

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia

M. Pombo, L. Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.

INTRODUCCION

La valoración de la reserva de hormona de crecimiento (GH) conlleva muchas dificultades. El criterio más aceptado en la actualidad, a la hora de plantearse el diagnóstico de un déficit de hormona de crecimiento, se basa en la necesidad de una valoración clínica rigurosa del paciente, previa a la evaluación bioquímica. El patrón de crecimiento del niño, la historia clínica y la exploración física siguen siendo las bases para la valoración de la talla baja. Si dichos datos sugieren que el niño puede padecer una deficiencia de GH, la determinación de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFI) y de su principal proteína transportadora (IGFBP3) deben ser, por lo menos para distintos profesionales y para lo aconsejado en algunos informes de consenso, las pruebas iniciales. Cuando el déficit de GH es congénito y severo, el diagnóstico se confirma fácilmente. El problema surge con los casos menos obvios y aunque en nuestro medio, en general, se acepta que es necesario realizar dos pruebas de estímulo para confirmar el diagnóstico, también es bien cierto que todos estamos convencidos de que tal estrategia no siempre conduce a la adopción de la mejor actitud para afrontar el tratamiento de la talla baja.

PRUEBAS PARA VALORAR LA SECRECIÓN DE GH

¿Hasta que punto podemos confiar en las pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento? El diagnóstico de la deficiencia de GH se ha basado, en lo que al laboratorio se refiere, en la ausencia de respuesta a dos pruebas de estimulación pero, y esto sí que ya nadie lo discute por resultar más que evidente, la validez de tal criterio se cuestiona cada vez más, tal como ya indicamos. La mejor demostración de que no existe una prueba ideal y

de la falta de consenso en los métodos de medida es que existen más de 6.000 artículos en la literatura sobre el diagnóstico bioquímico del déficit de GH y que se han descrito al menos 34 pruebas de estimulación de GH que se protocolizaron en 189 combinaciones diferentes⁽¹⁾.

La prueba ideal sería aquella que fuese altamente reproducible, que generase un estímulo potente de secreción de GH y que tuviera un perfil de seguridad favorable⁽²⁾. Desafortunadamente esa prueba no existe⁽³⁾. Si bien se han utilizado algunas pruebas de estímulo fisiológicas (sueño y ejercicio), las pruebas más frecuentemente usadas en la actualidad son farmacológicas (Tabla 1)⁽²⁾. Sus principales limitaciones son:

1. Comportan un alto grado de estrés y molestias. El estrés inespecífico que precede a las pruebas, habitual en los niños, puede elevar los niveles basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo.

2. Son potencialmente peligrosas. Todos los agentes farmacológicos que estimulan la secreción de GH condicionan efectos colaterales, entre los que se incluyen los siguientes: náuseas, somnolencia e hipotensión, hipoglucemia, broncoespasmo y arritmia cardíaca. Se han descrito muertes por hipoglucemia inducida por insulina y por sobredosificación de arginina.

3. Los límites de corte para definir la normalidad y la patología son arbitrarios, habiendo pasado de 2,5 ng/mL a 7 ng/mL y a 10 ng/mL, sin justificación científica, y tales puntos de corte han estado más relacionados con la disponibilidad de la GH que con los cambios en los métodos de medida de su concentración. En general, en las últimas décadas se ha venido aceptando el último de los niveles se-

Tabla 1. Pruebas de estimulación de GH.

