

Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia

GHrh off-label use. A legal and scientific literature review

Ignacio Díez López¹, Jesus Alfonso Poncela García², Manuel Carranza Ferrer³

¹Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica. HU Araba. Vitoria, Álava

²Poder Judicial. Magistratura de Vitoria - Poder judiciakl. Vitoria-Gasteiz, Álava

³Endocrinología Pediátrica. HN de Meritxel. Andorra

Resumen

El objetivo de este documento es disponer de una revisión sobre el uso de un medicamento tan utilizado y demandado en la Endocrinología Pediátrica como es la hormona de crecimiento (GHrh), pero no desde el punto de vista de sus "indicaciones clásicas", sino de aquellas que por su frecuencia de uso y demanda por parte de las familias, llevan al clínico a valorar si puede o debe prescribirlo y si la actuación que realiza está dentro del marco jurídico y ético. El clínico como prescriptor debe de tener libertad de prescripción dentro del principio básico de la búsqueda de la beneficencia del paciente y bajo la argumentación científica; pero siempre dentro de un marco legal. Se realiza una revisión actualizada del marco ético-legal que ampara el uso de medicamentos fuera de la ficha clínica habitual o uso tipo *off-label* y en concreto el uso de la GHrh. El texto ha sido revisado por un experto jurista y ha sido elaborado por expertos en ética.

Palabras Clave: *Hormona de crecimiento, fuera de ficha*

Abstract

The purpose of this document is to offer a review on the use of a drug as demanded in Pediatric Endocri-

nology as is growth hormone (GH), but not from the point of view of its "classic indications" but those which by their frequency of use and demand from families lead the clinician to assess if he/she can or should and if the actio taken is within the legal and ethical framework. The clinician as prescriber must be free for prescription within the basic principle of patient beneficence and under scientific arguments; but always within a legal framework. The text offers an updated look to ethical and legal framework that protects the off-label use of drugs and specifically the use of GH. The text has been reviewed by a legal expert and has been prepared by ethicists.

Key Words: *Growth hormone, off label*

El uso de fármacos fuera de ficha clínica o también denominados con el anglicismo "*off-label*" (*a partir de ahora de esta forma en todo el texto*) es una práctica cada vez más frecuente en nuestra especialidad.

Asimismo, se está experimentando un crecimiento progresivo del uso de estos fármacos en nuestro país, muchas veces con el desconocimiento por parte del clínico de cuál es su correcto manejo.

El objetivo de esta revisión es dotar al clínico de una documentación que resuma los procedimientos en el uso de la GHrh (hormona de crecimiento recombinante humana), revisando el estado actual de la legislación en nuestro país; así como una bibliografía que pueda respaldar este uso clínico-hospitalario *off-label* de la GHrh. Una barrera real, a la hora de solicitar el uso de Ghrh tipo *off-label*, podría ser el desconocimiento de la legislación actual en Es-

Correspondencia:

Ignacio Díez López, Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica, HU Araba, Jose Atxotegui sn, 01009, Vitoria, Álava, Tel: 619845144
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus - idlcorreo@hotmail.com

pañía, a qué se denomina o qué es un uso fuera de ficha clínica o tipo *off-label*, el procedimiento que se debería usar para solicitarlo y el soporte bibliográfico requerido para ello.

Qué es y para qué sirve el uso de un medicamento fuera de ficha clínica u *off-label*

En el Real Decreto 1015/2009 ⁽¹⁻³⁾, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se definen los fármacos como uso fuera de ficha clínica u *off-label* como aquellos «medicamentos utilizados en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada». El uso de los fármacos en estas condiciones «tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente».

Es por ello que un medicamento *off-label* es aquel que es utilizado fuera de las indicaciones habituales recogidas en su ficha clínica.

Hay que diferenciar entre lo que es un **fármaco indicado** para un proceso (uso habitual, recogido en ficha clínica y habitualmente sufragado por la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud) y **otro contraindicado** (como aquel fármaco que provocaría un daño evidente si se usase en dichas circunstancias). Sin embargo, el fármaco bajo el uso *off-label* se encuentra en un terreno de grises, ya que, aunque no está contraindicado (su uso no está en contra de la buena praxis médica), no aparece recogida esa indicación como habitual, bien por carácter de estudios suficientes que lo avalen o porque sencillamente la legislación regional o nacional de ese medicamento no la contempla; aunque pueda tener su aprobación en otros ámbitos internacionales [EMA (European Medicines Agency) o FDA (Food and Drug Administration)] o de otro tipo.

Resumen de la legislación española actual sobre el uso del medicamento tipo *off-label*

El uso de estos medicamentos está regulado por el Real Decreto 1015/2009 ⁽¹⁾ que desarrolla legislativamente lo que establece la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y, a su vez, se adapta a la normativa Europea (Reglamento N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo) ^(4,5). En dicha legislación se recogen los siguientes puntos:

- La utilización de medicamentos fuera de ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.

