

11213 3)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
I.S.S.S.T.E.

**VALORACION DE LA RESPUESTA CON HORMONA DE
CRECIMIENTO BIOSINTETICA EN PACIENTES CON TALLA
BAJA POR DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO
EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL CMN "20 DE
NOVIEMBRE".**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N :
E N D O C R I N O L O G I A
P R E S E N T A :

AUTOR: DRA. SOFIA CONTRADO AGUILAR.

ASESOR: DRA. ALMA VERGARA LOPEZ.



ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



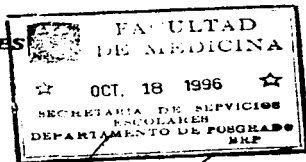
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES



DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN
ENDOCRINOLOGIA

M. Guillen

DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
ASESOR DE TESIS

A. Vergara

DR. JESUS REY GARCIA FLORES
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE LA
DIVISION DE MEDICINA INTERNA

J. Rey



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CMN "20 DE
NOVIEMBRE".

E. Llamas

DRA. AURA ERAZO MARQUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CMN "20 DE
NOVIEMBRE

A. Erazo

[Faint stamp]
25-1-96
AUTORIZACION

AGRADECIMIENTOS

- **A mi papa.- por su apoyo incondicional y sus enseñanzas a lo largo de toda mi vida.**
- **A mi mamá q.e.p.d. :- por todos esos años de cariño y ejemplo para luchar en los momentos más difíciles.**
- **A mis hermanos Saul y Griselda :- por su comprensión y ayuda en esta etapa y siempre.**
- **A Nestor :- Por su paciencia y por su amor.**
- **A mis maestros.- Dr Guillen, Dr. García Nares, Dr. Escudero.- por todos los conocimientos que me aportaron durante estos 2 años.**
- **A la Dra. Alma Vergara López.- Por su disposición siempre para resolver mis dudas y su apoyo para la elaboración de esta tesis.**
- **A mis amigas.- Margarita, Fely Lulú, Nelida y Lety ya que sin ellas esta meta no hubiera comenzado o no la hubiera logrado.**

A TODOS ELLOS LES REITERO MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO YA QUE CADA UNO DE USTEDES FUERON UNA PARTE FUNDAMENTAL DURANTE TODO ESTE TIEMPO

RESUMEN

La talla baja es aquella condición en la que un sujeto se encuentra 3 desviaciones estándar por debajo de la talla esperada para la edad, la principal causa que encontramos de talla baja en nuestros pacientes estudiados fue: la deficiencia selectiva de hormona del crecimiento. Se valoró la respuesta al tratamiento con rhGH (hormona de crecimiento biosintética) en 12 pacientes con talla baja debida a deficiencia de hormona del crecimiento y 3 pacientes con talla baja producida por síndromes genéticos. Todos ellos fueron tratados con rhGH por un periodo de 4 a 47 meses; todos los pacientes se encontraban por debajo de la percentila 3, actualmente 13 pacientes continúan por debajo de la percentila 3 pero paulatinamente se van acercando a ésta. 2 pacientes ya rebasaron la percentila 3 una de estas pacientes es portadora de Síndrome de Turner y una tiene deficiencia aislada de Hormona de Crecimiento.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION

1

MATERIAL Y METODOS

5

RESULTADOS

6

DISCUSION

9

CONCLUSIONES

11

TABLAS

12

GRAFICAS

15

BIBLIOGRAFIA

18

INTRODUCCION

Se considera que un niño presenta talla baja cuando se encuentra por debajo de 3 desviaciones estándar de la estatura media para esa edad en el contexto familiar, dentro de las causas de talla baja que se refieren en mujeres (1), se encuentran: Síndrome de Turner 38.1%, deficiencia de Hormona del crecimiento (GH) 26.2%, deficiencia combinada de GH y gonadotrofinas 2.9%, deficiencia de gonadotrofinas 8.9%, craneofaringeoma 2.9%, talla baja constitucional 9.8%, sin embargo en nuestro país las principales causas de talla baja son desnutrición y talla baja familiar. La frecuencia estimada en retrasos de crecimiento asociados a trastornos en la expresión o acción de la GH, se considera que es 1 de cada 4,000 a 10,000 nacidos vivos (2); en la actualidad, se conocen al menos cuatro tipos diferentes de déficit aislado de GH. Su clasificación se ha basado en el modo de herencia y en el grado de deficiencia de la GH. El tipo IA se hereda de modo autosómico recesivo y cursa con ausencia de GH endógena. El tipo IB se hereda de modo autosómico recesivo y cursa con niveles disminuidos de GH. El tipo II se hereda de forma autosómica dominante y cursa con niveles disminuidos de GH endógena. El tipo III, ligado al cromosoma x cursa así mismo con niveles disminuidos de GH endógena. El panhipopituitarismo que es una alteración caracterizada por el déficit de al menos una hormona hipofisaria además de la deficiencia de GH, puede tener forma autosómica o recesiva o ligado al cromosoma X.

El primer reporte de tratamiento con GH en niños hipopituitarios, data de 1957 cuando Beck la administró por corto plazo a un niño deficiente(3); un año después Rabin reportó los resultados de 10 meses de tratamiento en un hipopituitario de 17 años(4) Inicialmente la GH era obtenida de fuentes animales y pronto fue evidente que la GH no primate era ineficaz en el hombre (5), posteriormente, se usó hormona de cadáver pero se restringió en vista de la escasez. En 1979 Goeddel y Cols (6) Obluvieron GH biosintética por ingeniería genética de DNA. recombinante a expensas de E.Coli y en 1981 se utilizó por primera vez en el tratamiento de niños deficientes (7). La GH obtenida tenia 192 aminoácidos, dado que presentaba un grupo metionina en la región amino terminal resultaba ser muy inmunogénica y producía altos titulos de anticuerpos. Esta condición aunada a su elevado costo, determinó que muchos grupos en el mundo siguieran utilizando la GH cadavérica, pero en 1935 Raiti (8) reportó 4 casos de encefalitis de Creutzfeldt Jacob en pacientes que habian recibido GH hipofisaria. En 1985 se logro sintetizar una hormona de crecimiento similar a la natural es decir, con 191 aminoácidos también a partir de E. coli (9) en la que la metionina ere removida por procesos enzimáticos después de la lisis celular, lo que constituyó la segunda generación de hormona del crecimiento biosintética (rhGH) , para la tercera generación de rhGH fue empleada una técnica de proteína blanco especifica lo que permitió la secreción de rhGH dentro del espacio periplasmático de la bacteria, el cual podía ser liberado por Shock osmótico y disminuir por tanto la presencia de contaminantes (10). Además de los productos obtenidos de E.Coli está disponible una cuarta generación de rhGH la cual es sintetizada por ingeniería genética en células de mamifero derivadas de la línea celular del ratón C-17, donde la proteína naciente es transportada a través

del retículo endoplásmico y secretada directamente al medio de cultivo, lo cual evita la destrucción de la célula (11).

La tecnología del DNA recombinante ha cambiado las posibilidades terapéuticas en las alteraciones de crecimiento de los niños debido a la disponibilidad prácticamente ilimitada de hormona del crecimiento biosintética para el tratamiento no solo de la forma clásica de deficiencia de GH sino también para el uso de otras entidades clínicas que se acompañan de un crecimiento subnormal de la estatura

La administración exógena de rhGH a niños deficientes de GH promueve un rápido crecimiento a corto plazo, y la efectividad se evalúa por la medición de la velocidad de crecimiento y la estatura alcanzada, la GH es secretada n un patrón episódico y pulsátil influido por variables fisiológicas como edad, sexo, estado nutricional, ingesta y actividad física. En un niño con actividades circadianas normales el patrón de GH esta caracterizado por elevados niveles nocturnos 1 a 2 horas después del inicio del sueño, constituidos por varios episodios secretorios, y una secreción diurna de pequeños bolos que aparecen 2-4 horas después de los alimentos. Los regímenes iniciales de tratamiento con inyecciones matutinas 2-3 veces por semana eran empíricos y no intentaban simular el patrón de secreción endógena de GH. Con la reciente disponibilidad de la GH, diversos experimentos en animales mostraron que se lograban mejores resultados de crecimiento con inyecciones diarias que con aplicaciones 2-3 veces por semana. Las dosis diarias de GH son intrínsecamente importantes en el tratamiento de niño y constituyen el mejor régimen para su uso efectivo(12); se han