ESTÍMULO	PROCEDIMIENTO Y DOSIS	MUESTRAS	OBSERVACIONES
Insulina regular	0,1-0,15 UI/Kg peso; ev. Reducir la dosis a 0,05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en deficiencia de ACTH.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia. Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia.
Clonidina (2-[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	<10 años:0,075 mg/m ² SC; vo. >10 años: 0,15 mg/m ² SC; vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min. En caso de realizar la prueba corta, extracciones hasta los 90 min.	Produce somnolencia e hipotensión. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0,01 mg/Kg peso) iv, im ó sc.
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxi-fenilalanina)	<15 kg de peso:125 mg; vo. <35 Kg de peso: 250 mg;vo. >35 Kg de peso: 500 mg;vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede producir náuseas, vómitos, vértigo, cefalea. Alta incidencia de falsos negativos
Propranolol + ejercicio	1.-Propranolol: 0,5 mg/Kg peso (máximo 40 mg) 2.- Reposo 3.- A la 1 y 1/2 horas, realizar 20-30 min de ejercicio intenso en forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escaleras.	- 30, 0, 90, 110 min.	Contraindicado en pacientes asmáticos.
Arginina HCL (Clorhidrato de Arginina)	0,5 gr/Kg de peso (máx:30 gr), en infusión EV 10% arginina HCL en NaCL 0,9%, a ritmo constante durante 30 mn.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión.
Arginina HCL + Insulina	Se hace test de arginina HCL y 60 mn. después se administra la insulina.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 min.	Puede provocar náuseas.
Glucagon	0,1 mg/Kg de peso ; im ó sc. (máximo 1 mg).	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Puede combinarse con propranolol (0,75 mg/kg peso vo, 2 horas después del glucagón.
Ornitina HCL (Clorhidrato de ornitina)	12 gr/ m ² SC, en infusión ev; Ornitina HCL 6,25 % en 0,9% de NaCL a ritmo constante durante 30 min.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos.
GHRH	1 µg/Kg peso; bolus ev.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico.

SC: superficie corporal; vo: vía oral; ev: endovenoso; im: intramuscular; sc: subcutáneo; min:minutos

Nota: Estas son algunas de las pruebas de estimulación de utilización más frecuente. Existen diversos protocolos de pautas y dosis, según los diferentes grupos de trabajo.

ñalados como pico mínimo si se utiliza el estándar 80/505 de la Organización Mundial de la Salud, y el de 6,7 ng/mL si se utiliza el estándar 98/574⁽⁴⁾. Más recientemente algunos ensayos para medir la GH plasmática han cambiado sus valores de referencia y los antiguos valores de 10 ng/mL equivalen a 8 ng/mL, aunque esta equivalencia no se observa cuando los valores son muy altos o muy bajos⁽⁵⁾. En cualquier caso, lo cierto es que algunos niños crecen perfectamente bien con un pico máximo de respuesta de 7 ng/mL después de una prueba de estimulación farmacológica, mientras que otros niños con un retraso de crecimiento pueden presentar un pico máximo de respuesta de 12 ng/mL al mismo test⁽⁶⁾. Hay que destacar, además, que muchos endocrinólogos desconocen el tipo de análisis que se utiliza en sus hospitales.

4. No ha sido posible definir un patrón ideal contra el que pudieran compararse los resultados obtenidos en las diversas pruebas de estimulación, dificultando así la definición de la sensibilidad y especificidad de las pruebas. La sensibilidad del test vendría dada por el número de niños diagnosticados de deficiencia de GH que tienen un resultado positivo al test (el nivel del punto de corte no es sobrepasado en un niño diagnosticado de deficitario) dividido por el número total de niños diagnosticados de déficit de GH⁽⁶⁾. La especificidad del test vendría dada por el número de niños no deficitarios que tienen un test negativo (el nivel del punto de corte es sobrepasado en un niño definido como no deficitario) dividido por el número total de niños diagnosticados como no deficitarios de GH⁽⁶⁾. Los resultados se expresan en porcentajes. Como causa de la inconsistencia en lo que se refiere a la definición de la deficiencia de GH, así como a la misma inconsistencia en los niveles usados como punto de corte, en los ensayos utilizados y a la variabilidad de las poblaciones estudiadas resulta muy complicado comparar las diferentes pruebas que se emplean en términos de sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾. El test de la hipoglucemia inducida por la insulina se ha venido considerando como el más sensible y específico.

5. Existe una falta de homogeneidad en la respuesta del mismo paciente ante dos estímulos diferentes. Es decir, ante un estímulo, la respuesta puede situarse en el rango deficitario, pero ante otro estímulo, en el rango de la normalidad⁽⁷⁾. Dado que cada prueba estimula la liberación de GH por mecanismos diferentes, para poder hacerlos comparables deberíamos disponer de factores de conversión que nos permitieran hacer la transferencia de una prueba a otra⁽⁸⁾.

6. Existe una falta de homogeneidad en la respuesta a estímulos pareados entre los diversos pacientes. Así, por ejemplo, mientras en unos pacientes

la hipoglucemia es un estímulo más potente que el ejercicio + propranolol, en otros pacientes ocurre lo contrario.

