



Uso de hormona de crecimiento humana recombinante (HChr)

Raúl Calzada-León^a

Use of recombinant Human Growth Hormone (rHGH)

Recombinant human growth hormone, synthesized in E.coli or mammalian cells cultures, is since 1985, a useful therapeutic resource to increase growth velocity and final height.

In this paper are discussed the four phases (aims, security and efficacy, utility and efficiency) indispensables to define the start of treatment, as well as the absolute, relative and metabolic indications and the transitory and permanent conditions that contraindicate its use.

It is commented the way to optimize the results (simple but indispensables indications for the physician, the patients and their family). Finally it is analyzed the results of treatment in patients with growth hormone deficiency, Turner syndrome, chronic renal failure, Prader-Willi syndrome, Noonan syndrome, SHOX deficiency, intrauterine growth retardation and idiopathic short stature.

La hormona de crecimiento humana obtenida por técnicas de DNA recombinante en cultivos de E. coli o de células de mamífero, es un medicamento biotecnológico que desde 1985 permite mejorar la velocidad de crecimiento y la estatura final.

En este artículo se comentan las cuatro etapas (objetivos, seguridad y eficacia, utilidad y eficiencia) que son necesarias para definir el inicio del tratamiento, así como las indicaciones absolutas, relativas y metabólicas, así como las condiciones temporales y permanentes que la contraindican.

También se señala cómo optimizar el resultado al seguir indicaciones sencillas pero indispensables que deben ser transmitidas al paciente y a su familia de manera simple y clara pero categórica. Se muestran los resultados del uso de hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Noonan, deficiencia de SHOX, retraso de crecimiento intrauterino y talla baja idiopática.

Keywords:

Human growth hormone
Recombinant proteins
Gonadotropins, pituitary
Hormones, hormone substitutes and hormone antagonists

Palabras clave:

Hormona de crecimiento humana
Proteínas recombinantes
Gonadotropinas hipofisiarias
Hormonas, sustitutos de hormonas y antagonistas de hormonas

^aServicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Comunicación con: Raúl Calzada León
Correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com

Introducción

Aunque desde 1922 se había descrito que el crecimiento estaba regulado desde la hipófisis, la hormona de crecimiento (HC) no fue aislada hasta 1944 en hipófisis de animales y hasta 1956 en la hipófisis de humanos (HCh), y fue hace solo 58 años que el Dr. Raben describió por primera vez el uso de HCh obtenida de hipófisis de cadáveres en individuos con deficiencia de hormona de crecimiento.¹

Las fechas y hechos más relevantes de este proceso son:^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

- 1922: Evans y Long determinan que la hipófisis regula el crecimiento al inyectar extractos de hipófisis en ratas y causar un exceso de crecimiento.
- 1927: Smith demuestra que una substancia de la hipófisis es responsable del crecimiento al hipofisectomizar ratas y causarles detención total del crecimiento, en tanto que el implante de hipófisis en estos mismos animales causaba una expresión normal del crecimiento.
- 1932: Engelbach intenta por primera vez aplicar extracto de hipófisis de rata para el tratamiento de niños con talla baja, sin éxito.
- 1943: Evans informa el primer bioensayo para HC hipofisiaria de rata, al aplicarla en la epífisis tibial proximal de ratas hipofisectomizadas y observar recuperación del crecimiento celular.
- 1944: Li y Evans describen el aislamiento de HC de buey.
- 1945: Koneff y Li demuestran que el tratamiento crónico de ratas con HC hipofisiaria de rata, les causa gigantismo.
- 1951: Raben y Westermeyer reportan el aislamiento y purificación de GH porcina.
- 1956-1957: Tres diferentes laboratorios purifican HC de hipófisis de monos y humanos, utilizando distintos métodos de extracción.
- 1957: Knobil determina la especificidad de especie de HC en bovinos y monos.
- 1957: Beck demuestra los efectos metabólicos de HCh en un niño.
- 1957: Salmon y Daughaday definen que los efectos de HCh están mediados por un factor al que denominan factor de sulfatación, posteriormente somatomedina-C y al que en la actualidad se le conoce como factor de crecimiento tipo insulina número 1 (IGF-1).
- 1958: Raben reporta la efectividad de HCh en promover el crecimiento de un niño con deficiencia de HC.
- 1961: Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) esta-

blecen la Agencia Nacional Hipofisiaria para coleccionar hipófisis de cadáveres y distribuirla a centros de atención de pacientes con deficiencia de HC, para contrarrestar el mercado negro. En otros países se establecen organismos semejantes.

- 1963: Berson y Yalow crean el radioinmunoensayo (RIA) para cuantificar HCh.
- 1966: McKusick utiliza RIA para demostrar la deficiencia de HC en individuos con enanismo sexual ateliótico.
- 1969: Li publica la secuencia completa de aminoácidos de la HCh (revisada en 1971 por él y en 1973 por otros).
- 1970: Li y Yamashiro reportan la síntesis de HCh.
- 1976: Primer producto comercial de HCh en EE. UU.
- 1977: Furlanetto crea el RIA para cuantificar IGF-1.
- 1978: Rinderknecht reporta la secuencia completa de aminoácidos de IGF-1 humano.
- 1979: Genentech produce HCh en *Escherichia coli* al introducir el gen humano en el genoma de la bacteria.
- 1980: El gen de HCh se identifica en el cromosoma 17.
- 1981: Primer grupo de niños con deficiencia de HC tratados con HCh de Genentech.
- 1985: Se diagnostica enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en 4 individuos que habían recibido HCh en 1960 y se suspende la distribución de HCh en EE. UU. y en muchos otros países que reportan casos similares.
- 1985: La FDA en EE. UU. aprueba el uso de HCh de 22 kDa y 192 aminoácidos (con una metionina extra), producida por Genentech para el tratamiento de niños con deficiencia de HC. A partir de este momento la posibilidad de obtener HCh se hace ilimitada. Pfizer lanza también HCh de 192 aminoácidos.
- 1989: Se logra eliminar la metionina extra y se obtiene HCh idéntica a la HCh, es decir, 22 kDa y 191 aminoácidos (Pfizer, Novo Nordisk, Eli Lilly, Genentech) y se obtiene además HCh de 22 kDa y 191 aminoácidos de otros tipos de células como la línea del sarcoma renal de ratas (Serono, actualmente Merck).

Desde entonces, numerosos estudios han definido el régimen más apropiado de tratamiento tanto en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento como en otras condiciones que no presentan deficiencia de GH, pero que cursan con talla baja, demostrándose ganancias de estatura final que oscilan entre 6 y 9.3 cm tras 4 años de tratamiento, y de hasta 15 a 24 cm cuando el tratamiento se instala en los primeros 2 a 4 años de vida y se prolonga hasta el término del crecimiento.^{13,14,15}

Etapas indispensables del tratamiento

Independientemente del tipo de paciente, para lograr un manejo óptimo con el uso de HChr se deben de cumplir las 4 etapas del tratamiento:

- Analizar los objetivos, lo que significa que una vez establecido el diagnóstico etiológico de la talla baja, se debe determinar la viabilidad de utilizar HChr y definir cuál es la dosis ideal, la cual variará de acuerdo con el propósito que se persigue, pero siempre debe usarse la mayor dosis segura, con el fin de acelerar la respuesta y disminuir el tiempo total de tratamiento con base en el tipo de crecimiento que se necesite obtener:

- Crecimiento de recuperación: aceleración de la velocidad de crecimiento para aumentar lo más rápido posible y de manera progresiva la estatura hasta alcanzar la centila familiar.
- Crecimiento de mantenimiento: mantener una velocidad de crecimiento que asegure una progresión de la estatura paralela a las centilas poblacionales.
- Crecimiento puberal: modificar la velocidad de crecimiento para lograr que esta y la estatura progresen paralelas a la rama ascendente del brote de crecimiento asociado a la pubertad.
- Crecimiento funcional: aumentar la velocidad de recuperación tisular hasta que el o los órganos afectados y/o previamente dañados (piel, hueso, intestino delgado, tejido muscular, etc.), hayan recuperado su capacidad funcional total.