intentado diversos métodos para seleccionar la dosis idónea de hormona de crecimiento. En estudio de administración aguda la dosis que parece lograr niveles sostenidos de IGF-1 es de 3 UI/día/m² de superficie corporal que corresponde aproximadamente al doble de la tasa de producción diaria (13). La vía de administración idónea para la rhGH ha demostrado ser la subcutánea la cual produce una lenta velocidad de aparición y desaparición de la hormona, teniendo otras cualidades como producir menor dolor y ser mas fácil de aplicar que la intramuscular (14). Jorgensen (15) encontró que la administración vespertina de GH produce un nivel promedio de GH , similar al observado en los sujetos normales. La duración del tratamiento se ha decidido tradicionalmente sólo por la estatura alcanzada del paciente. Así pues el criterio exacto para la terminación de la terapia no es uniforme sino varía dependiendo del objetivo de talla y la completa cesación del crecimiento por fusión de las epifisis.

El objetivo de este estudio es evaluar el patrón de crecimiento de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento biosintética tratados en el servicio de Endocrinología del CMN "20 de Noviembre"

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio básico, exploratorio, clínico, longitudinal, prospectivo y retrospectivo y abierto, se estudiaron todos los pacientes tratados con rhGH en el servicio de Endocrinología del CMN "20 de Noviembre" desde 1991 hasta la actualidad. Solo se incluyeron aquellos que hubieran sido tratados por más de 3 meses y solamente se excluyeron los que por alguna razón abandonaron el tratamiento.

En todos los pacientes se estudió lo siguiente: se revisó su expediente para corroborar la deficiencia de GH, la causa de la deficiencia, si eran portadores de alguna otra deficiencia hormonal, la edad al momento de iniciar el tratamiento con rhGH, el peso y la talla así como la percentila en la que se encontraban utilizándose para ello las tablas de peso y talla de Tanner y Whiterhouse; y el tiempo de tratamiento con la hormona.

Se calcularón las dosis promedio utilizadas, se registró la estatura final alcanzada o al momento del cohorte, determinándose los cm. en relación a la percentila 3 de talla de la población general. También se registró la velocidad de crecimiento valorándose cada 2 meses.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 15 pacientes , sus características básicas se muestran en la tabla 1. De los 15 pacientes 8 fueron hombres (53.3%) y 7 mujeres (46.6%), en la figura 1 se muestra la distribución de acuerdo al sexo. La edad media al inicio del tratamiento fue de 11.5 años con límites de 3 a 26 años. La distribución de los pacientes por edad, al inicio del tratamiento se encuentra en la figura 2. En la figura 3 se comparan las tallas de los pacientes de acuerdo a la edad cronológica (talla esperada) , con la talla real del paciente. 14 pacientes se encontraron con talla menor a la esperada de acuerdo a la edad, encontrándose por debajo de la percentila 3 hasta en 29 cm (paciente No. 9) . Solamente la paciente No. 13 con diagnóstico de Síndrome de Turner coincidían la talla esperada con la talla real (en la percentila 3) ; en cuanto a los diagnósticos que encontramos en la población estudiada fueron: deficiencia selectiva de hormona del crecimiento en 4 pacientes (26.6%), deficiencia de hormona del crecimiento + deficiencia de hormona estimulante del tiroides en 3 pacientes (20%), deficiencia de hormona del crecimiento + deficiencia de hormona estimulante del tiroides + deficiencia de gonadotropinas 2 pacientes (13.3%), panhipopituitarismo en 2 pacientes (13.3%), Síndrome de Noonan 2 pacientes (13.3%), Síndrome de Turner 1 paciente (6.6%), deficiencia de hormona de crecimiento + diabetes insípida 1 paciente (6.6%), figura 4; Las causas de estas deficiencias se distribuyeron de la siguiente manera: idiopática 6 pacientes (40%), silla turca vacía 4 pacientes (26.6%), genética 3 pacientes (20%) y quirúrgica 2 pacientes (13.3%) los resultados de las causas de la deficiencia se encuentran en la figura 5.

