

## PROBLEMAS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y SU UTILIZACIÓN EN NIÑOS

María del Carmen Vidal Casero. Profesora titular de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Valencia.

### INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un fenómeno complejo que es modificado no solo por la hormona de crecimiento y las somatomedinas, sino también por las hormonas tiroideas, los andrógenos, los estrógenos, los glucocorticoides y la insulina. También es afectado, desde luego, por factores genéticos y depende de una nutrición adecuada. Normalmente se acompaña de una sucesión ordenada de cambios de maduración e implica la acreción de proteínas y el aumento en longitud y tamaño, no solo de aumento de peso, que puede ser debido a la formación de grasa o a la retención de sal y agua (1). En este trabajo se analiza alguno de los problemas éticos que pueden sobrevenir en conexión con la hormona de crecimiento y su empleo en niños.

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La Hormona de crecimiento (GH) es la hormona de la glándula pituitaria segregada en mayor cantidad. Durante la infancia y la adolescencia determina el crecimiento corpóreo y durante toda la vida influye en los procesos anabólicos (2).

El GH es un polipéptido que contiene 191 aminoácidos con dos puentes disulfuros (3) (4). La GH circula en tres formas moleculares diferentes denominadas "Big-big GH", "Big GH", "Little GHI" (5).

Los ensayos clínicos de GH sintética comienza a principios de 1980. En 1985 se comienza a comercializar, siendo los más utilizados en EE.UU. el Somatrem, la Somatropina y Humatrope. Éstos se diferencian en que el Somatrem contiene un grupo metionina adicional que es añadido al inicio de la secuencia del 24 aa. La dosis recomendada es inicialmente de 0,1 mg/kg (0, 26 IU/kg) administrada bien intramuscular o subcutáneamente tres veces por semana (6). La mayoría de los endocrinólogos

pediátricos prescribe GH a dosis de 0,18 a 0,3 mg/kg por semana en seis o siete inyecciones subcutáneas. No obstante las estrategias de la dosificación puede variar. Mientras incrementa el peso del niño se debe aumentar la dosis, especialmente en aquellos con resistencia GH (p. ej. en los niños con insuficiencia renal crónica), el incremento en el peso no es proporcional con el incremento de dosis. También hay que tener en cuenta que el efecto de la GH es dosis-dependiente, pero el aumento de la respuesta no es lineal, siendo menor que el cambio en la dosis (7) por lo que se debe calcular ésta por una ecuación costo-beneficio. La dosis "fisiológica" generalmente aceptada en la actualidad es de 0,5-0,7 U/kg/semana (8). La Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society ha publicado unas directrices sobre el uso de la hormona de crecimiento en niños con corta estatura (9). Existe un consenso de que la dosis en adulto ha de ser menor que en niños, aunque la dosis empleada hasta ahora (0,25 kg/peso/semana) es probablemente excesiva, ya que entre un 30-50 % de pacientes presenta efectos adversos (cefaleas, retención de líquidos, etc) (10).

Ahora que la hormona de crecimiento puede ser producida en cantidades ilimitadas, los clínicos se enfrentan a dificultades nuevas: ¿quien debe decidir qué niños de corta estatura deben ser tratados?, ¿es apropiado o ético prescribir GH para un niño bajo que tenga deficiencia en GH?, ¿cuales de éstos tratamientos producen incremento de talla en adultos?, ¿cuales pueden ser los efectos secundarios? (11).

### **PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Es conocido que el retraso del crecimiento es una complicación importante y común en la insuficiencia renal crónica. Generalmente se acompaña de un retraso en la edad ósea y en la maduración sexual (12).

Se presentan diferentes problemas vinculados con el reclutamiento de niños con fallos renales para realizar los ensayos clínicos con hormona de crecimiento (13).

### **DEBATE SOBRE SU APLICACIÓN**

La controversia existente es relativa al objeto de la terapia, y a la escasez de datos sobre la respuesta de ésta a largo término. Es lógico que es inherente en la prescripción de la terapia GH humana el deseo del niño de crecer, ¿pero cuanto, en qué período y con que fin?. Algunos clínicos mantienen que la terapia recombinante humana GH podría reservarse a aquellos pacientes con deficiencia "clásica" severa GH y otros desórdenes para los cuales la eficacia y la relación a corto plazo

riesgo/beneficio ha sido constatada. En el grupo de pacientes con deficiencia clásica severa GH, el objeto es aumentar el crecimiento, alcanzándose un aumento normal de crecimiento (14). En pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es mantener el crecimiento apropiado a la edad así como el restablecimiento de la reacción GH después del trasplante (15).