- El médico responsable deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento.
- El médico responsable deberá informar al paciente de los posibles beneficios y de los riesgos potenciales del tratamiento.
- El médico responsable deberá obtener el consentimiento del paciente o sus representantes legales.
- El médico siempre deberá respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo asistencial del Centro Sanitario.

La actual legislación Española, además, contempla el uso de fármacos fuera de la indicación habitual a 3 niveles:

- *Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas*: utilización de un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada (lo que se conoce en la literatura científica anglosajona como uso *off-label*, es el término más usado en la literatura internacional y al que principalmente nos referimos en este artículo).
- *Uso compasivo de medicamentos en investigación*: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante; o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
- *Acceso a medicamentos no autorizados en España*: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados o comercializados en España, cuando no se ajusten a la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación, descrita previamente.

No se dispone de amplia información acerca del uso de medicamentos *off-label* en la práctica habitual, aunque todo apunta a que es más frecuente de lo que se piensa a priori ^(5,6). Algunos estudios señalan que pueden ser especialmente frecuentes en algunos tipos de fármacos. En EE.UU. se ha calculado el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas por la FDA en un 21% de las prescripciones, si bien este porcentaje puede ser más elevado en fármacos como gabapentina (83%), amitriptilina (81%), dexametasona oral (79%),

mononitrato de isosorbida (75%), rituximab (75%), risperidona (66%) o digoxina (66%). Tampoco se aplica la misma exigencia de aval en la literatura científica al uso *off-label* de los distintos medicamentos, así que, mientras que el uso *off-label* de mononitrato de isosorbida o de digoxina está suficientemente acreditado, no puede afirmarse lo mismo de la gabapentina, la risperidona o la amitriptilina^(5,6).

Así, nos encontramos con una posible paradoja: los gestores de la sanidad pueden cuestionar la necesidad de pagar fármacos no aprobados para tratar una enfermedad, los médicos desean la libertad en la prescripción, la industria farmacéutica busca una ampliación del mercado con nuevos medicamentos y con nuevos usos de los ya comercializados y, finalmente, los pacientes desean medicamentos seguros y accesibles⁽⁷⁾.

En España se calcula que el 20% de los fármacos son usados de forma *off-label*, en el caso de la GHRh y según CCAA hasta el 35% (datos del Ministerio de Sanidad 2014, Departamento y Dirección General de Gasto Farmacéutico. Memorias de actividad en <https://www.msssi.gob.es/>)

De todas formas, conviene tener en cuenta que, en la práctica clínica habitual⁽⁸⁻¹³⁾, pueden darse además las siguientes circunstancias:

- Si se trata de un fármaco nuevo, sin evidencia científica suficiente o con gran recorrido histórico, es posible que únicamente se disponga de información limitada acerca de la seguridad de este fármaco (nuevas insulinas en algunas situaciones clínicas).
- Si se trata de un fármaco ya comercializado desde hace tiempo, su uso *off-label* puede plantear situaciones peculiares como que los costes clínicos o de investigación para obtener una nueva indicación no se compensen con los beneficios de una hipotética autorización de la misma; o incluso hasta una «presunta falta de interés» (podría ser el caso de algunas indicaciones de la GHRh) por parte de la industria farmacéutica, a pesar de su posible eficacia.

En todo caso, el uso *off-label* de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso y unos conocimientos básicos de cómo llevarlo a la práctica. Esto puede justificar la elaboración de este artículo.

Aspectos éticos

En este aspecto el facultativo prescriptor de medicamentos *off-label* se puede mover en una zona de

grises, ya que debe buscar el mayor beneficio de su paciente (beneficiencia) pero sin entrar en un posible perjuicio o maleficiencia (*primum non nocere*) (uso de un producto claramente CONTRAINDICADO); esto es, el clínico, en ocasiones, tiene que optar entre usar un fármaco con poca experiencia o no legislado, frente al hecho de no hacer o no poder hacer nada.

Respecto al acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica⁽²⁻⁴⁾, el artículo 13.1 del citado Real Decreto indica que:

“La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”.

El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Por lo tanto, queda establecido que el uso de un medicamento en condiciones diferentes a las contempladas en su ficha técnica forma parte de la práctica clínica habitual. Pero es imprescindible un estricto cumplimiento de la Ley de Autonomía del paciente en lo referido a información y consentimiento informado (CI)⁽²⁻⁴⁾ (ver anexo 1).

Un aspecto que se debe considerar es que las indicaciones aprobadas en la ficha técnica de la European Medicine Agency (EMA) o de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no coinciden necesariamente con las aprobadas en la ficha técnica de otras agencias sanitarias como la Food and Drug Administration (FDA). Por ejemplo, el uso de Ghrh en la talla baja idiopática (TBI) sólo está autorizado por la FDA, no por la EMA.

