

REVISIONES

Hormona del crecimiento. Otras perspectivas terapéuticas*

M. FCO. RIVAS CRESPO, M. CRESPO HERNÁNDEZ y A. RAMOS APARICIO**

RESUMEN: La disponibilidad actual de hormona de crecimiento recombinante (rGH), solo condicionada por criterios financieros, permite que se piense en otras posibles utilidades terapéuticas para este nuevo medio terapéutico. Se revisan sus posibles indicaciones en la baja talla constitucional, hipocrecimiento de origen prenatal y en el fracaso renal.

Las tallas bajas «variantes de la normalidad» o constitucionales, son las situaciones más frecuentes y las menos beneficiadas del recurso. Responden de forma muy escasa las variantes familiares, haciéndolo en mucho mayor grado los retrasos madurativos simples. En este último caso, el desvanecimiento de la respuesta es muy intenso y es difícil saber si, en último término, habrá diferencias significativas con otras terapéuticas más cómodas.

Hay poca experiencia acerca de las formas connatales, fuera del Síndrome de Turner. Las niñas con este diagnóstico, sufren un déficit somatotropo creciente, al que se suma una relativa resistencia del cartílago en su respuesta. Deben recibir rGH desde la edad escolar, junto con un esteroide, como la oxandrolona, mejorando notablemente su talla final. Tampoco es suficiente la experiencia en enfermedades crónicas orgánicas. La situación mejor estudiada es el fracaso renal. Adicionalmente al dramatismo de la situación, el crecimiento de los pacientes es catastrófico, debido a la resistencia a la GH que padecen. Precisan tratamiento con rGH, en el rango alto de la dosificación habitual. PALABRAS CLAVE: HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE. FRACASO RENAL CRÓNICO. SÍNDROME DE TURNER. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD. HIPOCRECIMIENTO INTRAUTERINO. SÍNDROME DE RUSSEL-SILVER.

RECOMBINANT GROWTH HORMONE. OTHER THERAPEUTIC SCOPES. (SUMMARY): The fact that nowadays the availability of the recombinant GH (rGH) is solely conditioned by financial criteria, permits a research of her further therapeutic indications. Thus, its possible usefulness dealing with constitutional short stature, prenatal dwarfisms and chronic renal failure is being reviewed.

Those cases of constitutional short stature are the most frequent cases but yet the least benefited from this recourse. Familial forms have a scanty response, whereas constitutional delays of growth and puberty have a more positive one. However, in the latter, the vaning effect is very strong, so the existence in the long run of remarkable differences between this therapeutic treatment and the classic ones is difficult to know in advance.

* Parte del presente texto corresponde a la ponencia «Otras indicaciones de la GH» que el primer firmante aportó a la Mesa Redonda «Hipocrecimientos: Análisis crítico de la utilización terapéutica de la Hormona de Crecimiento», de la Reunión Científica de la Sociedad, celebrada en León el 15 de febrero de 1991.

** Cátedra de Pediatría de la Universidad de Oviedo y Departamento de Pediatría del Hospital Central Universitario de Oviedo.

There is not enough experience about connatal undergrowth, apart from that of the Turner syndrome. Girls in such a case suffer from a progressive GH-deficiency with a moderate metaphysal plate resistance. From their school-age, they must be treated both with rGH and with an steroid (such as oxandrolone), thus improving their final adult height. Neither is there enough knowledge of organic chronic diseases. In the terminal renal stage, the situation best studied, the plight of the patients is coupled with their catastrophic growth, due to their proved resistance to the GH. They need rGH treatment at a higher dose than usual. KEY WORDS: RECOMBINANT GROWTH HORMONE. CHRONIC RENAL FAILURE. TURNER SYNDROME. CONSTITUTIONAL DELAY OF GROWTH AND PUBERTY. INTRAUTERINE UNDERGROWTH. RUSSELL-SILVER SYNDROME.