Existen una serie de causas de cortas estaturas en los niños, algunas recogidas en la tabla 1.

-----  
DIAGNOSIS DIFERENCIAL CAUSAS DE CORTAS ESTATURAS. TABLA 1  
-----

- I. Intrínseca baja estatura
  - A. Genética
    - 1. Familiar
    - 2. Anomalías cromosomal
      - a. Trisomia 13, 18, 21
      - b. Disgenesia gonadal (45, X y variantes)
    - 3. Displasias esqueléticas (condrodistrofias)
      - a. Acondroplasia (dominante autosomal)
      - b. Otras
  - B. Retardo crecimiento intrauterino asociados con otras anomalías somáticas
    - 1. Síndrome Russel-Silver
    - 2. Síndrome Cornelia de Lange
- II. Retardo constitucional en el crecimiento y desarrollo (genético)
- III. Desórdenes sistémicos
  - A. Retardo del crecimiento psicossocial
  - B. Nutricional
    - 1. Kwashiorkor
    - 2. Marasmus
    - 3. Zinc/deficiencia de hierro
  - C. Gastrointestinal
    - 1. Malaabsorción
      - a. Enfermedad celiaca
      - b. Enfermedad inflamatoria
        - (1) Enteritis regional
        - (2) Colitis ulcerativa
      - c. Fibrosis cística
    - 2. Hepática
      - a. Hepatitis crónica
      - b. Enfermedad de almacenaje de glicógeno
  - D. Cardíaca (enfermedad cardíaca congénita severa)
  - E. Pulmonar (por ejemplo fibrosis cística)
  - F. Renal
    - 1. Pielonefritis crónica

- 2. Síndrome de Fanconi (y variantes)
- 3. Insuficiencia renal crónica
- G. Endocrina
  - 1. Hipotiroidismo (16)
  - 2. Hipofosfatemia
  - 3. Diabetes mellitus tipo I (pobremente controlada)
  - 4. Pseudohipoparatiroidismo
  - 5. Hiperkortisolemia
  - 6. Pubertad precoz
  - 7. Deficiencia de la hormona de crecimiento
    - a. Genética
      - 1. Lack del gen de la hormona de crecimiento
      - 2. No respuesta de la hormona de crecimiento
    - b. Adquirido
- H. Otras enfermedades crónicas
- I. Drogas (por ejemplo glucocorticoides).

-----

Estas condiciones no son razón para considerar una terapia con Hormona de crecimiento. Si tiene interés en una variedad de desórdenes, algunas incluidas en la tabla 2.

-----

USOS RECOMENDADOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. TABLA 2

-----

Síndrome renal crónico (17)  
 Síndrome de Turner (18)  
 Estatura baja constitucional (19)  
 Retardo del crecimiento intrauterino  
 Displasia esquelética  
 Síndrome de Down (20)  
 Síndrome de Prader-Willi (21) (22)  
 Enfermedades crónicas (especialmente aquellas que envuelven una terapia larga de cortiscoteroides)  
 Deficiencias en los adultos de GH (23)  
 Tumores cerebrales y leucemia

-----

Existe una serie de estudios que demuestran como la GH, bien sola o en combinación con oxandrolona, mejoran de forma significativa la velocidad de crecimiento (24).

En la insuficiencia renal crónica se ha evidenciado la eficacia del tratamiento con GH para mejorar la talla en estos pacientes (25). Lo mismo sucede con el síndrome de Turner (26), entidad clínica caracterizada por la ausencia total o parcial de un cromosoma X, y asociada a una variedad de características

fenotípicas que incluyen baja talla, hipogonadismo por disgenesia gonadal y una serie de rasgos dismórficos.