7. Existen pocos datos sobre la respuesta a estas pruebas en niños con velocidad de crecimiento normal.

8. Existe una amplia variabilidad metodológica según los distintos centros.

9. Se observa variabilidad en la cuantificación de la GH en función del método utilizado: la cuantificación de la misma muestra puede variar hasta incluso doblar su valor⁽⁴⁾.

10. Las pruebas de estimulación pueden verse influenciadas por factores que deben tomarse en consideración, tales como la edad, pubertad, obesidad, hipotiroidismo, hipercortisolismo, medicación concomitante (glucocorticoides, drogas psicotrópicas) y el estrés (deprivación psicosocial). Los estados transitorios de déficit de GH son un hecho bien documentado. Varios estudios ponen en evidencia que hay niños que no responden a las pruebas de liberación de GH y que, en cambio, si lo hacen después de administrarles esteroides sexuales o después de la presentación espontánea de la pubertad. La primación previa con esteroides sexuales podría reducir el número de los pacientes incorrectamente diagnosticados en más de un 50%⁽⁹⁾; sin embargo, si después de primar la respuesta se convierte en normal, surgiría la duda de si tratar o no al paciente, dado que la causa de la deficiencia no es posible identificarla con certeza⁽¹⁰⁾. En el momento actual no existe consenso sobre el uso de la primación con esteroides sexuales antes de las pruebas de GH⁽¹¹⁾.

11. Las pruebas conllevan un coste significativo en material y en tiempo dedicado a su realización.

Aparte de las pruebas de estimulación de GH, otro método diagnóstico lo constituye la determinación de la secreción espontánea de GH. Esta puede realizarse con múltiples muestras (cada 5 a 30 minutos) durante un período de 12 a 24 horas, o por muestras continuas de sangre durante 12 a 24 horas. Cualquiera de estas aproximaciones está sujeta a muchas de las mismas limitaciones de las pruebas en las que empleamos agentes estimuladores de la liberación de GH. Los costes y la incomodidad de este tipo de pruebas son obvios y, aunque se creía que estas aproximaciones serían más reproducibles, la variabilidad es un problema⁽¹²⁾. Dado que no es segura la capacidad de estas pruebas para discriminar entre el déficit de GH y los niños de talla baja normales^(13,14), añadido a las dificultades de estandarización, a las incomodidades que conlleva su realización y al elevado

coste, hacen que se aconseje excluirlas de la sistemática diagnóstica de los niños con posible déficit de GH.

Por todo lo señalado, hemos de reconocer que no resulta nada extraño que la utilidad de las pruebas de estímulo en el diagnóstico del déficit de GH en niños con talla baja sea más cuestionada cada vez. Podríamos establecer que no existe en la actualidad ninguna prueba bioquímica definitiva para el diagnóstico del déficit de GH. Aunque es bien cierto que los estímulos de secreción de GH servirían para diferenciar bien aquellas poblaciones en las que existe un déficit grave de secreción, su utilidad resultaría mucho más que dudosa para el diagnóstico de situaciones clínicas en las que una deficiencia relativa de secreción hormonal pudiera estar implicada en la génesis de talla baja.

FACTORES DE CRECIMIENTO DEPENDIENTES DE LA GH

Para intentar evitar las pruebas de estimulación de GH y los problemas relacionados con ellas, que acabamos de referir, se ha propuesto utilizar los factores de crecimiento dependientes de GH para diferenciar si existe o no déficit. Tienen la ventaja de que su medida es más reproducible que la de la GH y que la vida media es mucho mayor, por lo que puede ser suficiente una sola muestra para demostrar la integridad del eje somatotropo. Los factores que con más frecuencia se miden son IGFI e IGFBP3. Hay autores que opinan que el principal interés de estas mediciones estriba en que pueden diferenciar a aquéllos que no tienen un déficit de GH de los que habría que ampliar estudios para confirmarlo. No obstante, también con estas determinaciones existen grandes limitaciones⁽¹³⁾:

1. La primera es la grave interferencia en la medición que supone la presencia de las IGFBPs.
2. La concentración plasmática de IGFI es dependiente de la edad, siendo más baja en los niños de corta edad (< 5 años), un período durante el cual se desea obtener un diagnóstico preciso.
3. La concentración plasmática de IGFI puede estar muy disminuida en otras enfermedades, además del déficit de GH, como la insensibilidad primaria o secundaria (por ej., malnutrición, enfermedad hepática).
4. Las concentraciones séricas de IGFI (e IGFBP3) pueden encontrarse dentro de la normalidad en el déficit de GH de aparición adulta y en los niños con déficit de GH por tumores cerebrales y radiación craneal.