En la actualidad se aceptan como indicación absoluta de tratamiento con hormona de crecimiento tanto los déficits (DGH) primarios (genéticos o no, completos o parciales) como los secundarios a lesión anatómica hipotálamo-hipofisaria (por tumor, radiación, exéresis, quimioterapia...), la disfunción neuroendocrina y los pacientes con GH circulante bioinactiva. Junto a las anteriores se invocan, con frecuencia creciente, otras situaciones clínicas problemáticas por cuanto, tratándose de hipocrecimientos sin déficit neto de GH, «pueden beneficiarse» del tratamiento con la forma recombinante de esta hormona (rGH). Sucintamente pueden delimitarse tres: Hipocrecimientos constitucionales o «variantes de talla normal», diversos hipocrecimientos de origen prenatal y determinados procesos orgánicos crónicos.

El primer grupo, de «*Tallas bajas, variantes de la normalidad*» o «hipocrecimientos no complicados», son los denominados con igual ambigüedad «constitutional short stature» en la literatura anglosajona. Son hipocrecidos, normales al nacimiento, sin patología orgánica ni trastornos afectivos, y con pruebas hormonales normales. Se trata de niños con baja talla familiar (BTF) (con maduración ósea adecuada a la edad) o bien retraso madurativo (retraso constitucional del crecimiento y pubertad) (RCCP) con maduración ósea retrasada característicamente.

En algunos de estos chicos, prepúberes o púberes, el hipocrecimiento repercute de forma evidente sobre una identidad psicológica en maduración. La situación será adecuadamente considerada pero sin perder la necesaria proporción entre el objetivo buscado y los medios dispuestos para el mismo. Tratar a un niño con rGH actualmente (una inyección diaria durante varios años), en estas edades, lastrará un autoconcepto en configuración, en lugar de facilitararlo. Así, en chicos con RCCP, la rGH no tiene su mejor indicación y otras alternativas terapéuticas (enantato de testosterona p. ej.) tienen menor coste personal y obtienen excelentes resultados. La experiencia clínica indica además, que la afectación psicológica no es proporcional al déficit estatural que soporta el paciente. Para mejorar su autoestima deben investigarse otros factores psicológicos que actúen magnificando esta sensibilidad.

La eventual administración de rGH a los mismos sin un criterio razonablemente estricto, —aún con la deseable reducción drástica de su precio— generaría no pocos problemas deontológicos (1, 2, 3), desbalanceando definitivamente el ya excesivo costo de este tratamiento en la escala de prioridades sociales.

Salvadas las consideraciones anteriores, la prescripción de rGH a un hipocrecido con mal pronóstico de talla final, debe enmarcarse en los siguientes elementos de juicio: 1.º La magnitud de la respuesta de

estos pacientes a la rGH no es predecible en la actualidad. 2.º La indicación universalmente reconocida es el DGH en sus diferentes formas. No se ha comprobado aún que la rGH mejore la talla final de los no deficientes. 3.º La repercusión metabólica de la rGH a corto plazo es insignificante; pero no se conoce su trascendencia en administración prolongada, invocándose el riesgo de diabetes y sus complicaciones asociadas (4).

La indicación terapéutica de rGH a estos pacientes se apoya en la observación de que la limitada liberación espontánea de buena parte de ellos (5), que los sitúa entre los deficitarios y la población de talla normal, configurando un continuum entre ambos. Un tratamiento con rGH puede ser procedente si el paciente mantiene su velocidad de crecimiento (v.c.) en rangos inferiores al percentil 25 siendo la talla inferior al límite de -2 DS (ambas en referencia a su edad y sexo). Se entenderá respuesta favorable toda aceleración de más de 2 cm/año, aunque es más adecuado considerarla en relación a la edad del niño. Por lo común, el tratamiento es tanto más eficaz cuanto más lenta la velocidad previa.

La Tabla I refiere algunos estudios, en los que se aprecian dos tipos de respuesta.