En algunos ejemplos como la insuficiencia renal crónica, la respuesta es que se debe de utilizar, especialmente en desórdenes tales como síndromes de Turner en el que una resistencia a concentraciones fisiológicas de GH ha sido constatada. En otros ejemplos, el uso de GH ha sido justificado en los grupos en que personas con corta estatura tienen en una experiencia estigmatizadora en una sociedad opulenta. Estos niños son a menudo disminuidos en la escuela por su baja estatura. En algunos niños, la corta estatura puede ser parte de un desorden adquirido o innato. Para estos niños, el aumento de talla es visto como la llegada de la normalidad.

### **PROBLEMAS ÉTICOS**

A la luz de esta discusión, ¿que niños deben ser los candidatos más apropiados para la terapia GH?. Ciertas dimensiones del contacto clínico motiva que resulte una cuestión compleja desde el punto de vista ético. Primero, es discutible el propio criterio diagnóstico de deficiencia GH (27). Aunque el criterio clásico de deficiencia de la hormona de crecimiento es ampliamente aceptado, existe disparidades sobre si estos criterios abarcan la esfera total de la deficiencia GH. Hasta cierto punto este debate depende sobre como se defina la "suficiente" e "insuficiente" concentraciones de GH. Aún más, algunos niños que no son deficientes GH, incluyendo niñas con el Síndrome de Turner y niños con corta estatura idiopática, responde a la terapia GH con incremento acelerado de crecimiento (28). Datos útiles indican que el crecimiento final se mejora con tratamiento GH en pacientes con síndrome de Turner, si bien este punto es controvertido por algunos autores (29). Los pediatras deben considerar si la terapia GH es aceptable para niños que no tengan la "clásica" deficiencia GH, y si lo es, para cuantos.

Otra consideración clínica es la falta de un ratio riesgo/beneficio establecido para la terapia GH. Esta terapéutica es indudablemente efectiva para incrementar el crecimiento final del niño adulto con "clásica" deficiencia GH cuando se compara con estimaciones hechas sobre la base de la velocidad de crecimiento antes de la terapia. Sin embargo, los beneficios de otros niños son inciertos. Aunque la terapia parece acelerar su crecimiento, no está claro que tales niños tengan una altura final suficiente en la edad adulta (30). No está claro si la terapia GH reduce los problemas psicosociales que los niños bajos suelen experimentar (31). En efecto hay evidencia de que la terapia GH exacerba estos problemas en

algunos niños debido a expectativas no reales relacionadas con los resultados terapéuticos.

Existe también la cuestión de cómo definir el tratamiento efectivo. La corta estatura es una característica que debe ser definida en relación a la población en general, en la que la gente puede ser de diferentes tallas. De este modo, incluso si la terapia GH es útil y efectiva en niños de corta estatura, una población de niños bajos puede aún persistir, por haber crecido tan solo unos pocos cms, con relación a la población inicial.

Incluso aunque los riesgos asociados con la terapia GH humana son ampliamente desconocidos, el paso de someterse al tratamiento de niños no deficientes en GH son evidentes. Idealmente, los niños pueden recibir inyecciones de GH diaria en un mínimo de tres veces por semana (32). El tratamiento generalmente continua durante cuatro a cinco años y el coste entre 10.000 a 50.000 dólares, dependiendo del peso corporal del niño.

### **¿LA BAJA ESTATURA UNA "ENFERMEDAD" O UNA "DISCAPACIDAD"?**

La sociedad actualmente considera la talla beneficiosa. Evidencia considerable demuestra las ventajas sociales que existe cuando se es alto, que puede repercutir en ingresos más altos, logros académicos, autoestima y status social (33).

De acuerdo, que puede indicarse que la terapia GH está justificada como tratamiento para la enfermedad o discapacidad de baja estatura y que puede conllevar una "función normal social".

La línea entre las dos categorías puede considerarse formada por una línea constituida por una serie de puntos, y dependiendo de la amplitud de la desviación es juzgada un obstáculo bastante severo para el funcionamiento. Si la estatura corta es una apropiada tarjeta para la intervención médica, ¿en qué punto es un niño "bastante bajo"? Además, en este concepto se puede sostener socialmente que la necesidad de "tratamiento" no la tiene la gente que se encuentra con discapacidad.