5. Las diferencias entre los laboratorios sobre los valores absolutos de IGFI, aunque no tan marcados como con GH, pueden ser sustanciales.

6. Existe un amplio rango en los valores de normalidad.

Por todo lo señalado, la utilidad clínica de la determinación de este parámetro es limitada y resulta necesario intentar establecer unos requerimientos uniformes a nivel internacional en lo que respecta a los futuros ensayos para determinación de IGFI, habiéndose sugerido toda una serie de puntos de actuación a considerar en tal sentido⁽¹⁵⁾. Ante valores normales, si la clínica es muy sugestiva, no se puede descartar algún tipo de insuficiencia de secreción de GH, la presencia de una GH con actividad biológica disminuida o una resistencia parcial a la GH⁽¹⁶⁾.

El análisis de IGFBP3 dependiente de la GH, generalmente el principal transportador plasmático de péptidos IGF, es un medio adicional para diagnosticar el déficit de IGF producido por un déficit de GH. Con respecto a este parámetro se pueden establecer las siguientes consideraciones⁽¹³⁾:

1. La concentración plasmática normal de IGFBP3 es elevada, clásicamente con límites de 1 a 5 mg/L, para permitir que la sensibilidad del análisis no sea un punto cuestionable.
2. La concentración plasmática de IGFBP3 varía con la edad en menor grado que en el caso de IGFI. Incluso en los lactantes, la concentración plasmática de IGFBP3 es lo suficientemente elevada como para permitir la discriminación de los valores bajos del límite normal.
3. La concentración sérica de IGFBP3 es menos dependiente de la nutrición que la de IGFI, reflejando el efecto de "estabilización" de IGFI.

No obstante, a pesar de que la determinación de IGFBP3 tiene una alta especificidad, la mayoría de los autores coinciden en su baja sensibilidad. Toda una serie de factores, aparte de la GH, pueden influenciar sus niveles, así como los de IGFI (Tabla 2)⁽¹⁷⁾. Se considera que como consecuencia de las concentraciones normales relativamente altas de IGFBP3, la determinación de este parámetro resulta de una efectividad superior con respecto a IGFI en niños menores de 8 años⁽¹⁷⁾.

TEST DE GENERACIÓN

Finalmente, la presencia de una resistencia a la GH debe considerarse en aquellos pacientes que presentan un nivel bajo (< 2DE) o muy bajo (< 3 DE) de IGFI, un pico normal de GH tras un test de esti-

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que se observan niveles anormales de IGFI e IGFBP3.

Significativamente disminuidos	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia GH, incluyendo disfunción neurosecretora y retraso de crecimiento psicosocial - GH bioinactiva - Deficiencia del receptor de GH (síndrome de Laron) - Título significativo de anticuerpos anti-GH - Malnutrición, malabsorción - Insuficiencia hepática - Enfermedad grave (por ej., enfermedad inflamatoria sistémica, enfermedad maligna, sepsis, caquexia) - Traumatismo importante, incluido el quirúrgico. - Tumores productores de IGFI
Moderadamente disminuidos	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hipotiroidismo - Deficiencia parcial de GH - Deficiencia de GH en presencia de obesidad importante (por ej., síndrome de Prader-Willi) - Deficiencia de GH después del tratamiento de cáncer - Deficiencia del receptor de GH parcial - Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (IGFI bajo, IGFBP3 elevado)
Elevados significativamente	<ul style="list-style-type: none"> - Acromegalia, gigantismo hipofisario - Insuficiencia renal crónica (IGFI normal, IGFBP3 elevado) - Pubertad precoz
Moderadamente elevados	<ul style="list-style-type: none"> - Adrenarquia prematura - Síndrome de Cushing, exceso de glucocorticoides - Obesidad importante - Talla alta constitucional - Otras enfermedades renales que no sean insuficiencia renal crónica (IGFBP3 elevado)

