

## ORIGINAL

# Tratamiento con hormona de crecimiento en pediatría, ¿qué podemos mejorar?



Alicia Pérez-Pérez\*, Aroa Alonso Alonso, Andrea González García e Isolina Riaño Galán

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 18 de noviembre de 2022; aceptado el 19 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 7 de abril de 2023

## PALABRAS CLAVE

Talla baja;  
Hormona de  
crecimiento (GH);  
Déficit de GH;  
Pequeño para edad  
gestacional (PEG);  
Retraso diagnóstico

## Resumen

**Objetivos:** Analizar la edad de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en las distintas indicaciones aprobadas en nuestro país, valorar la respuesta y detectar puntos de mejora.

**Materia y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de pacientes pediátricos que recibían tratamiento con GH en diciembre de 2020 y se controlaban en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel.

**Resultados:** Se incluyeron 111 pacientes (52 mujeres). La edad media al inicio del tratamiento fue 6,6 años, estando en todos los grupos diagnósticos retrasada con respecto a lo que está aprobado para cada indicación. La indicación por la que más frecuentemente recibían el tratamiento fue el déficit de GH (n = 60, 54%). En este grupo diagnóstico, hay un predominio de varones (39 niños vs. 21 niñas) y se observa un incremento de z-score de talla ( $\Delta$  SDS talla) significativamente mayor en aquellos con inicio precoz del tratamiento frente a los que comienzan de forma tardía ( $\Delta$  SDS talla 0,93 vs. 0,6;  $p < 0,05$ ).

Todos los grupos diagnósticos presentan un  $\Delta$  SDS talla y de velocidad de crecimiento. Ningún paciente presentó efectos adversos.

**Conclusión:** El tratamiento con GH es eficaz y seguro para las indicaciones aprobadas. La edad de inicio del tratamiento es un punto a mejorar en todas las indicaciones, especialmente en los pequeños para la edad gestacional. Para ello, es fundamental una buena coordinación entre los pediatras de atención primaria y los endocrinólogos pediátricos, así como formación específica para identificar signos precoces de las distintas patologías.

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alicia.p1993@gmail.com](mailto:alicia.p1993@gmail.com) (A. Pérez-Pérez).

**KEYWORDS**

Short stature;  
Growth hormone  
(GH);  
GH deficiency;  
Small for gestational  
age (SGA);  
Diagnostic delay

**Growth hormone treatment in pediatrics: What can we improve?****Abstract**

*Objectives:* To analyze the age at which treatment with growth hormone (GH) is started in the different indications approved in our country, as well as to assess the response to it and detect points of improvement.

*Material and methods:* A descriptive, observational and retrospective study of pediatric patients receiving GH treatment in December 2020 and monitored in the Pediatric Endocrinology Unit of a tertiary care hospital.

*Results:* A total of 111 patients (52 females) were included in the study. The mean age at the start of treatment was 6.6 years old, being delayed in all diagnostic groups with respect to what is approved for each indication. The indication for which they most frequently received treatment was GH deficiency (n=60, 54%). In this diagnostic group, there is a predominance of males (39 boys vs 21 girls, and a significantly greater increase in height z score (greater height SDS) is observed in those with early start of treatment compared to those who start late (greater height SDS 0.93 vs 0.6;  $p < 0.05$ ).

All diagnostic groups presented a greater height SDS and height velocity. No adverse effects were observed in any patient.

*Conclusion:* GH treatment is effective and safe for the approved indications. The age of initiation of treatment is a point to improve in all indications, especially in small for gestational age patients. For this, good coordination between primary care pediatricians and pediatric endocrinologists is essential, as well as specific training to identify early signs of different pathologies.

© 2023 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) o somatotropina está aprobado en España para las siguientes indicaciones: déficit de GH, hipocrecimiento en la insuficiencia renal crónica (IRC), síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Noonan, pacientes con diagnóstico de pequeño para la edad gestacional (PEG) y pacientes con alteraciones en el gen SHOX<sup>1</sup>.

El objetivo del tratamiento es incrementar la velocidad de crecimiento (VC) y alcanzar una talla adulta adecuada dentro del potencial de crecimiento de cada paciente<sup>2</sup> y su efectividad depende tanto de la indicación como de la edad de inicio. Así, para una eficacia óptima del tratamiento, debe iniciarse tan pronto como sea posible<sup>3</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron analizar la edad de inicio de tratamiento en las distintas indicaciones, valorar la respuesta y detectar puntos de mejora.

