



¿Qué tan segura es la hormona de crecimiento humana recombinante?

Raúl Calzada-León^a

How safe is the recombinant human growth hormone?

In this paper, several aspects related to the safety of the use of biosynthetic human growth hormone are reviewed. For example, its classification as a biosynthetic drug, the phases that need to be performed in Mexico to verify its safety (obtaining, purification, preclinical studies, clinical trials, and finally observational clinical studies), as well as the evidence that exists in relation to the association of intracranial hypertension, muscular events, scoliosis, slipped capital femoral epiphysis, obstructive sleep apnea, pancreatitis, alterations in cortisol, thyroid hormones alterations, cardiovascular disease, metabolic risk, mortality and cancer, adverse events not related to its use, and finally dosing and safety.

Se revisan diferentes aspectos relacionados con la seguridad del uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en niños, tales como su tipificación como un medicamento biosintético, las fases que es necesario realizar en nuestro país para verificar su seguridad (obtención, purificación, etapa preclínica, estudios clínicos experimentales y finalmente estudios clínicos observacionales) y se expone la evidencia que existe en relación con la asociación de hipertensión intracraneana, eventos musculares, escoliosis, deslizamiento de la cabeza femoral, apnea obstructiva del sueño, pancreatitis, alteraciones en cortisol, modificaciones de las hormonas tiroideas, enfermedad cardiovascular, riesgo metabólico, mortalidad y cáncer, eventos adversos no relacionados con su uso, y finalmente dosificación y seguridad.

Keywords

Growth hormone
Security
/Adverse effects

Palabras clave

Hormona del crecimiento
Seguridad
/Efectos adversos

^aJefatura del Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

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

La hormona de crecimiento (HC) es una proteína producida en los somatotropos de la adenohipófisis que interviene en la regulación del crecimiento y del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto en forma directa como a través de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-1 e IGF-2) y de sus proteínas transportadoras (las IGFBP).^{1,2,3,4}

Si bien la HC producida por la hipófisis se considera un producto natural y fisiológico del organismo, la hormona de crecimiento obtenida por técnicas de DNA recombinante (disponible en forma comercial desde 1985), se conceptualiza desde el punto de vista legal como un medicamento y, por lo tanto, debe estar sujeta a las mismas regulaciones que otros tipos de agentes terapéuticos.^{5,6}

Lo anterior se basa en que no solo existen indicaciones formales para su uso en niños y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (genética, congénita o adquirida), sino también en una serie de condiciones que no cursan con deficiencia de hormona de crecimiento, como la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Turner, el síndrome de Noonan, el síndrome de Prader-Willi, la deficiencia de SHOX, el retraso de crecimiento intrauterino (se deba o no al síndrome de Silver-Russell) o la talla baja idiopática.^{6,7,8,9,10}

Un medicamento, agente terapéutico o fármaco es cualquier sustancia que recupera el equilibrio funcional y que en muchos casos se utiliza para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos nocivos en el organismo o para aliviar el sufrimiento o el dolor físico.^{11,12,13,14}

Sus acciones pueden ser iguales (por ejemplo, vasoconstricción o vasodilatación) o contrarias (por ejemplo, citotoxicidad, inmunosupresión) de aquellas que se observan en el organismo.

Las fuentes de las que se obtienen pueden ser:^{15,16}

- Naturales: aquellas que se encuentran en la naturaleza y no necesitan modificarse, aunque algunas necesitan extraerse de su fuente natural y su concentración se puede alterar o cambiar.
- Sintéticas: aquellas que no existen en la naturaleza y se crean mediante un proceso químico para que tengan un efecto específico.
- Biosintéticas: las que son iguales o análogas a compuestos que existen de manera fisiológica en el organismo (por ejemplo, hormonas, inmunoglobulinas, etcétera), pero que se obtienen mediante técnicas de DNA recombinante en las que se inserta el gen que codifica su síntesis en el organismo en cultivos de células bacterianas o de mamíferos, para después solo aislarlas y purificarlas.

La hormona de crecimiento humana recombinante

(HChr) o somatotropina, de acuerdo con el nombre científico que se le proporciona en la Denominación Común Internacional de la Organización Mundial de Salud, es un medicamento que pertenece a esta última categoría, ya que para obtenerla se inserta el gen contenido en el cromosoma 17 de los humanos en el genoma de una *Escherichia coli* o de células de sarcoma renal de rata, y se induce un proceso de síntesis dirigida, de tal manera que la bacteria o la célula animal terminan produciendo una hormona que es idéntica en configuración y estructura espacial a la hormona de crecimiento producida en los somatotropos de la hipófisis y sus acciones son, por lo tanto, idénticas a esta. Sin embargo, no está sujeta a los procesos de regulación circadiana ni funcional de los que depende la producción hipofisiaria y, por lo tanto, se debe vigilar que sus efectos se encuentren dentro del rango de seguridad.^{17,18,19,20}

Un fármaco seguro es aquel en el que no se observan efectos adversos durante su uso y, por ende:^{21,22}

- No produce daño por acción directa.
- Durante su uso se observa una cantidad igual o menor de eventos adversos que la observada en una población sana no tratada.
- En el periodo de observación tiene una incidencia igual o menor de eventos adversos en pacientes con uno o más riesgos específicos que en aquellos con la misma patología que no fueron tratados.

