

## TRATAMIENTO DE LA BAJA TALLA HIPOFISARIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA. INFORME PRELIMINAR

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Dr. Francisco Carvajal\*, Dr. Julio González\*\* y Dr. Ricardo Güel\*\*\*

Carvajal, F. y otros: *Tratamiento de la baja talla hipofisaria con hormona de crecimiento humana. Informe preliminar.*

Se presentan los resultados del tratamiento con hormona de crecimiento humana en los primeros 12 pacientes con déficit de GH tratados en nuestro país. Se utiliza en todos los niños hormona de crecimiento humana (crescormón de los laboratorios Kabi-Suecia) 4 unidades internacionales 3 veces por semana (im.) Se destaca que existe predominio de la edad al diagnóstico y de la edad al inicio del tratamiento en el grupo mayor de 11 años. Se duplica la velocidad de crecimiento (cm/año) pretratamiento ( $2,47 \pm 1,3$  cm/año) al ser comparada con la obtenida durante el período de tratamiento con GH ( $4,7 \pm 1,24$  cm/año). Se observa mayor velocidad de crecimiento durante el 1er año de tratamiento con GH:  $5,63 \pm 1,74$  cm/año. Se considera que debido a estos datos los resultados son satisfactorios, aunque se debe insistir en la importancia de alcanzar un diagnóstico precoz en estos pacientes, con el fin de poder iniciar el tratamiento con GH lo antes posible.

### INTRODUCCION

Desde 1958 en que Raben introdujo la hormona de crecimiento humana (hGH) en el tratamiento de pacientes con baja talla hipofisaria, diversos centros han acumulado experiencias en el tratamiento del déficit de GH.<sup>1-10</sup> Sin embargo, todavía en la actualidad es difícil comparar los resultados obtenidos por cada autor, ya que hay variaciones en relación con los esquemas terapéuticos utilizados, la selección de los pacientes, el método de extracción y purificación de la GH, la dosis empleada y duración del tratamiento.

En nuestro país a partir de 1980 comenzamos el tratamiento de hormona de crecimiento humana en un grupo de niños con déficit demostrado de dicha hormona, es por eso nuestro interés en presentar los primeros resultados obtenidos con este tratamiento.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 12 pacientes: 10 varones y 2 hembras, en edades comprendidas entre 6 a 16 años, con el diagnóstico de déficit idiopático de GH (7 aislado y 5 asociado),

- \* Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil.
- \*\* Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil.
- \*\*\* Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Departamento de Endocrinología Infantil.

atendidos en el Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto Nacional de Endocrinología (INE).

El diagnóstico de los pacientes se basó en los datos clínicos recogidos en la historia clínica y en los resultados de las pruebas dinámicas realizadas (ejercicio e hipoglicemia inducida por insulina).

El método de selección fue el siguiente: pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de déficit de GH idiopático (aislado o asociado a otro déficit hormonal) y con maduración ósea inferior a 12 años.

El método terapéutico empleado consistió en hormona de crecimiento (crescormón de los laboratorios Kave-Suecia) 4 unidades internacionales 3 veces por semana (im.). En los casos de déficit de GH asociado a insuficiencias hormonales, se sustituyeron éstas por la medicación hormonal existente en el país (tiroides desecado y/o acetato de cortisona o prednisona).

Se determinó la velocidad de crecimiento (cm/años) previo, de acuerdo con el crecimiento lineal mantenido los 2 años anteriores al inicio del tratamiento y durante éste, conforme con el crecimiento alcanzado durante los años de tratamiento con GH.

Se calculó el incremento de crecimiento de acuerdo con la diferencia entre la estatura (en cm), al inicio y la alcanzada al momento de realizar esta investigación.

En todos los niños con edades entre 12 o más se adicionó androgenona de depósito 100 mg/mes durante 3 meses y posteriormente se valoró la edad ósea.

Todas las mediciones fueron realizadas por una misma persona.

Los pacientes fueron evaluados cada 2 ó 3 meses.

