

# Tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento: ¿los beneficios merecen la pena?

David B. Allen, MD

En 1985, la aprobación de la hormona de crecimiento humano recombinante (rhGH) hizo posible obtener unos recursos prácticamente ilimitados para reemplazar a la hormona de crecimiento (GH) derivada de la hipófisis humana, que se había retirado por motivos de seguridad. Durante las dos décadas siguientes, los ensayos clínicos liderados por endocrinólogos pediátricos y apoyados principalmente por los laboratorios fabricantes de rhGH trataron de demostrar que este tratamiento podía mejorar la velocidad de crecimiento y la talla posterior de los niños sin déficit de hormona de crecimiento (DGH) que presentan talla baja por (secuencialmente) síndrome de Turner (ST), insuficiencia renal crónica (IRC), pequeño para la edad gestacional (PEG), síndrome de Prader-Willi (SPW) y baja estatura idiopática (BEI). La aprobación de estas nuevas indicaciones validó la noción, propuesta inicialmente en 1990<sup>1</sup>, de que, si el tratamiento con rhGH es eficaz para aumentar la talla en los niños sin DGH, la etiología de la baja estatura no es moralmente relevante a la hora de decidir quiénes tienen derecho al tratamiento. Todos estos niños comparten un mismo problema principal, aparentemente válido: “Oy bajo y me gustaría ser más alto”.

La dificultad estriba en que, en este contexto, el significado de la frase “me gustaría ser más alto” oscila desde “necesitaría físicamente ser más alto” hasta “me sentiría mejor si fuera más alto” y “mis padres se sentirían mejor si yo fuera más alto”. La pregunta clave es: ¿qué situación, si es que hay alguna, define un grado de cortedad de talla lo suficientemente incapacitante como para justificar un tratamiento médico? y dada una situación así, ¿cuál es esa talla? Si la estatura es en gran parte una evolución subsidiaria de una mejor calidad de vida, el análisis del valor terapéutico de rhGH para la

cortedad de talla requiere no sólo examinar los efectos sobre la estatura adulta, sino también los motivos de la propia intervención (la presunta discapacidad por la baja estatura), y si el aumento de la talla mejora realmente la evolución psicosocial y la comparación entre los beneficios, los riesgos y los costes. Como exponemos más adelante, los estudios recientes aportan la información necesaria para iniciar esta valoración crítica.

## ¿QUÉ AUMENTO DE TALLA SE LOGRA MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON GH?

### Síndrome de Turner

Numerosos estudios demuestran que la administración de GH, con o sin esteroides anabolizantes, puede acelerar el crecimiento y conducir a un aumento de talla hasta un valor mayor del previsto en las niñas con ST<sup>2-4</sup>. En una cohorte, la talla media de las niñas que completaron un período medio de 7,6 años de tratamiento con GH (n = 17) fue de 150,4 cm, lo que supone un incremento de 8,4 cm sobre la talla media esperada, mientras que las niñas tratadas con GH y oxandrolona (n = 43) alcanzaron una talla media final de 152,1 cm, es decir, un aumento medio de 10,3 cm por encima de la talla prevista sin tratamiento<sup>2</sup>. Se han descrito también unos efectos más discretos sobre el aumento total de estatura (aumento medio de 0,7 desviación estándar [DE; aprox. 4,9 cm]<sup>3</sup> o +7,2 cm)<sup>4</sup>, especialmente cuando el tratamiento estrogénico se inició antes de los 14 años de edad.