En las formas de BTF la magnitud de la respuesta es mucho menor que las observadas en los DGH, situándose en los 2 cm. de aceleración por año (6-16). En los casos de RCCP, con edad ósea retrasada, es mucho más brillante, comparable a los DHC, al menos en el primer año de tratamiento (16). Se dispone de pocas referencias sobre la evolución de estos pacientes a largo plazo. Albertsson-Wikland (17) mantuvo a 24 prepúberes con 0.7U/k/semana, durante 4 años. Partiendo de 4.2 cm/año, la v.c. se aceleró a 8.1 cm. en el primer año. La eficacia resulta, sin embargo, transitoria («vanning effect»): la v.c. en el 4.º año se queda en 4.9 cm/a., apenas diferenciable de la inicial. Puesto que la maduración ósea es equivalente al tiempo transcurrido, hay que esperar que los 9 cm. de talla teóricamente ganados de promedio, se mantendrán finalmente.

Diversos hipocrecimientos primordiales pueden verse beneficiados por la administración de rGH. Cabe identificar, por una parte, a los niños que padeciendo un *Retraso intrauterino del crecimiento (RIUC)*, no son incluibles en síndrome ge-

TABLA I. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rGH A CORTO PLAZO, DE HIPOCRECIDOS SANOS CON MADURACIÓN ÓSEA NORMAL (EO = EC) O RETRASADA (>2 DS)

AUTOR (ref.)	DOSIS	N	ACELERAN > 2 cm/a	ACELERACIÓN MEDIA (cm/a)	RETRASO EDAD ÓSEA
RUDMAN (6)	0.5UI/K/S	11	0	1.02	EO = EC
LENKO (7)	14U/M ² /S	11	9	2.7	≥2 DS
VAN VLIET (8)	0.3U/K/S	15	6	2.0	EO = EC
GERTNER (9)	0.3U/K/S	10	8	2.9	≥2 DS
GRUNT (10)	7U/S	7	5		
COSTIN (11)	0.3U/K/S	17	15	4.4	≥2 DS
CHALEW (12)	0.3U/K/S	11	10	3.2	≥2 DS
RAITI (13)	0.3U/K/S	48	45	3.5	≥2 DS
HINDMARSH (14)	12U/S	16	16	2.1	EO = EC
BOZZOLA (15)	0.3U/K/S	8	0	1.52	EO = EC
Tsu-HUI (16)	0.3U/K/S	28	26	4.3	≥2 DS

nético alguno. Por otra, diversos *Síndromes Genéticos Específicos*, con o sin anomalía cariotípica, se asocian con distinta frecuencia con variables formas de déficit de GH (18).

El contexto clínico del paciente resulta aquí un condicionante absoluto para la administración de rGH, independientemente de la eficacia que pueda tener la misma. Todos aquellos casos con anomalías orgánicas importantes y pronóstico comprometido deben ser excluidos de tal indicación.

Buena parte de los niños con RIUC tienen una rápida recuperación del déficit de peso y longitud en los primeros meses de su vida. Superada la lactancia, entre el 30 y 45 % persisten con somatometría inferior a -2DS.

La mayor parte de los niños con RIUC tienen inadecuada liberación de su propia GH. La administración de rGH a estos niños (0,1U/kg/semana) (19, 20) ha logrado una excelente respuesta en la mayoría de ellos, cifrable entre +1.2 y +2.8 DS en su v.c. anual. No conocemos la evolución que han de seguir a largo plazo ni si la respuesta se mantendrá en las referidas magnitudes. Sospecha Stanhope (20) que la talla final no se mejora, pues la maduración ósea se muestra excesivamente rápida.

El Síndrome de Russell Silver es un hipoprecimiento primordial en el que se han encontrado diversos tipos de trastornos funcionales hipotálamo-hipofisarios. Algunos muestran una situación patentemente deficitaria en GH (17). En otros se aprecian disfunciones en la regulación de su GH, con picos de liberación anormalmente frecuentes o línea basal excesivamente alta. Su curva estatural evoluciona entre -3 y -4 DS, paralela a la población normal, alcanzando una talla final próxima a -3,6DS, después de una pubertad normal (17, 21, 22). Cuando han sido tratados con rGH,

la respuesta es en la mayoría de ellos superponible a los RIUC (19, 20).

Otros síndromes específicos en los que se ha utilizado este tratamiento son los de Turner, Noonan, Prader-Willi y diversas osteocondrodisplasias (17, 23, 24). Excepto el primero, la experiencia es muy limitada y los datos disponibles no permiten generalización alguna.