- Determinar la seguridad y eficacia, es decir, el nivel de consecución de metas y la capacidad para lograr el o los objetivos en cada caso en particular, debiendo para ello evaluarse los riesgos, el impacto de las variables que pueden modificar la respuesta terapéutica y determinar los estudios que será necesario realizar así como su periodicidad.
- Establecer la utilidad, es decir, el provecho o beneficio mediante la relación entre los costos (económico, biológico, psicológico y social) y los beneficios del paciente en las esferas: personal, familiar, escolar, deportiva, social, psicológica, afectiva, lúdica, etc.
- Asegurar la eficiencia (relación entre recursos utilizados y logros conseguidos, mediante la mejor utilización de los primeros), a través de la adecuación de la dosis, facilitar y asegurar una buena adherencia terapéutica y mejorar la calidad de vida durante el tratamiento.

La eficacia se determina en relación al aumento en la velocidad de crecimiento y la talla final alcanzada,

en tanto que la utilidad y la eficiencia deben tener en consideración el costo-beneficio del uso de la hormona de crecimiento.¹⁶

La eficacia se basa en los resultados obtenidos de:

- Estudios clínicos de población seleccionada (diagnóstico único) con criterios de inclusión y exclusión bien determinados.
- Número preestablecido de individuos en tratamiento frente a pacientes no tratados.
- Tratamiento a corto plazo (1 a 2 años).
- Objetivos antropométricos y bioquímicos bien definidos.

La eficiencia se determina mediante el análisis de los resultados obtenidos en:

- Estudios observacionales en población no seleccionada (a veces más de una patología), sin criterios rígidos de inclusión y casi sin criterios de exclusión.
- Número ilimitado de individuos con diversos antecedentes u opciones concomitantes de tratamiento y múltiples condiciones biológicas, psicológicas y sociales asociadas.
- Tratamiento a largo y muy largo plazo, o incluso de por vida.
- Los objetivos no son antropométricos y bioquímicos, exclusivamente, sino que se agregan objetivos de calidad de vida, morbilidad, incapacidad y muerte.

Indicaciones

En realidad, la única indicación de usar HChr es la deficiencia genética, congénita o adquirida de HGH, pero dado que este recurso terapéutico se ha utilizado con éxito en incrementar la estatura natural de pacientes con diversos padecimientos que no cursan con deficiencia de GH, por acuerdo internacional existen otras indicaciones que de acuerdo al grado de evidencia se han catalogado como “absolutas” y “relativas”.

Se denominan “absolutas” a aquellas en la que existen estudios suficientes para garantizar que al menos 200 individuos de una patología en particular, que recibieron HChr por 6 o más años, han alcanzado su estatura final, y se pudo demostrar la seguridad y eficacia del tratamiento al existir una diferencia significativa de estatura en comparación con individuos no tratados y no haberse presentado efectos adversos graves.

Con base en lo anterior, la seguridad social de Australia, Canadá, toda la Comunidad Europea, Inglate-

rra, Japón, Nueva Zelanda, EE. UU. y muchos países de Latinoamérica, cubren de forma total o parcial el costo de la utilización de HChr durante todo el tiempo que sea necesario.

En la actualidad las indicaciones “absolutas” para iniciar tratamiento con HChr son:¹⁷

- Deficiencia genética, congénita o adquirida de HC en niños (desde 1985).
- Insuficiencia renal crónica (desde 1993).
- Adultos con deficiencia de HC (desde 1996).
- Niños y adultos con síndrome de desgaste metabólico por SIDA (desde 1996).
- Síndrome de Turner (desde 1997).
- Síndrome de Prader-Willi (desde 2000).
- Retraso de crecimiento intrauterino, incluyendo síndrome de Silver Russell (desde 2001).
- Talla baja idiopática (desde 2003 en EE. UU., no aprobada en la Comunidad Europea).
- Síndrome de intestino corto (desde 2003).
- Deficiencia del gen SHOX (desde 2006).
- Síndrome de Noonan (desde 2007).

A su vez, las indicaciones “relativas” son aquellas en las que hay más de 50 pero menos de 200 individuos de una patología en particular, que habiendo sido tratados, hayan alcanzado su estatura final. En estos casos existe evidencia contundente de que la velocidad de crecimiento se acelera, la estatura aumenta progresivamente situándose cada año más cerca de la media poblacional y/o de la centila familiar de crecimiento, de que no existen afectos adversos graves y de que la talla final se encuentra menos de 2 DE por debajo de la media e incluso dentro de los límites de la talla familiar cuando los padres están sanos. Sin embargo, en la mayoría de los países se considera que son estudios en evolución y por lo tanto no en todos los individuos se cubre el costo de la HChr.

Algunas de las patologías que se consideran indicaciones “relativas” son:^{18,19,20}

- Síndrome de Aarskog.
- Hipocondroplasia.
- Pseudoacondroplasia.
- Displasia epifisiaria múltiple.
- Displasia espándilo-epifisiaria variedad tardía.
- Displasias metafisiarias tipo Schmidt, Koslowski y McKusick.
- Síndrome de Ellis van Creveld.
- Síndrome trico-rino-falángico.
- Síndrome de De Sanctis-Cacchione.
- Disgenesia gonadal mixta.
- Artritis reumatoide juvenil.
- Déficit de talla durante la pubertad.

- Talla baja familiar.
- Neurofibromatosis.

Cuando hay menos de 50 individuos en tratamiento que hayan alcanzado la estatura final, el uso de HChr debe ser considerado como un proyecto o protocolo de investigación y debe estar avalado por un Comité de Investigación y un Comité de Ética.

Las indicaciones metabólicas y de recuperación funcional, en las que el uso de HChr se requiere por periodos relativamente cortos (1 a 6 meses), no siempre es aceptado por las instituciones de seguridad social, pero indudablemente se ha comprobado su efectividad en:

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Diarrea crónica.
- Alergia alimentaria severa.
- Resección intestinal parcial.
- Colitis crónica.
- Anemia de Fanconi.
- Talasemias.

Contraindicaciones

Cuando un individuo presente una o más de las siguientes condiciones, debe diferirse el tratamiento hasta haberla resuelto o neutralizado:

- No existe diagnóstico etiológico.
- Existe diagnóstico etiológico pero no se ha iniciado manejo para la cura, control o neutralización de la patología.
- Existe diagnóstico etiológico y se han implementado medidas terapéuticas apropiadas, pero las condiciones del paciente, su respuesta terapéutica, su adherencia o dos o más de ellas, son insuficientes para garantizar que se logren los objetivos o se cumplan las metas de seguridad y eficacia, utilidad y eficiencia.
- La hemoglobina se encuentra por debajo de 12 g/L.
- Se utilizan una dosis de hidrocortisona igual o superior a 30 mg/m²/día, o su equivalente para otros glucocorticoides (prednisona, prednisolona, dexametasona, etc.).
- Existe un riesgo elevado de presentar efectos adversos severos, pero este puede mejorar de manera espontánea o bajo tratamiento de condiciones concomitantes.
- Inmediatamente después de una cirugía cardiovascular o cerebral y/o el o la paciente se encuentra en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- No se tiene la certeza de que se pueda adquirir la hormona durante el tiempo mínimo necesario.

Por otro lado, se recomienda ya no iniciar manejo con hormona de crecimiento cuando:

- La edad ósea es mayor a 13 años en las mujeres o 14.5 años en los varones.
- La velocidad de crecimiento, después del desarrollo puberal espontáneo o inducido es menor a 1 o 2 cm/año (crecimiento casi final).
- Existe un riesgo muy elevado de morbilidad y/o mortalidad.
- La relación de costo-beneficio (eficiencia), es francamente inadecuada.