mulación o una respuesta inadecuada al tratamiento con GH en niños tratados con la dosis y pautas adecuadas⁽³⁾. La forma más directa de evaluar la resistencia a la GH es mediante el test de generación de IGFI⁽¹⁸⁾, aunque en ocasiones este estudio no permite detectar los casos más leves de resistencia, dada su amplia variabilidad y falta de estandarización⁽¹⁹⁾. La reproducibilidad del test ha sido cuestionada en niños con talla baja en los que se ha descartado la deficiencia clásica de GH así como alguna anomalía en el gen del receptor de GH, en los que teóricamente se esperaría una respuesta positiva⁽¹⁶⁾. Se ha planteado, pero los mismos autores se muestran poco seguros de su utilidad clínica, la posibilidad de emplear dosis bajas de GH (GH 0,011 mg/kg diariamente x 4 días), en combinación con el test estándar (GH 0,033 mg/kg diariamente x 4 días) para tratar de identificar los pacientes con formas leves de resistencia a la GH⁽²⁰⁾.

En conclusión, con el paso de los años el diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH sigue siendo un tema controvertido, no es posible resolver completamente los conflictos entre las pruebas del eje

IGF y las determinaciones de la secreción de GH, y no hay una forma definitiva para diagnosticar el déficit de GH⁽¹³⁾. Por eso, consideramos que los datos auxológicos deben constituir un criterio muy importante. Desde 1996, algunos grupos australianos optaron por los índices antropométricos para seleccionar los pacientes candidatos a recibir tratamiento con GH, dando un especial énfasis a la estatura y a la velocidad de crecimiento^(21,22). En nuestro país, en algunas Comunidades Autónomas, no se atienen a la exigencia de justificar el diagnóstico mediante la realización de dos pruebas de estimulación⁽²³⁾. Creo que debemos reconocer algo que considero muy importante, el hecho de que durante años hemos partido del principio de que sólo se debían tratar los niños deficitarios pero este concepto, actualmente, esta cambiando, a tenor de que hay países en los que se aprobó el tratamiento de la talla baja idiopática y a que todos sabemos que hay niños que, por el motivo que sea, cuando se les trata con GH presentan una respuesta claramente positiva al tratamiento. ¿Por qué responden? Una pregunta para la que, todavía, no tenemos respuesta y que nos obliga a confesar que, después de más de 30 años,

grandes dudas nos acechan todavía. ¿Implica lo dicho que sea lícito indicar tratamiento en todo niño para el que se reclama tratamiento por talla baja? La respuesta debe someterse a la siguiente consideración: tratar un niño normal con una poderosa hormona requiere tener la seguridad de que tal intervención va a proporcionar un beneficio terapéutico sustancial y sin efectos colaterales. Hasta el presente ninguna de esos requisitos se ha podido establecer en el caso del tratamiento con GH en niños normales con talla baja. Además, ninguno de los numerosos trabajos llevados a cabo ha podido demostrar que la talla baja, *per se*, condicione un efecto patógeno sobre los individuos⁽²⁴⁻²⁸⁾. Un reciente estudio de metaanálisis realizado por Cochrane sobre el tratamiento con GH en la talla baja idiopática concluye: "Los resultados sugieren que el tratamiento con GH puede incrementar el crecimiento a corto plazo y mejorar la estatura (cerca a la final). Los incrementos en la altura son de una magnitud tal, que los individuos continúan siendo relativamente bajos en comparación con los de su edad y sexo de estatura normal. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados grandes, multicéntricos, que traten la altura final y consideren la calidad de vida y temas relacionados con los costos"⁽²⁹⁾. A nadie debe extrañarle, por lo tanto, que nos preguntemos si la discreta ganancia en talla justifica la administración de una inyección diaria durante años, sin evidencia alguna de que vaya a mejorar la calidad de vida o la adaptación psicosocial. A esta consideración, súmenle las implicaciones que las dosis elevadas de GH pueden tener sobre los efectos antiapoptóticos del IGF1⁽³⁰⁾. ¿Debemos, por lo tanto, aconsejar al paciente y a sus padres que acepten su estatura y ayudarles a entender que la altura es una característica del individuo y no sinónimo de perfección? Si consideramos los efectos modestos del tratamiento con GH en la mejoría de la talla adulta en la mayor parte de los pacientes que no tienen un déficit y que todavía no se han probado los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, la pregunta que nos planteamos - ¿el tratamiento con GH para la talla baja es una panacea o una caja de Pandora? - tenemos que admitir que, hasta el presente, solo ha sido contestada parcialmente⁽³¹⁾. Dudas y más dudas que nacen de nuestro desconocimiento y que se enfrentan con la evidencia de que hay niños normales que responden con incrementos en talla de hasta siete centímetros, una cifra respetable pero, eso sí, en el mejor de los casos. Los datos antropométricos, clínicos y analíticos, la repercusión que implica la talla baja en el niño, junto con la experiencia del especialista, serán los que irremediamente nos conducirán a tomar una decisión, teniendo siempre presente la vieja máxima: *Primum non nocere*.