**Material y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que recibían tratamiento con GH en diciembre de 2020, controlados por la unidad de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel.

Se analizó la edad de inicio del tratamiento y la indicación por la que lo recibían. Se comparó la edad de inicio de tratamiento en cada grupo diagnóstico con lo recomendado para esa indicación en concreto.

Para estudiar la evolución de los pacientes una vez iniciada la terapia con GH se recogieron la VC expresada en cm/año y en z-score (SDS), así como el z-score de talla (SDS talla). Para los cálculos de las SDS VC se han utilizado las tablas del estudio longitudinal español de crecimiento 1978-2000, ajustándose en función del grupo madurador según las tablas de Fernández et al.<sup>4</sup>. Todas las variables se analizaron tanto al inicio del tratamiento como un año después del mismo. Posteriormente se compararon los pacientes con déficit de GH que habían iniciado el tratamiento de forma precoz (varones <9 años y mujeres <8 años) con los que comenzaron de forma tardía.

Se recogieron también los efectos adversos de la medicación que hubieran presentado los pacientes hasta el momento del estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS. Se calcularon medias, medianas y rangos. Se realizó la prueba estadística t de student para la significación estadística.

El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de la investigación del Principado de Asturias (CEIm). En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes.

**Resultados**

Se incluyeron 111 pacientes (59 varones), que recibían tratamiento con GH en diciembre de 2020.

En la [tabla 1](#) se recogen las características de los pacientes que recibían tratamiento con GH en función del diagnóstico. La indicación más frecuente fue el déficit de GH, con 60 pacientes (54%). De estos 60 pacientes, 57 presentaban déficit aislado de GH, mientras que 3 de ellos,

**Tabla 1** Edad al diagnóstico, SDS (z-score) de talla y de velocidad de crecimiento (VC) al inicio del tratamiento y un año después del mismo, en función de la indicación

Diagnóstico	Número de pacientes (%)	Edad media al inicio del tratamiento (rango)	SDS talla al inicio del tratamiento	SDS talla un año después	Incremento SDS talla durante el primer año	SDS VC al inicio del tratamiento	SDS VC un año después	Incremento SDS VC durante el primer año
Déficit GH	60 (54)	7,6 (0-16)	-2,9	-2,1	+0,8	-1,4	+3,6	+5
PEG	34 (30,6)	5,4 (4-10)	-3,3	-2,6	+0,7	-1,5	+2,1	+3,6
Alteración del gen SHOX	9 (8,1)	7,8 (2-13)	-2,5	-1,7	+0,8	-1,9	+4,9	+6,8
Sd de Turner	4 (3,6)	5,0 (2-8)	-2,6	-1,9	+0,7	-1,7	+2,8	+4,5
Sd Prader-Willi	4 (3,6)	2,7 (2-4)	-2,0	-0,9	+1,1	-1,0	+2,7	+3,7

PEG: pequeño para la edad gestacional; Sd: síndrome; SHOX: Short Stature Homeobox.

todas mujeres, presentaban un déficit combinado de hormonas hipofisarias. En estas 3 pacientes, el diagnóstico se realizó antes del mes de vida.

La edad media al inicio del tratamiento fue de 6,6 años con una mediana de 5 años. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi presentaron una edad inferior al inicio del tratamiento (2,7 años).

En la [tabla 1](#) se pueden ver las SDS VC según su edad y sexo al inicio del tratamiento y un año después del mismo. Al inicio del tratamiento, los pacientes con alteraciones en el gen SHOX son los que presentan una menor SDS (-1,9), aunque es también en estos pacientes en los que se aprecia un mayor aumento de la misma durante el primer año de tratamiento (4,9 DE en el primer seguimiento).

Los pacientes PEG son el grupo que presenta un menor SDS de talla al inicio del tratamiento (-3,31). Los pacientes con síndrome de Prader-Willi son los que presentan un mayor incremento en el SDS de la talla ( $\Delta$  SDS talla) durante el primer año de tratamiento.

Los pacientes con déficit de GH (39 varones, 21 mujeres) se subdividieron en dos grupos en función de si habían iniciado el tratamiento de forma precoz o tardía. Los resultados se muestran en la [tabla 2](#).

Las diferencias en el  $\Delta$  SDS talla entre los que iniciaron el tratamiento de forma precoz frente a los que lo recibieron de forma tardía fueron significativas ( $p < 0,05$ ), no así las diferencias en el incremento de SDS de VC ( $\Delta$  SDS VC).

Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos durante el periodo de estudio.

Ninguno de ellos abandonó el tratamiento ni se le retiró por falta de eficacia.

## Discusión

Se han estudiado las características de los pacientes pediátricos que recibían tratamiento con GH en un hospital de tercer nivel y las diferencias en la evolución según el diagnóstico y la edad de inicio del tratamiento. No se incluyen pacientes con síndrome de Noonan dado que en el momento en el que se realizó el estudio todavía no estaba aprobada su indicación.

En nuestro estudio no se observaron diferencias en cuanto al sexo en el global de pacientes tratados con GH. Sin embargo, en aquellos diagnosticados de déficit de GH el

número de varones es casi el doble que el de mujeres, coincidiendo con otros estudios<sup>5,6</sup>. Este hecho quizá pueda explicarse por la mayor frecuencia de retraso puberal en los varones, que hace que se diagnostiquen de déficit aislado de GH. Sin embargo, dada la gran diferencia observada, no podemos obviar que quizá todavía se dé más importancia a la talla en los varones, insistiendo más ellos y sus familias en la derivación a la consulta de endocrinología pediátrica que las mujeres y por tanto favoreciendo el diagnóstico.

Al igual que en otros trabajos<sup>7,8</sup>, la causa más frecuente por la que los pacientes reciben tratamiento con GH fue el déficit de hormona de crecimiento.

Existe evidencia de que el tratamiento con GH es más efectivo cuanto más pronto se inicie<sup>3</sup>. En nuestros pacientes la edad de inicio del tratamiento fue bastante tardía en todos los grupos, estando muy por encima de la edad en la que estaría autorizado su uso<sup>9</sup>.

Los pacientes con déficit de GH de nuestro estudio comienzan a recibir el tratamiento a una edad media de 7,2 años, datos comparables con el estudio de Ranke y Lindberg<sup>10</sup> cuyos pacientes presentan una media entre 6,9 y 8,4 años. Aunque otros estudios, como el de Luzuriaga et al.<sup>7</sup> y el de Ariza Jiménez et al.<sup>11</sup>, tienen unas edades de inicio de tratamiento incluso más tardías (media de 9,8 años y 9,9 años respectivamente), consideramos que todavía se deberían mejorar nuestros datos.

La comparación de la edad de inicio de tratamiento de niños con déficit de GH en diferentes países<sup>9</sup> muestra que, a pesar de que en todos ellos la edad de inicio es tardía, en Alemania el comienzo es más precoz que en el resto. En este mismo país, se desarrolló entre los años 2000 y 2005 el programa CrescNet, que permitió una reducción en la edad de diagnóstico de déficit de GH y un adelanto en el inicio del tratamiento, el cual ha ido disminuyendo desde la implementación de este programa de cribado<sup>3,12</sup>.

Para el análisis del grupo de pacientes con déficit de GH, se siguieron los mismos criterios que el estudio Nordinet<sup>®</sup> International Outcome Study (IOS)<sup>13</sup>, considerándose inicio precoz el comienzo del tratamiento antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños. Se observó que el  $\Delta$  SDS VC es mayor en los pacientes que comienzan tardíamente, lo que podría explicarse porque muchos ya iniciaron el estirón puberal, con lo que la VC es mayor que en los niños más pequeños. Sin embargo, el  $\Delta$  SDS talla es significativamente mayor en los sujetos que comienzan precozmente, lo

**Tabla 2** Evolución de la talla y de la velocidad de crecimiento (VC) en los pacientes que reciben el tratamiento por déficit de GH

	SDS Talla al inicio del tratamiento	SDS Talla primer año	Incremento SDS Talla	SDS VC al inicio del tratamiento	SDS VC primer año	Incremento SDS VC
Inicio precoz (n = 32) (varones < 9 años, mujeres < 8 años)	-3,31	-2,3	+0,93	-1,55	+3,15	+4,8
Inicio tardío (n = 28)	-2,55	-1,9	+0,6	-1,2	+4,3	+5,6

SDS: z-score.

que probablemente pueda explicarse por la misma razón, al sufrir habitualmente los pacientes de más edad un retraso en la edad ósea y compararse artificialmente con pacientes que se encuentran en pleno estirón puberal.