Uso adecuado

En términos generales, e independientemente de la causa que motive el uso de HChr, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:^{21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31}

- La dosis ponderal puede variar desde 0.175 hasta 0.35 o, incluso, 0.46 mg/k/semana, y debe definirse desde el inicio del tratamiento de acuerdo a las características particulares de cada individuo (diagnóstico, edad, género, uso de medicamentos concomitantes, comorbilidades, riesgos, etc.).
- A mayor dosis ponderal “segura”, mayor es la velocidad de crecimiento y a mayor tiempo de tratamiento, mayor es la estatura final lograda.
- La utilización todos los días de la semana produce mejores resultados que 6 (efectividad de 85%), 5 (efectividad de 71%), o 3 (efectividad de 43%) dosis semanales, lo que se debe tener en consideración tanto para la prescripción, como para la educación del paciente y su familia, así como para la vigilancia de la adherencia. Los análogos de HChr de acción prolongada para aplicación semanal, quincenal, mensual y trimestral, se encuentran en la actualidad en protocolos de investigación que corresponden a la fase III.
- La hora de aplicación más favorable es entre las 21 y las 23 horas, particularmente en pacientes que no tienen deficiencia de HC, y debe inyectarse cada 24 horas.
- Si bien la HC debe mantenerse preferentemente refrigerada a temperaturas entre 2 y 8°C, no debe aplicarse a menos de 15°C (debido a que pueden formarse agregados multi y macro moleculares que impiden su absorción), por lo que se recomienda sacarla del refrigerador 30 a 40 minutos antes de aplicarla. Este lapso puede aumentarse hasta 60 minutos cuando la pluma inyectora o el dispositivo de aplicación son de plástico metalizado o de metal.

- No se debe agitar vigorosamente la preparación comercial, pues la HChr es sensible a traumatismos y se puede provocar la generación de fragmentos biológicamente inactivos.
- La talla final es mayor a menor edad cronológica, menor edad ósea, mayor estatura y menor velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento, mayor talla diana familiar, mayor duración del tratamiento y mayor edad de inicio espontáneo o inducido de la pubertad.
- De existir, se deben tener en consideración los modelos predictivos de crecimiento con el uso de HChr para evaluar la respuesta de cada individuo.
- Es conveniente, en todos los casos, determinar periódicamente las concentraciones en sangre de IGF-1 (que deben mantenerse por arriba de la media pero por debajo de +2 DE), y de la hemoglobina glucosilada A_{1c}, así como la progresión semestral o anual de la edad ósea.
- Aunque la HChr es segura y no se han demostrado efectos adversos, los factores de riesgo intrínsecos de cada paciente deben evaluarse de manera periódica (desarrollo de neoplasias, diabetes mellitus, escoliosis, aparición de otras deficiencias hormonales, desarrollo de enfermedades autoinmunes, etc.).

Por otro lado, cuando la respuesta es menor de la esperada o predicha, se deben descartar una o más de las siguientes condiciones:³²

- Mala adherencia al tratamiento.
- Preparación y/o aplicación inadecuadas del medicamento.
- Horario de administración.
- Dosis de esteroides u otros medicamentos concomitantes que pueden disminuir o incluso bloquear el efecto de la hormona.
- Hipotiroidismo no diagnosticado.
- Desbalance nutricional no diagnosticado.
- Enfermedad crónica no diagnosticada, mal controlada o exacerbada.
- Presencia de anticuerpos contra HChr.
- Diagnóstico equivocado.

Indicaciones absolutas

A continuación se mencionan las características de los individuos y su respuesta al uso de HChr en las indicaciones formales de tratamiento.

Deficiencia de hormona de crecimiento

Independientemente de la causa, se considera que uno de cada 2500 a 4000 individuos con talla baja presenta deficiencia de HC.

Las causas de deficiencia de HC se pueden catalogar en genéticas, congénitas y adquiridas: 33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61

Causas genéticas de deficiencia aislada de HC:

- Deficiencia de la hormona hipotalámica liberadora de HC (GHRH) que se hereda con un patrón autosómico recesivo (ocasiona agenesia o hipoplasia muy severa de la hipófisis).
- Deficiencia del receptor para GHRH en la hipófisis (ocasiona agenesia de la hipófisis), que se transmite con un patrón autosómico recesivo.
- Mutaciones o delección en el gen de HC (GH-1 tipo 1-A, 1-B), que se traspa con un patrón autosómico recesivo.
- Mutación o delección en el gen de HC (GH-2) que se hereda con un patrón autosómico recesivo o autosómico dominante y que cursa con hiperinsulinismo.
- Mutación o delección en el gen de HC (GH-3) que se hereda ligada al cromosoma X y cursa con hipogammaglobulinemia.

Causas genéticas de deficiencia hormonal hipofisiaria múltiple:

- Mutaciones o delecciones en uno de los genes involucrados en la formación de la hipófisis (PROP-1, Pit-1, OTX-2, LHX-3, LHX-4, SOX-2, PITX-2, ARNT-2, PROK-2, PROKR-2), tanto con patrones autosómicos recesivos como dominantes y que se asocian a hipoplasia de la hipófisis.
- Mutaciones o delecciones de genes involucrados en la formación de otras estructuras de la línea media (HESX-1).

Causas congénitas:

- Deficiencia idiopática (más frecuente en varones).
- Asociada a trauma obstétrico (período de expulsión prolongado, uso de fórceps, presentación pélvica, presentación podálica, etc.).
- Panhipopituitarismo congénito particularmente por rubeola pero también se puede presentar en citomegalovirus, toxoplasmosis y herpes.

Causas adquiridas (frecuentemente con deficiencia hormonal hipofisiaria múltiple):

- Tumores intracraneales (craneofaringioma, astrocitomas, germinomas y disgerminomas, gliomas, ependimoma, meduloblastoma, etc.).
- Infiltración de la hipófisis por neoplasias (histiocitosis, leucemia, sarcoidosis, etc.).
- Traumatismo craneoencefálico.

- Meningitis y encefalitis.
- Malformaciones vasculares y hamartomas.
- Radioterapia.

Las manifestaciones en la etapa neonatal son: talla y peso normales al nacimiento o en la parte baja normal de las centilas poblacionales, y pueden existir una o más de las siguientes: hipoglucemia de difícil manejo, ictericia prolongada, hipotermia, agenesia del cuerpo calloso y/o de septum pellucidum, quiste de la bolsa de Rathke, neurohipófisis ectópica, encefalocele, mielomeningocele transesfenoidal, holoprosencefalia, microcefalia, hipertelorismo ocular, nistagmus horizontal, coloboma del iris, hipoplasia del nervio óptico unilateral o bilateral, labio leporino, paladar hendido, micropene, o asociaciones como displasia del iris con microcornea, atrofia óptica y glaucoma (síndrome de Rieger), aplasia de médula ósea con hiperpigmentación cutánea y alteraciones radiales en extremidades (síndrome de pancitopenia de Fanconi), y displasia ectodérmica (anhidrosis, displasia de cabello y dientes y distermias) con o sin paladar hendido. En la mayoría de estos casos existe deficiencia hormonal hipofisiaria múltiple.⁶²

En el resto de los casos, la disminución de la velocidad de crecimiento suele manifestarse a partir o después de los dos años de edad, manteniendo una proporcionalidad corporal armónica, pero con manos y pies pequeños, y se acompaña de hipoplasia del segmento medio de la cara (cara de querubín con frente prominente, puente nasal deprimido e hipoplasia del segmento medio de la cara), disminución de la formación de masa muscular, y aumento en la formación y depósito abdominal de masa grasa.^{63,64}

Independientemente de la causa, el tratamiento se inicia una vez que se establece el diagnóstico (excepto en neoplasias intracraneales o sistémicas, en las que se debe esperar hasta que la enfermedad se encuentre controlada durante por lo menos 1 año), con dosis de 0.16 a 0.20 mg/k/semana, con lo que la velocidad de crecimiento aumenta de 3 a 4 cm/año a 10 a 12 cm/año durante los dos primeros años de tratamiento y se mantiene por arriba de 7 a 8 cm/año en los siguientes dos a cuatro años, permitiendo una recuperación significativa de la expresión de estatura para la edad y permitiendo alcanzar la centila familiar en muchos casos.^{65,66,67,68,69,70}

El metabolismo de carbohidratos mejora notablemente desde la etapa neonatal, evitándose episodios de hipoglucemia espontánea o inducida por ayuno prolongado y/o ejercicio intenso, lo que redundará en un mejor coeficiente intelectual, capacidad de aprendizaje y rendimiento escolar, al ingresar a educación primaria.⁷¹

El uso de HChr debe mantenerse hasta que se alcanza la estatura final o casi final, y una vez que se termina el período de crecimiento, y con excepción de

pacientes con deficiencia de HC por causa orgánica o genética, se debe reconfirmar si persiste o no la deficiencia de HC, y en caso afirmativo se debe continuar el tratamiento de por vida.⁷²

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, y se observa en una de cada 2000 a 2500 nacidas vivas.