Para las mediciones se utilizó un estadiómetro fijo, y se empleó la metodología recomendada por el Programa Biológico Internacional (PBI).

En todos los pacientes se determinó la maduración ósea según el atlas de Greulich Pyle. Se analizó la edad ósea en 2 fases: previa (al inicio del tratamiento) y durante (al momento de realizar esta investigación) el estudio.

Se determinó el incremento de la maduración ósea de acuerdo con la diferencia entre la edad ósea previa y la última alcanzada durante el tratamiento con GH.

## RESULTADOS

Al evaluar la edad en el diagnóstico según sexo (tabla 1) se encontró predominio de los valores en el grupo entre 11 a 15 años.

Al analizar la edad al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento (tabla 2), se encontró predominio en el grupo mayor de 11 años (10 de 12 pacientes).

Al estudiar la forma del parto (tabla 3) se encontraron 3 pacientes con parto eutócico, 3 en pelviana y 2 por cesáreas. En 4 niños este dato no fue confiable.

Como se observa en la tabla 4, los años evaluados previo al tratamiento fueron  $x \pm DS 2,03 \pm 1,66$  años, la velocidad

Tabla 1. Edad en el diagnóstico

| Años    | Sexo      |          | Total |
|---------|-----------|----------|-------|
|         | masculino | femenino |       |
| 0 - 4   | 2         | —        | 2     |
| 5 - 10  | 2         | 1        | 3     |
| 11 - 15 | 6         | 1        | 7     |
| Total   | 10        | 2        | 12    |

Tabla 2. Edad al tratamiento\*

| Año     | Sexo      |          | Total |
|---------|-----------|----------|-------|
|         | masculino | femenino |       |
| 0 - 4   | —         | —        | —     |
| 5 - 10  | 2         | —        | 2     |
| 11 - 15 | 6         | 2        | 8     |
| + 16    | 2         | —        | 2     |
| Total   | 10        | 2        | 12    |

\* Con hormona de crecimiento.

Tabla 4. Crecimiento previo al tratamiento

| No.              | Años evaluados  | cm/año         |
|------------------|-----------------|----------------|
| 1                | 1,41            | 2,83           |
| 2                | 0,66            | 3,00           |
| 3                | 0,66            | 4,50           |
| 4                | 2,66            | 3,30           |
| 5                | 5,08            | 3,14           |
| 6                | 0,80            | 0,00           |
| 7                | 2,33            | 3,00           |
| 8                | 1,00            | 3,50           |
| 9                | 4,08            | 1,47           |
| 10               | 0,66            | 1,51           |
| 11               | 3,75            | 0,93           |
| 12               | 1,91            | 0,52           |
| $\bar{X} \pm DS$ | $2,03 \pm 1,66$ | $2,47 \pm 1,3$ |

Tabla 5.

| No. | Sexo | Nom- bre | Años de tra- tamiento | Crecimiento con GH |                 |                 |                 |          | cm total         |
|-----|------|----------|-----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|------------------|
|     |      |          |                       | cm/año             | cm/1 año*       | cm/2 año        | cm/3 año        | cm/4 año |                  |
| 1   | F    | DAL      | 1,66                  | 4,4                | 4               | 4**             | —               | —        | 8                |
| 2   | F    | MSD      | 2,08                  | 6,6                | 8               | 6               | —               | —        | 14               |
| 3   | M    | IMA      | 1,58                  | 6,4                | 5               | 5**             | —               | —        | 11               |
| 4   | M    | LTM      | 2,16                  | 3,6                | 3               | 5               | —               | —        | 8                |
| 5   | M    | MBH      | 2,25                  | 4,3                | 6               | 4               | —               | —        | 10               |
| 6   | M    | AMA      | 3,75                  | 3,0                | 6               | 2**             | 4               | —        | 12               |
| 7   | M    | RFG      | 2,75                  | 4,1                | 6               | 3               | —               | —        | 12               |
| 8   | M    | MVC      | 3,00                  | 5,6                | 6               | 4               | 7               | —        | 17               |
| 9   | M    | DAR      | 1,41                  | 4,0                | 4               | 2**             | —               | —        | 6                |
| 10  | M    | AOH      | 2,58                  | 6,2                | 9               | 6               | —               | —        | 17               |
| 11  | M    | LRC      | 1,66                  | 3,8                | 5               | 2**             | —               | —        | 7                |
| 12  | M    | VRG      | 3,83                  | 8,0                | 10              | 8               | 4               | 3        | 25               |
| 12  |      |          | $2,26 \pm 0,71$       | $4,72 \pm 1,24$    | $5,63 \pm 1,74$ | $3,90 \pm 1,51$ | $5,50 \pm 2,12$ | 3        | $11,09 \pm 3,78$ |