El uso *off-label* de un medicamento puede variar por tanto según el lugar de actuación pero, en todo caso, debe de tener un mayor o menor aval científico que lo apoye.

Peculiaridades del uso en Pediatría

Un número elevado de fármacos se prescriben en Pediatría bajo condiciones no autorizadas en ficha técnica. El porcentaje varía en función de las dife-

Anexo 1. Formulario de consentimiento

Formulario de Consentimiento

Esta sección puede escribirse en primera persona. Debiera incluirse una breve información sobre el uso del medicamento

La persona que realiza el consentimiento informado debe firmar cada consentimiento. A causa de que el formulario es parte integral del consentimiento informado y no un documento por sí mismo, la constitución o diseño del formulario debiera reflejar esto.

Ejemplo: He sido invitado a usar el fármaco ----- cuyo uso en España y para la patología _____ puede ser considerado como uso off-label

Entiendo que recibiré una inyección y he de realizar cinco visitas de seguimiento. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo _____. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona. Se me ha proporcionado el nombre de un médico que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en este tipo de tratamiento y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la prescripción en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico posterior

Nombre _____

Firma _____ Fecha _____ (día/mes/año)

(En caso de menor de 12 años deberá firmar el padre o tutor; entre 12 y 16 años deberá firmar el padre o tutor y menor consentir).

Nombre del médico _____

Firma del médico _____ Fecha _____ (día/mes/año)

Ha sido proporcionada al paciente una copia de este documento

(Se puede añadir citas bibliográficas que avalen el uso de dicho fármaco en las circunstancias específicas del caso)

D/Dña..... con DNI.....

Como madre, padre o tutor de.....

Ha sido informado por el doctor..... sobre el interés de utilizar el fármaco..... con mi hijo/a con la indicación de por encontrarse afecto de.....

He sido informado que en la ficha clínica de este fármaco no figura en la actualidad su autorización en nuestro país para su uso en dicha indicación; pero que existe actualmente evidencia científica y experiencia previa en grupos de edad como el de mi hijo/a, afectos de la misma patología y sin efectos secundarios importantes; siempre y cuando se lleve un control médico adecuado.

Considero que he recibido suficiente información sobre el uso de dicho medicamento y que se ha respondido con información clara y suficiente a mis dudas, por lo que autorizo a su uso.

Lugar y fecha

Firma padre/madre o tutor

Firma del facultativo responsable.

rentes áreas de capacitación específica pediátricas, pero oscila entre el 20 y el 80% de todas las prescripciones ⁽¹³⁾ (datos Ministerio de Sanidad 2014, Departamento y Dirección General de Gasto Farmacéutico).

Las causas pueden ser:

- Escasos estudios de validación de fármacos habituales en adultos cuando se pasan al ámbito pediátrico
- Limitación de los ensayos clínicos en niños y gestantes por legislación, coste, etc
- Situación de medicamentos huérfanos por escaso número de casos frente a los adultos
- Escasa inversión de la Industria en algunos casos

Además, el conocimiento real de los pediatras sobre el uso de los fármacos fuera de ficha técnica es limitado. Muchos facultativos utilizan de forma habitual fármacos en los niños con el desconocimiento que lo hacen de forma *off-label*. Esto provoca que, con frecuencia, los padres no sean informados de que su hijo va a recibir una medicación cuyo uso no se encuentra autorizado en la ficha técnica ⁽¹³⁾; y no son informados porque es muy probable que el pediatra no conozca la situación administrativa del fármaco que prescribe. Es conveniente contar con guías o protocolos que respalden, con la evidencia científica disponible, el uso del medicamento en menores, aunque las condiciones de la autorización sean diferentes.

La información disponible en las fichas técnicas de los medicamentos pediátricos es, en muchos casos, insuficiente, incompleta y muestra incongruencias ^(14,15), no existiendo dosificación por peso, superficie corporal o según rangos de edad ⁽⁷⁾. Las fichas técnicas deberían modificarse o completarse en función de la evidencia científica disponible en cada momento y diferenciando las peculiaridades pediátricas de las de la población adulta ⁽¹⁶⁾.

Por todo ello ⁽¹⁷⁾, en España se creó el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP) en un intento de promover y adecuar el uso de fármacos para niños en nuestro país ^(18,19). La principal herramienta creada ha sido el llamado PEDIAMECUM (17 de diciembre del 2012), una base de datos on-line de medicamentos de uso pediátrico ⁽²⁰⁾ que recoge, además, cuáles son los fármacos utilizados en niños en condiciones distintas de las autorizadas en la ficha técnica. Dicha base ha sido creada y es continuamente actualizada por diversos grupos de trabajo, entre los que participan los propios autores de este artículo.