El Síndrome de Turner (ST), asociado con una talla final media de 143 cm., es el de mayor relevancia clínica. A esta situación se llega tras una evolución de la curva estatural totalmente específica, anómala, en la que deben diferenciarse 4 fases (25). Las niñas con ST nacen con retraso intrauterino del crecimiento que se cifra en -1DS en el peso y longitud neonatales. Hasta los 3 a. de edad la evolución estatural de la niña es normal, aunque la maduración ósea comienza a retratarse. Desde los 3 a los 10 años, la v.c. va declinando hasta límites bajos de la normalidad, en tanto que la maduración ósea es comparable al tiempo transcurrido. Llegada la edad de la pubertad, ésta no aparece, ni por tanto su estirón. La maduración ósea progresará lentamente hasta un cierre epifisario tardío. Se trata, por tanto, de un trastorno debido a distintos factores, entre los que poco parece participar la displasia ósea del síndrome, que ya es apreciable en el recién nacido y es cada vez más notable a lo largo de la edad escolar.

La respuesta de la GH al estímulo con insulina, ofrece resultados dispares, según los grupos de estudio. Rappaport (26) encontró deficiente al 6 %, frente al 22 % de un grupo belga (27). Se trata de un proceso progresivo, a lo largo de la edad escolar, en el que la secreción hormonal. Los pulsos, cada vez menos significativos y más esporádicos, al final de esta edad remedan un DGH. Como reflejo de ello, la somatomedina C (SMC) plasmática, que mantuvo valores normales en la escolar, no experimenta la elevación fisiológica

(27), Llegada la edad prepuberal, estas pacientes presentan una situación parecida a los deficientes «clásicos» de GH. La morfología del cartílago de crecimiento (con las zonas proliferativa e hipertrófica reducidas) es, no obstante, diferente a la del DGH. Su sensibilidad a la acción de la SMC es menor, presentándose como una anomalía primaria del mismo.

Estamos, pues, ante pacientes con producción progresivamente limitada de GH a la que se suma una resistencia parcial del cartílago a la SMC. La rGH puede reconocer su lugar terapéutico en las niñas Turner, sobre todo a partir de mediada la edad escolar, a dosis farmacológicas.

Hay que recordar, por último, que buena parte de la escasa talla final, se debe al hipogonadismo, a la ausencia de estirón puberal. Es preciso, por tanto, inducir el mismo para aproximar la talla de estas niñas a la normalidad.

u/kg/sem.). Con las últimas, no obstante, el efecto es más uniforme entre los pacientes y más amplia la respuesta.

Los resultados se vieron mejorados en todos los casos en que la rGH se completó con oxandrolona. La combinación de ambas adolece de provocar moderada intolerancia a la glucosa, que no aparece con la hormona sola. La alternativa del etinilestradiol, de abundantes inconvenientes galénicos y escaso margen terapéutico (frecuente estrogenización con aceleración de la maduración ósea, indeseable en edades tempranas) tiene resultados menos satisfactorios (31, 32).

Resumiendo lo anterior y según una de las experiencias más amplias (33), el tratamiento adecuado podría hacerse actualmente con 1U/kg/sem. de rGH subcutánea y 0.125 mg/kg/día de oxandrolona oral, descendiendo a partir del 2.º año és-

TABLA II. RESPUESTA DE LA V.C. (cm/a) EN EL TRATAMIENTO DEL S. DE TURNER

AUTOR (CITA)	CASOS	BASAL	rGH	rGH + Ox	rGH + EE2
ROSENFELD (28)	67	3.8	6.6** 5.4** 4.6**	9.8 7.4 6.1	
TAKANO (29)	80	3.7	6.(39)* 7.2(41)*		
FERRANDEZ (30)	48	3.7	8.7(18)*	10.2(15)	8.2(15)*
VANDERSCHUEREN (31)	40	3.8	7*		8.1**

Dosificación: rGH: *: 1 UI/kg/sem. **: 0.5 UI/kg/sem.

Oxandrolona (Ox): 0.125 mg/kg/día.