\* Inestabilidad en el suministro de Hormona de Crecimiento (GH).

\*\* Menor de 1 año de tratamiento.

Tabla 3. Baja talla por déficit de GH. Forma del parto\*

|          |   |
|----------|---|
| Eutócico | 3 |
| Pelviana | 3 |
| Cesárea  | 2 |

\* En 4 niños el dato no es confiable.

de crecimiento durante este período fue  $\bar{x} \pm DS 2,47 \pm 1,30$  cm/año.

En la tabla 5 y 6 se señalan los resultados del tratamiento con hormona de crecimiento humana.

Se analizó la maduración ósea previa y durante (última consulta) el tratamiento con GH (tabla 7); se encontró incremento de  $2,67 \pm 1,94$  años.

Al estudiar la velocidad de crecimiento (cm/año), según el tipo de déficit de GH (tabla 8) no se encontró diferencias importantes entre los grupos con déficit aislado y asociado. Igualmente no se observó diferencia entre el grupo con edad  $\leq 12$  años y aquellos con más de 13 años (tabla 9).

Tabla 6. Crecimiento en pacientes con baja talla hipofisaria previo y durante el tratamiento con hormona de crecimiento

| No.              | Previo<br>cm/año | Durante GH      |                 |
|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                  |                  | cm/año          | cm/1 año        |
| 1                | 2,83             | 4,4             | 4               |
| 2                | 3,00             | 6,6             | 8               |
| 3                | 4,50             | 6,4             | 5               |
| 4                | 3,30             | 3,6             | 3               |
| 5                | 3,14             | 4,3             | 6               |
| 6                | 0,00             | 3,0             | 6               |
| 7                | 3,00             | 4,1             | 6               |
| 8                | 3,50             | 5,6             | 6               |
| 9                | 1,47             | 4,0             | 4               |
| 10               | 1,51             | 6,2             | 9               |
| 11               | 0,93             | 3,8             | 5               |
| 12               | 0,52             | 8,0             | 10              |
| $\bar{x} \pm DS$ | $2,47 \pm 1,3$   | $4,72 \pm 1,24$ | $5,63 \pm 1,74$ |

Tabla 7. Maduración ósea con tratamiento de GH (años)

| No.              | Previo          | Durante         | $\Delta$        | Años/tratamiento |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 1                | —               | —               | —               | —                |
| 2                | 7,6             | 9,6             | 2               | 2,08             |
| 3                | —               | —               | —               | —                |
| 4                | 8               | 10              | 2               | 1,58             |
| 5                | 1,6             | 2               | 0,6             | 2,25             |
| 6                | 11              | 13,6            | 2,6             | 3,75             |
| 7                | 10              | 12              | 2               | 2,75             |
| 8                | 6               | 13              | 7               | 3,00             |
| 9                | 5,6             | 7               | 1,6             | 1,41             |
| 10               | 10              | 13,6            | 3,6             | 2,58             |
| 11               | —               | —               | —               | —                |
| 12               | 7,6             | 13              | 5,6             | 3,83             |
| $\bar{x} \pm DS$ | $7,47 \pm 3,06$ | $10,1 \pm 4,00$ | $2,67 \pm 1,94$ | $2,42 \pm 0,76$  |