De las 650 referencias actuales (<http://pediamecum.es/>) de fármacos disponibles en dicha base de datos, en más del 50% es reconocido, al menos, un uso en condiciones *off-label*. Entre ellos, destacan medicamentos de uso habitual como la dexclorfeniramina, macrólidos, metronidazol, omeprazol, racecadotril e incluso la propia GHRh ^(19,20).

El uso *off-label* de medicamentos en Pediatría es necesario ya que en muchas ocasiones no existen medicamentos autorizados para un determinado fin terapéutico.

El pediatra debe conocer que el objetivo es el beneficio terapéutico del paciente ^(21,22) y así debe transmitirlo a los padres. Igualmente, debe justificar dicha prescripción a la luz de los conocimientos científicos y la práctica clínica existente, anotarlo en la historia del paciente y obtener el consentimiento verbal/escrito de los padres o tutores legales.

El desconocimiento de este tipo de información suele hacer que, en muchas ocasiones e incluso de forma inconsciente, el clínico caiga en errores de forma, procedimiento e incluso legales ⁽²²⁻²⁸⁾.

Protocolo habitual de solicitud. Inconvenientes y barreras

El uso *off-label* de un fármaco es legal pero queda fuera de las garantías de las Agencias de Medicamentos y, en caso de reclamaciones, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas ⁽²³⁻²⁷⁾.

Siempre que se esté utilizando un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas se deben cumplir los requisitos legales mencionados previamente: uso de carácter excepcional, que no existan alternativas terapéuticas autorizadas, debe constar la justificación en la historia clínica y debe obtenerse el consentimiento informado ⁽²⁸⁻³¹⁾.

PASOS A REALIZAR ⁽²⁸⁻³³⁾:

1. Tener base científica que argumente su uso en las circunstancias en las que se pretenden usar.
2. Hacer constar en la Historia Clínica (HC) la necesidad del uso de este tipo de fármaco y con dicha indicación, ante la ausencia de alternativa o fracaso de otro tipo.
3. Informar de modo verbal o por escrito, obteniendo su CI. El CI será por representación en los menores de edad. Los menores entre 12 y 16 deben consentir, aunque el padre o tutor deberán también firmar o asentir (ver al final CI tipo).

Tabla 1. Uso de la GHRh como "off label" en talla baja.

Indicación	Aspectos clínicos	Estrategia de búsqueda Medline	Referencias bibliográficas principales
Talla baja idiopática	Se ha llegado a demostrar la eficacia del uso de GHRh en niños afectados de talla baja en los que se haya descartado patología orgánica general, genética básica (cariotipo SHOX), con pruebas de secreción de GH normales. Se recomienda uso si talla < - 2SDS y V de crecimiento escasa. Comprobar respuesta con niveles de IGF-1 a los 6, 12 y 24 meses así como mejora de la V de crecimiento de más de 1 SDS. Uso aprobado por FDA. Dosis de 0,025 a 0,035 mg/kg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("idiopathic short stature"[Title/Abstract] OR "ISS"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish Resultados: 58	Ver BIBLIOGRAFÍA 34-38
PEG por debajo de los 4 años	Existe una recomendación de inicio de GHRh entre los 2-4 años por las diferentes sociedades científicas (International Societies of Pediatric Endocrinology y la Growth Hormone Research Society), la edad media de inicio del tratamiento frecuentemente se retrasa, con una media de inicio en ocasiones entre los 7-9 años. Este retraso en la administración de la GHRh está asociado a una significativa reducción en el grado de respuesta al tratamiento. Hay varios estudios que apoyan que su administración a partir de los 18-24 meses es segura y eficaz, aunque su uso a estas edades no está aprobado en Europa en la actualidad (en Estados Unidos la FDA lo permite en estos niños a partir de los dos años de edad y a dosis doble). Dosis de GHRh a 0,035 mg/kg/día a 0,065 sin descenso de dosis mínima para asegurar respuesta y eficacia.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("small for gestational age"[Title/Abstract] OR "SGA"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish. Resultados: 40	Ver BIBLIOGRAFÍA 39-45
Síndrome de Silver Russel	Existe una evidencia científica de la utilidad de GHRh a dosis de niño PEG en este Síndrome. No se ha evidenciado efectos a largo plazo, con mejora de la composición corporal. Especial vigilancia de los niveles de IGF-1. Dosis de GH a 0,035-0,065 mg/kg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Silver-Russell"[Title/Abstract] OR "Silver-Russel"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish. Resultados: 13	Ver BIBLIOGRAFÍA 46-49
Dosis supra fisiológicas en Sind. Turner, Prader-Willi, PEG, déficit de GH	No se ha encontrado un claro beneficio con el uso de dosis por encima de las normalmente recomendadas en cada patología salvo en aquellos niños con escasa respuesta en forma de ganancia de SDS de velocidad de crecimiento y siempre que no se supere en más de 1 SDS el valor máximo para rango de edad y sexo de la IGF-1 y de forma paralela se acompañe de elevación de la IGF-BP3, sino existiría riesgo de reacciones adversas	Estrategia de búsqueda: Se han realizado tres búsquedas independientes de Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi y de PEG + dosis supra fisiológica. Los resultados para las tres búsquedas han sido los mismos. Síndrome de Turner: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract]) AND ("Turner Syndrome"[Mesh] OR "Turner Syndrome"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Síndrome de Prader-Willi: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract]) AND ("Prader-Willi Syndrome"[Mesh] OR "Prader-Willi"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) PEG: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract]) AND ("small for gestational age"[Title/Abstract] OR "SGA"[Title/Abstract] OR "Small"[Title/Abstract] AND "gestational"[Title/Abstract] AND "age"[Title/Abstract])) AND (therapy or treatment) Filtros: n/a Resultados: 12	Ver BIBLIOGRAFÍA 50-51
Niños con resistencia parcial a la GH	Son varios los artículos que apuestan por el uso de GHRh en niños afectados de patologías diversas en los que un cierto grado de resistencia a la GH podría verse asociado, como Noonan, pseudohipoparatiroidismo o Hurler. A parte de una mejora significativa de la composición corporal se evidencia un crecimiento mejor que los controles. Se requiere monitorización estrecha de síntomas secundarios y valores de IGF-1. Dosis de GH a inicio a 0,025 mg/kg/día con incremento progresivo según respuesta.	Estrategia de búsqueda: (("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("resistance"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment)) NOT insulin Filtros: 10 years, Humans, English, Spanish, Child: 6-12 years, Infant: 1-23 months, Infant: birth-23 months, Preschool Child: 2-5 years Resultados: 17	Ver BIBLIOGRAFÍA 52-55