Está causado por la ausencia o por la alteración estructural de uno de los cromosomas X, y se caracteriza por talla baja, hipogonadismo hipergonadotrópico y displasia esquelética leve.

Otras características son: peso adecuado para la longitud, cuello corto, paladar alto y ojival, acortamiento de 4° y 5° metacarpianos, y en un menor porcentaje se identifica por lunares múltiples, cuello alado, implantación baja del cabello a nivel de la cara posterior del cuello, pabellones auriculares de implantación baja, ojos antimongoloides, boca en carpa, tórax ancho, teletelia, soplo cardíaco (coartación de la aorta, alteraciones de la válvula mitral, CIV, PCA y otras cardiopatías), alteraciones renales (agenesia renal unilateral, riñón en herradura), cúbito valgo, tibias varas, y edema de manos y pies al momento del nacimiento por linfedema.⁷³

Si bien la alteración del crecimiento puede iniciar desde la etapa prenatal, la longitud puede ser suficiente para que no se identifique a la recién nacida como portadora de retraso de crecimiento intrauterino, en tanto que la velocidad de crecimiento disminuye a partir de los dos años de edad, situándose por debajo de dos desviaciones estándar alrededor de los 3 a 4 años de edad.^{74,75}

La causa de la talla baja es multifactorial, pero tiene un impacto predominante la haploinsuficiencia del gen SHOX localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X, que ocasiona además una alteración en los huesos del carpo conocida como deformidad de Madelung. La talla final de estas pacientes suele situarse 20 cm por debajo de la talla familiar esperada, siendo en México de 137.5 cm.^{76,77}

El uso de HChr en estas pacientes fue la primera indicación aprobada para pacientes sin deficiencia de hormona de crecimiento. En el primer estudio se incluyeron 61 niñas de 8 a 12 años de edad que fueron tratadas durante 5.7 años a dosis de 0.33 mg/k/sem, observándose una ganancia de talla de 7.2 cm con respecto a la predicha; sin embargo, en la actualidad la evidencia indica que si se inicia el tratamiento en los primeros 2 a 4 años de vida, y se mantiene una dosis de 0.33 a 0.35 mg/k/sem (ajustando la dosis cada 3 meses cuando es necesario), se pueden recu-

perar de 15 a 20 cm de talla y situar la estatura final dentro de los límites esperados para la talla familiar. El seguimiento de estas niñas no ha demostrado que existan efectos secundarios indeseables, si bien no se previenen los riesgos intrínsecos de la enfermedad por lo que se debe vigilar de forma periódica la existencia de tiroiditis autoinmune, mediante un perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa, así como el metabolismo de carbohidratos a través del análisis de los valores de glucemia en ayunas, glucemia dos horas postprandial y hemoglobina glucosilada A₁C.^{78,79,80,81,82,83,84,85,86,87}

Aunque el uso concomitante de oxandrolona ha sido controversial, pues suele adelantar la maduración esquelética, dos estudios recientes han mostrado que las dosis habituales de HChr (0.32 mg/k/sem) con 0.03 mg/k/día de oxandrolona permiten una ganancia adicional de 2.3 cm y que 0.05 mg/k/día se asocia a una ganancia de 4.5 cm al final del período de tratamiento, sin que existan efectos adversos, aunque el crecimiento mamario se reporta como retrasado.^{88,89}

Las niñas con síndrome de Turner requieren manejo sustitutivo con estrógenos, debido a la insuficiencia ovárica. En general, se ha aceptado que el inicio de esta terapia de reemplazo debe iniciarse entre los 12 y los 14 años (con 2 a 4 años de retraso en relación a la edad media de inicio de la pubertad en la población sana), ya permite un mayor tiempo de utilización de HChr y por lo tanto una mejor estatura final, debido a que los estrógenos aceleran el cierre de los cartílagos de crecimiento y una vez que se inicia su uso, la estatura se mantiene en la misma centila poblacional. Un estudio europeo señala que iniciar estrógenos después de los 14 años de edad, permite una ganancia extra de 3.8 cm de estatura, mientras que otro afirma que iniciar 25 ng/k/día de estrógenos a partir de los 5 años de edad, aumentarla a 50 ng/k/día de los 8 a los 12 años y a partir de los 12 años utilizar dosis de inducción de pubertad permite una ganancia de estatura final de 0.37 DE (1.5 a 1.8 cm) con respecto a pacientes manejadas solo con HChr.^{90,91,92}

Insuficiencia renal crónica

Independientemente de la etiología del daño renal, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica muestran una disminución de la velocidad de crecimiento que no se normaliza durante la diálisis peritoneal y por lo tanto ocasiona una pérdida progresiva de estatura para la edad debido a la conjunción de diversos factores, entre los que se encuentran desnutrición por disminución de la ingesta de alimentos asociada, o no, a náuseas y vómitos, trastornos en el funcionamiento del sistema de la hormona de creci-

miento y entre los que destacan resistencia a la acción de la hormona de crecimiento y resistencia a IGF-1, elevación de azoados, acidosis metabólica e hiperkalemia.^{93,94}

Diversos estudios han demostrado que el uso de HChr a dosis de 0.33-0.35 mg/k/semana en estos pacientes, previo al trasplante renal y particularmente en la etapa prepuberal, aumenta el anabolismo de proteínas, acelera la velocidad de crecimiento y mejora la expresión de estatura, pasando de -3.1 a -1.6 DE en un lapso de 5 años, lo que representa una ganancia de 1.4 a 1.5 DE de talla, e incluso en un 40% se puede lograr una estatura igual a la esperada para las estaturas familiares al momento del trasplante renal.^{95,96,97}

La estatura final lograda es mejor a menor edad cronológica y edad ósea, mayor peso y mayor filtración glomerular al inicio del tratamiento, y es dependiente en forma directamente proporcional a la dosis.⁹⁸

Sin embargo, una vez realizado el trasplante renal, el uso de glucocorticoides en dosis elevadas puede disminuir o incluso neutralizar el efecto de HChr sobre la velocidad de crecimiento, por lo que la estatura final lograda suele ser menor a la esperada para la familia. Hay que considerar además, que los esteroides lesionan el crecimiento del segmento superior (tronco), más que el del segmento inferior, y que esta afectación puede hacerse evidente hasta el momento en que se presenta el brote de crecimiento asociado a la pubertad.⁹⁹

No se ha observado una mayor incidencia de rechazos al trasplante con el uso de HChr

Síndrome de Prader-Willi

Es una entidad genética que afecta a varones y a mujeres, con una incidencia de uno de cada 25 000 nacidos vivos, que se debe a la falta de expresión de los genes paternos localizados en el cromosoma 15, ya sea por disomía uniparental materna del cromosoma 15, por delección o por defectos por traslocación.^{100,101}