### Insuficiencia renal crónica

Un estudio doble ciego, de distribución aleatoria y controlado con placebo, realizado en 125 niños prepúberales con IRC, reveló unas velocidades de crecimiento significativamente mayores en el primer año (10,7 ± 3,1 cm/año) y en el segundo (7,8 ± 2,1 cm/año) en el grupo tratado con GH<sup>5</sup>. Se observó un efecto beneficioso sobre la talla final potencial en un estudio de 38 niños tratados con GH afectados de IRC, que alcanzaron una talla final 1,4 DE (aprox. 9,8 cm) por encima de la talla basal estándar. En cambio, 50 niños de control con IRC no tratados con GH alcanzaron una talla final media 0,6 DE (aprox. 4,2 cm) por debajo de la talla basal estándar<sup>6</sup>. Los datos del North American Pediatric Transplant Cooperative Study muestran que la DE media de la estatura

---

University of Wisconsin Children's Hospital, Madison, WI, Estados Unidos.

Declaración de financiación: el autor ha recibido fondos para la investigación procedentes de Genentech, Eli Lilly y Pfizer Inc.

Correspondencia: David B. Allen, MD, Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Children's Hospital, H4/448 CSC – Pediatrics, 600 Highland Avenue, Madison, WI 53792-4108, Estados Unidos.

Correo electrónico: dballen@wisc.edu

adulto, en comparación con la DE de la estatura basal, aumentó en 0,70 (aprox. 4,9 cm), 0,35 (2,5 cm) y 0,49 (3,5 cm) en los pacientes con IRC que recibieron rhGH, en los pacientes dializados y en los trasplantados, respectivamente<sup>7</sup>. La capacidad de respuesta individual a la rhGH está inversamente relacionada con el grado de alteración de la función renal y de compromiso metabólico.

### Pequeños para la edad de gestación

Con 3 o más años de tratamiento con rhGH en niños PEG se logró una aceleración de la velocidad de crecimiento y normalización de la talla y otros parámetros antropométricos (incluido el perímetro cefálico), a diferencia de los sujetos PEG de control no tratados<sup>8-12</sup>. La talla adulta mejoró si se iniciaba el tratamiento a una edad más temprana y se empleaban dosis más altas de rhGH (0,47 mg/kg/semana en los años peripuberales). En un reciente estudio de observación controlado, con un grupo de niños PEG no tratados, se halló que el tratamiento con rhGH durante la pubertad en los niños PEG aumentó la talla media adulta en 2,7 cm en los varones y en 4,2 cm en las muchachas. El 27% de los pacientes de control y el 47% de los tratados presentaron una talla adulta dentro de la gama normal para la población general (al menos  $-2$  DE)<sup>13</sup>. Los mayores aumentos de talla se lograron en los niños que recibieron tratamiento durante más de 2 años antes del comienzo de la pubertad.

### Síndrome de Prader-Willi

Los niños con SPW, que habitualmente presentan un déficit secretor de GH, muestran una mayor velocidad de crecimiento en respuesta al tratamiento con rhGH, de modo similar a otros niños con déficit graves de GH. El tratamiento prolongado durante 3-4 años con dosis crecientes de rhGH aumentó la DE de la talla media en  $1,8 \pm 0,6$  (aprox. 12,6 cm)<sup>14</sup>. En un grupo de 11 niños japoneses con SPW tratados durante  $\geq 5$  años, los varones presentaron una talla 10,3 cm mayor, y las niñas 6,5 cm mayor, en comparación con los niños del mismo sexo con SPW no tratados<sup>15</sup>. Además, el tratamiento con rhGH aumenta la masa corporal magra y el gasto energético, disminuye la masa adiposa e incrementa la densidad mineral ósea en los niños con SPW<sup>16</sup>. Estos efectos se acompañan de beneficios funcionales objetivos, tales como un aumento de la fuerza muscular, de la agilidad y del impulso ventilatorio en los niños<sup>17,18</sup>, y la adquisición de capacidades motoras en los lactantes con SPW<sup>19</sup>. Los cambios en la composición corporal y en el funcionalismo físico son dosis-dependientes y se atenúan, aunque no desaparecen, durante el tratamiento prolongado con rhGH<sup>14</sup>.