Agradecimiento. A FIDEP por su apoyo a la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka, T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-165.
2. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pruebas bioquímicas. *Rev Horm Crecim* 2002;5:36-43.
3. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:19-25.
4. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;182:89-110.
5. Immulite, Siemens Medical Solutions Diagnostic SA. Boletín técnico 2323/2112, 2009.
6. Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WW-J, Veldhorst MAB, Brummer R-J M, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:679-694.
7. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res* 2004;14:185-194.
8. Van den Broeck J, Hering P, Van de Lely A, Hokken-Koelega A. Interpretative difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res* 1999;51:1-9.
9. Gonc EN, Yordam N, Kandemir N, Alikasifoglu A. Comparison of stimulated growth hormone levels in primed versus unprimed provocative tests. Effect of various testosterone doses on growth hormone levels. *Horm Res* 2001;56:32-37.
10. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C, Tassinari D, *et al*. Value and limits of pharmacological and physiological test to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1663-1669.
11. GH 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;85:3990-3993.

12. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, *et al*. Reproducibility growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1127-1130.

13. Reiter EO, Rosenfeld RG. Crecimiento normal y patológico. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of endocrinology*, 11^a ed. Barcelona: Elsevier España, 2009:859-979.

14. Soriano-Guillén L, Martos-Moreno GA, Argente J. Métodos de exploración de la secreción hormonal adenohipofisaria. En Pombo M, ed. *Tratado de endocrinología Pediátrica*, 4^a ed. Madrid:MacGraw-Hill. Interamericana, 2009:277-284.

15. Frystyk J, Freda P, Clemmons R. The current status of IGF-I assays – A 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:8-18.

16. Audí Parera L, Granada Ybern M^a L. Utilidad clínica de las determinaciones de IGFI e IGFBP. *An Pediatr* 2004;60(Supl2):1-8.

17. Blue WF, Schweizer R. Insulin-like growth factors and their binding proteins. En Ranke MB, ed. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*, 3rd ed. Basel:Karger, 2003:166-199.

18. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5176-5183.

19. 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 Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.

20. Blair JC, Camacho-Hübner C, Miraki Moud F, Rosberg S, Burren C, Clayton PE, *et al*. Standard and low-dose IGFI generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2004;60:163-168.

21. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. *J Pediatr* 1996;128:S47-S51.

22. Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Pediatr Child Health* 1996;32:86-93.

23. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2141/dn2141/instruccio1-2009.pdf>.

24. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Are short normal children at a disadvantage? The Wessex growth study. *BMJ* 1997;314:97-100.

25. Kranzler J, Rosenbloom A, Proctor B, Diamond Jr F, Watson M. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000; 136:96-102.

26. Gilmour J, Skuse D. Short stature-the role of intelligence in psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 1996;75:25-31.

27. Zimet G, Cutler M, Owens R. The psychosocial functioning of adults who were short as children. En Haverkamp F, Voss L, eds. *Growth Stature, and Psychosocial Well-Being*. Seattle, Wash:Hogrefe & Huber, 1999:47-58.

28. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. Short stature: a psychological burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 1994;94:832-840.

29. Bryant J, Baxter L, Cave CV, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la talla baja idiopática en niños y adolescentes. En *La Biblioteca Cochrane Plus*, n^o 3, 2008. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

30. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-518.

31. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95:52 - 55.