Se manifiesta por hipotonía severa desde el momento del nacimiento que impide la alimentación al seno materno o incluso con biberón durante los primeros dos a cuatro meses de vida, retraso general del desarrollo, talla baja, manos y pies pequeños, boca en carpa, ojos almendrados, criptorquidia uni o bilateral y trastornos del sueño acompañados por apneas de origen central y obstructivo. Alrededor de los dos a cuatro años de edad se evidencia una disminución más acentuada de la velocidad de crecimiento, hiperfagia progresiva que ocasiona una ganancia de peso desproporcionada para la ganancia de talla hasta producir obesidad severa que no se acompaña de hiperinsulinismo ni pseudo-acanosis nigricans. Durante la

etapa escolar se hacen evidentes problemas de aprendizaje, conductas compulsivas, falta de control de la irritabilidad y una especial habilidad para armar rompecabezas, y más adelante hipogonadismo hipogonadotrópico.^{102,103}

Muchas de las características de los pacientes se asemejan a las observadas en niños con deficiencia de HC, incluyendo la disminución de la masa, tono y fuerza muscular y una composición corporal alterada, y de hecho en el 80% de los pacientes se puede demostrar una producción espontánea insuficiente y una respuesta subnormal a estímulos para la secreción aguda de HC, que producen una concentración baja de IGF-1, responsable de la disminución en la velocidad de crecimiento.^{104,105,106,107,108}

El uso de HChr a dosis de 0.33-0.35 mg/k/semana en estos pacientes tiene como objetivo el promover el crecimiento y mejorar la composición corporal al aumentar la masa y fuerza muscular y disminuir la masa grasa, y de hecho los estudios controlados han demostrado que si el tratamiento con HChr se inicia en la etapa neonatal, en pocas semanas se resuelve la hipotonía, mientras que el desarrollo motor y el desempeño deportivo son completamente o casi completamente normales, no se produce talla baja, no se produce hiperfagia ni obesidad, y se mejora hasta casi normalizar la capacidad cognitiva, en tanto que si el tratamiento se inicia después de los 4 años de edad, si bien la hipotonía mejora, no se logra un desempeño deportivo normal, disminuye la masa grasa pero no se resuelve la hiperfagia ni la obesidad, mejora la capacidad cognitiva pero existen problemas para cursar educación a nivel de secundaria y la talla baja se resuelve de manera progresiva al aumentar la velocidad de crecimiento.^{109,110,111,112,113,114,115,116,117}

Debido a que el uso de HChr no impide el desarrollo de complicaciones propias del síndrome, antes de iniciar el tratamiento, y particularmente cuando la obesidad es severa, se debe evaluar que no exista hipertrofia obstructiva de adenoides ni apnea severa durante el sueño (asociadas a muerte súbita), escoliosis torácica y/o lumbar, diabetes mellitus tipo 2 no controlada, neoplasias activas ni psicosis, y en el caso de que una o más estén presentes, se debe trabajar en conjunto con los servicios de Otorrinolaringología (para evaluar la necesidad de realizar adenoidectomía profiláctica), Neumología (de manera obligatoria deben realizarse estudios polisomnográficos), Ortopedia (para determinar la conveniencia de realizar una cirugía correctiva de escoliosis), Oncología, Psiquiatría y Endocrinología (para definir el manejo de diabetes mellitus y determinar si la dosis inicial debe ser 0.17 mg/k/semana y aumentarla paulatinamente hasta 0.35 mg/k/semana, manteniendo siempre las concentraciones de IGF-1 por arriba de la media pero por debajo de +2 DE).

Si bien el consenso general es que se debe mantener el uso de HChr hasta que termine el crecimiento, se encuentran en evolución estudios prospectivos para evaluar los efectos en la edad adulta.

Síndrome de Noonan

Se trata de un trastorno autosómico dominante que afecta a uno de cada 1000 a 2500 recién nacidos, es causado por una mutación en los genes que codifican la síntesis de las proteínas de la vía de transducción RAS-MAPK y que por lo tanto forma parte de las “rasopatías”. En el 30 a 60% de los casos, la mutación se encuentra en el gen PTPN-11 que codifica para la síntesis de la fosfatasa de tirosina SHP-2, y en el resto de los casos se han descrito mutaciones de los genes KRAS, RAF1, SOS1, NRAS y SHOC2, aunque no en todos los casos se puede demostrar la mutación responsable.^{118,119}

Este síndrome se caracteriza por presentar dificultades para la alimentación desde la etapa de la lactancia, cara típica (asimetría facial, rasgos faciales toscos, pabellones auriculares de implantación baja, ptosis uni o bilateral, paladar alto), iris de color claro, defectos cardíacos (estenosis de la válvula pulmonar o cardiomiopatía hipertrófica), esternón hundido, deformidades vertebrales y retraso mental leve.^{120,121}

Por lo menos, el 70% de los casos descritos presentan talla baja con una estatura final de entre 145 y 162.5 cm en los varones y de entre 135 y 151 cm en las mujeres, particularmente en aquellos con la mutación del gen PTPN-11, debido a que el SHP2 se encuentra involucrado en la señalización intracelular del receptor para HC, a consecuencia de lo cual la síntesis de IGF-1 se encuentra disminuida.^{122,123}

El uso de HChr a dosis de 0.33 a 0.35 mg/k/semana (y en algunos estudios hasta 0.46 mg/k/semana), produce una aceleración sostenida de la velocidad de crecimiento, lográndose tras 4 a 6 años de tratamiento una ganancia en la talla final igual o superior a 10.9 ± 4.9 cm en varones y 9.2 ± 4 cm en mujeres, que equivalen a $+1.79 \pm 0.04$ DE, sin que se hayan reportado efectos adversos.^{124,125,126,127,128,129}

Se debe mantener el crecimiento hasta que se logre una estatura final o casi final.

Deficiencia del gen SHOX

El gen SHOX se localiza en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y, y dentro de sus funciones está la regulación del crecimiento, de la reproducción y de la diferenciación de los condrocitos, por lo que cuando existe haploinsuficiencia

(pérdida de uno de los dos genes) o pérdida completa de la función (deficiencia de ambos genes), estas se encuentran afectadas ocasionando un déficit del crecimiento longitudinal de los huesos por proliferación y diferenciación atípica de los condrocitos que puede evidenciarse desde la etapa fetal o en la etapa postnatal, dependiendo de la severidad de la deficiencia.¹³⁰

Se conocen diversos cuadros clínicos que van desde la displasia mesomélica tipo Langer (heredado con un patrón autosómico recesivo y que se manifiesta desde la etapa prenatal con gran acortamiento de extremidades), el síndrome de Léri-Weill (transmitido con un patrón autosómico dominante y con acortamiento de extremidades que varía entre leve a moderado), el síndrome de Turner (por la haploinsuficiencia del cromosoma X) y la talla baja familiar, e incluso se ha demostrado que cerca del 2% de los casos de talla baja idiopática corresponden a deficiencia del gen SHOX y se han evidenciado patrones hereditarios recesivos y dominantes.^{131,132,133}

El uso de HChr en dosis de 0.35 mg/k/semana aumenta la velocidad de crecimiento de manera persistente, y con períodos de tratamiento de 6 a 7 años el 57% de los pacientes logran una estatura superior a la centila 3 poblacional sin que se hayan observado efectos secundarios ni modificaciones en la edad de inicio de la pubertad.¹³⁴ El uso de HChr se debe mantener hasta el término del crecimiento.¹³⁵

Retraso de crecimiento intrauterino

Entre un 5 y un 8% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional, lo que significa que tuvieron un retraso en el crecimiento intrauterino en alguna etapa de la gestación.

