

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC AMB HORMONA DEL CREIXEMENT

Manel Rabanal Tornero

Consell Assessor sobre la Utilització Terapèutica de l'Hormona del Creixement i Substàncies Relacionades. Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Departament de Fisiologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

Resum

L'ús terapèutic de l'hormona del creixement ha augmentat exponencialment els darrers vint anys, gràcies al fet que l'hormona del creixement (HC) ha esdevingut més accessible i segura, i a les noves indicacions terapèutiques. El tractament hormonal pot millorar la situació clínica dels pacients infantils i adolescents, ja que els permet assolir una talla òptima i els evita les conseqüències fisiològiques i psicològiques de la deficiència de HC. Així mateix, també produeix una millora clínica en pacients adults en els quals el seu ús està associat a una millora de les activitats metabòliques i de la composició corporal, amb un increment de la qualitat de vida. En aquest número es revisen les diferents indicacions terapèutiques del tractament farmacològic amb HC en edat infantil i adulta, a més dels medicaments disponibles i les pautes de tractament.

Paraules clau: hormona del creixement, HC, GH, somatotropina, talla baixa, qualitat de vida.

Introducció

La somatotropina o hormona del creixement és una proteïna de 191 aminoàcids, produïda per les cèl·lules somatòtropes de l'adenohipòfisi en resposta, fonamentalment, al factor alliberador de HC produït per l'hipotàlem. La secreció de HC és pulsativa i assoleix la màxima significança fisiològica durant la nit. Aquesta secreció s'incrementa durant la pubertat i disminueix en l'edat adulta. Les seves funcions són nombroses, sigui directament sobre teixit muscular, adipós o hepàtic, en el control del metabolisme, o indirectament en promoure la secreció de somatomedines. Aquestes darreres, entre altres funcions

estimulen la mitosi dels condrocits i els osteoblasts, la síntesi de col·lagen, i promouen el creixement ossi en longitud i diàmetre. El seu ús com a alternativa farmacològica va començar l'any 1958, quan l'endocrinòleg Maurice Raben va injectar HC de la hipòfisi d'un cadàver a un pacient per tractar-li la deficiència de HC, i aquest va començar a créixer normalment.¹ Durant les dècades dels seixanta i setanta, la poca disponibilitat de HC va restringir-ne l'ús a un nombre molt reduït de tractaments i amb uns criteris diagnòstics molt restrictius. Posteriorment, a la dècada dels vuitanta es va descobrir la relació entre la HC extreta de la hipòfisi de cadàvers i l'aparició de casos de malaltia de Creutzfeldt-Jakob. L'any 1985 es va comercialitzar la primera HC recombinant, obtinguda mitjançant tècniques d'enginyeria genètica, i va ser a partir d'aquest moment que se'n va incrementar l'ús en pacients pediàtrics. L'objectiu fonamental del tractament és aconseguir que el desenvolupament i la talla final dels pacients siguin tan normals com sigui possible i, d'aquesta manera, evitar-los les conseqüències fisiològiques i psicològiques negatives derivades d'aquesta deficiència, a més de millorar-los la qualitat de vida. A mitjan de la dècada dels noranta es va permetre l'ús de la HC en pacients adults amb deficiència d'aquesta hormona, amb la intenció de millorar les activitats cardíaca i muscular, el lipidograma i la composició corporal perquè comportin una millora de la qualitat de vida. En l'actualitat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) autoritza el tractament amb HC amb la qualificació d'ús hospitalari. Un metge o metgessa especialista d'un centre hospitalari, sigui pediatre, endocrinòleg o nefròleg que atén en pediatria, prescriu el tractament i aquest es dispensa en els serveis de farmàcia dels centres hospitalaris. A Catalunya, com en altres comunitats autònomes d'Espanya, per administrar aquest tractament cal l'informe favorable del Consell Assessor sobre la Utilització Terapèutica de l'Hormona del Creixement i Substàncies Relacionades, un òrgan del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que es va crear per vetllar per l'ús racional d'aquests medicaments. En aquest butlletí es revisen breument les diferents indicacions terapèutiques del tractament farmacològic amb HC en edat infantil i adulta, a més dels medicaments disponibles i les pautes de tractament.