Etinilestradiol (EE2): *: 100 ng/kg/día, **: 25 ng/kg/día.

Decenas de estudios ha aplicado este tratamiento a niñas con ST. La Tabla 2 recoge algunos de los más significativos (28, 29, 30, 31). En todos se aprecia buena respuesta, bien con dosis «fisiológicas» (0,5u/kg/sem.), como «farmacológicas» (1

ta última dosis a la mitad para no inducir aceleración madurativa.

También se ha estudiado la administración de rGH en diversas *Enfermedades orgánicas crónicas* como la enteritis regional de Crohn, hepatopatías crónicas, pa-

cientes con Enfermedad de Still, mantenidos frecuentemente con corticoidoterapia, y nefrópatas.

El problema estatural de los niños que sufren una *Nefro-uropatía* importante, con bajo filtrado glomerular (FG), tiene una relevancia clínica justificada. Los niños en la situación de «insuficiencia renal» (FG inferior al 50 % de lo esperado para él), excepto en su baja tolerancia digestiva, suelen permanecer asintomáticos. El tratamiento combatirá la progresión de la enfermedad en lo posible y con ello prevendrá el crecimiento adecuado. Se habla de «fracaso renal crónico» cuando el FG se reduce al menos al 25 %. Estos pacientes sí son sintomáticos: padecen raquitismo, acidosis metabólica, pérdida hidrosalina, desnutrición y consecuentemente hipocrecimiento. Al compensar estos trastornos metabólicos, actuamos sobre el crecimiento, si bien insuficientemente, como luego se verá. Los niños con FG de 10 ml/min/1.73 m² o menos están en «estado terminal» y precisan sostén con diálisis artificial. Sufren, ampliados si cabe, los problemas del fracaso y los derivados del sistema de diálisis (peritonitis, anemia, intolerancia psicológica...).

Puesto que, desde la perspectiva del crecimiento, las primeras épocas de la vida son las más sensibles, conviene recordar que más del 60 % de las nefropatías terminales son connatales. Excepto en las formas obstructivas y en las displásicas, responsables de neonatos prematuros y/o pequeños para la edad de gestación, el peso y longitud del *neonato nefrópata* son indiferenciables de los propios de un sano. Importantes dificultades nutricionales, ampliadas por la acidosis y la pérdida de ClNa, se harán que en pocos meses sus referencias somáticas estén en -2 DE. Es indispensable el tratamiento de estos problemas (gastroclisis nocturna, compensación del equilibrio H/OH y electrolítico e inclu-

so la diálisis peritoneal) para mejorar su pronóstico. El crecimiento de estos niños, por tanto, tiene los mismos determinantes que los del tratamiento. A saber: motivación y cultura de los padres, capacidad económica, posibilidad de transporte adecuado...

Superadas estas edades, el *nefrópata escolar* se manifiesta más estable en su crecimiento, con menor influencia del persistente factor nutricional pero creciendo 3-4 cm/año. Es decir, con descanalización progresiva que, aun con diálisis «eficaz», hará que pierda 0.3-0.5 DS de talla cada año. A esta edad, el hipocrecimiento tiene tres factores patogénicos: nutricional, metabólico y hormonal. En el suero de estos pacientes se detecta la existencia de una molécula proteica no dializable, que es eliminada en la orina de los sanos, y actúa como inhibidor de la actividad somatomédica (la SM-C tiene rango normal cuando se determina por RIA, pero su actividad biológica es deficiente) (34). Dicha sustancia actuaría como una proteína transportadora en exceso, en relación con el número de moléculas de SM-C a transportar (35). Consecuentemente la GH, con menor retrocontrol negativo, puede estar elevada, al igual que la insulinemia (figura 1).

La situación se complicará al llegar a la *edad puberal*, pues el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal no se activa, manifestándose como un retraso madurativo en el que no aparece la secreción pulsátil de gonadotropinas ni, por tanto, el incremento en magnitud de los pulsos de GH (34, 36). Con el tiempo, el hipogonadismo secundario se transformará en primario y el perfil se caracterizará por una tasa de gonadotropinas persistentemente elevada, sin pulsos, con insuficiencia gonadal. La trascendencia clínica es evidente: estos chicos (2/3 de ellas y 3/4 de ellos) no solamente tienen un notable retraso en la aparición

de los caracteres secundarios, sino que se quedan sin estirón puberal y se mantienen en un crecimiento enlentecido -de 2-3 cm/año- y prolongado, hasta los 19-20 años de edad.