Todos los pacientes recibieron reemplazo con la hormona del crecimiento. La duración del tratamiento varía de 4 a 47 meses; la mayoría de los pacientes no ha concluido el tratamiento, por lo que los resultados de nuestros pacientes no son definitivos, sino parciales al momento del cohorte únicamente han terminado el tratamiento los pacientes 1, 2, 3, 12 y 13.

En la tabla 2 se describen los resultados del tratamiento con hormona del crecimiento. La dosis promedio fue de 0.52 U/Kg /semana. Todos los pacientes incrementaron su talla desde la administración de la primera dosis de la hormona.

En el momento del cohorte únicamente 5 pacientes han terminado su tratamiento, su crecimiento en promedio desde que se inicio el tratamiento fue de 13.7cm (3 a 24); de este grupo la paciente que menos creció (3 cm) tiene Síndrome de Noonan. La paciente No. 13 creció 5 cm por arriba de la percentila 3 de acuerdo a la talla esperada para la edad, ella tiene diagnóstico de Síndrome de Turner, es importante señalar que ella no fue el paciente que creció mas. Todos los pacientes de este grupo iniciaron la terapia substitutiva después de los 9 años.

Los 10 pacientes restantes no han concluido su tratamiento el periodo de reemplazo de ellos es muy variable (4 a 30 meses) por lo que no es comparable la ganancia en cm, entre unos y otros, pero todos ellos se van acercando paulatinamente a la percentila 3. La paciente No. 5 no ha concluido su tratamiento y ya rebaso la percentila 3 por 1 cm. El paciente No. 14 es el que lleva menos tiempo de reemplazo (4 meses) y ha crecido 3.5 cm su anterior crecimiento era de 2 cm por año.

En la figura 6 se demuestra como la diferencia entre la talla esperada y la talla real disminuye con el tratamiento con la hormona de crecimiento biosintética en las

pacientes No. 5 y No. 13 la talla real incluso ha rebasado la talla esperada (percentila 3) en el resto de los pacientes disminuyo la diferencia pero la gran mayoría no ha presentado cierre aún de los cartílagos de crecimiento.

No se han encontrado efectos adversos al tratamiento con la hormona de crecimiento.

DISCUSION

En todos los pacientes observamos que, on el tratamiento con la GH se incrementa la talla y que si bien no se encuentran con una talla esperada de acuerdo a la edad, los acerca a la percentila 3, lo cual, es esperado de acuerdo a diversos reportes de la literatura que refieren que los pacientes tratados con GH van a aumentar su talla aumentando la velocidad de crecimiento anual hasta en un 2.9 +/- 1.2 cm más de lo que crecían ántes del tratamiento, sin embargo aún no se conoce si la talla final de estos pacientes va a ser la esperada (16,17)

Entre los diagnósticos que encontramos en nuestros pacientes, se pueden enumerar los siguientes: deficiencia de GH 26.6%, deficiencia de GH + deficiencia de TSH 20%, deficiencia de GH + deficiencia de TSH + deficiencia de LH y FSH 13.3%, panhipopituitarismo 13%, Síndrome de Noonan 13%, Síndrome de Turner 6%, deficiencia de GH + diabetes insípida 6% , Kaplowitz y colaboradores (18), encontraron que la principal causa de talla baja en su población estudiada fue la talla baja constitucional y en segundo lugar la deficiencia aislada de GH , siguiendo en turno el Síndrome de Turner. Entre este autor y nosotros hay algunas discrepancias, ya que si bien es cierto que nosotros no tomamos en cuenta a la talla baja constitucional para dar tratamiento con la hormona, dado que no es un padecimiento que cuente en nuestra estadística. Kaplowitz también tiene una incidencia alta de niños con deficiencia de GH. Lo cual es la indicación idónea para la hormona del crecimiento (19).. Otros autores mencionan también al síndrome de Turner y la deficiencia aislada

de GH como causas principales de talla baja en mujeres y hombres respectivamente. (1).