Críteris d'indicació del tractament amb HC en infants

Les diferents indicacions terapèutiques aprovades actualment a Espanya per al tractament amb HC en edat infantil són:

1) Deficiència de HC

El diagnòstic de pacients amb deficiència de HC es fonamenta en criteris auxològics, clínics i hormo-nals.²⁻⁴ En aquesta categoria hi ha diferents grups en funció de la causa de la deficiència. Actualment se sap que més del 80% dels casos de deficiència de HC en infants són d'origen idiopàtic.⁵ Entre els casos amb una causa coneguda hi ha la deficiència de HC d'origen genètic o la que té una causa orgànica (malformació o tumor) o secundària als tractaments farmacològics. En qualsevol cas, els criteris principals per diagnosticar un deficiència de HC són:²⁻⁵

- En primer lloc cal tenir en compte els criteris auxològics que fan referència a la talla, el pes i la velocitat de creixement dels pacients. Així, els principals criteris auxològics són una talla inferior al percentil 3 corresponent al seu sexe, edat i estadi maduratiu puberal, i una velocitat de creixement inferior a -1 desviació estàndard (DE) de la que es correspon al seu sexe, edat i estadi maduratiu puberal. En l'actualitat, gràcies a diferents estudis de creixement en la població espanyola, es pot distingir entre una deficiència de HC en edat prepuberal o puberal i els pacients que presenten un retard puberal o un procés de maduració tardà, i si aquest retard és patològic o no.⁶⁻⁸
- Seguidament, cal descartar altres criteris clínics que puguin explicar el retard de creixement, com per exemple una malaltia associada, els signes clínics de malnutrició o els trastorns restrictius de la conducta alimentària, i s'ha de comprovar la normalitat de les activitats tiroïdal, hepàtica, renal i gastrointestinal. Si el pacient està en fase de desenvolupament puberal, és important descartar el diagnòstic de malaltia celíaca i de malaltia inflamatòria crònica.
- Finalment, com a criteri hormonal, un pacient pateix deficiència de HC quan presenta una concentració de HC inferior a 7,4 ng/ml després de realitzar una prova d'estimulació amb HC. No obstant això, la realització d'aquestes proves d'estimulació i la seva utilitat continuen essent objecte de controvèrsia científica.⁹ En el cas d'una deficiència de HC d'origen genètic no cal realitzar cap prova d'estimulació, però cal aportar un informe de l'estudi genètic pertinent.

2) Talla baixa en nenes associada a la síndrome de Turner

La síndrome de Turner és una malaltia causada per l'absència parcial o completa d'un dels cromosomes X en nenes, amb una incidència d'1 per cada 2.000 naixements vius, i que cursa, entre altres manifestacions, amb talla baixa i alteracions facials, genitals, cardiovasculars, renals i endocrines. Els criteris d'indicació terapèutica per realitzar un tractament amb HC es basen en l'anàlisi cromosòmica i en l'observació d'un alentiment palès del creixement de la pacient,

amb una alçada inferior a -2 DE en relació amb el seu sexe, edat i estadi maduratiu. Es recomana una dosi inicial de HC de 0,045 mg/kg/dia i mantenir el tractament fins al final del període de desenvolupament puberal.^{4, 10}

3) Síndrome de Prader-Willi

La síndrome de Prader-Willi és una malaltia genètica poc freqüent, amb una incidència d'1 per cada 15.000 nens, i que presenta un ampli quadre clínic amb obesitat, talla baixa, hipogonadisme i alteracions en l'aprenentatge o discapacitat intel·lectual lleu o moderada. Nombrosos estudis demostren que els pacients amb síndrome de Prader-Willi presenten deficiència de HC i que el tractament amb aquesta hormona millora el seu creixement i composició corporal.¹¹⁻¹³

Els criteris d'indicació terapèutica es basen en un estudi genètic adequat i en l'índex de massa corporal, la glucèmia, el perímetre abdominal, l'activitat tiroïdal i la determinació d'IGF-1. En general, es recomana una dosi de 0,035 mg/kg/dia. En cas que el pacient presenti sobrepès, la dosi es pot calcular tenint en compte el pes ideal que li correspondria en funció de la talla en aquell moment, o bé tenint en compte la superfície corporal (1 mg/m²/dia), sense superar els 2,7 mg/dia.