### Baja estatura idiomática

El tratamiento a largo plazo con GH puede aumentar la talla adulta en los niños con BEI, aunque existen dudas sobre el grado de este efecto y la capacidad para predecirlo. Sólo en dos estudios de la década de 1990 se observó un aumento de la talla final superior a la prevista antes del tratamiento, y sólo en uno se halló una mayor proporción de sujetos cuya talla final fue superior a

la esperada por la talla media de los progenitores<sup>20</sup>. En un estudio posterior sobre 80 niños sin DGH tratados con rhGH se observó una diferencia media ( $\pm$  DE) entre la talla prevista y la adulta de  $5,0 \pm 5,1$  cm en los varones y de  $5,9 \pm 5,2$  cm en las muchachas; sin embargo, sólo unos pocos sujetos alcanzaron la talla prevista por la talla media de los padres<sup>21</sup>. Es importante señalar que, en estudios no controlados como los citados, el incremento de talla atribuido a la rhGH puede sobreestimarse, dado que la mayoría de los niños con BEI no tratados presentan un aumento espontáneo en la DE de la talla con la edad. Un metaanálisis de los estudios controlados y sin controlar sugirió que se producía un aumento medio aproximado en la talla adulta de 1 cm/año de tratamiento<sup>22</sup>. Más recientemente, en un ensayo de distribución aleatoria, controlado con placebo, se observó que con una duración media de 4,4 años de tratamiento con rhGH (0,2 mg/kg/semana, administrado 3 veces a la semana) aumentaba la talla adulta en una media de 3,7 cm<sup>23</sup>. Otro estudio mostró que con dosis diarias más elevadas de rhGH (0,37 mg/kg/semana, frente a 0,24 mg/kg/semana) aumentaba la diferencia media entre la talla adulta y la prevista, de 5,4 a 7,2 cm<sup>24</sup>.

Basándose en estos datos, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2003 el tratamiento con rhGH para la BEI, definida por una talla  $> 2,25$  DE por debajo de la media, o inferior al percentil 1,2 para la edad y el sexo, con predicciones de talla inferiores a 1,60 m (varones) y 1,50 m (muchachas) y sin signos de afecciones subyacentes o DGH. El uso de rhGH para esta indicación sigue siendo objeto de controversias, debido a la variabilidad de las mejorías de talla observadas, a la deficiente definición y documentación de los éxitos terapéuticos (p. ej., la mejoría del ajuste psicosocial) y al debate sobre si el objetivo del tratamiento debe ser simplemente una estatura "normal" o bien la máxima posible. Es importante señalar que esta indicación para el tratamiento con GH es la única que incluye un criterio umbral de talla para llevarlo a cabo.

### ¿EL TRATAMIENTO ALIVIA LAS DISCAPACIDADES DE LA ESTATURA BAJA?

Una vez demostrada la eficacia del tratamiento con rhGH, parecía lógica su aprobación por la FDA para otras indicaciones diferentes de DGH, dado que algunos niños con ST, IRC, PEG o BEI tienen una estatura tan baja como los afectados de DGH; sin embargo, sigue siendo problemático seleccionar cuáles de estos niños se hallan lo suficientemente discapacitados por la cortedad de talla como para justificar su tratamiento. En una minoría de casos, cuando una cortedad de talla importante influye físicamente, las decisiones terapéuticas son claras. Muchos niños, aunque no todos, con ST, IRC o PEG, y algunos, pero no la mayoría, con BEI, mucho más numerosos que los anteriores, presentan unos patrones de crecimiento con esta gravedad. Los aumentos medios antes descritos, logrados mediante el tratamiento con rhGH, permitirán que algunos de estos niños alcancen una estatura más próxima a, o incluida en, los límites inferiores de la talla adulta normal. Sin embargo, la mayoría de los niños sin DGH que se tratan actualmente con rhGH no están realmente discapacitados desde el punto de vista físico por su talla baja.