Por otro lado, el principal punto de vista seguido no es razonable ni justo para los individuos que son discriminados. Además, no es fácil disminuir el padecimiento de algunos, porque son bajos. Tales niños innegablemente se encuentran en desventajas por su condición. En consecuencia, habrá que considerar si la terapia GH es una respuesta apropiada a sus problemas. En casos extremos, podría ser, ya que barreras físicas pueden excluir a los muy bajos de actividades de la vida diaria, tales como la conducción o la preparación de

comidas. En estos casos, la GH puede justificarse para evitar serias disfunciones (34).

### CONSIDERACIONES SOCIALES

Las implicaciones económicas de amplias terapias GH son significativas. El coste médico directo acarreado para proveer una terapia GH durante cuatro años a niños bajos se ha estimado ser 1,5 a 3 billones anuales. En contraste, el coste de proveer la terapia GH a niños con la clásica deficiencia GH es aproximadamente de 135 millones. *El precio de GH puede disminuir en el futuro próximo, cuando la GH sintética pierda su status de droga huérfana y se incremente la competencia entre los productores.* La magnitud potencial de esta reducción es desconocida.

En algunos países ciertos seguros cubren el tratamiento de niños con deficiencia clásica GH, pero la forma de subvencionarse el tratamiento de deficiencias GH no clásicas varían y son inciertas.

Consecuentemente, los niños que ahora obtienen los beneficios económicos y sociales de ampliar su altura son aquellos que siempre han tenido numerosas ventajas sobre los niños que ahora tienen escasez de acceso a la terapia de GH (35). *Además, hay evidencia de que el tratamiento se ha concentrado en hombres blancos, con mujeres y hombres afro-americanos no se encuentran representados entre la población en tratamiento (36).* Si este acceso diferencial continua, la terapia GH puede servir para intensificar las desventajas económicas y sociales encaradas por miembros menos acomodados de los grupos.

Si los datos futuros establecen la efectividad de la terapia para incrementar la altura final de aquellos que no tienen la deficiencia clásica de GH (37), *las implicaciones de justicia social de diferentes condiciones de acceso se podrían agravar.* Las fuentes para el cuidado de la salud son limitadas. De este modo, la decisión para garantizar el acceso a una terapia puede resultar en la negación de otros beneficios para la salud de un niño necesitado. Como muchos niños no tienen acceso a los cuidados básicos de salud, podría ser éticamente no apropiado extender las escasas fuentes de dinero para proveer terapia GH a alguien que no sea cualquier deficiente GH clásico o verdaderamente resistente GH.

¿Qué ha sucedido en España?. Desde el inicio de los tratamientos substitutivos con GH por Raben en 1958 han sido ocho los preparados comerciales con actividad GH en el mercado español. El consumo de HGH en España tiene dos fases claramente diferenciadas: La primera fase antes de 1985 caracterizada por

una disponibilidad limitada y uso exclusivo de HGH extractiva, con un consumo de hasta 90.000 viales por año. La segunda fase de disponibilidad ilimitada y uso simultáneo de hormona natural y de las sucesivas generaciones de hormonas sintéticas. Traducido a pesetas el gasto sanitario pasó de los 550 millones de pesetas en el año 1984 a 8.122 millones de pesetas en 1988. Esto hizo supervisar la correcta aplicación de los tratamientos con HGH, creándose el Comité asesor de HG. Las indicaciones terapéuticas aceptadas por el Comité para el tratamiento son: déficit clásico de HG, disfunción neurosecretora de hormona de crecimiento, HG biológicamente inactiva y síndrome de Turner, talla baja en niños con insuficiencia renal crónica. De esta manera los tratamientos para ser sufragados por el Insalud deben ser aprobados por el Comité asesor de HG (38).

### **CONFLICTO DE INTERESES**

El screening de los candidatos y la prescripción de la terapia GH ha provocado conflictos de intereses que conciernen a que las compañías que manufacturan o fabrican los agentes terapéuticos están envueltas en el screening o recompensas a los médicos por el uso de la GH. La terapia GH fuerza a los pediatras al ejercicio de una considerable discreción en evaluar las indicaciones para la terapia y en advertir tanto de los riesgos como de los beneficios, y en esta consideración deberá decidir qué niño específicamente deberá ser tratado. Ahora bien un nuevo problema surgirá en el caso de un niño retardado, ¿puede entonces el médico despreocuparse de su criterio usual y negarle el tratamiento? (39). Especial cuidado deben de tener con los aspectos financieros o con cualquier otro compromiso que parezca comprometer la obligación del médico de servir los mejores intereses del paciente.