4) Creixement intrauterí retardat

Els pacients amb creixement intrauterí retardat són nadons amb talla baixa que han nascut petits en relació amb la seva edat gestacional. La seva incidència depèn de diversos factors i a Catalunya se situa entre el 0,1% i el 0,5% dels nadons nascuts vius. Els requisits auxològics per al tractament amb HC són una longitud o un pes inferiors a -2 DE en el moment del naixement, d'acord amb la seva edat gestacional i el sexe; no haver recuperat el retard de creixement als 4 anys de vida; un creixement inferior a $-2,5$ DE, corresponent a la seva edat i sexe, i una talla diana de -1 DE ajustada a la talla parental. Queden exclosos del tractament els pacients que presenten diabetis mellitus, intolerància a la glucosa o la síndrome de Russell-Silver. Es recomana que el tractament comenci amb una dosi de 0,035 mg/kg/dia i que aquesta s'augmenti posteriorment en cas que la resposta sigui insuficient.^{4, 5}

5) Deficiència de HC associada a alteracions del gen SHOX

El tractament amb HC està indicat en pacients que presenten alteracions en el gen SHOX i amb una puntuació superior a 7, d'un total de 24 punts possibles, segons els criteris clínics recollits en la taula 1.¹⁴

6) Insuficiència renal crònica

Segons els documents de consens, els criteris d'indicació del tractament amb HC són els següents:^{4, 15-17}

- Aclariment de creatinina igual o inferior a 50 ml/min/1,73 m², o entre 50 i 75 ml/min/1,73 m² si es compleixen la resta de criteris;
- absència de malaltia associada, de signes clínics de malnutrició o de trastorns restrictius de la conducta alimentària que expliquin el retard del creixement;

Taula 1. Sistema de puntuació basat en criteris clínics per identificar els pacients susceptibles de realitzar la prova del gen SHOX.

Ítem	Criteri	Puntuació
Relació entre l'envergadura del braç i alçada del pacient	< 96,5%	2
Relació entre l'alçada assegut i alçada del pacient	> 55,5%	2
Índex de massa corporal	> percentil 50	4
Cúbit valg	Sí	2
Avantbraç curt	Sí	3
Avantbraç arquejat	Sí	3
Aparició d'hipertrofia muscular	Sí	3
Dislocació del cúbit (colze)	Sí	5
TOTAL		24

En general, es recomana una dosi de 0,045-0,050 mg/kg/dia, per via subcutània.

- activitats tiroïdal, hepàtica i gastrointestinal normals;
- absència d'acidosi metabòlica, pèrdua salina, osteodistròfia renal i hipertensió arterial greu; i
- una talla inferior al percentil 3 i una velocitat de creixement inferior a -1 DE, de la que es correspon al seu sexe, edat i estadi maduratiu puberal.

En general es recomana una dosi de 0,045-0,050 mg/kg/dia.

Eficàcia del tractament farmacològic en edat infantil

Els criteris d'eficàcia del tractament farmacològic amb HC en edat infantil són:²⁻⁵

- normalització dels valors d'IGF-1;
- després del primer any de tractament amb HC, la taxa de creixement ha d'haver augmentat 3 cm/any respecte a la que tenia l'any anterior sense tractament;
- en el segon any de tractament, la taxa de creixement anual ha de ser com a mínim de 6 cm/any; i
- a partir del tercer any de tractament, el pacient ha d'experimentar un creixement adequat a la seva edat, sexe i desenvolupament puberal.

Criteris d'indicació del tractament amb HC en edat adulta

El tractament amb HC en edat adulta es pot començar quan el pacient ha acabat la seva etapa de creixement i s'associa a una millora de les activitats metabòliques i de la composició corporal, amb un increment de la qualitat de vida. Els criteris d'indicació del tractament amb HC en edat adulta impliquen una

deficiència absoluta d'hormona del creixement en un dels tres grups de pacients següents:¹⁸⁻²¹

- pacients que en l'actualitat presenten una malaltia en l'eix hipotalamohipofític, sigui per causes genètiques, estructurals o endocrines;
- pacients que han rebut irradiació cranial en un moment determinat i no han recuperat les concentracions hormonals normals; i
- pacients que han patit un traumatisme cranioencefàlic o una hemorràgia subaracnoïdal i que no han recuperat els valors normals de HC després de 12 mesos.

En l'actualitat no es preveu el tractament en pacients que presentin una deficiència parcial de HC o una deficiència idiopàtica aïllada amb origen en l'edat adulta.¹⁸⁻²¹ Així mateix, la taula 2 mostra els principals criteris d'exclusió de tractament, absoluts i relatius, en l'edat adulta.