Procedimientos para verificar la seguridad de la HChr

La hormona de crecimiento es específica de especie, lo que significa que la obtenida de hipófisis de otras especies animales no es útil en los humanos. En 1958 Raben pudo aislar la hormona de crecimiento de la hipófisis de cadáveres y administrarla en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.²³

Sin embargo, el procedimiento de obtención era, además de laborioso, limitado, pues no era fácil obtener hipófisis humanas y, por lo tanto, no era posible tratar un número significativo de pacientes ni mantener un tiempo prolongado de tratamiento, a pesar de que en Estados Unidos y otros países se crearon agencias nacionales para la obtención de hipófisis.

En 1985 se demostró que un lote contaminado con priones había causado una enfermedad neurodegenerativa llamada Creutzfeldt-Jakob en 11 pacientes y posteriormente todos los que recibieron hormona de crecimiento de ese lote desarrollaron la enfermedad, con periodos de latencia de hasta 40 años.²⁴

Coincidentemente también en 1985 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó

en ese mismo país el uso de hormona de crecimiento humana recombinante y desde hace 31 años se han realizado estudios específicos de escrutinio para analizar su eficacia y su seguridad, tanto en niños como en adultos.

Obtención

Independientemente de la marca comercial, en todos los casos se sigue el siguiente proceso:^{25,26,27}

- Banco de células: a partir de una o más células manipuladas mediante técnica de recombinación de DNA para que expresen el gen *GH-1* contenido en el cromosoma 17 de los humanos, se crea una cantidad determinada de células que permanecen en condiciones adecuadas durante décadas.
- Fermentación: una muestra de este banco de células es puesta en un medio de cultivo que permita su reproducción y función.
- Recolección: se produce lisis de las células de *Escherichia coli* para que se tenga acceso a la HChr (este paso no es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la HChr).
- Extracción: se recupera la HChr (este paso tampoco es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la HChr).
- Aislamiento: mediante cromatografía.
- Purificación: hasta tener la seguridad de que existe menos de una parte por millón de otras proteínas de origen bacteriano o de las células de mamífero.
- Verificación de la composición y calidad.
- Formulación analítica: se hacen estudios para verificar que el producto es estable y tiene una actividad biológica definida.
- Producto terminado y listo para la evaluación biológica y físico-química.

Estudios preclínicos

Una vez que se ha obtenido una HChr, se procede a verificar sus acciones en estudios previos a la utilización en seres humanos.

Se lleva a cabo la siguiente secuencia de estudios:^{28,29,30,31,32}

- En 10 generaciones de células en cultivo se verifica:
 - La velocidad de crecimiento celular.
 - La existencia de mutagénesis y genotoxicidad al nivel del núcleo de las células.
 - Las características de reproducción celular.
 - La existencia de toxicidad celular.

- En tres generaciones de tejidos en cultivo se verifica:
 - La velocidad de crecimiento tisular.
 - La mutagénesis y oncogénesis de los diferentes constituyentes celulares del tejido.
 - La existencia de cambios funcionales en el tejido.
 - La existencia de toxicidad tisular.
- En tres modelos animales (dos roedores y uno no roedor) se verifica:
 - El crecimiento, la oncogénesis y la teratogénesis.
 - La toxicidad subaguda y crónica.
 - La farmacocinética y farmacodinámica.

Estudios clínicos

El producto terminado (la única forma farmacéutica de encontrar la HChr en el mercado es en solución para aplicación subcutánea o intramuscular) y libre de mutagénesis, oncogénesis, teratogénesis y efectos tóxicos en estudios de células, cultivos y modelos animales, pasa por las siguientes etapas clínicas:^{33,34}

- Estudios en voluntarios sanos en los que se analizan, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, los siguientes aspectos:
 - Velocidad de crecimiento.
 - Genotoxicidad y mutagénesis.
 - Oncogénesis y, en su caso, reproducción.
 - Farmacocinética (absorción, eliminación).
 - Farmacodinámica (mecanismos de acción).
 - Toxicidad aguda, subaguda y crónica del producto o de subproductos.
 - Perfil inmunogénico y teratogénico.
 - Tolerancia local.
 - Seguridad y eficacia.
- Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, y en los que se analizan todos los aspectos de la etapa clínica I.
- Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, con el fin de cumplir con los procedimientos regulatorios de cada país, y en los que se analizan algunos aspectos de la etapa clínica I.
- Estudios de seguridad y eficacia en grupos poblacionales, una vez que ha sido autorizada su venta, en muchas ocasiones mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, y en otras ocasiones mediante estudios de farmacovigilancia, en los que

se buscan todos los aspectos de la etapa clínica I con la excepción de farmacocinética y farmacodinámica.

En el caso de los productos biosintéticos, cuando ha pasado el plazo de exclusividad que se le otorga al laboratorio de investigación primaria, se pueden producir medicamentos “biosimilares” que no corresponden a la denominación ni características de los “productos genéricos”. En estas condiciones las diferencias son:

- No se tienen que crear las células mediante técnica de recombinación de DNA, puesto que estas se le compran al laboratorio que ya las había fabricado.
- Se tienen que seguir las etapas 2 a 9 de obtención y demostrar que las propiedades físico-químicas, la actividad biológica y el perfil de impurezas son iguales a las del producto original.
- Se tienen que realizar todos los estudios preclínicos y clínicos antes de autorizar la venta del producto.