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La terapia con GH es médica y éticamente aceptable para niños con deficiencia clásica de GH, niños con insuficiencia renal crónica que están en espera de trasplante de riñón, en mujeres con el síndrome de Turner y niños extremadamente bajos que les impiden participar en las actividades básicas de la vida diaria y que tienen unas condiciones para la cual la terapia GH es eficaz. El diagnóstico de la deficiencia GH debe ser hecha en consulta con un endocrinólogo pediátrico (40). La terapia de niños con deficiencia GH y aquellos con extrema baja estatura debe ser supervisada por un endocrinólogo pediatra. En niños con insuficiencia renal crónica, la terapia GH podría ser supervisada por un nefrólogo pediatra con experiencia en la terapia GH o por un nefrólogo en niños con un endocrinólogo como parte del comprensivo dirección de esta enfermedad crónica.



Numerosas consideraciones van en contra de la amplia administración de terapia GH a otros niños de corta estatura, en donde no se ha establecido el radio beneficio/riesgo de la terapia. Se desconoce los riesgos a largo plazo y el tratamiento podría dar lugar no a un incremento o solamente a un incremento no significativo en la altura final del adulto. La investigación que se ha realizado en esta población podría eventualmente indicar la eficacia de la terapia GH para este grupo.

Los pediatras deben tener precaución en la administración de la terapia GH. La terapia puede estar justificada en niños cuya altura pueden impedirle participar en las actividades básicas de vida diaria. La investigación adicional es necesaria para determinar cuales de estos niños han incrementado su altura en adultos, si ellos han tenido un beneficio psicosocial y si la terapia GH crea riesgos y otros efectos negativos. Lo resultados de estas investigaciones pueden proveer una guía clara para el uso futuro apropiado de la terapia GH.

El elevado coste del tratamiento y la posibilidad de efectos adversos aún no bien evaluados hacen necesario el establecimiento de unos rigurosos criterios de elección de pacientes, de tal modo que la asignación de este recurso se realice de un modo eficiente (41).

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Canong WF. *Fisiología médica*. El Manual Moderno S.A. de C.V. México; 1990: p. 359.
- 2 San Miguel A et al. Hormona de crecimiento. Niveles basales en población sana de nuestra área sanitaria. *Rev. Diagn. Biol.* 1996; (45): 92-96.
- 3 Prieto JC, Carmena MJ. La hormona de crecimiento. Estructura y mecanismo de acción. *Rev. Esp. Pediatr.* 1986; 42, 1 (3-13).
- 4 Thew indica que está formada por 245 aa (Thew G et al. *Anatomía, fisiología y patofisiología del hombre*. Reverté, S.A. Barcelona; 1983: pp. 648, 650).
- 5 San Miguel A et al. Hormona de crecimiento. Niveles basales en población sana de nuestra área sanitaria. *Rev. Diagnost. Biol.* 1996; (45): 92-96.
- 6 "Recombinante humana growth hormone. *Med. Lett. Drugs. Ther.* 1994; (36): 77-80.

- 7 Preece MA et al. Dose dependence of growth response to human growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; (42): 477-83.
- 8 Moreira Andrés MN et al. Tratamiento actual de la talla baja por insuficiencia de hormona de crecimiento. Nuevas perspectivas. *Endocrinología.* 1991; 38 (5): 148-55.
- 9 "Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkens pediatric endocrine society Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature". *J. Pediatr.* 1995; (127): 857-67.
- 10 Webb SM, Lloveras A. Tratamiento con GH en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinología.* 1994; 41 (Supl. 2): 72-5.
- 11 Underwood LE. Growth hormone therapy for short stature: yes or not?. *Hosp. Pract. Off. Edd.* 1992; 27 (4): 192-6, 198.
- 12 Gracia Bouthelie R et al. Insuficiencia renal crónica: tratamiento con hormona de crecimiento. *Endocrinología.* 1994; 41 (Supl. 2): 65-71.
- 13 Postlethwhite RJ et al. Recruiting patients to clinical trials: lessons from studies of growth hormone treatment in renal failure. *Arch. Dis. Child.* 1995; 73 (1): 30-5.
- 14 Jorgensen, JO. Human growth hormone replacement therapy: pharmacological and clinical aspect. *Endocr. Rev.* 1991; (12): 189-207.
- 15 Fine RN et al. Growth after recombinant human growth hormone in children with chronic renal failure: report of a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Genentech Cooperative Study Group. J. Pediatr.* 1994; 124: 374-3.
- 16 Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 5ª de. Interamericana. Barcelona; 1977: pp. 992-3.
- 17 Mehls O, Broyer M. Growth response to recombinant human growth hormone in short prepubertal children with chronic renal failure with or without dialysis. The European/Australian study group. *Acta Pediatr.* 1994; 399 (Supl.): 81-7.
- 18 Price DA, Albertsson-Wikland K. Demography, auxology and response to recombinant human growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome in the kabl. Pharmacia International growth study. *Acta Pediatr.* 1993; 82 (Supl 391): 69-74.