En esta institución en la que contamos con la hormona desde 1991 , en la mayoría de los pacientes se inicio el tratamiento a los 11.3 años. de edad en promedio seguramente, ésto está influyendo en los resultados ya que los niños en los que se inició la terapia ántes de los 5 años (pacientes 7,10 y 11) tienen una mejor respuesta que los que iniciaron la terapia después. .

De los pacientes con un síndrome genético, la paciente No.13 con Síndrome de Turner mostró una buena respuesta la cual, es la esperada para niñas con este padecimiento que se tratan con altas dosis de Hormona de crecimiento 0.0625 a 0.375 mg/Kg./sem (20) . La estatura promedio que alcanzan estas pacientes en tratamiento con hormona es de 151.8 cm (21) y nuestra paciente alcanzó una estatura final de 152 cm.

Los pacientes 8 y 9 son hermanos, no tienen una respuesta favorable con el tratamiento a pesar de estar adecuadamente sustituidos con hormona tiroidea; es una condición esencial en los pacientes con deficiencia agregada de TSH que se sustituyan correctamente con hormonas tiroideas antes de iniciar la terapia con GH (22), estos niños también tienen una inadecuada nutrición y sabemos que los factores nutricionales ejercen un importante efecto regulador en la síntesis y acción de los diferentes factores periféricos de crecimiento.

CONCLUSIONES

- La respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con talla baja debida a deficiencia de hormona de crecimiento , incrementa la talla a valores cercanos a la percentila 3 de acuerdo a la talla esperada para la edad.
- La respuesta es mejor en pacientes con deficiencia aislada de GH, sobre todo si el tratamiento se inicia a edades tempranas.
- El estado nutricional de los pacientes , y la presencia de enfermedades concomitantes influyen en la respuesta al tratamiento rhGH.
- En los Síndromes genéticos en general la respuesta es menor.
- No se observaron efectos secundarios en nuestros pacientes tratados con rhGH.

TABLA.- I

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES:

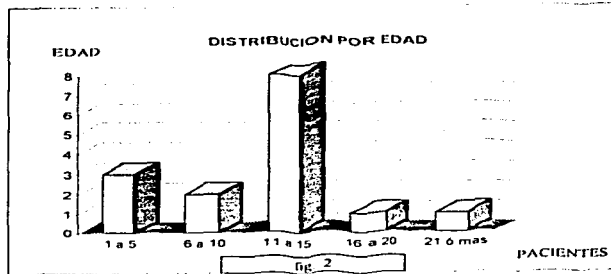
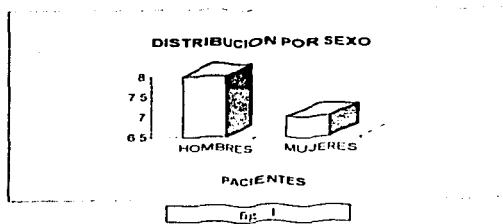
Número	Sexo	Edad al inicio Tx.	Edad/talla	cm por debajo pc3	peso	Diagnostico	Causa
1	M	12	8	8	36.6	1	Idiopática
2	F	13	9	12	50.5	5	genético
3	M	13	10	13	25.5	7	QX
4	M	11	9	10	27	4	QX
5	F	15	11	10	29.7	1	IDIOPATICO
6	F	18	12	8	30.4	4	STV
7	F	3	1	9	8.7	1	IDIOPATICA
8	F	8	4	29	14.5	2	IDIOPATICA
9	M	12	6	29	17.5	3	IDIOPATICA
10	F	5	3	11	12.9	1	IDIOPATICA
11	M	4	3	5	12	2	STV
12	M	9	7	10	18.3	5	GENETICO
13	F	12	12	-4	42.5	6	GENETICO
14	M	12	9	15	24	2	STV
15	M	26	13	17	48	3	STV

- 1.- Deficiencia de GH.
- 2.- Deficiencia de GH+TSH
- 3.- Deficiencia de GH+TSH+LH+FSH.
- 4.- Panhipopituitarismo.
- 5.- Síndrome de Noonan.
- 6.- Síndrome de Turner.
- 7.- Deficiencia de GH+ Diabetes insípida.