Cómo se determina la seguridad y la eficacia

Existen dos modelos para estudiar las fisiológicas y los efectos adversos de la HChr: los estudios experimentales y los estudios observacionales.^{35,36,37,38,39,40,41,42}

- Estudios experimentales
 - Deben ser aprobados mediante estudios de seguridad y eficacia.
 - Se consideran el estándar de oro.
 - Son estudios a corto plazo (por lo general de uno a dos años).
 - Son llevados a cabo con una población seleccionada y controlada mediante criterios de inclusión, exclusión y eliminación.
 - La aplicación del medicamento es controlada y verificada durante todo el estudio.
 - La decisión de quién recibe el medicamento y quién el placebo se toma con base en una aleatorización.
 - Se tiene control de todas las variables confusoras.
 - Se evita el uso concomitante de otros medicamentos, de tal manera que no existen interacciones.
 - Los riesgos están dados de manera exclusiva por el tratamiento.
 - En términos reales, estos estudios generan respuestas sobre la eficacia y la seguridad, pero no sobre la eficiencia.
- Estudios observacionales
 - No requieren aprobación y son estudios de

fármaco-vigilancia posteriores a la comercialización.

- Muestran lo que sucede en la práctica diaria.
- Son estudios a largo plazo (hasta el término del crecimiento o incluso de por vida).
- La HChr se aplica en una población no controlada.
- La aplicación es solo sugerida, pero no está controlada y es difícil su verificación.
- No existe aleatorización y en cambio la dosis ponderal puede ser diferente a la óptima.
- Existen múltiples variables confusoras, las cuales además no están controladas.
- Es frecuente que existan interacciones con otros medicamentos.
- Además de los riesgos específicos de la enfermedad, se agregan riesgos biológicos y ambientales.
- En términos reales generan nuevas hipótesis y se puede analizar su eficiencia.

Efectos adversos de la HChr

En 2001, tras 16 años de vigilancia en estudios clínicos experimentales y en estudios clínicos observacionales, la GH Research Society (GRS) afirmó que la HChr era un medicamento seguro para las indicaciones que estaban aprobadas, pero estableció la necesidad de mantener una vigilancia durante más tiempo, en particular sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, así como sobre el hecho de que no se tenían estudios suficientes para garantizar la seguridad de dosis superiores a 0.35 mg/k a la semana.⁴³

En 2015 se reunieron endocrinólogos pediátricos pertenecientes a la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Estados Unidos (PES) y la GRS, y analizaron en conjunto con representantes de la industria farmacéutica (que había elaborado desde 1987 su propia base de datos, el Consejo de Asesores o Advisory Board, así como reuniones de expertos) la evidencia existente sobre la seguridad y la eficacia de la HChr. Como preparación para esta reunión se elaboraron dos metaanálisis sobre la seguridad y eficacia de esta hormona.^{44,45,46,47}

Durante la reunión se discutieron todas las evidencias de cada punto en particular y al final los especialistas, pero no los representantes de la industria farmacéutica, elaboraron un manuscrito con las conclusiones en el que aclaraban que cuando no había unanimidad se realizaba una votación y se aceptaba la decisión de la mayoría. Este manuscrito fue presentado después de su revisión final a los representantes de la industria farmacéutica.⁴⁸

Hipertensión intracraneana

Aunque se han reportado casos en los que la sintomatología es sugestiva de aumento de la presión intracraneana (cefalea, borramiento de los bordes de la papila), no solo es difícil confirmar su existencia sino que las manifestaciones desaparecen en las primeras horas después de suspender la aplicación de HChr. Si pasadas de 24 a 48 horas de la suspensión, se reanuda la administración a dosis ligeramente más bajas y luego se incrementa paulatinamente, no vuelven a presentarse datos de hipertensión intracraneana.⁴⁹

Eventos musculares y esqueléticos

Al inicio del tratamiento con HChr, puede presentarse acumulación de líquidos, que tiende a resolverse espontáneamente en un rango que va de tres a cinco días.

Si la retención de líquidos es de moderada a severa, es frecuente que en los niños, pero no en adultos, se presente edema distal de extremidades, dolor muscular o esquelético e incluso síndrome del túnel carpiano.⁵⁰

Los llamados “dolores de crecimiento” que se presentan entre los cinco años y el inicio de la pubertad, y que se deben a laxitud tendinosa periarticular o a defectos de postura, se presentan en las noches, cuando el niño o niña se pone en reposo, particularmente después de haber realizado un ejercicio intenso o sostenido en la tarde. Estos dolores no se modifican con el uso de HChr.

Escoliosis

La escoliosis torácica y lumbar es un problema visto con mucha frecuencia en los pacientes con síndrome de Prader-Willi y con mucha menor incidencia en las niñas con síndrome de Turner.⁵¹

Si bien el uso de la HChr no aumenta la incidencia, la prevalencia, la severidad ni la velocidad de progresión de la escoliosis, tampoco la evita, y por lo tanto los pacientes con estas patologías deben ser valorados antes de iniciar el tratamiento y estar constantemente vigilados por un ortopedista durante el manejo.

La existencia de escoliosis no es una contraindicación para iniciar ni para continuar el tratamiento con HChr.

Deslizamiento de la cabeza femoral

El deslizamiento de la epífisis femoral proximal se ha reportado en pacientes que reciben tratamiento con HChr.⁵²

Si bien los casos son escasos, todos corresponden a pacientes que ya han sido trasplantados de riñón, que utilizan esteroides en dosis altas y también a aquellos que han sufrido un traumatismo directo o indirecto a nivel de la cadera.