Tabla 8. Velocidad de crecimiento (cm/año), según déficit de GH\*

| Tipo                | Tiempo<br>tratamiento | Crecimiento |             |             |
|---------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
|                     |                       | Previo      | Durante     |             |
| Aislado<br>(N = 7)  | 3,75                  | 0,00        | 3,0         | 3,0         |
|                     | 2,08                  | 3,00        | 6,6         | 3,6         |
|                     | 2,16                  | 3,30        | 3,6         | 0,6         |
|                     | 2,75                  | 3,00        | 4,1         | 1,1         |
|                     | 3,00                  | 3,50        | 5,6         | 2,1         |
|                     | 1,41                  | 1,47        | 4,0         | 2,6         |
|                     | 1,66                  | 2,83        | 4,4         | 1,6         |
|                     |                       | 2,52 ± 0,81 | 2,37 ± 1,36 | 4,48 ± 1,34 |
| Asociado<br>(N = 5) | 2,25                  | 3,14        | 4,3         | 1,2         |
|                     | 1,58                  | 4,50        | 6,4         | 1,9         |
|                     | 2,58                  | 1,51        | 6,2         | 4,7         |
|                     | 1,66                  | 0,93        | 3,8         | 2,9         |
|                     | 3,83                  | 0,52        | 8,0         | 7,5         |
|                     |                       | 2,01 ± 0,47 | 2,52 ± 1,61 | 5,17 ± 1,31 |

\* Valores expresados  $\bar{x} \pm DS$ .

Tabla 9. Velocidad de crecimiento (cm/año) en pacientes con déficit de GH según edad\*

| Edad | Tiempo<br>tratamiento<br>(Años) | Crecimiento |             |             |
|------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|      |                                 | Previo      | Durante     |             |
| ≤ 12 | 2,25                            | 3,14        | 4,3         | 1,16        |
|      | 2,08                            | 3,00        | 6,6         | 3,30        |
|      | 1,58                            | 4,50        | 6,4         | 1,90        |
|      |                                 | 2,16 ± 0,12 | 3,07 ± 0,09 | 5,45 ± 1,62 |
| ≥ 13 | 2,58                            | 1,51        | 6,2         | 4,49        |
|      | 1,66                            | 0,93        | 3,8         | 2,87        |
|      | 3,83                            | 0,52        | 8,0         | 7,48        |
|      | 3,00                            | 3,50        | 5,6         | 2,10        |
|      | 1,66                            | 2,83        | 4,4         | 1,57        |
|      | 1,41                            | 1,47        | 4,0         | 2,53        |
|      | 3,75                            | 0,00        | 3,0         | 3,00        |
|      | 2,16                            | 3,30        | 3,6         | 0,30        |
|      | 2,75                            | 3,00        | 4,1         | 1,10        |
|      |                                 | 2,50 ± 0,94 | 1,75 ± 1,31 | 4,82 ± 1,66 |

Valores expresados  $\bar{x} \pm DS$ .

## COMENTARIOS

El déficit de hormona de crecimiento no es frecuente, puede ser aislado o asociado con otras insuficiencias hormonales. La proporción encontrada en la literatura al analizar este aspecto varía de una serie a otra, así Kaplan encuentra 3: 8; Gayda 1: 4; Prader 1: 7, con predominio de deficiencias múltiples.

Nosotros hemos encontrado discreto predominio del déficit aislado de GH (7 : 5), sin embargo, como hemos señalado anteriormente, sólo hemos evaluado en este estudio a pacientes con déficit idiopático de GH.

Otro aspecto a señalar es la mayor frecuencia encontrada de esta afección, en pacientes nacidos durante primeros partos o con presentación en pelviana, o en los que haya sido necesario utilizar fórceps.

Algunos autores señalan que todavía es mayor la incidencia de estas alteraciones, en pacientes con déficit de GH asociado a otras insuficiencias hormonales.