Per tal d'establir el diagnòstic bioquímic de la deficiència absoluta de HC en edat adulta cal realitzar una prova d'estimulació de HC. El consens actual recomana fer una prova d'estimulació mitjançant hipoglucèmia insulínica. En cas que hi hagi alguna contraindicació per realitzar la prova (cardiopatia, epilèpsia, etc.) s'ha de fer una altra prova d'estimulació, en funció de l'experiència de cada metge, preferentment la prova del glucagó o la prova de la HCRH-arginina. Es consideren valors patològics de HC els inferiors a 3 µg/l en la prova d'hipoglucèmia insulínica i en la prova del glucagó. En la prova de la HCRH-arginina, els valors patològics de HC depenen de l'índex de massa corporal (IMC). Així, per a un IMC >30 kg/m² es consideren patològics els valors de HC <4 µg/l; per a un IMC entre 25 i 30 kg/m², són patològics els valors de HC <8 µg/l; i per a un IMC <25 kg/m², són patològics els valors de HC <11 µg/l. Les proves d'estimu-

Taula 2. Criteris d'exclusió de tractament amb HC, absoluts i relatius, en edat adulta.

Criteris d'exclusió absoluts: <i>no està indicat el tractament amb HC</i>	Criteris d'exclusió relatius: <i>es recomana no començar el tractament amb HC</i>
Pacients amb lesió hipotalamohipofítica pendent d'intervenció quirúrgica	Pacients amb lesió hipotalamohipofítica intervinguda quirúrgicament en els quals persisteixen restes tumorals susceptibles de radioteràpia, com a mínim un any abans
Pacients amb lesió hipotalamohipofítica intervinguda, amb restes tumorals susceptibles de radioteràpia	Hipertensió arterial greu o no controlada
Malaltia cardiovascular en fase aguda	Antecedents de cardiopatia, actualment compensada
Insuficiència renal crònica greu	Antecedents de la síndrome del túnel carpià
Hepatopatia aguda o crònica descompensada	Antecedents d'hepatopatia, actualment compensada
Antecedent de neoplàsia maligna	Diabetis mellitus o intolerància a la glucosa
Malaltia psiquiàtrica greu	Embaràs i lactància

lació amb L dopa i clonidina no estan recomanades en edat adulta,¹⁸ i no cal realitzar cap prova d'estimulació en els pacients amb un panhipopituitarisme complet (amb tres o quatre deficiències addicionals) i que presentin concentracions baixes d'IGF-1.¹⁸⁻²¹ Així mateix, cal realitzar una nova avaluació bioquímica dels pacients en edat adulta que havien estat tractats amb HC en edat puberal, excepte quan hi hagi més de tres deficiències d'hormones hipofisàries o quan hi hagi mutació en factors de transcripció com HESX-1, POU1F1, PROP-1, LHX-3, LHX-4 o bé en el gen GH1.^{18, 21}

Eficàcia del tractament farmacològic en edat adulta

La dosi inicial recomanada en les primeres quatre setmanes de tractament és de 0,2 0,5 mg/dia, segons l'edat (cal una dosi més alta en persones joves).^{4, 18-21} La dosi de manteniment recomanada és la que normalitza els valors d'IGF-1, sense que la dosi diària sigui superior a 1 mg/dia. L'eficàcia del tractament es valora anualment tenint en compte la normalització dels valors d'IGF-1, la disminució del perímetre abdominal, la millora del lipidograma i la millora significativa en la puntuació del test de qualitat de vida. El qüestionari de qualitat de vida més utilitzat és el Perfil de Salut de Nottingham, i també els qüestionaris específics de deficiència de HC en adults com l'AGHDA i el FLZ.²²⁻²⁴ La durada del tractament depèn de l'evolució del pacient i de la valoració del metge especialista.

Medicaments disponibles

Hi ha diversos medicaments autoritzats, amb indicacions terapèutiques diferents, motiu pel qual cal ajustar-se a les indicacions previstes a la fitxa tècnica de cada medicament. La taula 3 recull els medicaments amb HC autoritzats i comercialitzats a Espanya, a més de les seves indicacions terapèutiques.

De tot l'arsenal terapèutic disponible, Omnitrope® és un medicament biosimilar. Tot medicament biosimilar té un medicament biotecnològic innovador de referència que, en el cas d'Omnitrope®, és Genotropin®, no comercialitzat a Espanya.

L'ús d'un medicament o un altre depèn de la indicació terapèutica que s'ha de tractar, ja que no tots els medicaments tenen autoritzades les mateixes indicacions terapèutiques, i també de l'experiència del metge o metgessa especialista en el tractament farmacològic amb HC. No hi ha cap estudi que conculgui definitivament que un determinat medicament sigui millor que la resta.