La figura 2 refleja en conjunto, la evolución estatural de un nefrópata de debut neonatal. Considerando el conjunto de los pacientes pediátricos en fase terminal, connatales y adquiridos, en edad prepube-ral, el 34 % de ellos tiene un retraso esta-tural superior a 2DS (37).

Parte de los pacientes en diálisis peri-tonéal ambulatoria (CAPD) mejoran su v.c. si su nutrición es adecuada. En cualquier caso sin catch-up growth recuperador (38).

En los *transplantados*, los inexcusables esteroides subsiguientes son, probable-mente, menos lesivos administrados a días alternos; aunque hay discrepancias (37, 38). En los casos tempranos (menores de 5 años) se asistirá a la aceleración del cre-cimiento con buen catch-up. En los mayo-res, sobre todo en edad prepube-ral, no se producirá la adecuada pulsatilidad de GH y gonadotropinas, por lo que el estirón puberal se reducirá notablemente (pico máximo de 6,5 cm/año) (37, 38, 39). La talla final de estos pacientes sigue siendo deficitaria, probablemente, por el efecto depresor que ejercen los esteroides admi-nistrados de forma prolongada (38, 39).

Al administrar rGH en el fracaso renal crónico, la dosis de 0.25 U/kg, 3 días a la semana (40, 41) aceleró el crecimiento desde 4.9 a 8.9 cm/año, sin trastorno me-tabólico alguno y con adecuada madura-ción ósea. Una dosificación mayor (4u/m2/día = 1 U/kg/sem) hizo pasar a los receptores de 4.4 cm/a. a 8 cm/a. (35) ó 10 cm/a. (42). Este tratamiento puede verse muy mejorado (43) si se complemen-ta con eritropoyetina recombinante.

En los transplantados con crecimiento lento (menor de 4 cm/a, aun cuando es-tén en edad puberal) mejora la v.c. a 6,2 (prepúberes) ó 6,7 cm/a (púberes) duran-te el primer año que lo reciben (42).

La administración de esta hormona a pacientes renales terminales no genera acumulación alguna de la misma. En otro

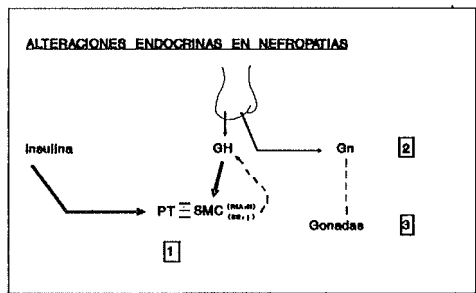


FIG. 1. Patogenia del hipocrecimiento en los niños con enfermedades renales

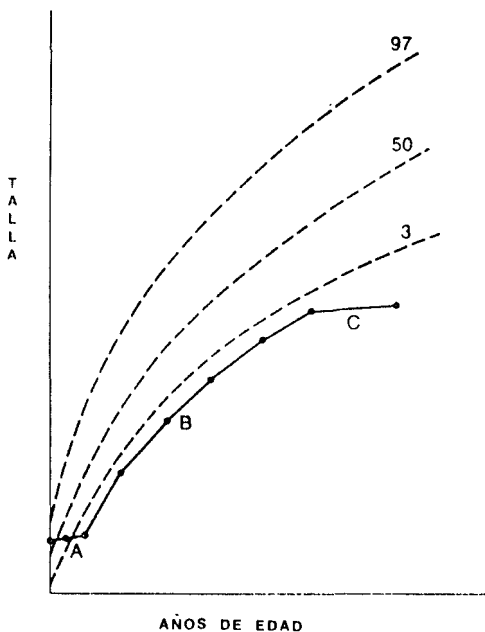


FIG. 2. Ritmo de crecimiento de un niño afecto de nefropatía desde el nacimiento (A = Lactante; B = Niño; C = Adolescente)