Datos (MedWline – PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

Tabla 2. Uso de la GHRh como “off label” en otras patologías diferentes a la talla baja.

Indicación	Aspectos clínicos	Estrategia de búsqueda Medline	Referencias bibliográficas principales
Enfermedad inflamatoria intestinal	El uso controlado de GHRh parece mejorar la evolución natural de la enfermedad, disminuye la recurrencia de episodios y en cuadro agudo el tiempo de diarrea y hospitalización. Dosis de GH para períodos intercurrentes entre 0,2-0,4 mg/día, en cuadro agudo 0,075 mg/kg	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Ulcerative Colitis"[Title/Abstract] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans Resultados: 15 Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Crohn"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: n/a Resultados: 5	Ver BIBLIOGRAFÍA 56-59
Daño neuronal	El uso controlado de GHRh parece mejorar la evolución natural de la enfermedad neuronal difusa, favorece el desarrollo neuronal, la reparación de las vainas de mielina y el aumento de la potencia muscular. El uso sin embargo es a largo plazo (1-2 años). Dosis de GHRh para períodos prolongados y variable entre 0,1-0,6 mg/día	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Neural repair"[Title/Abstract] OR "brain injury"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans, English, Spanish Resultados: 55	Ver BIBLIOGRAFÍA 60-63
Esclerosis múltiple	El uso puntual de GHRh en el brote agudo a dosis bajas parece mejorar la evolución natural del cuadro y potencia el efecto de otros fármacos como coadyuvante (corticoides e Interferon). Dosis de GHRh para brote entre 0,1-0,4 mg/día	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans. Resultados: 8	Ver BIBLIOGRAFÍA 64-65
Daño miocárdico	Parece que la presencia de un déficit larvado de GHRh podría favorecer el deterioro de la función cardiovascular en enfermos crónicos; del mismo modo, la mejora de la composición corporal y de la masa magra secundaria al uso de GHRh también podría llevar consigo una mejora de la funcionalidad cardíaca. Se postula que el uso de GH a dosis bajas en enfermos con insuficiencia crónica cardíaca podría mejorar la eyección. Dosis de GH entre 0,1-0,3 mg/día. El uso de GHRh a dosis mayores podría mejorar la evolución natural de la enfermedad miocárdica y su proceso de recuperación tras un infarto. Dosis de GHRh entre 0,2-0,8 mg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("heart failure"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, Humans Resultados: 68	Ver BIBLIOGRAFÍA 66-69
Quemaduras y heridas	Parece existir una cada vez mayor evidencia científica que el uso de GHRh a dosis moderadas de 0,2-0,8 mg/día mejora la evolución natural de las quemaduras de alto grado y heridas quirúrgicas, favorece la cicatrización, disminuye el tiempo de hospitalización y disminuye la tasa de re-ingresos. Se pone especial atención a que se vigile la alta frecuencia de hiperglucemias en los períodos agudos con el uso de GHRh.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Wound Healing"[Mesh] OR "Cicatrix"[Mesh] OR "Cicatrization"[Title/Abstract] OR "Scar"[Title/Abstract] OR "wound healing"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans, English, Spanish Resultados: 71	Ver BIBLIOGRAFÍA 70-71
VIH y SIDA	Se ha postulado que el uso en estos pacientes de GHRh a dosis bajas de 0,2-0,4 mg/día podría mejorar la evolución natural de la enfermedad al mejorar en paralelo la composición corporal y el incremento de la masa magra y actividad del sistema inmunológico	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("HIV"[Title/Abstract] OR "AIDS"[Title/Abstract] OR "HIV"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: 5 years, Humans Resultados: 25	Ver BIBLIOGRAFÍA 72-73
Síndrome de fatiga crónica y debilidad muscular	El uso en estos pacientes de GHRh a dosis bajas de 0,006 mg/kg/día podría mejorar la evolución natural de sus procesos de base, evitar recaídas y mejorar el estado anímico de estos pacientes al mejorar la composición corporal y el incremento de su masa magra	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Fibromyalgia"[Title/Abstract] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) AND (therapy or treatment) NOT acupuncture Filtros: n/a Resultados: 29	Ver BIBLIOGRAFÍA 74-75

