- Gutin L, Collier S, Bakalov VK, Bondy C. Trends in GH use in a Turner syndrome natural history study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9(Suppl 2):725-7.
- Michael B, Ranke A, Anders Lindberg B, Primus E, et al. Cutfield Maïthé Tauber David Dunger Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51-67.
- Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, et al. Quality of Life Determinants in Young Women with Turner's Syndrome after Growth Hormone Treatment: Results of the Stature Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1992-7.
- Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005;20(3):279-89.
- Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol* 2010;25(4):739-46.
- Gil S, Vaiani E, Guercio G, Ciaccio M, et al. Effectiveness of rhGH treatment on final height of renal-transplant recipients in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012;27(6):1005-9.
- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):129.
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49(Suppl 2):7-13.
- Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-

- Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010;74(4):259-66.
28. Char F. A photographic study: the natural history of Prader-Willi syndrome. *J Clin Dysmorphol* 1984;2(1):2-4.
  29. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. *Curr Genomics* 2011;12 (3): 204-15.
  30. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(6):568-73.
  31. Allen DB, Carrel AL. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(Suppl 4):1297-306.
  32. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E328-35.
  33. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2013;23(3):81-7.
  34. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, et al. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):E1072-87.
  35. Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010;2:111-22.
  36. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD006321. doi: 10.1002/14651858.CD006321.pub2.
  37. Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, Chatfield B, et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4925-9.
  38. Ehrnborg C, Rosén T. Physiological and pharmacological basis for the ergogenic effects of growth hormone in elite sports. *Asian J Androl* 2008;10(3):373-83.
  39. Buzzini SRR. Uso de la hormona del crecimiento por los atletas jóvenes. *Pediatr Clin N Am* 2007;54:823-43.