La incidencia de deslizamiento de la cabeza femoral se presenta con la misma incidencia en este tipo de pacientes, reciban o no manejo con HChr.

Otro grupo de riesgo serían los pacientes con displasias esqueléticas que afectan las epífisis.

Apnea obstructiva del sueño

La HChr puede producir un aumento en el tamaño de las adenoides y, por lo tanto, exacerbar los episodios y la severidad de la apnea obstructiva durante el sueño, particularmente en los pacientes con síndrome de Prader-Willi.⁵³

Por ello se recomienda que los niños y niñas con este síndrome sean evaluados por un otorrinolaringólogo y se les realice un estudio polisomnográfico antes de iniciar el manejo con hormona de crecimiento.

Estos mismos procedimientos son recomendables en pacientes con obesidad que vayan a iniciar manejo con HChr, independientemente del diagnóstico de base.

Pancreatitis

Si bien son muy raros los casos de pacientes que desarrollan un proceso inflamatorio severo del páncreas en las primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento con HChr, y se desconoce el mecanismo fisiopatogénico que puede subyacer, es obligatorio descartar esta condición en todo paciente que manifieste dolor abdominal asociado al uso de HChr.^{54,55}

Alteraciones en cortisol

La HChr, al igual que la hormona de crecimiento hipofisiaria, aumenta la conversión de cortisol activo en cortisona, por lo que antes de iniciar el manejo debe descartarse la existencia de un hipocortisolismo subclínico, sobre todo en pacientes con hipoplasia hipofisiaria con o sin alteraciones de la línea media, en aquellos con antecedentes de tumores o neoplasias malignas que hayan afectado a la hipófisis, en aquellos que hayan recibido radioterapia o en aquellos que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico.

En estas condiciones se debe iniciar el manejo con esteroides a dosis sustitutivas y diferir el inicio del uso de HChr en un periodo que va de una a dos semanas.⁵⁶

Esto es también aplicable a pacientes que antes del inicio del tratamiento con somatropina utilizaban dosis sustitutiva o inhibitoria de esteroides, y a los que se les debe aumentar la dosis para evitar que desarrollen un hipocortisolismo relativo.⁵⁷

En pacientes sin agenesia/hipoplasia y que tampoco tengan antecedentes de tumores intracraneos, traumatismo craneoencefálico o radioterapia, no es necesaria la valoración de la función suprarrenal antes de iniciar manejo con HChr.⁵⁸

Alteraciones en hormonas tiroideas

La HChr aumenta la conversión periférica de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y, por lo tanto, puede enmascarar un hipotiroidismo de origen central, particularmente en pacientes con agenesia/hipoplasia de la hipófisis, antecedentes de tumores supraselares, antecedentes de radioterapia y los que hayan sufrido un traumatismo craneal severo.

Por lo tanto, antes y en forma periódica durante la administración de somatropina, se debe vigilar que las concentraciones de T4 y T4 libre permanezcan normales o, en su defecto, iniciar o ajustar la dosis de L-tiroxina que recibe el paciente.⁵⁹

En pacientes sin agenesia/hipoplasia ni antecedentes de tumores intracraneos, radioterapia ni traumatismo craneal, no es necesaria la valoración de la función tiroidea antes de iniciar manejo con HChr.

Enfermedad cardiovascular

A pesar de que en un estudio francés (con reporte independiente del resto de los países que integran el estudio SAGhE) se señaló que 11 de 6874 pacientes que habían recibido HChr durante la infancia (entre 1985 y 1996 y con diagnósticos de deficiencia aislada de hormona de crecimiento, retraso de crecimiento intrauterino o talla baja idiopática) presentaron en la vida adulta hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o accidente vascular cerebral por isquemia, a una edad promedio de 24 ± 7 años de edad, el resto del grupo SAGhE, la ESPE y la PES consideraron que el riesgo absoluto de tener una enfermedad vascular cerebral era muy bajo (de 1.6 cada 1000 individuos). Además, mencionaron que existían factores confusores al no haberse analizado los antecedentes familiares, el uso de medicamentos concomitantes o si había tabaquismo, hipertensión (o ambos), así como las circunstancias tras las cuales se presentó el evento y, sobre todo, el hecho de que se desconoce la incidencia de estas alteraciones vasculares en la población general. Adicionalmente, el mismo análisis, llevado

a cabo en el resto de los países del estudio SAGhE, no demostró esta condición. Por lo anterior se dio poca relevancia a este reporte y de hecho se consideró que no debía ser tomado en consideración a la hora de analizar efectos adversos asociados con el uso de HChr.^{60,61,62,63,64,65,66}

En adultos deficientes de hormona de crecimiento y que no se encuentran en manejo, existe un aumento significativo de la progresión de dislipidemia, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, con el consiguiente aumento en la tasa de mortalidad, así como una disminución en el desarrollo de neoplasias, por lo que cuando el tratamiento se suspendió hace pocos o muchos años, de manera transitoria, intermitente y permanente, o cuando existen otros riesgos como dislipidemia familiar, hipertensión arterial, alteraciones de homocisteína, quimioterapia, radioterapia, etcétera, es prácticamente imposible encontrar una población con la cual comparar a estos pacientes.^{67,68}