sentido, dado que la rGH aumenta el filtrado glomerular, se tratarán con cautela aquellos cuya patología esté inducida por hiperfiltración así como a los niños en uremia preterminal (44). Estas manifestaciones, no obstante, no fueron detectadas en un grupo de 22 niños en fracaso, tratados

durante 1 año (42). Se trata de un recurso terapéutico cuya aplicación debe ser adecuadamente valorada en cada caso, dadas las características de los pacientes a tratar. Su utilidad en los mismos, no obstante, parece certificada.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNDERWOOD, L. E.; RIESER, P. A.: *It is ethical to treat healthy children with growth hormone?*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 18-23.
2. BISCHOFBERGER, E.; DAHLSTRÖM, G.: *Ethical aspects on growth hormone therapy*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 14-17.
3. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BISCHOFBERGER, E.; BROOK, C. G. D. *et als.*: *Growth hormone treatment of short stature*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 9-13.
4. DAVIDSON, M. B.: *Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism*. Endocrine Reviews 1987; 8: 115-31.
5. KELNAR, C. J. H.: *Pride and prejudice - Stature in perspective*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 5-15.
6. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; BLACKSTON, R. D. *et als.*: *Children with normal - variant short stature: treatment with human growth hormone for six months*. N. Engl J. Med. 1981; 305: 123-31.
7. LENKO, H.; LEISTI, S.; PERHEENTUPA, J.: *The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. An analysis of 101 cases*. Eur J. Pediatr. 1982; 138: 241-9.
8. VAN VLIET, G.; STYNE, D. M.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M.: *Growth hormone treatment for short stature*. N. Eng. J. Med. 1983; 309: 1016-22.
9. GERTNER, J.; GENEL, M.; GIANFREDI, S.: *Prospective clinical trial of human growth hormone in short children without growth hormone deficiency*. J. Pediatr. 1984; 104: 172-6.
10. GRUNT, J.; HOWARD, C.; DAUGHADAY, W.: *Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism*. Acta Endocrinol 1984; 106: 168-74.
11. COSTIN, G.; KAUFMAN, F.: *Growth hormone secretory patterns in children with short stature*. J. Pediatr. 1987; 110: 362-8.
12. CHALEW, S.; RAITI, S.; ARMOUR, K.; KOWARSKI, A.: *Therapy in short children with subnormal integrated concentrations of growth hormone*. AJDC 1987; 141: 1195-8.
13. RAITI, S.; KAPLAN, S.; VAN VLIET, G.; MOORE, W.: *Short-term treatment of short stature and subnormal growth rate with human growth hormone*. J. Pediatr. 1987; 110: 357-61.
14. HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. D.: *Effect of growth hormone on short normal children*. Br. Med. J. 1987; 295: 573-7.
15. BOZZOLA, M.; CISTERNINO, M.; BISCALDI, I. *et als.*: *Effectiveness of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient children and non-GH-deficient short children*. Eur J. Pediatr. 1988; 147: 248-51.
16. TSU-HUI L.; KIRKLAND, R. T.; SHERMAN, B. M.; KIRKLAND, J. L.: *Growth hormone testing in short children and their response to growth hormone therapy*. J. Pediatr. 1989; 115: 57-63.
17. ALBERTSSON-WIKLAND, K.: *Growth hormone treatment in short children short-term and long-term effects on growth*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 77-84.
18. RIMOIN, D. L.; GRAHAM, J. M.: *Syndromes associated with growth deficiency*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 3-10.
19. ALBERTSSON-WIKLAND, K. and The Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment: *Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 35-41.
20. STANHOPE, R.; ACKLAND, F.; HAMILL, G.; CLAYTON, J.; JONES, J.; PREECE, M. A.: *Physiological growth hormone secretion and response to growth hormone treatment in children with short stature and intrauterine growth retardation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 47-52.
21. CASSIDY, S. B.; BLONDER, O.; COURTNEY, V. W.; RATZAN, S. K.; CAREY, D. E.: *Russell-Silver syndrome and hypopituitarism*. AJDC 1986; 140: 155-9.