Advertiments i precaucions en l'ús terapèutic de la HC

Avui en dia, atès l'ampli espectre d'utilització de la HC, el coneixement dels seus efectes a curt i llarg termini, en termes de seguretat, esdevé essencial. L'experiència acumulada no ha demostrat efectes indesitjables importants amb la HC sintètica. No obs-

Taula 3. Medicaments amb HC autoritzats i comercialitzats a Espanya.

MEDICAMENT	PRESENTACIÓ	INDICACIONS TERAPÈUTIQUES
GENOTONORM MINIQUICK®	0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2,0 mg Xeringa d'un sol ús	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Insuficiència renal crònica - Creixement intrauterí retardat - Síndrome de Prader-Willi
GENOTONORM KABIPEN®	5,3 mg, 12,0 mg Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Insuficiència renal crònica - Creixement intrauterí retardat - Síndrome de Prader-Willi
HUMATROPE®	6 mg, 12 mg, 24 mg Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Insuficiència renal crònica - Creixement intrauterí retardat - Alteració del gen SHOX
NORDITROPIN SIMPLEXx®	5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Malaltia renal crònica - Creixement intrauterí retardat
NUTROPINAq®	10 mg/2 ml Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Trastorn renal crònic
OMNITROPE®	3,3 mg/ml, 5,0 mg/ml, 6,7 mg/ml Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Insuficiència renal crònica - Creixement intrauterí retardat - Síndrome de Prader-Willi
SAIZEN®	8 mg click.easy® Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants i adults - Síndrome de Turner - Insuficiència renal crònica - Creixement intrauterí retardat
ZOMACTON®	4 mg/ml, 10 mg/ml Solució injectable mitjançant dispositiu o ploma d'injecció	- Deficiència de HC en infants - Síndrome de Turner

tant això, cal tenir en compte, fonamentalment, els aspectes següents:

- Sensibilitat a la insulina. S'ha descrit que la HC redueix la sensibilitat a la insulina. Tot i que no hi ha proves que la HC incrementi el risc de diabetis mellitus en adults, sí que s'ha observat un increment de la incidència de diabetis mellitus de tipus 2 en nens amb factors de risc associats.^{25, 26} Per tant, durant el tractament convé vigilar acuradament els pacients amb diabetis, intolerància a la glucosa o amb factors de risc addicionals.
- Funció tiroïdal. La HC incrementa la conversió perifèrica de T4 a T3, la qual cosa incrementa la concentració sèrica de T3 i provoca un descens de la de T4. Cal controlar l'activitat tiroïdal per evitar l'aparició d'hipotiroïdisme.
- En pacients amb trastorns endocrins és més freqüent observar una epifisiòlisi de maluc. Cal realitzar una exploració clínica de la coïxesa infantil durant el tractament.
- En cas de cefalea greu o recidivant, problemes visuals, nàusees o vòmits es recomana fer un fons d'ull per excloure un edema papil·lar. Si es confirma l'edema, s'ha de considerar el diagnòstic d'hipertensió intracranial benigna i, si escau, suspendre el tractament amb HC.
- Formació d'anticossos contra la HC. En cas d'absència de resposta al tractament no justificada s'hauria de dur a terme una anàlisi d'anticossos contra la HC.
- En pacients amb síndrome de Prader-Willi, el tractament s'ha de combinar amb una dieta baixa en calories i cal fer una anàlisi prèvia per determinar si hi ha obstrucció de les vies respiratòries altes, apnea del son o infeccions respiratòries, ja que s'han donat casos de mort sobtada en pacients pediàtrics amb factors de risc.^{11, 27} Així mateix, cal avaluar els possibles signes d'escoliosi en aquests pacients i en nenes amb síndrome de Turner.
- En pacients amb insuficiència renal crònica cal suspendre el tractament en cas de transplantament renal, ja que hi ha un risc més alt de rebuig.
- Risc de càncer. L'efecte anabòlic i mitogènic de la HC, juntament amb l'efecte antiapoptòtic del seu principal mediador, el factor IGF-1, suggereixen teòricament que el tractament podria incrementar el risc de càncer i promoure el creixement de tumors i altres trastorns proliferatius com la leucèmia. Tot i que en l'actualitat no hi ha proves definitives respecte a això, es recomana no començar el tractament en pacients que tinguin alguna neoplàsia maligna activa.^{25, 26}
- En el cas dels pacients adults amb síndrome del túnel carpià, retenció de líquids o altres manifestacions que indiquin sobredosi, cal reduir la dosi de HC a la meitat i tornar a avaluar-los.
- En el cas de les dones que reben tractament amb estrògens per via oral, aquests inhibeixen l'efecte de la HC al fetge i es produeix menys IGF-1, per la qual cosa el requeriment de HC és més alt.
- Mal ús de la HC. Des de fa anys es té constància de l'ús creixent de la HC en joves i adults sans, amb diverses finalitats no reconegudes científicament, com l'augment del rendiment físic dels esportistes i la prevenció o el retard de l'envelliment en adults sans. La major part dels efectes atribuïts