Rona y Tanner<sup>1</sup> al estudiar 164 pacientes, encontraron que el parto en pelviana ocurre en el  $10,9 \pm 8,5\%$  de los casos con déficit asociado de GH y en el  $10,2 \pm 2,8\%$  de los déficit aislados. En nuestra serie encontramos que 5 de los 8 pacientes en los que se analizó este dato, el parto no fue eutócico (3 en pelviana y 2 por cesárea).

En relación con el tratamiento de estos pacientes con hormona de crecimiento humana, se han utilizado diferentes esquemas y dosis terapéutica. En términos generales podemos señalar que en la actualidad existen 3 formas de tratamiento:

- a) *Tratamiento clásico.*<sup>8</sup> Se administran de 2 a 4 UI 2 ó 3 veces a la semana (aunque inicialmente se llegaron a utilizar dosis elevadas de 20 a 40 UI/semana.<sup>11</sup>
- b) *Tratamiento intermitente.*<sup>3, 5, 6, 12</sup> Períodos de tratamiento con GH (6 a 8 meses), e intervalos relativamente cortos (4 a 6 meses) sin este medicamento. Kirkland<sup>3</sup> y Gayda<sup>6</sup> señalan resultados satisfactorios con este tipo de tratamiento.
- c) *Tratamiento con pequeñas dosis de GH.* Ultimamente diferentes autores han utilizado dosis pequeñas de GH con resultados satisfactorios; así Prader<sup>13</sup> recomienda 5 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal /2 veces a la semana; Frasier 0,06 UI/kg de peso /3 veces a la semana; Gayda también ha utilizado dosis de 0,20 a 0,29 UI/kg de peso /3 veces a la semana.<sup>6</sup>

En nuestro estudio hemos utilizado el tratamiento clásico (4 UI/ 3 veces a la semana) de GH con resultados satisfactorios a pesar de las dificultades que existieron inicialmente en su suministro.

La velocidad de crecimiento (cm/año) pretratamiento fue de  $2,47 \pm 1,3$  cm, sin embargo ésta fue duplicada al ser comparada con la obtenida durante el período de tratamiento con GH ( $4,72 \pm 1,24$  cm); es de destacar que hemos encontrado como se señala en la literatura, mayor velocidad de crecimiento durante el 1er año de tratamiento con GH ( $5,63 \pm 1,74$ ).

Lenko, Leisti y Perheentupa<sup>8</sup> señalan como resultados satisfactorios cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) es  $> 2$  cm que la existente previo al tratamiento, lo cual se cumple en nuestros pacientes.

En ocasiones durante el tratamiento con GH humana puede encontrarse irregularidades o disminución de la velocidad de crecimiento existente o esperada, así se ha señalado que esto puede ser debido a numerosas causas como: existencia de anticuerpos anti-GH,<sup>14</sup> tratamiento con corticoides, aumento marcado de la maduración ósea, pobre alimentación e irregularidad en la administración del medicamento (GH).

En esta investigación hemos encontrado mayor velocidad de crecimiento (*cm/año*) durante el 1er año de tratamiento ( $5,53 \pm 1,74$  *cm/año*), la cual disminuyó en el 2do año de iniciado éste ( $3,90 \pm 1,51$  *cm/año*).

Es de destacar que la velocidad de crecimiento siempre fue mayor que la encontrada en el período pretratamiento.

Quizás la explicación de la disminución de la velocidad de crecimiento en nuestra serie se deba a la existencia de anticuerpos anti-GH, debido a los períodos o "baches" iniciales sin tratamiento.

Hemos encontrado que los pacientes en esta investigación han logrado como crecimiento total hasta la actualidad  $11,09 \pm 3,78$  *cm*, y en algunos pacientes el crecimiento total fue hasta 25 *cm* durante todo el período de tratamiento.

También se ha utilizado el tratamiento con GH en pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario, con resultados satisfactorios<sup>4, 15</sup> sin embargo, en nuestro país consideramos que debe ser por el momento, sólo utilizado en pacientes con déficit idiopático de GH.