Lo que sí es claro es que mantener el tratamiento con HChr en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento produce una disminución significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular al disminuir las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, disminuir los triglicéridos, el colesterol total, el colesterol LDL, aumentar el colesterol HDL y disminuir el grosor de la íntima de la carótida.^{69,70,71}

Riesgo metabólico

A pesar de que el uso de HChr eleva de inmediato las concentraciones de insulina, múltiples estudios realizados no han evidenciado modificaciones significativas en las concentraciones de glucemia en ayunas (± 9 mg/dL) ni dos horas postprandial (± 13 mg/dL), y las concentraciones de hemoglobina glucosilada A1C (HbA1c) permanecen por debajo de 5.8%, aun tras seis años de tratamiento ininterrumpido.⁷²

Incluso en pacientes con sobrepeso u obesidad, pero cuya patología de base no se asocia a un riesgo incrementado de presentar alteraciones en el metabolismo de carbohidratos (talla baja idiopática, deficiencia de hormona de crecimiento), el uso de HChr no modifica las concentraciones de glucosa ni las de HbA1c.⁷³

Por otro lado, en pacientes cuya patología de base se asocia a un riesgo aumentado de presentar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, posterior a trasplante renal con dosis elevadas de glucocorticoides, o retraso de crecimiento intrauterino), si bien el uso de HChr no produce modificaciones en las concentraciones de glucosa pre ni postprandial ni en las de HbA1c, tampoco protege contra el desarrollo de estas altera-

ciones del metabolismo de carbohidratos, ni contra el papel que desempeña la ganancia excesiva de peso, a pesar de que en la mayoría de los pacientes aumenta la masa muscular y disminuye la masa grasa.^{74,75}

Mortalidad y cáncer

La deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a tumores intracraneales, a leucemia y a otras enfermedades que cursan con infiltración, no solo tiene una mortalidad elevada, sino que el riesgo de recurrencia es alto y la radioterapia se asocia a un riesgo elevado para el desarrollo de una segunda neoplasia, por lo que puede ser difícil determinar el papel que juega la HChr.^{76,77}

En este sentido es conveniente analizar lo que significan los términos utilizados:

- Riesgo relativo se basa en el riesgo que tienen los pacientes tratados con HChr en comparación con el que presenta un grupo de pacientes con el mismo padecimiento pero que no recibió este tratamiento.
- La tasa estandarizada de mortalidad es el número de casos esperados en los pacientes tratados con HChr en comparación con lo esperado en la población general.
- El riesgo absoluto se expresa en casos por 1000, 10 000 o 100 000 personas por año.

Los múltiples estudios prospectivos y los comparativos realizados de manera independiente (con un nivel de evidencia robusto) con poblaciones no tratadas no han mostrado un aumento en la incidencia ni en el riesgo relativo de mortalidad ni en el desarrollo de neoplasias malignas cuando no existían previo al inicio del tratamiento. Tampoco han mostrado un aumento de la mortalidad ni del riesgo absoluto de recurrencia ni una aparición de segundas neoplasias en aquellos que iniciaron el tratamiento con HChr al controlarse la neoplasia primaria. Sin embargo, hay que considerar que en muchas ocasiones no existe una cohorte sin tratamiento que se pueda comparar de manera adecuada, que muchas veces los datos sobre el periodo de aplicación y la dosis de HChr son incompletos, que puede haber una caracterización inadecuada de algunos pacientes y que en la mayoría de los estudios no se buscan ni analizan otros factores de riesgo, motivo por lo que los resultados no pueden considerarse definitivos hasta tener un mayor número de pacientes y un seguimiento por más años.⁷⁸⁻⁹³

El estudio SAGhE (por sus cifras en inglés: Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in

Europe) está diseñado para buscar y analizar la mortalidad en adultos que habían recibido HChr durante la infancia, aunque algunos de los pacientes recibieron previamente hormona de crecimiento de hipófisis de cadáveres, particularmente en Francia.⁹⁴

Ni en la base de datos de los laboratorios farmacéuticos ni en el estudio SAGhE han podido demostrar que la mortalidad aumenta en adultos sin deficiencia de hormona de crecimiento que recibieron tratamiento durante la infancia (síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia de SHOX, retraso de crecimiento intrauterino, etcétera), ni en los adultos con deficiencia de hormona de crecimiento que continúan en tratamiento.^{95,96,97}

Existen muy pocos estudios que permiten analizar el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre el control completo de una neoplasia maligna y el inicio de tratamiento con HChr, tanto en niños como en adultos. Por lo tanto, la decisión debe tomarse de manera individual, teniendo en consideración las características del paciente, los factores relacionados con la neoplasia y la necesidad metabólica de iniciar el manejo con HChr.

Lo mismo sucede con pacientes que tienen un riesgo intrínseco elevado para desarrollar neoplasias malignas (síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatosis tipo I, etcétera), por lo que se aconseja platicar extensamente con el paciente y su familia antes de tomar una decisión definitiva.^{98,99}

Efectos adversos no relacionados con el uso de HChr

Tanto en los estudios experimentales como en los observacionales se deben reportar todas las incidencias, accidentes y enfermedades que se presenten en cada paciente y durante el periodo completo de observación.

De esta manera existe un gran número de eventos que claramente no se deben al uso de HChr y cuya incidencia y prevalencia son iguales o menores que las observadas en la población general.