Sin una clara evidencia de discapacidad física, el entusiasmo hacia el tratamiento de la cortedad de talla con rhGH se basa tradicionalmente en la suposición de que la baja estatura es psicológicamente discapacitante, y con una estatura más elevada, lograda mediante el tratamiento con rhGH, mejorará el funcionalismo psicosocial. Esta suposición se está cuestionando actualmente. Aunque la cortedad de talla puede asociarse con un estrés psicosocial por ser motivo de burlas y aparentar menor edad de la real, en estudios bien diseñados estas vivencias no se asocian con disfunción psicológica<sup>25</sup>. Dado que los problemas psicosociales no son frecuentes en los niños con corta estatura, no es sorprendente que los estudios rigurosamente diseñados no demuestren una relación entre la talla adulta de los individuos tratados con rhGH y la calidad de vida<sup>26-28</sup>. Incluso en las muchachas con ST, la talla al finalizar el tratamiento con rhGH no contribuye sustancialmente a la calidad de vida<sup>29</sup>.

Esta falta de evidencia de un beneficio psicológico predecible en los niños con BEI, por lo demás sanos, no se ha de interpretar en el sentido de que no deba tratarse con rhGH a ningún niño de corta estatura. En efecto, en los niños con ST o IRC, el estrés de afrontar otras comorbilidades podría amplificar un efecto psicológico adverso de la cortedad de talla. Incluso en niños por lo demás sanos, debería considerarse un cierto grado de trastorno del crecimiento, difícil de definir, al igual que ocurre con los rasgos físicos desfigurantes en el ámbito de la medicina.

### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

Los datos obtenidos durante un largo plazo en un gran número de pacientes incluidos en estudios poscomercialización indican que el tratamiento con rhGH es generalmente inocuo. En niños con BEI, esta observación viene apoyada por dos ensayos poscomercialización recientes<sup>30,31</sup>. La sensibilidad a la insulina se altera por un exceso de GH, y aunque algunos estudios muestran un aumento de los niveles de insulina (p. ej., en las pacientes con ST)<sup>32</sup>, es rara la aparición de una diabetes mellitus franca<sup>30,31,33</sup>. Otros fenómenos que se han descrito raras veces asociados al tratamiento con rhGH son: hipertensión intracraneal benigna, epifisiólisis femoral (EF), escoliosis, rasgos acromegálicos y pancreatitis<sup>33</sup>. Hasta el momento actual se considera que éstos y otros potenciales efectos adversos del tratamiento con rhGH (p. ej., disminución del volumen testicular, ginecomastia, deterioro de la función renal en los pacientes con IRC, hipertrofia ventricular cardíaca en las pacientes con ST) no tienen un significado clínico suficiente como para modificar su prescripción<sup>34</sup>.

Una notable excepción es la posible asociación del tratamiento con rhGH y la muerte súbita por paro respiratorio en los niños con SPW. Estos fenómenos han ocurrido predominantemente en pacientes muy obesos que sufren infecciones respiratorias<sup>35</sup>. Aunque todavía no se ha demostrado un papel causal para la rhGH, estos informes han llevado a incluir notas de advertencia y a recomendar una valoración especial antes del tratamiento (p. ej., estudios del sueño) y una monitorización a comienzos del mismo<sup>16,35,36</sup>.

La hormona de crecimiento eleva las concentraciones séricas de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-I),

que es mitogénico y antiapoptótico, lo cual suscita el temor de que el tratamiento con rhGH pudiera facilitar el desarrollo de un cáncer. Los datos recogidos durante casi 20 años en el registro más amplio sobre el tratamiento con GH, el National Cooperative Growth Study (NCGS)<sup>33,37</sup>, y en Japón<sup>38</sup>, indican que el uso prolongado de rhGH no se acompaña de un mayor riesgo de leucemia primaria u otros procesos malignos en los pacientes sin factores de riesgo para el cáncer. Además, en un análisis retrospectivo de NCGS no se hallaron pruebas de un mayor riesgo de neoplasias extracraneales no leucémicas en los pacientes que recibieron rhGH<sup>39</sup>.