Diversos grupos e investigaciones<sup>6, 8, 16</sup> han observado aumento de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH, asociado a andrógenos y señalan que estos logran promover una máxima acción sobre el crecimiento, solamente en presencia de suficientes concentraciones de GH. Un aspecto a destacar y no previsible es la posible aceleración de la edad ósea durante el tratamiento androgénico.<sup>2</sup>

Nosotros hemos utilizado en 5 pacientes tratamiento con andrógeno sin encontrar aceleración marcada de la maduración ósea. En general como era de esperar, en todos los pacientes aumentó la maduración ósea durante el tratamiento con GH ( $2,67 \pm 1,94$  años).

También se ha señalado<sup>8</sup> que se logra mayor velocidad de crecimiento (*cm/año*), en pacientes con déficit de GH prepuberales, que en aquellos en edad puberal. En nuestra serie, aunque es pequeña para llegar a conclusiones en este sentido, no encontramos diferencias importantes entre ambos grupos.

Igualmente se ha obtenido<sup>5</sup> mayor respuesta de crecimiento en pacientes con déficit aislado de GH, que en aquellos con insuficiencias hormonales asociadas. En nuestro estudio no encontramos diferencias importantes.

Consideramos que evaluar estos 2 últimos aspectos es complejo ya que se imbrican factores como: tipo de déficit de GH, el inicio de la terapéutica, así como el período en que se encuentra el paciente (prepuberal o puberal).

En relación con los niveles de somatomedinas (SM), se han encontrado valores disminuidos en pacientes con déficit de GH sin tratamiento, al aumentar éstos rápidamente con el inicio de la terapéutica de GH.<sup>17-19</sup>

Finalmente, consideramos que nuestros resultados, a pesar de las dificultades iniciales son satisfactorios. Consideramos igual que Prader<sup>20</sup> que debemos insistir en la importancia de alcanzar un diagnóstico precoz en estos pacientes, con el fin de poder iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento lo antes posible.

## SUMMARY

Carvajal, F. et al.: *Treatment of low hypophyseal height with human growth hormone.*

Results of the treatment with human growth hormone (HGH) applied to the first 12 patients undergoing growth hormone deficit treated in our country, are presented. In all the children, human growth hormone (Crescormon, Kavi-Sweden Laboratory), four international units three times a week (im),

is used. Prevalence of age at diagnosis time and at the beginning of treatment is observed in the group older than 11 years. At the comparison of growth rate ( $cm/year$ ) before treatment ( $2,47 \pm 1,3 cm/year$ ) with that obtained during period of treatment with HGH ( $4,7 \pm 1,24 cm/year$ ) it is observed that growth rate is duplicated. Greater growth rate is observed during first year of treatment with HGH:  $5,63 \pm 1,74 cm/year$ . According to such data results are satisfactory, although importance of an early diagnosis in these patients must be emphasized in order to be able to start treatment with HGH as soon as possible.

## RÉSUMÉ

Carvajal, F. et al.: *Traitement de la petite taille hypophysaire avec hormone de croissance humaine. Rapport préliminaire.*