22. DAVIES, P. S. W.; VALLEY, R.; PREECE, M. A.: *Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome*. Arch Dis Child 1988; 63: 130-5.
23. ANNERÉN, G.; SARA, V. R.; HALL, K.; TÜVEMO, T.: *Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome*. Arch Dis Child 1986; 61: 48-52.
24. NILSSON, K. L.: *What is the value of growth hormone treatment in short children with specified syndrome?* Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 61-8.
25. RANKE M. B.; STUBBE, P.; MAJEWSKI, F.; BIERICH, J. R.: *Spontaneous growth in Turner's Syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 22-30.
26. RAPPAPORT, R.; SAUVION, S.: *Possible mechanism for the growth retardation in Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 356: 82-6.
27. VAN VLIET, G.: *Hormonal changes during development in Turner's Syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 31-7.
28. ROSENFELD, R. G.: *Acceleration on growth in Turner Syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results*. J. Endocrinol Invest. 1989; 12 (Suppl. 3): 49-51.
29. TAKANO, K.: *Treatment of 80 patients with Turner's syndrome*. Endocrinol Jpn 1989; 36: 253-60.
30. FERRÁNDEZ, A.; MAYAYO, E.; ARNAL, J. M. *et al.*: *Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in girls with Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 356: 87-91.
31. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; MASSA, G.; MAES, M.: *Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1990; 70: 122-6.
32. MAURAS, N.; ROGOL, A. D.; VELDHUIS, J. D.: *Specific time-dependent actions of low-dose ethinylestradiol administration on the episodic release of growth hormone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in prepubertal girls with Turner's syndrome*. J. Clin. Endocrinol Metab 1989; 69: 1053-8.
33. ROSENFELD, R. G.: *Update on growth hormone therapy for Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl). 1989; 356: 103-8.
34. FRENCH, C. B.; GENEL, M.: *Pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency*. Kidney Int 1986; 30: S-59-S-64.
35. TOENSHOFF, B.; MEHIS, O.; HEINRICH, U.; BLUM, W. F.; RANKE, M. B.; SCHAUER, A.: *Growth-stimulating effects of recombinant growth hormone in children with end-stage renal disease*. J. Pediatr. 1990; 116: 561-6.
36. HOLLIDAY, M. A.; KULIN, H. E.; LOCKWOOD, D. H.; ROSENFELD, R. G.: *The endocrine control of growth in children with chronic renal failure*. Am. J. Kidney Dis 1986; 7: 262-7.
37. VAN DIEMEN-STEENVOORDE, R.; DONCKERWOLCKE, R. A.: *Growth and sexual maturation in paediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 109-16.
38. RIGDEN SPA, REES, L.; CHANTLER, C.: *Growth and endocrine function in children with chronic renal failure*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 20-6.
39. REES, L.; GREENE, S. A.; ADLARD, P.: *Growth and endocrine function after renal transplantation*. Arch Dis Child 1988; 63: 1326-32.
40. KOCH, V. H.; LIPPE, B. M.; NELSON, P. A.; BOECHAT, M. N.; SHERMAN, B. M.; FINE, R. N.: *Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure*. J. Pediatr. 1989; 115: 365-71.
41. FINE, R. N.; KOCH, V. H.; NELSON, P. A. *et al.*: *Recombinant human growth hormone (rh-GH) treatment of children with renal insufficiency*. Adv Nephrol 1990; 19: 187-07.
42. JOHANSSON, G.; SIETNIEKS, A.; JANSSENS, F. *et al.*: *Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five european studies*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 36-42.
43. FINE, R. N.: *Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: Update 1990*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 44-8.
44. MEHLS, O.; RITZ, E.; HUNZIKER, E. B.; TÖNSHOFF, B.; HEINRICH, U.: *Role of growth hormone in growth failure of uremia. Perspectives for application of recombinant growth hormone*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 109-16.

Petición de Separatas:

Dr. M. F. RIVAS CRESPO
Hospital Covadonga
Departamento de Pediatría
C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 OVIEDO