En resumen, la experiencia recogida durante los últimos 20 años ha mostrado que el tratamiento con rhGH es generalmente inocuo en los niños de corta estatura sin DGH. Sin embargo, es primordial continuar la vigilancia acerca de los posibles efectos a largo plazo del tratamiento con rhGH a dosis más elevadas, debido a que: 1) las dosis farmacológicas utilizadas para tratar a los niños de corta estatura sin DGH siguen elevándose debido a las mejorías dosis-dependientes observadas en los parámetros del crecimiento, y se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado en los niños que reciben estas dosis más altas de rhGH; 2) es probable que haya una relativa omisión de informes sobre los efectos adversos en los estudios poscomercialización; 3) los potenciales efectos adversos podrían aparecer después de periodos de tiempo variables una vez finalizado el tratamiento. Por lo tanto, hemos de ser precavidos y, ante la escasez de informes sobre efectos adversos, no debe alentarse el uso indiscriminado de rhGH<sup>40</sup>. Aunque parece haber escasas contraindicaciones médicas para el uso de rhGH, la experiencia de la transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob por vía de la GH hipofisaria constituye un patético recordatorio para tener una visión de futuro sobre las posibles consecuencias del tratamiento hormonal a largo plazo.

### ¿CUÁLES SON LOS COSTES?

La rhGH biosintética es cara, y las consideraciones éticas sobre su uso están ligadas indisolublemente a este hecho; por ejemplo, ¿qué prioridad debiera darse al tratamiento con rhGH en el contexto del sistema sanitario norteamericano, que excluye de cualquier seguro de enfermedad a más de 45 millones de personas? Con las normas de dosificación tradicionales, el coste anual para un niño de 30 kg es aproximadamente de 15-20.000 dólares. El coste del tratamiento para un adolescente que reciba dosis "puberales" más elevadas para maximizar la talla adulta puede superar los 50.000 dólares anuales<sup>41</sup>, y se estima que cada 2,5 cm de aumento de estatura adulta cuesta unos 35.000 dólares<sup>22,42</sup>. Así pues, el tratar incluso a una fracción del 10% de los niños potencialmente candidatos con la indicación de BEI (es decir, aprox. el 0,1% de la población infantil) costaría centenares de millones de dólares anualmente. Las estrategias para limitar los costes incluyen el tratamiento con dosis según el peso en épocas más tempranas de la infancia, así como el suspenderlo al alcanzar una talla "normal" en vez de "máxima", en ambos casos para evitar años de tratamiento costoso con dosis altas durante la adolescencia. Incluso de este modo, quienes prescriben y pagan el tratamiento con rhGH afrontan cada vez

más dudas sobre si la morbilidad de la baja estatura y los beneficios de la intervención justifican los costes<sup>40,43</sup>.

### BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y EL TRIBUTO IMPUESTO

Al igual que en cualquier actuación médica, los fundamentos del tratamiento con rhGH en los pacientes de baja estatura se juzgan al sopesar la morbilidad del proceso no tratado y los beneficios logrados con el tratamiento frente a sus costes, riesgos y potenciales alternativas. La información actual revisada más arriba añade al mismo tiempo claridad y complejidad a este análisis. En general, el aumento de estatura en los niños bajos tratados con rhGH es, por término medio, de 1,0-1,5 cm aproximadamente por cada año de tratamiento<sup>22</sup>. Las respuestas varían considerablemente, influidas por factores como las dosis<sup>24</sup>, el grado de retraso del crecimiento y de la edad ósea<sup>23</sup>, las intervenciones sobre la pubertad y los polimorfismos del receptor de GH, recientemente descritos<sup>44,45</sup>. Con respecto a la morbilidad psicosocial de la cortedad de talla en la infancia<sup>25</sup> y a los beneficios de esta índole atribuibles a rhGH<sup>29</sup>, ambos parecen ser menores de lo que previamente se había considerado. Los costes del tratamiento siguen siendo elevados, aunque el precio real de “dólares por mg” de rhGH ha cambiado poco en las dos últimas décadas. Hasta el momento actual los riesgos son escasos, pero deben revalorarse de un modo ininterrumpido a medida que se van aumentando las dosis para optimizar la evolución<sup>40,42</sup>. En resumen, se ha demostrado la eficacia de rhGH para aumentar estadísticamente la talla, pero no se ha constatado su eficacia para mejorar el funcionalismo psicosocial hasta un grado que justifique los costes y los posibles riesgos.