Fundamentalmente existen tres causas de retraso de crecimiento intrauterino:

1. Síndrome genético, debiendo descartarse en todos los casos el síndrome de Silver-Russell que es más frecuente en varones que en mujeres, y el síndrome de Turner en las mujeres.
2. Displasia esquelética, particularmente aquellas que cursan con acortamiento de extremidades (acondroplasia, hipocondroplasia, pseudoacondroplasia, displasias epifisiarias, displasias metafisiarias, etc.).
3. Niño sano que cursó con un menor aporte de nutrientes a través de la placenta durante un periodo corto (en el que puede haber recuperación intrauterina) o largo (en el que la recuperación debe darse en la etapa extrauterina), por:
 - a) Embarazo múltiple: a mayor número de productos es más frecuente y severa la limitación del creci-

miento intrauterino. Es habitual que uno de los productos se encuentre más afectado que el otro o los otros.

- b) Período intergestacional muy corto que no permitió la recuperación nutricional de la madre antes de iniciar la gestación de este producto o productos.
- c) Madre con talla menor a 143 cm.
- d) Desnutrición materna severa o enfermedad con repercusión sistémica durante la segunda mitad de la gestación.
- e) Alteraciones en la formación, el volumen y/o la implantación de la placenta.
- f) Desprendimiento placentario extenso.
- g) Envejecimiento prematuro de la placenta.

Entre el 10 y el 30% de los productos que al momento del nacimiento tienen un peso y/o una longitud inferiores a 2 DE por debajo de la media para su edad gestacional no presentan un crecimiento de recuperación postnatal completo (90% de los casos) o incluso no recuperan la expresión de talla (10% de los pacientes), por lo que a los dos años de edad (tres años en prematuros), su estatura se sitúa significativamente por debajo de la línea familiar y con frecuencia por debajo de la centila 3 poblacional.¹³⁶

En todos los casos de retraso de crecimiento intrauterino se debe descartar el síndrome de Silver-Russell que se caracteriza por: peso más afectado que la talla, frente prominente con hipoplasia mandibular (cara triangular), paladar alto, clinodactilia del 5° dedo de ambas manos y pies, tronco estrecho, cabello delgado, escaso e hipopigmentado, hemi-hipotrofia corporal (un hemicuerpo menor que el otro) y manchas café con leche. Entre el 40 y el 50% de los casos cursan con acidosis tubular renal, que limita aún más la ganancia de peso por lo general a partir del tercer mes de vida extrauterina.^{137,138}

En algunos casos se puede demostrar una secreción espontánea de HC insuficiente, modificaciones en la proporción de HC de 22 kD en la circulación, resistencia parcial a HC con concentraciones de IGF-1 significativamente menores a -1 DE y una mayor cantidad de sujetos con valores de IGFBP-3 por debajo de la media en comparación a las observadas en aquellos que sí mostraron recuperación postnatal del crecimiento y a otros pacientes con talla baja sin retraso de crecimiento intrauterino.¹³⁹

La persistencia de talla baja a los 2 años de edad (EE. UU. y Latinoamérica) o a los 4 años de edad (Europa), se considera una indicación para iniciar manejo con HChr a dosis de 0.25 mg/k/semana (EE. UU.) o 0.35 y hasta 0.46 mg/k/semana (Europa y Latinoamérica). Si bien tras 7 a 9 años de tratamiento se logra una ganancia de 1.2 a 1.4 DE de talla con dosis bajas, dosis moderadas o altas logran un creci-

miento de recuperación espectacular y si se mantienen hasta que se alcanza la centila familiar, la talla final es igual (± 1 cm) que la de los hermanos que no tuvieron retraso de crecimiento prenatal.^{140,141,142}

En todos los casos, a menor edad cronológica de inicio del tratamiento los resultados son mejores, y así por ejemplo a los 4 años se ganan +1.8, a los 6 años +1.5, a los 8 años +1.4, a los 9 años +1.1, y a los 11 años +0.6 DE en la talla final.^{143,144,145,146,147,148,149,150,151,152}

También influye la talla familiar, ya que a mayor estatura diana de acuerdo a las estaturas familiares, mayor es la estatura final.¹⁵³

No solo se incrementa la velocidad de crecimiento de manera constante, sino que además se ha observado mejoría en la composición corporal con ganancia de masa y fuerza muscular y una ganancia significativa de la densidad mineral esquelética, sin que se hayan demostrado efectos adversos.^{154,155,156}

Debido a que en casi el 50% de los casos de retraso de crecimiento intrauterino (con o sin recuperación parcial o total del crecimiento) se presenta un patrón acelerado de la maduración (entre los 6 y 7 años en mujeres y entre los 9 y 10 años en los varones) que se asocia a inicio precoz o temprano de la pubertad, con disminución del tiempo prepuberal de crecimiento (lo que disminuye la expresión de talla final en 8 a 12 cm), se debe vigilar estrechamente la progresión de la edad ósea en todos los niños y niñas, y valorar en su caso, el uso de análogos de GnRH para bloquear de manera transitoria y reversible la pubertad.¹⁵⁷

El consenso general es que el tratamiento con HChr debe mantenerse hasta que termina el crecimiento, no importa si este se prolonga con el uso de análogos de GnRH.

Talla baja idiopática

Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, que representa del 2 al 5% de los casos de talla baja (y en algunos estudios hasta el 10 a 12%), en los que la estatura se encuentra más de 2 DE por debajo de la media para la edad y sexo, sin que exista retraso de crecimiento intrauterino ni alteración sistémica, endocrina, nutricional o genética demostrable y en los que las proporciones corporales y los estudios radiológicos y/o genéticos descartan una displasia esquelética.

Para algunos grupos debe incluirse bajo esta denominación tanto a la talla baja familiar y al retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad, mientras que para otros estas dos entidades se deben considerar criterios de exclusión.

La mayoría tiene IGF-1 normal pero en 75% de los casos se encuentra por debajo de la media, y las con-

centraciones de IGFBP-3 se encuentran por debajo de la media en el 100% de los individuos. La relación entre IGF-1/IGFBP-3 es completamente normal, y todos responden bien a pruebas de estimulación para inducir un episodio agudo de liberación de HC.

El uso de HChr en pacientes con talla baja idiopática está aprobado en los EE. UU. pero no en Europa, advirtiéndose que una talla menor a 170 cm en varones se convierte en una desventaja social y profesional, ya que no pueden ser pilotos de avión, astronautas, oficiales del ejército, bomberos ni gerentes generales de compañías internacionales, se les dificulta manejar un camión de transporte y utilizar bicicletas rodada 28, y tienen problemas para realizar deportes profesionales.^{158,159}

El uso de HChr a dosis de 0.35 mg/k/semana durante 3 a 4 años mejora significativamente la velocidad de crecimiento, por lo que en los primeros 6 años de manejo se cambia la expresión de estatura de -3.4 a -1.0 DE, con ganancias de 7.4 a 12.2 cm de talla. Además, se logran estaturas finales por arriba de la centila

25 poblacional en el 82% de los casos, lo que significa una mejoría de +1 a +2 DE de talla.^{160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170}