Por ejemplo, los reportes de una marca comercial muestran que tras un año de tratamiento:

Hay un aumento en la hemoglobina de 0.2 g/L, en la glucosa en suero de 4.1 mg/dL, en la HbA1c en 0.2%, en el fósforo de 0.5 mg/dL y en los triglicéridos de 7.6 mg/dL.

El calcio y la alaninoaminotransferasa (ALT) permanecen sin cambios.

Se observa una disminución en el colesterol de 2mg/dL y en la AST 3 UI/dL.

Todo lo anterior se considera como cambios no significativos desde el punto de vista funcional.

El número de eventos intercurrentes que se presenta en un año es similar o menor a lo que se observa en una población general (cuadro I)¹⁰⁰

Cuadro I Número de eventos intercurrentes que se presentan en un año en pacientes que usan la hormona de crecimiento

Evento	n
IVAS	1391
Cefalea	793
Otitis media	611
Faringitis	439
Infección viral	389
Influenza	344
Fracturas	326
Convulsiones	311
Fiebre	303
Gastroenteritis	293

IVAS = infección de vías aéreas superiores

Dosis y seguridad

Aún cuando no existe evidencia contundente al respecto, el análisis de las concentraciones de IGF-1 en sujetos no tratados con HChr ha mostrado un aumento en el riesgo cardiovascular cuando se encuentran en rangos bajos, en tanto que el riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas es mayor cuando se encuentran en los límites altos.

Si bien en niños con deficiencia de hormona de crecimiento el objetivo del tratamiento no es solo normalizar sino mantener las concentraciones de IGF-1 por arriba de la media para la edad y género, no existe evidencia contundente de que niveles constantes de IGF-1 entre + 2 y + 3 DE se asocien a riesgo alguno y, por otro lado, particularmente en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino, como en aquellos con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que dosis de hasta 0.8 mg/k a la semana son seguras en los primeros seis años de tratamiento.

Tampoco se ha demostrado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento que mantener el tratamiento con HChr durante el embarazo produzca riesgo alguno en la madre ni en el producto, si bien los casos son pocos.

Si se produce una enfermedad crítica durante el uso de HChr, se debe mantener la dosis sin cambio en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, en tanto que su uso en estas condiciones en pacientes que no tienen hormona de crecimiento deficiente es controversial, pues hay quien considera que mantienen concentraciones suprafisiológicas de hormona de crecimiento en suero.

No se tienen datos de seguridad del uso de HChr en indicaciones no autorizadas, como, por ejemplo, en jóvenes o adultos que la usan con el objetivo de aumentar masa muscular o mejorar el rendimiento deportivo, para las que no existe ningún protocolo de estudio. En otras patologías que tienen un periodo de estudio relativamente reducido y que por lo tanto todavía no se consideran como indicaciones formales (fibrosis quística del páncreas; enfermedad intestinal inflamatoria crónica; artritis juvenil idiopática; displasias esqueléticas, como la hipocondroplasia, displasias metafisiarias y displasias epifisiarias; y ciertos síndromes genéticos, como disgenesia gonadal mixta, síndrome de Ellis van Creveld, síndrome trico-rinofalángico, etcétera), no se han demostrado efectos adversos ajenos a la patología de base, pero se requiere de un mayor tiempo de observación para llegar a elaborar opiniones concluyentes.^{101,102,103,104,105,106}

Finalmente, el uso de HChr se ha asociado con un aumento en los cambios de la transcripción en varios tejidos, particularmente en los linfocitos mononucleares que se encuentran en la sangre periférica, en los receptores para esteroides sexuales y en las vías que dependen de STAT/MAP. Estos cambios se deben a modificaciones epigenéticas, particularmente por metilación de DNA, pero estudios prospectivos específicos han demostrado que aunque más de 162 genes se metilaron con el uso de HChr, existe una gran variación individual y que esta obedece predominantemente a las características de la función inmune que ocasiona que los patrones de metilación del DNA no sean homogéneos ni en el corto ni en el largo plazo.^{107,108,109,110,111,112}

Declaración de conflicto de interés: el autor ha 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

- Ross RJ, Buchanan CR. Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors. *Nutr Res Rev.* 1990 Jan;3(1):143-62.
- Perrini S, Carreira MC, Conserva A, Laviola L, Giorgino F. Metabolic implications of growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2008 Sep;31(9 Suppl):79-84.
- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008 Aug;29(5):535-59.
- Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol.* 2010 Jun;205(3):201-10.

5. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary*. 2006;9(1):5-10.
6. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Sep;15 Suppl 3:S162-5.
7. 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;62:362-74.
8. 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 Sep;14(42):1-209, iii-iv.
9. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev*. 2010;18:92-108.
10. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;19(1):1-7.
11. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;29(3):339-52.
12. Collegi de Farmacèutics de Barcelona. Medicamento. ¿Qué es? Girona, Barcelona, España; 2017. Disponible en <http://www.farmacaceuticonline.com/es/el-medicamento/630-medicamento-ique-es?showall=1>
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Human growth hormone (Somatotropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12992/48715/48715.pdf>
14. Cabral de Barros A. Las Políticas Farmacéuticas: ¿Al servicio de los sistemas de salud?. UNESCO; 2004. pp. 21-36.
15. Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio.1992. Disponible en www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital
16. Universidad Nacional de Córdoba. Escuela de Salud Pública. Facultad de Ciencias Médicas. Legislación y Regulación de Medicamentos. Córdoba, Argentina. Disponible en www.cfe-fcm.unc.edu.ar
17. Organización Panamericana de la Salud. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana; 2005.
18. Mills JL1, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr*. 2004 Apr;144(4):430-6.
19. Glasbrenner K. Technology spurt resolves growth hormone problem, ends shortage (Medical News). *JAMA*. 1986 Feb 7;255(5):581-4, 587.
20. Collett-Solberg PF1, Misra M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):10-8.
21. Bakke OI, Carné Cladellas X, Garcia Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Primera Edición. Barcelona: DOYMA; 1994.; 1994.
22. Organización Panamericana de la Salud. Regulación de Productos Biológicos y Biotecnológicos en Latinoamérica y el Caribe. Junio de 2008.
23. Angell M. The truth about the drug companies. *The New York Review of Books*. 2004:52-57.
24. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):3990-3.
25. Rudge P, Jaumuktane Z, Adlard P, Bjurstrom N, Caine D, Lowe J, et al. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3386-99.
26. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Richmond E1, Rogol AD. *Endocr Dev*. 2010;18:92-108.
27. Téllez-Pérez A. Análisis de la normatividad nacional e internacional en estudios de estabilidad de medicamentos [Tesis]. México: UNAM; 2004.
28. Yahni ZC, Segú Tolsa L, Font Pous M, Rovira J. La regulación de los medicamentos: teoría y práctica. *Gac Sanit*. 1998;12:39-49.
29. World Health Organization (WHO). Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies. WHO; 2015.
30. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):573-9.
31. Ramírez-Herrera R, Soto Ruíz NE; Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Estudios Pre-clínicos y clínicos. Disponible en www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/11 estudios pre y clinicos.pdf
32. Ley General de Salud. Artículo 167 de Fracción I inciso C del Reglamento de Insumos Para la Salud. Distrito Federal, México: Diario Oficial de la Federación: 7 de febrero de 1984. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs.htm>
33. Ley General de Salud. Artículos 62, 65, 66, 67. Capítulo II: De la investigación Farmacológica del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Materia de Salud. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs.htm>
34. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):167-77.
35. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Medicamentos biotecnológicos de referencia. [Última fecha de actualización:16 de Marzo de 2016] Disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Relación de Medicamentos Biotecnológicos de Referencia.pdf>
36. U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration. International Confer-

- ence on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q1D. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. February 2002.
37. U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products. February 2002.
 38. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):273-7.
 39. Pedrajo-Zenteno CA. Farmacovigilancia. Comisión de evidencia y manejo de riesgos. Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). 14 Septiembre de 2012. Disponible en www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/16FV.pdf
 40. World Health Organization (WHO). Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies; 2015.
 41. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Informe de Seguridad. México: COFEPRIS. Disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/informedeseguridad>
 42. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Lineamientos que establecen los requisitos que se deben cumplir para la Acreditación de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación para la solicitud de Modificaciones, Prórrogas y Registros Sanitarios de Medicamentos. Ciudad de México, México; 2016.
 43. Secretaría de Salud. NOM 059-SSA1-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos: Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 2016.
 44. [No authors listed]. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1868-70.
 45. Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. *Growth Horm IGF Res*. 2014 Aug;24(4):105-11.
 46. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25:149-57.
 47. Hou L, Luo XP, Du ML, Ma HM, Gong CX, et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone solution in children with growth hormone deficiency in China: a multicenter trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47:48-52.
 48. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr*. 2015;58:41-6.
 49. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, 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 Feb;174(2):P1-9.
 50. Wilton P. Adverse Events reported in KIGS, en Ranke MB, Price DA, Reitere EO. Growth hormone therapy in pediatrics. 20 Years of KIGA. Switzerland: Karger; 2007. pp. 432-41.
 51. Follin C, Thilen U, Osterberg K, Bjork J, Erfurth EM. Cardiovascular risk, cardiac function, physical activity, and quality of life with and without long-term growth hormone therapy in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3726-35.
 52. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E1072-87.
 53. Wilson TA, Rose SR, Cohen P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143: 415-21.
 54. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS;. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1072-87.
 55. Food and Drug Administration. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Last Updated: 02/16/2017. Disponible en www.fda.gov/medwatch
 56. Genotropin. Efectos secundarios. Pfizer: 2007-2017. Disponible en www.genotropin.com/es/efectos-secundarios
 57. Ross J, Czernichow P, Biller BM. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics*. 2010;125:e906-e918.
 58. The Magic Foundation. Growth Hormone Deficiency in Children. Disponible en <https://www.magicfoundation.org/Growth-Disorders/Growth-Hormone-Deficiency-in-Children/>
 59. Somatropin. ¿Cuáles son los efectos positivos y negativos de la hormona del crecimiento humano? Disponible en <http://www.somatropin.cn/es/effects.html>
 60. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12:323-41.
 61. Carel JC, Ecosse E, Landier F. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:416-25.