¿Cómo pueden ayudar estas observaciones a guiar la prescripción, la estrategia y las investigaciones sobre rhGH? En primer lugar, aunque es razonable considerar que los niños con tallas por debajo del percentil 1 (el criterio umbral para el tratamiento con rhGH en la BEI) son posibles candidatos al tratamiento, es igualmente importante saber que sólo una parte de estos niños tienen un problema que pueda aliviarse con rhGH. Dadas la incertidumbre y la mala definición acerca de los beneficios psicosociales, es prudente aconsejar la abstención terapéutica, a menos que existan claras pruebas de discapacidad física o psicológica. En los consejos informativos y sinceros a los pacientes y a su familia hay que incluir un debate sobre los beneficios reales y variables del aumento de estatura, las pruebas limitadas acerca del beneficio psicosocial y los métodos alternativos más económicos y menos invasivos<sup>46</sup> (p. ej., el asesoramiento, la oxandrolona oral).

Una vez alcanzada una talla dentro de los límites normales para un adulto, el “beneficio” de un aumento adicional mediante el tratamiento con rhGH está en relación con la cuantía de otros beneficios (es decir, las ventajas sociales y económicas derivadas de la mayor estatura en una persona tratada con rhGH, en relación con otra persona más baja no tratada), de modo que el interés individual en alcanzar una estatura más elevada no se correlaciona necesariamente con el interés de la sociedad. Por lo tanto, el tratamiento subvencionado con fondos públicos o de entidades aseguradoras se justifica

más por el principio de reducir la discapacidad que por el de maximizar la talla, con suspensión del tratamiento con rhGH al alcanzar una talla adulta normal, en vez de lograr una talla máxima<sup>47</sup>. Dado que no existen motivos éticos que obliguen a usar rhGH para que algunos niños sean más altos que otros de estatura normal no tratados, cabe deducir que el tratamiento para aumentar una estatura que se halla dentro de los límites normales debe financiarse por medios privados. Finalmente, las investigaciones clínicas futuras podrían reducir los riesgos y los costes al estudiar el modo más eficiente de usar rhGH para alcanzar un resultado terapéutico satisfactorio, y reorientar el énfasis que se ha dirigido durante largo tiempo al modo de maximizar la talla.