El tratamiento con HChr debe mantenerse hasta que se logra un pronóstico de estatura final mayor de 160 cm en las mujeres y mayor de 170 cm en los varones, y una vez suspendido el manejo, se debe vigilar la progresión de la estatura para asegurar que el crecimiento se mantenga paralelo a las centilas. Si durante el brote de crecimiento de la pubertad se observa una velocidad de crecimiento menor a la centila 25, se debe reiniciar el manejo hasta que se termina la fase ascendente del pico de crecimiento asociado a la pubertad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18:901-903.
2. Rimoin DL, Merimee TJ, McKusick VA. Sexual ateliotic dwarfism: A recessively inherited isolated deficiency of growth hormone. *Trans Assoc Am Phys.* 1966;79:297-311.
3. McKusick VA, Rimoin DL. General Tom Thumb and other midgets. *Sci Am.* 1967;217:102-106.
4. Frasier SD. The not-so-good old days: Working with pituitary growth hormone in North America, 1956 to 1985. *J Pediatr.* 1997;131:S1-S4.
5. Cronin MJ. Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: Pounds produced per mile of height. *J Pediatr.* 1997;131:S5-S7.
6. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary.* 2006;9:5-10.
7. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:263-269.
8. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev.* 2010;18:92-108.
9. Gupta V. Adult growth hormone deficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 3):S197-202.
10. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 3):S162-S165.
11. Genetic Engineering Tech (Internet). San Francisco, Ca. EE. UU: FDA Approves Genentech's Drug to Treat Children's Growth Disorder. (Citado 4 abril 2015). Disponible en: <http://www.gene.com/media/press-releases/4235/1985-10-18fda-approves-genentechs-drug-to-treat-ch>.
12. Cohen LE. Discovery of growth hormone and synthesis of recombinant human growth hormone, en: Cohen LE (Editor): *Growth Hormone Deficiency: Physiology and Clinical Management*. Springer International Publishing Switzerland. 2016; páginas 1-7.
13. Calzada-León R, Robles VC, Altamirano BN. Uso de hormona de crecimiento humana biosintética en niños con deficiencia de hormona de crecimiento. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50:102-109.
14. Calzada-León R, Robles VC, Altamirano BN. Hormona de crecimiento biosintética extraída de células de mamífero en el manejo de niños con deficiencia de hormona de crecimiento. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50:177-184.
15. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-209.
16. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363:2477-2481.
17. Calzada-León R, Dorantes AL, Barrientos 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.* 2005;62:362-374.
18. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:1-7.
19. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:339-352.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence: Human growth hormone (Somatotropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance. 2010;12(5).
21. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Burden of growth hormone deficiency and excess in

- children. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:143-66.
22. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints. *Arch Dis Childhood*. 1971;46:745-782.
23. Milner RD, Russell-Fraser T, Brook CD. Experience with human growth hormone in Great Britain: the report of the MRC Working Party. *Clin Endocrinol*. 1979;11:15-38.
24. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1174-1183.
25. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. The potential of prediction models based on data from KIGS as tools to measure responsiveness to growth hormone. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):44-48.
26. Calzada-León R. Generalidades del uso de hormona de crecimiento. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007; páginas 1276-1828.
27. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: Guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1229-1237.
28. Lui JC, Nilsson D, Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth. *Endoc Dev*. 2011;21:23-29.
29. Hughes IP, Harris M, Choong CS. Growth hormone treatment regimens in Australia: analysis of the first three years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol*. 2012;77:62-71.
30. García RJ, Martínez-Aguayo A, Mericq V. How to optimally manage growth hormone therapy: Survey of Chilean pediatric endocrinologists. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:94-99.
31. Straetermans S, de Schepper J, Thomas M, Verlinde F, Rooman R. Validation of prediction models for near adult height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with growth hormone: A Belgian registry study. *Horm Res*. 2016;86:161-168.
32. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):41-57.
33. Calzada-León R. Deficiencia de hormona de crecimiento en menores de dos años. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:761-766.
34. Calzada-León R. Deficiencia de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:767-788.
35. Calzada-León R. Deficiencia genética de hormona de crecimiento. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007:789-810.
36. Calzada-León R. Defectos de la línea media. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007:811-819.
37. Calzada-León R. Daño hipofisiario inducido por radiación. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007:820-829.
38. Mullis PE. Genetics of isolated growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:52-62.
39. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:393-397.
40. Atapattu N, Ainsworth J, Willshaw H, Parulekar M, MacPherson L, Miller C et al. Septo-optic dysplasia: antenatal risk factors and clinical features in a regional study. *Horm Res Paediatr*. 2012;78:81-87.
41. Tsubahara M, Hayashi Y, Nijima S, Yamamoto M, Kamijo T, Murata Y et al. Isolated growth hormone deficiency in two siblings because of paternal mosaicism for a mutation in the GH1 gene. *Clin Endocrinol*. 2012;76:420-424.
42. Solomon BD, Bear KA, Wyllie A, Keaton AA, Dubourg C, David V et al. Genotypic and phenotypic analysis of 396 individuals with mutations in Sonic Hedgehog. *J Med Genet*. 2012;49:473-479.
43. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A, Maghnie M. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol*. 2012;76:161-176.
44. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, Alatzoglou KS, Tziaferi V, Sbai O et al. Variations in PROKR2, but not PROK2, are associated with hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E547-E557.
45. Tajima T, Ishizu K, Nakamura A. Molecular and clinical findings in patients with LHX4 and OTX2 mutations. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2013;22:15-23.
46. Kempers MJ, Van der Crabben SN, de Vroede M, Alfén-Van der Velden J, Netea-Maier RT, Duim RA et al. Splice site mutations in GH1 detected in previously (genetically) undiagnosed families with congenital isolated growth hormone deficiency type II. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:390-396.
47. Desai MP, Mithbawkar SM, Upadhye PS, Rao SC, Bhatia V, Vijaykumar M. Molecular genetic studies in isolated growth hormone deficiency (IGHD). *Indian J Pediatr*. 2013;80:623-630.
48. Berio A, Piazzini A. Multiple endocrinopathies (growth hormone deficiency, autoimmune hypothyroidism and diabetes mellitus) in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Med Chir* 2013;35:137-140.
49. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev*. 2014;35:376-432.
50. Demirbilek H, Tahir S, Baran RT, Sherif M, Shah P, Ozbek MN et al. Familial isolated growth hormone deficiency due to a novel homozygous missense mutation in the growth hormone releasing hormone receptor gene: Clinical presentation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2730-E2734.

51. Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, Miller TC, Moon JE, Hirschhorn JN et al. Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:44-52.
52. Babu D, Mellone S, Fusco I, Petri A, Walker GE, Bellone S et al. Novel mutations in the GH gene (GH1) uncover putative splicing regulatory elements. *Endocrinology.* 2014;155:1786-1792.
53. Barnes N, Chemaillé W. Endocrinopathies in survivors of childhood neoplasia. *Front Pediatr.* 2014;2:101-108.
54. Personnier C, Crosnier H, Meyer P, Chevignard M, Flechtner I, Boddaert N et al. Prevalence of pituitary dysfunction after severe traumatic brain injury in children and adolescents: A large prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2052-2060.
55. Klose M, Stochholm K, Janukonyte J, Lehman Christensen L, Frystyk J, Andersen M et al. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: Results from The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:101-110.
56. Salomon-Estebanez MA, Grau G, Vela A, Rodriguez A, Morteruel E, Castaño L et al. Is routine endocrine evaluation necessary after paediatric traumatic brain injury? *J Endocrinol Invest.* 2014;37:143-148.
57. Macchiaroli A, Kelberman D, Auriemma RS, Drury S, Islam L, Giangioffe S et al. A novel heterozygous SOX2 mutation causing congenital bilateral anophthalmia, hypogonadotropic hypogonadism and growth hormone deficiency. *Gene.* 2014;534:282-285.
58. Fritez N, Sobrier ML, Iraqi H, Vie-Luton MP, Netchine I, El Annas A et al. Molecular screening of a large cohort of moroccan patients with congenital hypopituitarism. *Clin Endocrinol.* 2015;82:876-884.
59. Chemaillé W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2015;33:492-500.
60. Marina D, Klose M, Nordenbo A, Liebach A, Feldt-Rasmussen U. Early endocrine alterations reflect prolonged stress and relate to one year functional outcome in patients with severe brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:813-822.
61. Demurger F, Ichkou A, Mougou-Zerelli S, Le Merrer M, Goudefroye G, Delezoide AL et al. New insights into genotype-phenotype correlation for GLI3 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:92-102.
62. Calzada-León R. Deficiencia de Hormona de Crecimiento: Características clínicas y auxológicas. En: Calzada-León R. *El Sistema de la Hormona de Crecimiento.* México: Ed Bermúdez; 1995:105-113.
63. Calzada-León R. Deficiencia de hormona de crecimiento en niños. En: *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C (Calzada-León R y Escalante HA Editores). Enfermedades endócrinas en niños y adultos: Rutas diagnósticas y evaluación de riesgos.* México: Intersistemas; 2001:111-117.
64. Birzniece V, Khaw CH, Nelson AE, Meinhardt U, Ho KK. A critical evaluation of bioimpedance-spectroscopy analysis in estimating body composition during GH treatment: Comparison with bromide dilution and dual X-ray absorptiometry. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:21-28.
65. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1997;48:62-71.
66. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: An analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res.* 1998;49(2):91-97.
67. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: The KIGS experience. *Acta Paediatr.* 1999;88(Suppl 428):72-75.
68. Bajpai A, Menon PS. Growth hormone therapy. *Indian J Pediatr.* 2005;72:139-144.
69. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. 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;91:2047-2054.
70. Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):745-753.
71. Baronio F, Mazzanti L, Girtier Y, Tamburrino F, Fazzi A, Lupi F et al. The influence of growth hormone treatment on glucose homeostasis in growth hormone deficient children. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:196-200.
72. Lanes R, Boguszewski CL, Calzada R, Cassorla F, Fideleff H, Boquete H. Growth hormone deficiency: Transition from adolescence to adulthood. Highlights from a Latin-American Sero Symposium International Foundation Conference. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2010;23:225-233.
73. Calzada-León R. Síndrome de Turner. En: Calzada-León R. *Identificación y manejo del niño con talla baja.* México: Intersistemas; 2007:405-420.
74. 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;92:10-25.
75. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487-1495.
76. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:54-63.
77. Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, Snajderova M, Novotna D, Hirschfeldova K. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1241-E1247.
78. Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Bone