- 19 Takano K, Hizuka, N. Effects of short-term growth hormone therapy in short children without growth hormone deficiency. *Acta Paediatr.* 1990. Scand; 366 (Supl.): 14-22.
- 20 Anneren G et al. Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Archs. Dis. Child.* 1986; (61): 48-52.
- 21 Kodish E, Cuttler L. Ethical issues in emerging new treatments such as growth hormone therapy for children with Down syndrome and Prader-Willy syndrome. *Curr. Opin. Paediatr.* 1996; 8 (4): 401-5.
- 22 Lee DK et al. Growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi-syndrome. *J. Paediatr. Endocrinol.* 1987; (2): 31.
- 23 Webb SM, Lloveras A. Tratamiento con GH en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinología.* 1994; 41 (Supl. 2): 72-4.
- 24 Rosenfeld R et al. Six year results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner's syndrome. *J. Paediatr.* 1992; 121: 49-55.
- 25 Gracia Bouthelie R et al. Insuficiencia renal crónica: tratamiento con hormona de crecimiento. *Endocrinología.* 1994; 41 (Supl. 2): 65-71.
- 26 Fernández Longás A. et al. Talla final en el síndrome. *Endocrinología.* 1994; 41 (Supl. 2): 26-30.
- 27 Lantos J et al. Ethical issues in growth hormone therapy. *Jama.* 1989; 261: 1020-4.
- 28 Rosenfeld RG et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J. Paediatr.* 1992; 121: 49-55.
- 29 Moshang, Th. Growth hormone for normal short children. *The Journal of Pediatrics.* 1991; (january): 164-5.
- 30 Frasier SD. Growth hormone is not effective in non-growth hormone deficient patients. *Growth. Genetics & Hormones.* 1992; 8 (Supl. 1): 15-6.
- 31 Law CM. The disability of short stature. *Arch. Dis. Child.* 1987; (62): 855-9.

- 32 Gront JA, Schwartz ID. Growth, short stature, and the use of growth hormone: considerations for the practicing pediatrician. *Curr. Probl. Pediatr.* 1992; (22): 390-412.
- 33 Boulton TJ et al. Perceptions of self and short stature: effects treatment. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1991; (377): 20-7.
- 34 Allen DB, Fost NC. Growth hormone therapy for short stature: panacea or Pandora's box?. *J. Pediatr.* 1990; (117): 16-21.
- 35 Allen DB. Growth hormone therapy for the disability of short stature. *Growth. Genetics & Hormones.* 1992; 8 (Suppl. 1): 70-3.
- 36 "Committee on Drugs and Committee on Bioethics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children". *Pediatrics.* 1997; 88 (1): 122-9.
- 37 Gertner J et al. Prospective clinical trial for human growth hormone in short children without growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* 1984; (104): 172-6.
- 38 Carretero de Nicolás F., Miguel Gavira A. de. Coste de tratamiento con hormona de crecimiento. *MM.* 1991; 47 (2), 187-92.
- 39 Luigi Spadoni et al. How far should indications for growth hormone expand?. *The Lancet.* 1990; 335 (8701): 1351.
- 40 Bueno M et al. Hipocrecimiento por déficit de hGH. *Rev. Esp. Pediatr.* 1986; 42, I: 74-86.
- 41 García Comas L, Conde Olasagasti JL. Uso terapéutico de la hormona de crecimiento en el Insalud. *Med. Clin.* 1998; (111): 542-5.