Estas observaciones, y otros hechos objetivos, están modificando rápidamente el panorama del tratamiento con rhGH. Las iniciativas para reducir costes, efectuadas de modo creciente por medio de la lista de medicamentos disponibles en los hospitales, por los proveedores de seguros y por los departamentos gubernamentales, están llevando a unos acuerdos con ciertos laboratorios para la reducción de precios de rhGH. A consecuencia de ello, las posibilidades del médico para elegir la prescripción son limitadas y le obligan a utilizar determinados productos (aunque sean esencialmente idénticos) de rhGH para las indicaciones aprobadas por la FDA. En este contexto, la reducción de los costes del tratamiento coincidirá probablemente con una menor motivación de los laboratorios para seguir comercializando la rhGH e investigando sobre la misma. Al mismo tiempo, otros tratamientos alternativos para aumentar la estatura, como la inhibición de la aromatasas<sup>48</sup> o la modulación de los receptores estrogénicos<sup>49</sup> para enlentecer la edad de maduración ósea durante la pubertad, ofrecen nuevos métodos competitivos para el tratamiento de la cortedad de talla grave. Dadas estas tendencias, y dadas también las incertidumbres acerca del significado clínico del aumento de talla logrado con rhGH y el bienestar psicosocial acompañante, es posible, o incluso probable, que el entusiasmo y el apoyo hacia el tratamiento de la cortedad de talla con rhGH se desvanezcan en el futuro. Con una prescripción responsable se ayudará a reservar el tratamiento con rhGH para los individuos, relativamente pocos, que realmente lo necesitan.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Allen DB, Fost NC. Growth hormone for short stature: panacea or Pandora's box? *J Pediatr.* 1990;117:16-21.
2. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998;132:319-24.
3. Schweizer R, Ranke MB, Binder G, et al. Experience with growth hormone therapy in Turner syndrome in a single centre: low total height gain, no further gains after puberty onset and unchanged body proportions. *Horm Res.* 2000; 53:228-38.
4. Stepure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3360-6.
5. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Kuntze J, Attie KM. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney Int.* 1996;49:781-5.
6. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult

- height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000;343:923-30.
7. Fine RN, Sullivan EK, Tejani A. The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height [revisión con 8 referencias]. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:679-81.
  8. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005;57:216-22.
  9. Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:779-87.
  10. Sas T, De WW, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3064-70.
  11. Sas TC, Gerver WJ, De BR, et al. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:675-81.
  12. Arends NJ, Boonstra VH, Hokken-Koelega AC. Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age. *Pediatrics*. 2004;114:683-90.
  13. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1587-93.
  14. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1581-5.
  15. Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:155-62.
  16. Allen DB, Carrel AL. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal [revisión con 31 referencias]. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(suppl 4):1297-306.
  17. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO(2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999;158:936-40.
  18. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2206-12.
  19. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2004;145:744-9.
  20. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1075-9.
  21. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;340:502-7.
  22. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:230-40.
  23. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3140-8.
  24. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr*. 2005;146:45-53.
  25. Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics*. 2004;114:744-50.
  26. Sandberg DE. The quality of life benefits of growth hormone-increased final height: what do we know? *Endocrinologist*. 2001;11(4 suppl 1):8S-14S.
  27. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4873-8.
  28. Theunissen NCM, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KAH, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr*. 2002;140:507-15.
  29. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1992-7.
  30. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5247-53.
  31. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5188-96.
  32. Sas TC, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop SL. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:769-75.
  33. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(suppl 2):1035-44.
  34. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy: a review [revisión con 97 referencias]. *Growth Horm IGF Res*. 2000;10:306-17.
  35. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome: a contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS [revisión con 26 referencias]. *Horm Res*. 2005;63:33-9.
  36. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:413-7.
  37. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. Risk of leukaemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr*. 1997;131(1 pt 2):S32-6.
  38. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1961-5.
  39. Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB. Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1416-22.
  40. Cuttler L. Editorial: safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature [revisión con 20 referencias]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5502-4.
  41. Murras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc, Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3653-60.
  42. Freemark M. Editorial: growth hormone treatment of "idiopathic short stature": not so fast. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3138-9.

**Allen DB. Tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento: ¿los beneficios merecen la pena?**

43. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4307-16.
44. Jorge AAL, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJP. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1076-80.
45. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short SGA children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:659-64.
46. Lampit M, Hochbert Z. Androgen therapy in constitutional growth delay. *Horm Res.* 2006;59:270-5.
47. Allen DB, Fost N. hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access [revisión con 34 referencias]. *J Pediatr.* 2004;144:648-52.
48. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6396-402.
49. Kreher NC, Eugster EA, Shankar RR. The use of tamoxifen to improve height potential in short pubertal boys. *Pediatrics.* 2005;116:1513-5.