62. Poidvin A, Touze E, Ecosse E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014;83:780-6.
63. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL. Long-term surveillance of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:68-72.
64. Malozowski S. Reports of increased mortality and GH: will this affect current clinical practice? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:380-3.
65. Sperling MA. Long-term therapy with growth hormone: bringing sagacity to SAGHE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:81-3.
66. Lanes R. Cardiovascular Risk in Growth Hormone Deficiency: Beneficial Effects of Growth Hormone Replacement Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:405-18.
67. Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A; GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:667-77.
68. Abrams P, Boquete H, Fideleff H. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:825-32.
69. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):780-6.
70. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4307-16.
71. Kim Y, Hong JW, Chung YS, Kim SW, Cho YW, Kim JH, et al. Efficacy and safety of sustained-release recombinant human growth hormone in Korean adults with growth hormone deficiency. *Yonsei Med J*. 2014;55:1042-8.
72. Cittadini A, Marra AM, Arcopinto M, Bobbio E, Salzano A, Sirico D, et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study. *JACC Heart Fail*. 2013;1:325-30.
73. 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;92:804-10.
74. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al.; 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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;93:4210-7.
75. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maheatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:167-77.
76. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38:1153-68.
77. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy – a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2192-203.
78. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:695-700.
79. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91: 3494-8.
80. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:165-70.
81. Wang ZF, Chen HL. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors. *J Clin Neurosci*. 2014;21:2155-9.
82. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J Pediatr*. 2014;57:379-83.
83. Losa M, Beck-Peccoz P, Aimaretti G, Di Somma C, Ambrosio MR, Ferone D, et al. Characteristics and outcomes of Italian patients from the observational, multicentre, hypopituitary control and complications study (HypoCCS) according to tertiles of growth hormone peak concentration following stimulation testing at study entry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83: 527-35.
84. Borrás PV, López SJP, Martínez G, Corripio R, Fernández JM, Labarta JI, et al. A follow-up study to monitor adult height among Spanish children with growth hormone deficiency who received biosimilar human recombinant growth hormone (Omnitrope®) during a phase III clinical trial. *Adv Ther*. 2015 Feb; 32(2):148-56.
85. Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults - current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:115-23.
86. Van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Ubachs DH, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, et al. Cerebrovascular events, secondary intracranial tumors, and mortality after radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: a subanalysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1104-12.

87. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane SU, Sharma A, Donegan D, et al. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. *Endocrine*. 2016 Nov 4. [Epub ahead of print]
88. Iughetti L, Tornese G, Street ME, Napoli F, Giavoli C, Antoniazzi F, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):93-7.
89. Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:26-30.
90. Qie D, Yang F. Efficacy of different doses of recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in children born small for gestational age. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18:247-53.
91. Säwendahl L, Pournara E, Pedersen BT, Blankenstein O. Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:681-91.
92. Schwarz HP, Walczak M, Birkholz-Walerzak D, Szałecki M, Nanu M, Woehling H, et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Adv Ther*. 2016;33:423-34.
93. Luzuriaga-Tomás C, Oyarzabal-Irigoyen M, Caveda-Cepas E, Vázquez-Salvi LA, García-Pérez LE. Safety and efficacy of growth hormone treatment: GeNeSIS study in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:139-44.
94. 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 Symposia International Foundation Conference. *J Pediatric Endocrinol Metab*. 2010;23:225-33.
95. Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Butler G, Cianfarani S. Description of the SAGhE Cohort: a large European study of mortality and cancer incidence risks after childhood treatment with recombinant growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:172-83.
96. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3136-41.
97. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3494-8.
98. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2030-7.
99. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev*. 2010;18:40-54.
100. Lindboe JB, Langkilde A, Eugen-Olsen J, Hansen BR, Haupt TH, Petersen J, et al. Low-dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled study. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48:829-37.
101. Ranke MB. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 Years of KIKG*. Alemania: Karger; 2006.
102. Pinto G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Samara-Boustani D, Baujat G, Fresneau L, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:355-63.
103. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15; (9):CD008990.
104. Hou L, Chen ZH, Liu D, Cheng YG, Luo XP. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a PEGylated recombinant human growth hormone and daily recombinant human growth hormone in growth hormone-deficient children. *Drug Des Devel Ther*. 2015;10:13-22.
105. Massart F, Miccoli M, Baggiani A, Bertelloni S. Height outcome of short children with hypochondroplasia after recombinant human growth hormone treatment: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:1965-73.
106. Ng LL, Bhandari SS, Sandhu JK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, et al. Growth hormone for risk stratification and effects of therapy in acute myocardial infarction. *Biomarkers*. 2015;20:371-5.
107. Censani M, Oberfield SE. *Using Growth Hormone Therapy in Children: Indications, Safety, and Efficacy*. Medscape Education Diabetes & Endocrinology. 2016;oct 27.
108. Kolarova J, Ammerpohl O, Gutwein J, Welzel M, Baus I, Riepe FG, et al. In vivo investigations of the effect of short- and long-term recombinant growth hormone treatment on DNA-methylation in humans. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120463.
109. Fernández-Pérez L, Nóvoa J, Stahlberg N, Santana-Farré R, Boronat M, Marrero D. The effect of in vivo growth hormone treatment on blood gene expression in adults with growth hormone deficiency reveals potential biomarkers to monitor growth hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:800-6.
110. Welzel M, Appari M, Brämswig N, Riepe FG, Holt-erhus PM. Transcriptional response of peripheral blood mononuclear cells to recombinant human growth hormone in a routine four-days IGF-1 generation test. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21:336-42.
111. Gut P, Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. *Nature*. 2013;502:489-98.
112. Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab*. 2013;18:296-302.