a la HC formen part de la resposta al tractament en pacients que presenten una deficiència hormonal prèvia i és científicament incorrecte suposar que les persones amb una secreció hormonal normal presentin també aquests efectes beneficiosos. És important conèixer que l'ús inadequat de la HC (s'han descrit casos d'acromegàlia en persones que n'han fet un ús no controlat) i l'administració de qualsevol producte fraudulent, aconseguit per vies il·legals, i que no compleixi els estàndards de qualitat d'un medicament, pot posar en greu perill la salut de la persona.

Conclusions

En el present article s'han demostrat els beneficis terapèutics de l'ús de la HC en pacients pediàtrics i adults. Mentre que en els pacients que estan en edat de creixement, els beneficis d'un tractament amb HC van encaminats fonamentalment a assolir una talla òptima i un creixement maduratiu adequat, en els pacients adults el tractament amb HC millora la composició corporal i les funcions metabòliques, amb una millora notable de la qualitat de vida. No obstant això, cal tenir en compte que si en determinats contextos l'ús de la HC es justifica per una millora de l'autoestima, en tant que comporta una millora en la repercussió psicològica i social de la persona, no és menys cert que un tractament crònic també té repercussions, i més quan no s'aconsegueixen resultats positius o no se satisfan les expectatives. Davant d'això, del context econòmic actual i del fet que avui en dia es continuen desconeixent els efectes secundaris a llarg termini que tenen aquests tractaments, l'ús racional de la HC esdevé un element clau quant a l'eficàcia i la seguretat.

L'autor declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Endocrinol Metabol* 1958;18: 901-3.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the growth hormone research society, the Lawson Wilkins paediatric endocrine society, and the European society for paediatric endocrinology workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
3. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:573-9.
4. Instrucció 1/2010. Criteris d'indicació i seguiment del tractament amb hormona de creixement i substàncies relacionades. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya 2010. [Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/depssalut/html/ca/dir2141/instruc1-2010.pdf>]. Consultada l'1 de novembre de 2011.
5. Hardin DS. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). *Biologics* 2008;2(4):655-61.
6. Carrascosa A, Audi L, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albisu M et al. La talla adulta en ambos sexes no està influenciada per la edat de inici del brote de creixement puberal. Datos de un estudio longitudinal de crecimiento en la población de Barcelona. *Med Clin (Barc.)* 2008;130:645-9.
7. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc.)* 2008;68(6):544-51.
8. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc.)* 2008;68(6):552-69.
9. Carrascosa A, Audi L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinyé M, Albisu MA et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year

catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr* 2011;75:106-14.

10. Bondy CA, Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.

11. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behaviour, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2206-12.

12. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;68:919-25.

13. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007;143:1456-61.

14. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Reth R, Quigley CA et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44(5):306-13.

15. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol* 2006;21:903-9.

16. Mahan J, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006;21:917-30.

17. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1195-204.

18. Ho KY; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guideli-

nes 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(6):695-700.

19. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1587-609.

20. Clemmons DR. The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(4):377-83.

21. Clayton PE, Cueno RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.

22. Alonso J, Anto JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health* 1990;80:704-8.

23. Holmes SJ, McKenna SP, Doward LC, Hunt SM, Shalet SM. Development of a questionnaire to assess the quality of life of adults with growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab* 1995;2:63-9.

24. Henrich G, Herschbach P. Questions of life satisfaction (FLZM): a short questionnaire for measuring subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess* 2000;16:150-9.

25. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant growth hormone. *Endocr Dev* 2010;18:40-54.

26. Johansson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res* 2009;71(supl. 1):116-22.

27. Miller JL, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:413-7.



CedimCat ■ Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un **pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Octubre 2011**

En el proper número: **Novetats sobre estatines: Rosuvastatina i pitavastatina**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madríguez, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>