Datos (Medline – PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

4. Hacer constar en la HC el CI del paciente. Indicar tipo de fármaco, dosis y tiempo de uso. Indicar el efecto que se quiere perseguir.
5. En caso de fármaco de adquisición en Farmacia/despacho de calle realizar la receta en hoja en blanco con la fecha e identificación del facultativo.
6. En caso de fármaco de adquisición en Farmacia Hospitalaria, derivar escrito con copia del CI al Farmacéutico en el proceso solicitud. Se deberá además aportar bibliografía e informe clínico.
7. En caso de fármaco de adquisición o uso extranjero, con solicitud en Farmacia Hospitalaria o Inspección de Farmacia, derivar escrito con copia del CI al Farmacéutico. Se deberá aportar además bibliografía e informe clínico.

REQUISITOS PARA LA IMPORTACIÓN DE UN MEDICAMENTO DESDE EL EXTRANJERO ⁽²⁵⁻³⁰⁾:

- Que no exista ningún medicamento autorizado en España con igual composición ni forma farmacéutica.
- Que no exista en España un medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada.
- Que exista una situación de desabastecimiento de un medicamento autorizado que no pueda ser cubierto por otra alternativa.
- Los Laboratorios farmacéuticos no podrán hacer promoción de este Fármaco e indicación en España.

Revisión sistemática de las principales patologías en las que se puede utilizar la GHrh como uso tipo *off-label*

Los autores reiteran que el uso de GHrh en nuestro país debe ajustarse a las indicaciones establecidas dentro de la ficha clínica de cada producto ⁽²²⁻²⁶⁾ y, asimismo, en relación a cada marca e indicación específica para cada caso, si las hubiere (por ejemplo, Genotonorm[®] como uso en el Síndrome de Prader Willi, o Humatrope[®] en su uso en la alteración del gen SHOX).

El resto de indicaciones serán de carácter excepcional y siempre bajo el amparo de la legislación actual y su uso como medicamento *off-label*, aunque esté autorizado su uso por otras agencias como la FDA pero no la española ⁽²⁷⁻³²⁾.

Se debe cumplir con la normativa legal que se aplique en cada caso: consentimiento informado, protección de datos del paciente y aspectos éticos que afecten la investigación biomédica en cada momento.

Los siguientes datos y tablas recogidos en este artículo tan sólo tienen un carácter científico y divulgativo. El responsable final del uso de estos medicamentos siempre es el facultativo prescriptor.

Dicha actividad y los efectos generados de su uso, quedaría fuera de la responsabilidad de la propia casa comercial y, en caso de hacerse fuera del ámbito actual legal, incluso fuera del amparo protector de la buena praxis del facultativo en su ámbito profesional ⁽²⁰⁻²⁵⁾.

Para esta valoración, los autores hemos revisado y estudiado este tema mediante búsqueda sistemática en base de datos médica (Medline - PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

Recogemos en las [Tablas 1 y 2](#) el resumen de esta búsqueda sistemática.

Se procede a presentar los resultados de dicha búsqueda, los artículos principales que respaldan el uso para esta indicación según impacto y un pequeño resumen del uso.

Referencias Bibliográficas

1. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009.
2. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Giroto S, Sturkenboom M, et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. Acta Paediatr. 2010;99:544---9.
3. Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, Jenkins KJ, Marino BS. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:74---83.
4. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. Indian J Pediatr. 2009;76:1113---8.
5. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: Focus on the off-label use in the first month of life. Pharm World Sci. 2010;32:120---4.

6. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.* 2010;57:1078---88.
7. Medina Claros AF, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F. Bases para el uso clínico de fármacos en niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin.* 2008;6:380---4.
8. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp.* 2005;29:26---9.
9. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315---20.
10. Phan H, Leder M, Fishley M, Moeller M, Nahata M. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:424---30.
11. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17: 571---5.
12. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60: 349---53.
13. J Santos. Actualización de diagnóstico y terapéutica 2009. En *Cliniguía*. 4.ed. Madrid: Eviscience Publicaciones; 2009.
14. Campino Villegas A, López Herrera MC, Caballero MI, García Franco M, López de Heredia Goya I, Valls i Soler A. ¿Tienen los recién nacidos las mismas oportunidades farmacoterapéuticas que los adultos? *An Pediatr (Barc).* 2006;64:428---32.
15. Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estaño L, Rubio E, Lurbe E, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc).* 2008;68:439---46.
16. Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Jiménez JC, Arnau de Bols JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57:414---9.
17. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr.* 2010;36:56.
18. Mellado Peña MJ, Piñero Pérez R, Medina Claros AF, Ceci A. Utilidad, implementación e impacto de la Red TEDDY en Europa. *Farm Hosp.* 2012;36:109---10.
19. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP) [consultado 01 Dic 15]. Disponible en: <http://www.aeped.es/c-medicamentos>
20. Pediamécum [consultado 01 Dic 15]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
21. A. García-Sabina, R. Rabanal Rey y R. Martínez-Pacheco Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-277.
22. R. Piñero Pérez, M.B. Ruiz Antorán, C. Avendaño Solá, E. Román Riechmann, L. Cabrera García, M.J. Cilleruelo Ortega et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED) *An Pediatr (Barc).* 2014;81(1):16---21
23. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
24. Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>.
25. Flores, LFB. RESPONSABILIDAD POR USO COMPASIVO Y OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS. *DS: Derecho y salud*, 2014;24(1), 41-62. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_Curso_Sevilla_2015/CURSO/20150515_Barríos-Flores_LF_off-label.pdf
26. Cruz Martos E. Uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada. Legislación de comunidades autónomas. Ponencia en el 55º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid.2010. Disponible en: http://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_9_cruz.pdf

27. Lozano R. Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label". *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-126. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/146_fhpdf010.pdf
28. Grupo GENESIS. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. [monografía en Internet]. Madrid: GENESIS; 2009. Disponible en: http://grupos-detraabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
29. Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia hospitalaria*, 3.ª ed. Barcelona: Doyma, 2002; p. 63-79. Disponible en: <http://www.sefh.es/biblioteca-virtual/fhtomo1/cap1311.pdf>
30. Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009; 33(5):237-9. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13141319&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=140&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v33n05a13141319pdf001.pdf
31. Pérez-Moreno MA. Autorización de usos de medicamentos fuera de indicación en un hospital de tercer nivel. *Calidad Asistencial* 2013; 28 (1): 12-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134282X12000760>
32. Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 2012; 10 (1): 43-49. Disponible en: [http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. uso compasivo y usos off-Label.pdf](http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Disponibilidad%20de%20medicamentos%20en%20situaciones%20especiales.%20uso%20compasivo%20y%20usos%20off-label.pdf)
33. Girbés, J., Varela, C., Webb, S., Leal, A., Santmartí, A., García-Mayor et al. Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinología y Nutrición*, 2003; 50(2), 49-60. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092203744969>
34. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin M, Di Maio S. Is priming with sex steroids useful for defining patients who will benefit from GH treatment? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; Mar; 11(3):284-7.
35. Cohen LE Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1787-96. doi: 10.1001/jama.2014.3970. Idiopathic short stature: a clinical review.
36. 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. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.1. Epub 2014 Mar 31.
37. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):353-66. doi: 10.1016/j.beem.2015.01.003. Epub 2015 Feb 7.
38. Mauras N Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature *Pediatr Clin North Am.* 2011 Oct;58(5):1167-79, x. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.007.
39. J Matern Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct;26 Suppl 2:64-7. doi: 10.3109/14767058.2013.832870.
40. 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. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.1. Epub 2014 Mar 31.
41. Kappelgaard AM1, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Dec;21(6):305-13. doi: 10.1016/j.ghir.2011.09.004. Epub 2011 Oct 20.
42. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 49:46-56. <http://doi.org/10.1155/2010/494656>.
43. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone Genotropin treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015(8): 68-76
44. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. 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.

45. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, et al. Long-Term Surveillance of Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97: 68-72.
46. Şıklar Z, Berberoğlu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(1):1-8. doi: 10.4274/Jcrpe.1149.
47. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):193-200. doi: 10.1159/000354658. Epub 2013 Sep 18.
48. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega AC. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10): 3932-8. doi: 10.1210/jc.2013-2491. Epub 2013 Aug 8.
49. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259-66. doi: 10.1159/000289570. Epub 2010 Apr 30.
50. Mazzanti L, Tamburrino F, Bergamaschi R, Scaramano E, Montanari F, Torella M, Ballarini E, Cicognani A. Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment. *Endocr Dev.* 2009;14:114-34. doi: 10.1159/000207481. Epub 2009 Feb 27.
51. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs.* 2004;6(2):93-106.
52. Gardner CJ, Robinson N, Meadows T, Wynn R, Will A, Mercer J, Church HJ, Tylee K, Wraith JE, Clayton PE. Growth, final height and endocrine sequelae in a UK population of patients with Hurler syndrome (MPS1H). *J Inher Metab Dis.* 2011 Apr;34(2):489-97. doi: 10.1007/s10545-010-9262-8. Epub 2011 Jan 21.
53. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, Linglart A, Cappa M, Cisternino M, et al Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):5011-7. doi: 10.1210/jc.2010-1649. Epub 2010 Aug 18.
54. Dana K, Frane J, Lippe B. Growth hormone responsiveness: peak stimulated growth hormone levels and other variables in idiopathic short stature (ISS): data from the National Cooperative Growth Study. Moore WV1, *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Sep;6(1):5-8.
55. Walton-Betancourth S, Martinelli CE, Thalange NK, Dyke MP, Acerini CL, White S et al Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J Endocrinol Invest.* 2007 May;30(5):439-41.
56. Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Aug;73(2):220-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03799.x. Epub 2010 Feb 23.
57. Gyires K, Tóth ÉV, Zádori SZ1. Gut inflammation: current update on pathophysiology, molecular mechanism and pharmacological treatment modalities. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1063-81.
58. Hannon TS, DiMeglio LA, Pfefferkorn MD, Carroll AE, Denne SC. Effects of recombinant human growth hormone on protein turnover in the fasting and fed state in adolescents with Crohn disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9-10):633-40.
59. Denson LA, Kim MO, Bezold R, Carey R, Osuntokun B, Nylund C, et al A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Aug;51(2):130-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c992d6.
60. Arce VM, Devesa P, Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair. *Neurosci Res.* 2013 Aug;76(4):179-86. doi: 10.1016/j.neures.2013.03.014. Epub 2013 Apr 16.
61. Hatton J, Kryscio R, Ryan M, Ott L, Young B. Systemic metabolic effects of combined insulin-like growth factor-I and growth hormone therapy in patients who have sustained acute traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006 Dec;105(6):843-52.
62. Richmond E, Rogol AD. Traumatic brain injury: endocrine consequences in children and adults. *Endocrine.* 2014 Feb;45(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-013-0049-1. Epub 2013 Sep 13.

63. Arce VM, Devesa P, Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair. *Neurosci Res.* 2013 Aug;76(4):179-86. doi: 10.1016/j.neures.2013.03.014. Epub 2013 Apr 16.
64. Ahmed S, Mayo N, Scott S, Kuspinar A, Schwartz C. Using latent trajectory analysis of residuals to detect response shift in general health among patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1555-60. doi: 10.1007/s11136-011-0005-6. Epub 2011 Oct 21.
65. Kümpfel T, Schwan M, Pollmächer T, Yassouridis A, Uhr M, Trenkwalder C et al. Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2007 Nov;13(9):1138-45.
66. Paredes SD, Forman KA, García C, Vara E, Escames G, Tresguerres JA. Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 May;18(2):79-88. doi: 10.1515/hmbci-2014-0016.
67. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015 Feb;48(1):25-35. doi: 10.1007/s12020-014-0327-6. Epub 2014 Jun 28
68. Arcopinto M, Cittadini A. Hormonal alterations in heart failure: anabolic impairment in chronic heart failure - diagnostic, prognostic and therapeutic issues. *Front Horm Res.* 2014;43:57-69. doi: 10.1159/000360559. Epub 2014 Jun 10.
69. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, et al. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Mar;13(1):76-91.
70. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. Second wave. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 15;9:CD008990. doi:0.1002/14651858.CD008990.pub3.
71. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008990. doi: 10.1002/14651858.CD008990.pub2.
72. Badowski M, Pandit NS. Pharmacologic management of human immunodeficiency virus wasting syndrome. *Pharmacotherapy.* 2014 Aug;34(8):868-81. doi: 10.1002/phar.1431. Epub 2014 Apr 30.
73. Navarro R, Dunn JD, Lee PA, Owens GM, Rapaport R. Translating clinical guidelines into practice: the effective and appropriate use of human growth hormone. *Am J Manag Care.* 2013 Nov;19(15 Suppl):s281-9.
74. Cuatrecasas G, Alegre C, Casanueva FF. GH/IGF1 axis disturbances in the fibromyalgia syndrome: is there a rationale for GH treatment? *Pituitary.* 2014 Jun;17(3):277-83. doi: 10.1007/s11102-013-0486-0.
75. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain.* 2012 Jul;153(7):1382-9. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.012. Epub 2012 Mar 31.