Il est présenté les résultats du traitement avec hormone de croissance humaine chez les 12 premiers patients avec déficit de GH traités dans notre pays. Chez tous les enfants il a été utilisé hormone de croissance humaine (Crescormone, des laboratoires Kavi-Suède), 4 unités internationales 3 fois par semaine par voie intramusculaire. Il existe une prédominance de l'âge au moment du diagnostic et de l'âge au début du traitement dans le groupe âgé de plus de 11 ans. La vitesse de croissance ( $cm/an$ ) prétraitement ( $2,47 \pm 1,3 cm/an$ ) a doublé lorsqu'on fait la comparaison avec celle qui a été obtenue pendant la période de traitement par GH ( $4,7 \pm 1,24 cm/an$ ); il a été observé une plus grande vitesse de croissance pendant la première année de traitement par GH:  $5,63 \pm 1,74 cm/an$ . En tenant compte de ces données, les résultats sont considérés satisfaisants, quoiqu'il soit nécessaire d'insister sur l'importance d'un diagnostic précoce de ces malades, en vue de pouvoir commencer le traitement par GH le plus tôt que possible.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rona, R.; J. Tanner: Evaluation of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child* 52: 197, 1977.
2. Hormandi, C.; H. Takahashi; A. Hayless: Children with growth hormone deficiency. *Am J Dis Child* 135: 326, 1981.
3. Kirkland, R. et al.: Result of intermittent human growth hormone (Hgh) therapy in hypopituitary dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 204, 1973.
4. Shalet, S. et al.: The effects of growth hormone therapy in children with radiation-induced growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 70: 81, 1981.
5. Pertzalan, R. et al.: Intermittent treatment with human growth hormone (GH) in isolated GH deficiency and in multiple pituitary hormone deficiencies. *Clin Endocrinol* 5: 15, 1976.
6. Gayda, H. et al.: Medical Research Council of Canada. Therapeutic trial of human growth hormone: first 5 years of therapy. *CMA J* 112: 1301, 1975.
7. Preece, M. et al.: Dose dependence of growth response to human growth hormone in growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 477, 1976.
8. Lenko, H.; S. Leisti; J. Perheentupa: The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. *Eur J Pediatr* 138: 241, 1982.
9. Ranke, M.; J. Bierich: Long-term treatment of hypopituitary. In: *Growth Hormone Deficiency*. Ed. Urban-Schwarzenberg, 1983. P. 120.
10. Laron, Z.; A. Pertzalan; Z. Josefsberg: A retrospective view on intermittent growth hormone therapy. In: *M. Ranke, J. Bierich, Growth Hormone Deficiency*. Ed. Urban-Schwarzenberg, 1983. P. 145.
11. Tanner, J. et al.: Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children. *Arch Dis Child* 46: 745, 1971.
12. Preece, M.; J. Tanner: Results of intermittent treatment of growth hormone deficiency with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 169, 1972.
13. Prader, A. et al.: Long-term treatment with human growth in small doses. *Helv Paediatr Acta* 22: 423, 1967.
14. Stubbe, P.: Clinical implications of growth hormone antibodies. In: *M. Ranke; J. Bierich. Growth Hormone Deficiency*. Ed. Urban-Schwarzenberg, 1983. P. 92.

15. Grunt, J.; A. Enríquez: Acute and longterm responsiveness to growth hormone in children with short stature. *Pediatr Res* 6: 664, 1972.
16. Milner, R.; M. Preece; J. Tanner: Growth in height compared with advancement in skeletal maturity in patients treated with human growth hormone. *Arch Dis Child* 55: 461, 1960.
17. Kastrup, K. et al.: Combined test of hypothalamic-pituitary function in growth retarded children treated with growth hormone I. Secretion of growth hormone and somatomedi before and after treatment. *Acta Paediatr Scand (Suppl.)* 277: 99, 1979.
18. Phillips, L.; R. Vassilopocelon-Sellin: Somatomedin. *N Engl J Med* 302: 441, 1980.
19. Rosenfeld, R. et al.: In vivo modulation of somatomedin receptor sites: effects of growth hormone treatment of hypopituitary children. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 759, 1981.
20. Prader, A.: Growth of patients with growth hormone deficiency. *In*: M. Ranke; J. Bierich: *Growth Hormone Deficiency*. Ed. Urban-Schwarzenberg, 1983. P. 134.

Recibido: 24 de enero de 1985. Aprobado: 6 de marzo de 1985.

Dr. Francisco Carvajal. Departamento de Endocrinología Infantil, Instituto Nacional de Endocrinología, Hospital "Pedro Borrás", Calle 27, esquina a F, Ciudad de La Habana 4, Cuba.



*Usted puede adquirir en la Red de ventas de libros del Ministerio de Cultura. Aspectos quirúrgicos de interés para el cirujano cubano-internacionalista.*