STV = SILLA TURCA VACIA

TABLA - II
 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

PACIENTE	EDAD ACTUAL	DOSIS DE rhGH	TIEMPO DE REEMPLAZO EN MESES	Cm CREMENTADOS	EDAD/TALLA	CM POR DEBAJO DE PC3	PESO EN Kg
1	17	0.272	47	24	14	15	62.2
2	16	0.5	16	3	11	15	60
3	15	0.35	22	16	13	13	35.5
4	14	.44	30	11.5	12	15	40
5	17	0.5	26	9	12	10	27.7
6	20	0.44	23	9.5	19	-1	36.5
7	5	0.6	24	20	4	6	15.4
8	9	0.5	15	9	6	16	17
9	13	0.66	18	11.5	8	13	21
10	6	0.58	13	11	5	5	17.3
11	4	0.52	10	8.5	3	12	14.5
12	11	0.53	29	12	9	14	22.5
13	14	1.1	24	13.5	-18	-5	47
14	12	0.54	4	3.5	9	12	24
15	27	0.43	SM	2	14	18	60



GRAFICA No. 3
RELACION TALLA EDAD/TALLA REAL ANTES DEL TRATAMIENTO

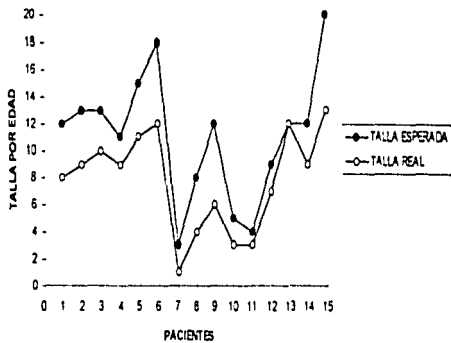


fig 3

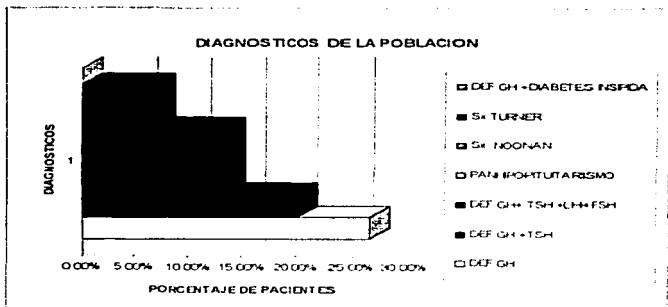


fig. 4

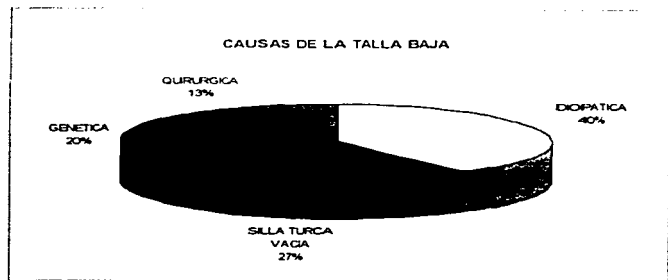


fig. 5

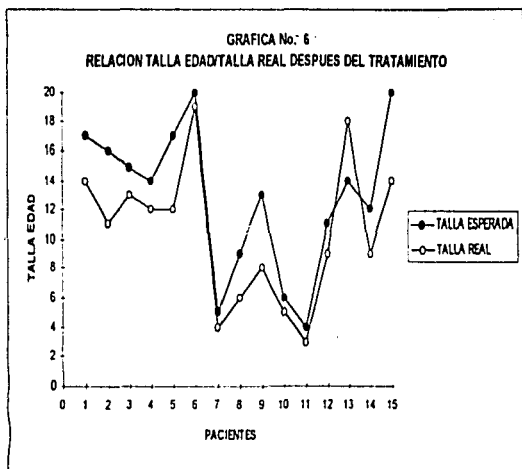


fig 6

BIBLIOGRAFIA

1. Nitiyanant, Riussadaporn, et al. Causes of short stature in patients attending an endocrine clinic. 18TH International Symposium Growth hormone and growth factors in endocrinology and metabolism, Oct, 1994.
2. Parkin JM.: Incidence of growth hormone deficiency. Arch. Dis Child 1974 49: 904-905.
3. Beck JC, McGarr EE, Dyrenfurth Y, Venning EH.: Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. Science 1957 125:884.
4. Rabin LF.: Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone in man J. Clin Endocr Metab 1958 18:901.
5. Soyka LF, ZiskindA, Crawford JD.: Treatment of shorth stature in children and adolescents with human pituitary growth hormone (Raben) . Experience with thirty-five cases. N. Eng J. 1964. 271:754.
6. Goeddel DV, Heyreker HL, Hozumi T, Arentzen R, ItakuraK, Yansura DG, ET AL .: Direct expression in Escherichia coliof a DNA sequence coding for human growth hormone. Nature 1979, 281:544.
7. Hintz RL, Rosenfeld RG, Wilson DM, Bennet A, Fino J, MacClellan B, Swiñt R.: Biosynthetic methionyl human growth hormone is biologically active in man. Lancet 1982. I, 1972.
8. Raiti S. Human growth hormone and Cretzfeld Jacob disease. Ann Intern Med. 1985, 103.: 288.
9. Fryklund L.: Production of authentic recombinant somatotropin. Acta Paediatr Scand 1987 Suppl 331:5.