En cuanto a los pacientes PEG, la mayoría de ellos realizan un crecimiento acelerado recuperador o *catch-up* antes de los 3 años<sup>14</sup>. Es por ello que uno de los criterios de inclusión al tratamiento es no haber tenido a los 4 años una recuperación del crecimiento adecuada<sup>1</sup>. En nuestro estudio, los pacientes PEG comienzan el tratamiento con una edad media de 5,4 años, mejores resultados que lo comunicado por el estudio español de PEG de la SEEP<sup>15</sup> que presenta una media de  $7,2 \pm 2,8$  años. No obstante, presentan retraso en comparación con la edad indicada en los criterios de inclusión (4 años).

Llama la atención que el número de PEG tratados es muy inferior a lo que cabría esperar teniendo en cuenta la prevalencia de PEG y el número de nacimientos en nuestra área sanitaria. Según datos de nuestro hospital, se calcula una media de 2289 nacimientos al año entre los años 2011 y 2016, con lo que se esperarían unos 230 niños PEG al año, de los cuales aproximadamente el 10% no realizarían *catch-up*. Sin embargo, en nuestro centro, en el momento del estudio, solo 34 pacientes recibían tratamiento con GH por esta indicación. Estos datos reflejan la necesidad de mejorar el seguimiento de estos niños y de una estrecha colaboración entre endocrinólogos pediátricos y pediatras de atención primaria para la derivación de estos pacientes, garantizando un correcto desarrollo y optimizando su talla adulta.

Diversos estudios demuestran que el tratamiento con GH en pacientes PEG es más eficaz cuanto más largo sea, por lo que cuanto antes se inicie, se dispondrá de más tiempo para recibir el tratamiento y, por tanto, se obtendrán mejores resultados. Además, el mayor incremento en la VC ocurre durante los primeros años, de forma que, cuanto más pequeño sea el niño, más potencial tendrá para crecer y, por tanto, mejor talla alcanzará<sup>16</sup>.

Los pacientes con alteración del gen SHOX son el grupo con mayor retraso en el inicio de tratamiento, con una media de 7,8 años, 2 años por debajo de los  $9,8 \pm 1,6$  años del estudio Font et al.<sup>17</sup>. Esto puede ser debido a que las deformidades características de este síndrome comienzan a ser visibles en edad escolar, por lo que frecuentemente se retrasa el diagnóstico, salvo que haya antecedentes familiares que hagan sospecharlo<sup>18</sup>.

Las niñas con síndrome de Turner pueden iniciar el tratamiento con GH a partir de los dos años<sup>1</sup> y no debería demorarse más allá de los 4 años<sup>18</sup>. En nuestro estudio la media de edad es de 5 años, mejor que otros estudios como el de Sánchez-Marco et al.<sup>19</sup> (media  $7,9 \pm 4,1$ ) o el de Stocholm et al.<sup>20</sup> (mediana de 15 años) aunque sigue estando alejada de lo que sería recomendable.

Los pacientes con síndrome de Prader-Willi son los que comienzan el tratamiento más precozmente, con una media de 2,75 años, estando, a pesar de ello, retrasado con respecto a lo que estaría indicado (2 años de edad)<sup>1</sup>. Además, es en este grupo de pacientes donde se observa un mayor  $\Delta$  SDS talla durante el primer año de tratamiento, aunque estas diferencias no son significativas probablemente debido al pequeño número de pacientes con este diagnóstico. En ellos, la edad de inicio temprana conlleva beneficios adicionales: disminuye la masa grasa, mejora la función cognitiva, normaliza la circunferencia craneal y mejora la relación altura sentado/altura total<sup>21-23</sup>. Ayet-Roger et al.<sup>24</sup> observaron que los niños con síndrome de Prader-Willi que iniciaban el tratamiento con GH antes de los 2 años de edad tenían mejor desarrollo cognitivo que aquellos que comenzaban con el tratamiento después de los 2 años. Todo ello nos hace pensar que quizá debería plantearse un adelanto en la edad de inicio de tratamiento en estos pacientes.

Ninguno de los grupos diagnósticos de nuestra muestra cumple los criterios de respuesta inadecuada a la GH utilizados por Collett-Solberg et al.<sup>25,26</sup> en su estudio (incremento de la VC < 2 cm/año,  $\Delta$  SDS VC < 0 o  $\Delta$  SDS talla < 0,3/año durante los primeros 6-12 meses del tratamiento).

No se recogen efectos adversos en ninguno de los pacientes estudiados, reflejo de la seguridad de este fármaco utilizado a las dosis e indicaciones aprobadas<sup>27</sup>.

Nuestro estudio presenta limitaciones propias de un estudio retrospectivo, como la información incompleta en algunos pacientes. Además, el pequeño número de pacientes no permite estratificar la muestra por diagnóstico, sexo, estadio puberal e intensidad de la deficiencia de GH. Por otro lado, la diferencia en el número de pacientes en cada grupo diagnóstico dificulta la comparación de los datos entre ellos y la escasa muestra de sujetos en algunas de las patologías hace que sus resultados no sean representativos. También cabe destacar que desconocemos si la adherencia fue adecuada, lo que es un factor muy importante que condiciona la respuesta al tratamiento<sup>28</sup>.

## Conclusiones

El déficit de GH es la indicación por la que más frecuentemente los pacientes reciben tratamiento con GH en nuestra población. Aún existen diferencias en función del sexo, que deberían ser corregidas. Se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes con déficit de GH que recibían el tratamiento de forma precoz frente a los que empezaban a una edad más tardía.

El tratamiento con GH en las indicaciones aprobadas es eficaz y seguro, pero se deben mejorar algunos aspectos como la edad de inicio del tratamiento. Para ello, se necesita formación específica a los distintos especialistas para distinguir signos precoces, así como programas de cribado que permitan realizar un diagnóstico precoz. Se considera también muy importante una excelente coordinación entre los pediatras de atención primaria y los endocrinólogos pediátricos para empezar el tratamiento lo antes posible y así optimizar la talla de estos pacientes.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ministerio de Sanidad, Comité Asesor de la hormona del crecimiento y sustancias relacionadas. Criterios para la utilización racional en niños de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) humano. 2020 jul. p. 1-20.
- Bergadá I. Utilización de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes [Use of growth hormone in children and adolescents]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:272–6.
- Maghnie M, Labarta JI, Koledova E, Rohrer TR. Short Stature Diagnosis and Referral. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;8:374, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00374>.
- Ferrández A, Carrascosa A, Sánchez E. Estudio longitudinal español decrecimiento 1978/2000. Barcelona: Ed. Hercu; 2010.
- Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, Ramos MJ, Pati S, Cucchiara AJ, et al. Gender bias in U.S. pediatric growth hormone treatment. *Sci Rep*. 2015;5:11099, <http://dx.doi.org/10.1038/srep11099>.
- Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline characteristics and gender differences in prepubertal children treated with growth hormone in Europe, UAS, and Japan: 25 years' KIGS experience (1987-2012) and review. *Horm Res Paediatr*. 2017;87:30–41, <http://dx.doi.org/10.1159/000452887>.
- Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Caveda Cepas E, Vázquez Salvi LA, García-Pérez LE, el grupo de investigadores españoles del estudio GeNeSIS. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:139–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.05.002>.
- Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed*. 2020;91:29–40, <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9182>.
- Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjærre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 2017;26:1673–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-017-1529-1>.
- 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;95:1229–37, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1471>.
- Ariza Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90:285–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.012>.
- Hoepffner W, Pfäffle R, Gausche R, Meigen C, Keller E. Early detection of growth disorders with the CrescNet system at the Leipzig treatment center. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:123–8, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2011.0123>.
- Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:421–9, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-1024>.
- Pozo Román J. Indicaciones de la hormona del crecimiento y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral*. 2003;7:512–25.
- Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:249–54, <http://dx.doi.org/10.16/j.anpedi.2016.04.001>.
- Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr*. 2021;9:655931, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.655931>.
- Aiguabella Font M, Escibano Muñoz A, Martos Tello JM, Romero Egea MJ. Tratamiento con GH en pacientes con alteraciones del gen SHOX: nuestra experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10:41–7.
- Barreda Bonis AC, González Casado I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen SHOX. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2016;7 Suppl:9–24.
- Sánchez Marco SB, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:81–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.009>.
- Stocholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3897–902, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0558>.
- Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the Prader-Willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65:229–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.006>.
- Pipman V, Alonso G, Escobar ME, Pasqualini T, Keselman A, Bouldourdjian E, et al. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:89–95, <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.89>.
- Corripio R, Giménez O, Ibáñez L, Krauel R, Rivero J, Vela A. Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr*. 2019;77:6–11.
- Ayet-Roger A, Joga-Elvira L, Caixàs A, Corripio R. Cognitive and Adaptive Effects of Early Growth Hormone Treatment in

- Prader-Willi Syndrome Patients: A Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11:1592, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11061592>.
25. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:1–14, <http://dx.doi.org/10.1159/000502231>.
26. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77:169–81, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x>.
27. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:P1–9, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0873>.
28. Van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLoS One.* 2018;13:e0206009, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206009>.