- mineral density and metabolism in Mexican girls with Turner's syndrome under estrogens and biosynthetic human growth hormone: One year follow-up. *Horm Res.* 1997;48(Suppl 2):177.
79. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. *Acta Paediatr.* 1999;88(Suppl 433):122-125.
 80. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: Development and validation of mathematical models. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4212-4218.
 81. Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3360-3366.
 82. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003887.
 83. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: A randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3406-3416.
 84. Calzada-León R. Tratamiento hormonal en niñas con síndrome de Turner. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:421-425.
 85. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:891-897.
 86. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1230-1242.
 87. Yavaş Abalı Z, Darendeliler F, Neyzi O. A critical appraisal of growth hormone therapy in growth hormone deficiency and Turner syndrome patients in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(4):490-495.
 88. Menke LA, Sas TC, Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1151-1160.
 89. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: Randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d1980.
 90. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2033-2041.
 91. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ. 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;88:1119-1125.
 92. Teran E, Chesner J, Rapaport R. Growth and growth hormone: An overview. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:3-5.
 93. Calzada-León R. Nefropatías e insuficiencia renal crónica. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007 páginas:1170-1181.
 94. Mehls O, Wuhl E, Tonshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr.* 2008;97:1159-1164.
 95. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. German Study Group for Growth Hormone Treatment in chronic renal failure. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2000;343:923-930.
 96. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Pfizer International Growth Database (KIGS) International Board. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1359-1365.
 97. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003264.
 98. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1359-65.
 99. Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega A, Ranke MB. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:686-692.
 100. Butler MG. Prader-Willi syndrome: Obesity due to genomic imprinting. *Curr Genomics.* 2011;12:204-215.
 101. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14:10-26.
 102. Calzada-León R. Síndrome de Prader-Willi. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:426-444.
 103. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Aurio F. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:252-255.
 104. Cappa M, Grossi A, Borrelli P, Ghigo E, Bellone J, Benedetti S. Growth hormone (GH) response to combined pyridostigmine and GH-releasing hormone administration in patients with Prader-Labhard-Willi syndrome. *Horm Res.* 1993;39:51-55.
 105. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998;157:890-893.
 106. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of

- IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:84-89.
107. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome: Data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:121-128.
 108. Grugni G, Crino A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, De Toni T. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:477-481.
 109. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr*. 1999;134:215-221.
 110. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: Effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res*. 2000;53:279-287.
 111. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2004;145:744-749.
 112. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol*. 2006;65:178-185.
 113. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. GH treatment completely normalizes adult height and improves body composition in the Prader-Willi syndrome: experience from KIGS. *Horm Res*. 2007;70:182-187.
 114. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bohm B, Otten BJ, Wit JM. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol*. 2008;68:919-925.
 115. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: A randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2307-2314.
 116. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: Maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4013-4022.
 117. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-E1087.
 118. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465-468.
 119. Calzada-León R. Síndrome de Noonan. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:398-404.
 120. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME. Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126:746-759.
 121. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381:333-342.
 122. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5377-5381.
 123. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S. Noonan syndrome: Relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:300-306.
 124. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:203-208.
 125. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:267-73.
 126. Dahlgren J. GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data. *Horm Res*. 2009;72(Suppl 2):46-48.
 127. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2338-2344.
 128. Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:40-46.
 129. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):17.
 130. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4130-4135.
 131. Calzada-León R. Deficiencia de SHOX. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:865-874.
 132. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: Genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:81-89.
 133. Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1257-E1265.
 134. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D,

- Ross JL. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:219-228.
135. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1383-E1392.
 136. Calzada-León R. Consecuencias y riesgos del retraso de crecimiento intrauterino. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:348-363.
 137. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28:219-251.
 138. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-810.
 139. Calzada-León R. Retraso de crecimiento intrauterino por alteraciones en la síntesis de hormona de crecimiento. En: Calzada-León R. Retraso de Crecimiento Intrauterino. México: Litografía Bermúdez S.A. de C.V.; 1998:171-203.
 140. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report in final height. *Acta Paediatr.* 1996;417(Suppl):18-26.
 141. Calzada-León R. Uso de hormona de crecimiento en niños con retraso de crecimiento intrauterino. En: Calzada-León R. Retraso de Crecimiento Intrauterino. México: Litografía Bermúdez S.A. de C.V.; 1998:279-294.
 142. Albertsson-Wikland K, Boguszeski M, Karlberg J. Children born small for gestational age: Post-natal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49(Suppl 2):7-13.
 143. Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003;111:1253-1261.
 144. Calzada-León R. Tratamiento hormonal en niños con retraso de crecimiento intrauterino. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:364-373.
 145. Clayton P. Consensus Statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood. A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-810.
 146. Jung H. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25:951-978.
 147. Chatelain P. Children born small for gestational age or with very low birth weight: clinical similarities and potential benefits of growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6(Suppl 4):514-518.
 148. Maiorana A. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519-e531.
 149. Bannink K. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econ.* 2010;13:221-227.
 150. 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 outcome of short children born small for gestational age and Silver Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Pediatr.* 2010;74:259-266.
 151. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age covering the total growth phase. Analysis based on data from KIGS. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:38-45.
 152. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with GH in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, borne small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Pediatr.* 2011;75:423-432.
 153. Boguszewski M, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P et al. Latin American Consensus: Children born small for gestational age. *BMC Pediatrics.* 2011;11:66-75.
 154. Calzada-León R. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Topics Endocrinol Metab.* 1998;9:233-237.
 155. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol.* 2007;67:485-492.
 156. Schweizer R, Martin DD, Schonau E, Ranke MB. Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: Results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2978-2983.
 157. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: Results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4096-4105.
 158. Calzada-León R. Talla baja idiopática. En: Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas; 2007:1246-1248.
 159. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research

- Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-4217.
160. Hindmarsh PC, Brook CG. Effect of growth hormone on short normal children. *Br Med J.* 1987;295:573-577.
 161. Hopwood NJ, Hintz RL, Gertner JM, Attie KM, Johanson AJ, Baptista J. Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr.* 1993;123:215-222.
 162. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet.* 1998;351:940-944.
 163. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-3148.
 164. Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:193-198.
 165. Ranke BM, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: Analysis of data from KIGS. *Horm Res.* 2005;63:40-47.
 166. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5247-5253.
 167. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, KIGS International Board. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68:53-62.
 168. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4342-4350.
 169. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: Systematic review. *BMJ.* 2011;342:c7157.
 170. Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:325-334.