10. Gray GL, Baldrige JS, McKeown KS, Heinecker HL, Chazng CM.: Perioplasmic production of correct processed human growth hormone in Escherichia coli; Natural and bacterial signal sequences are interchangeable. Gene 1985, 39: 274.
11. Facklend T, Maillard F, Nguyen D.: Production of authentic recombinant somatotropin. Acta Paediatr Scand 1987 suppl 331:5.

12. Jorgensen JOL, Moller N, Lauritsen T, Alberti KGMM, Orskov, Christiansen JS .: Pulsatil versus continuos intravenous administration of growth hormone in GH deficientes patientes: effects on circulating insulin like growthfactor I. and metabolic indices. J Clinic Endocrinol Metab 1990 . 10. 1616.
13. Smith PJ, Hindmarsh PC, Broock CHD.: Dose response effect. Acta Paediatr Scand 1987, suppl 337:17.
14. Wilson DM, Baker B, Hintz RL, Rosenfeld RG.: Subcutaneous versus intramuscular growth hormone therapy : growth and acute somatomedin response. Pediatrics 1985 76:31.
15. Jorgensen JOL, Moller N, Lauritsen T, Alberti KGMM, Orskov, Christiansen JS .: Evening versus morning injections of growth hormone in GH deficientes patients : effects on 24- hour patterns of circulating hormones and metabolites. J. Clin Endocrinol Metab 1990. 70:207.
16. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Bets PR.: Growth and metabolic consequences of growth hormone treatment in prepuberal short normal children, Arch Dis Child. 1994 sep; 71(3): 201-6.
17. Response to growth hormone in children with idiopatic short stature. The Genentech Collaborative study Group. Acta Paediatr Scand Suppl. 1990; 366: 24-6
18. Kaplowitz P.: Diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. Clin Pediatr Phila. 1994 sep; 33 (9) :530-5.
19. Allen DB, fost NC .: Growth hormone therapy for short stature: panacea or Pandora's box ? . J. Pediatr. 1990 jul; 117:16-21.
20. Altamirano BN.: Tratamiento de pacientes con síndrome de Turner con rhGH. El sistema de la hormona del crecimiento 1995, junio 213-19.
21. Saenger P.: Clinical review 48: current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's síndrome. 1993, dec. 77 297-300.
22. Aetiology and pathogenesis of growth failure . Growth and Growth Disorders 1994 . 37.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA