



EDITORIAL

Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario[☆]

Idiopathic short stature and treatment with biosynthetic growth hormone: clinical and ethical reflections on an arbitrary diagnosis

L. Soriano-Guillén^a y J. Argente^{b,*}

^a Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Investigación Biomédica-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicios de Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid y CIBER Fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2011

Uno de los retos que debe abordar la Pediatría moderna es el de perfilar con análisis crítico el término «talla baja idiopática» (TBI), heredado del término sajón «*idiopathic short stature*», entendido como una entidad nosológica empírica y arbitraria, cuya frecuencia teórica se afirma crece en las consultas de Endocrinología Pediátrica, constituyendo un reto diagnóstico para el clínico, unido a un confusionismo de dimensiones considerables, que no tendría mayor relevancia de no ser por sus potenciales consecuencias terapéuticas.

El diagnóstico de TBI se fundamenta en el desconocimiento de la causa que origina el que un niño o un adolescente presente talla baja inferior a -2 SDS para su edad y sexo, referido a su población. Es, por tanto, una entidad nosológica heterogénea, cuyo diagnóstico se debe a la exclusión de las causas conocidas que determinan una afectación del crecimiento físico^{1,2}. En un paciente catalogado de TBI la secreción de hormona de crecimiento (GH) es nor-

mal, no existen antecedentes de haber sido pequeño para la edad gestacional, las proporciones corporales son normales, no existe patología orgánica, se han descartado entidades sindrómicas que cursan con talla baja y no se detecta ninguna patología psiquiátrica de base. Dicho término ha tenido fortuna en la literatura científica internacional por 2 hechos bien específicos; a saber: 1) la extracción de diagnósticos concretos de dicho término merced a la investigación, y 2) plantear ante la comunidad científica si dicho diagnóstico es susceptible de tratamiento y, de forma muy específica, de tratamiento con GH biosintética.

Es un término descriptivo, y arbitrario³ que únicamente debe emplearse cuando un niño presenta talla baja para la población y sexo de procedencia, y la historia clínica, el examen físico y los estudios complementarios no demuestran ninguna causa responsable. Esta definición de TBI incluiría a los sujetos con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y talla baja familiar⁴; es decir, se incluirían las denominadas «variantes normales de talla baja» descritas por Rudman et al.⁵ en la década de los setenta del siglo xx.

Dos preguntas emergen súbitamente: 1) ¿existen criterios diagnósticos uniformes en la comunidad científica internacional cuando se habla de TBI?; 2) ¿justifica este

[☆] La versión íntegra en inglés de este artículo está disponible en la versión electrónica de la revista en www.elsevier.es/anpediatr.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argentefen@terra.es (J. Argente).

diagnóstico criptogenético y empírico alguna medida terapéutica; en particular, GH biosintética? Las respuestas, de ser posibles, son esenciales para mostrar al pediatra y al pediatra endocrinólogo cuál es el estado de evidencia y rigor científico en nuestros conocimientos, y se responderán posteriormente.

Antecedentes

Todo comenzó el 10 de junio de 2003, cuando la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en Estados Unidos el empleo de GH para tratar niños con talla baja idiopática o talla baja sin deficiencia de dicha hormona (Humatrope®, Eli Lilly & Co), por 8 votos contra 2, a la dosis en un rango entre 0,035-0,050 mg/kg/día, especificando que dicha indicación debe aplicarse exclusivamente a niños con talla baja de más de -2,25 SDS (otro elemento empírico, que nadie indica cómo se crea ni de dónde procede) por debajo de la media para la edad y el sexo o el 1,2% de niños más bajos. Su aprobación se basó en 2 estudios aleatorizados, realizados en aproximadamente 300 niños con talla baja idiopática^{6,7}.

Por el contrario, la *European Medicines Agency* (EMA) no ha aprobado dicha indicación y, en consecuencia, los pacientes con el diagnóstico de TBI *senso stricto* no pueden tratarse con GH en los países miembros de la Unión Europea, si bien se ha intentado, y aún se intenta, buscar razonamientos sin duda discutibles sobre su utilización y, aún más, con qué procedimiento administrativo pudiera eventualmente prescribirse.

Por consiguiente, su indicación es cuando menos motivo de controversia por diversas razones:

- Primero. *¿Estamos tratando a niños sanos o enfermos?* Pues bien, hasta la fecha no se ha demostrado mayor deterioro de la denominada y no bien definida «calidad de vida» en sujetos con TBI en comparación con niños de la misma edad con talla normal.
- Segundo. *¿Hay evidencia científica suficiente de la eficiencia del tratamiento con GH en la TBI?* No, no la hay.
- Tercero. *¿Podría generar el tratamiento con GH efectos secundarios a medio y largo plazo, atendiendo al efecto mitogénico y antiapoptótico del eje GH-IGF-I?* Aún se ignora.
- Cuarto. *¿Es recomendable el empleo generalizado de GH en la TBI?* De acuerdo con los indicadores económicos actuales, la terapia con GH en la TBI presenta un coste-eficacia que ya está demandando un análisis riguroso y sosegado en los países que disfrutaban de esta indicación. En consecuencia, con los datos disponibles en la actualidad, al menos si puede afirmarse que «no es recomendable el uso generalizado de GH» en la TBI.

¿Existen argumentos para encauzar las razones de la controversia?: reflexiones sobre la eficacia, seguridad y coste del tratamiento de la talla baja idiopática con hormona de crecimiento biosintética.

El propósito de esta revisión se fundamenta en la dificultad diagnóstica de la TBI, la probable no realización por parte de los facultativos del mismo número de pruebas complementarias en el niño para alcanzar este diagnóstico y, en última instancia, en el incremento exponencial de

segundas y terceras consultas en las policlínicas de Endocrinología Pediátrica en nuestro medio, en las que se solicita información y opinión sobre un posible tratamiento con GH biosintética.

Habida cuenta de que la EMA no ha aprobado este proceder terapéutico en este diagnóstico clínico y, teniendo en consideración que la prescripción de GH en nuestras instituciones públicas es de uso exclusivamente intrahospitalario, estos editorialistas desean reflexionar sobre el estado de nuestros conocimientos y la valoración de las evidencias al respecto para emitir una opinión lo más rigurosa posible respecto a este dilema en la praxis clínica. De ellas, el lector podrá obtener sus propias opiniones y ejercitar sus propias reflexiones, ante un hecho en el que nadie está en posesión de la verdad, pero en el que existen datos objetivos de análisis crítico.

Talla baja idiopática: ¿enfermedad o variante de la normalidad?

La «enfermedad» afecta a la salud, de un modo más o menos intenso. Por el contrario, la «variante de la normalidad» es un concepto puramente estadístico en el que se compara un valor en relación con la población normal según una distribución gaussiana, sin evidenciarse repercusión alguna sobre la salud.

De esta forma, quienes consideran la TBI como una enfermedad argumentan que esta entidad produce trastornos psicosociales al sentirse diferentes a los demás y, por tanto, su salud se encuentra deteriorada.

Pues bien, la pregunta que surge de forma inmediata es: *¿los niños con TBI presentan mayores alteraciones psicológicas que los niños de la misma edad con talla normal?*⁸ Las evidencias epidemiológicas obtenidas de estudios transversales muestran la ausencia de asociación entre la calidad de vida/estatus psicológico y la talla. Añádase, además, *¿el tratamiento con GH mejora el estatus psicológico de los niños con TBI?*⁸ Desafortunadamente, carecemos de estudios randomizados bien diseñados con un número notable de pacientes para evaluar este posible efecto beneficioso. Teniendo en cuenta los escasos datos de los que disponemos hasta la fecha, no se puede concluir que el tratamiento con GH tenga repercusiones sobre la calidad de vida y/o el estatus psicológico de niños con TBI.

Ante esta disyuntiva existente entre enfermedad o variante de la normalidad, nos encontramos con 3 visiones a analizar:

- *Pediatra*: atendiendo a sus conocimientos y formación, su opinión profesional debe sustentarse en la medicina basada en la evidencia y ser la misma en el ejercicio público y en el privado. De esta forma, como se indica en la definición de TBI, es preciso destacar que estamos ante una entidad a la que se llega por exclusión de otros trastornos.
- *Padres*: algunas familias consideran la TBI como una verdadera enfermedad, ya sea por su propia experiencia (TBI con componente familiar) ya por la angustia con la que sufren el hecho de ver a sus hijos con tallas inferiores a las de sus compañeros, preocupados por una posible repercusión psicológica presente y/o futura. Ante esta actitud es

menester escuchar, comprender y arropar a las familias. Pero a la par, es preciso mostrar la evidencia científica existente de forma objetiva y rigurosa.

- *Niño*: en la práctica clínica diaria debemos interesarnos por la situación puntual del paciente, contando con su opinión: ¿qué dificultades le plantea su talla?, ¿cómo se encuentra?, ¿se siente enfermo? Además, se ha preguntado a ese niño que se hace adulto y que ha sido tratado con GH por TBI: ¿mereció la pena pincharse diariamente GH durante tantos años?, ¿cómo vivió los controles analíticos continuos durante tantos años?, ¿se cumplieron las expectativas que se plantearon antes del tratamiento? Por tanto, al deterioro de la calidad de vida causado supuestamente por la TBI, podría añadirse el ser consecuencia de un seguimiento y tratamiento intensivo, con resultados al menos cuestionables.

¿Qué estudios complementarios hay que efectuar para alcanzar el diagnóstico de TBI? No están definidos en absoluto; en particular, los estudios moleculares que deberían practicarse.

Eficacia del tratamiento con hormona del crecimiento en la talla baja idiopática: nivel de evidencia científica y grado de recomendación

Antes de entrar en la interpretación de los resultados existentes, es razonable plantear algunas preguntas con algunas consideraciones posteriores:

- *¿Qué variable es la más adecuada para interpretar la eficacia del tratamiento con GH: mejoría sobre talla diana, mejoría sobre predicción de talla inicial, mejoría sobre grupo control/placebo?* Hasta la fecha, no hay consenso al respecto.
- Si comparamos un grupo con tratamiento frente a grupo control/placebo, a priori, *¿cuántos centímetros de diferencia deberían plantearse para considerar un tratamiento eficaz?* y *¿a cuántos años de tratamiento?* y *¿a qué dosis de GH?* Lamentablemente, los criterios encontrados en la literatura son muy dispares.
- *¿Pueden extrapolarse resultados simplemente con el resultado de una *p* significativa, aunque el resultado final no sea muy llamativo?* A este respecto, la mayoría de los expertos en bioestadística recomiendan la valoración de los intervalos de confianza al 95% (IC95%) para descartar solapamiento entre grupos, así como para comprobar si hay mucha distancia entre el valor inferior y el superior del intervalo (desvirtúa resultados por enorme dispersión) y para evaluar si en el intervalo inferior se ha obtenido un resultado sustancial.
- *¿Cuál es el nivel de evidencia científica recomendable para proponer un determinado tratamiento?* Sin duda alguna, debería ser un nivel de evidencia científica grado I para poder emitir un grado de recomendación A.
- *¿Cómo se han desarrollado los escasos estudios existentes?* La mayoría de los datos obtenidos provienen de trabajos financiados por la industria farmacéutica. Esto no es negativo, máxime si el sistema público no financia los estudios pertinentes, pero los resultados deben ser analizados con gran rigor.

Al evaluar los distintos estudios sobre tratamiento con GH en la TBI puede observarse que aparece un único ensayo clínico aleatorizado con placebo⁶. En este trabajo se presentan datos de 34 pacientes a talla adulta (22 con GH, 12 con placebo), obteniendo una diferencia entre ambos grupos de 3,7 cm (IC95% de 0,86 a 6,54 cm). Un metaanálisis reciente⁹ analiza por separado estudios aleatorizados frente a no aleatorizados. Así, tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva de tratamiento con GH en TBI con resultados a talla adulta, se encuentran 3 estudios que cumplen los criterios establecidos por los autores (2 estudios aleatorizados con grupo control^{10,11} y un estudio aleatorizado con placebo⁶). Tras un análisis estadístico minucioso, aportan los datos de los 3 estudios en su conjunto, con un tamaño muestral de 115 pacientes, mostrando una diferencia a talla adulta entre tratados con GH (media de tratamiento de 5,4 años) y no tratados, de aproximadamente 4 cm (0,65 SDS) con un IC95% de 2,4 a 5,6 cm. Es preciso reseñar que estos 3 trabajos son catalogados de calidad baja-moderada atendiendo al número de pacientes incluidos, detalles de la aleatorización, inclusión de grupo con placebo y porcentaje de abandono del estudio. Además, los autores del metaanálisis tomaron como medida efectiva principal una diferencia en talla adulta entre los tratados y no tratados de 0,9 SDS (aproximadamente 6 cm). De esta forma, ninguno de los 3 estudios randomizados alcanzó el objetivo propuesto.

En resumen, de este metaanálisis se extraen las siguientes conclusiones: a) la magnitud del efecto del tratamiento con GH en la TBI (aproximadamente de 4 cm) es menor que en otros trastornos; b) hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio de un nivel de evidencia científica suficiente que permita realizar un grado de recomendación adecuada; y c) la respuesta individual es tremendamente variable.

Atendiendo a las guías de práctica clínica, se puede comprobar que el nivel I se obtiene de varios ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados con un número aceptable de pacientes¹². A día de hoy, no existe tal evidencia en el tratamiento de la TBI con GH.

Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática: riesgo-beneficio

Entre 1985 y 2006, el *National Cooperative Growth Study* (NCGS) monitorizó la seguridad en 54.996 niños tratados con rGH (en torno a 200.000 paciente-años de exposición de tratamiento)¹³, describiendo los siguientes datos sobre efectos adversos asociados al tratamiento con GH:

- *Diabetes mellitus (DM)*: 65 sujetos, de los que 37 se clasificaron como DM tipo 1 y 20 se asignaron al grupo de DM tipo 2. La incidencia de DM tipo 1 no era superior a la población de referencia (ratio de incidencia estandarizado de 0,9 con un intervalo de confianza de 0,62-1,29). Sin embargo, la tasa de incidencia aproximada de DM tipo 2 fue de 14 por 100.000 años de tratamiento con GH (0,5 casos por cada 1.000 tratamientos).
- *Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri)*: 61 casos en total (1,1 casos por cada 1.000 tratamientos).

- *Epifisiólisis de cabeza femoral*: 93 casos documentados (1,7 casos por cada 1.000 tratamientos).
- *Escoliosis*: 76 presentaron una progresión de escoliosis previa y 162 casos fueron diagnosticados *de novo* (2,94 casos por cada 1.000 tratamientos).
- *Pancreatitis*: se describen 10 casos (0,18 casos por cada 1.000 tratamientos).
- No se evidenció mayor riesgo de aparición *de novo* de leucemia (ratio de incidencia estándar de 0,54 [IC95%; 0,11-1,58]) ni ningún otro tumor (ratio de incidencia estándar de 1,12 [IC95%; 0,75-1,61]) durante los años de tratamiento con respecto a población general. Por el contrario, sí se objetivó un incremento notable de segundas neoplasias tras terapia con GH, especialmente en aquellos sujetos que habían recibido radioterapia para el tratamiento del primer tumor.

Del total de 54.996 sujetos incluidos en el estudio, un 17,8% pertenecían al grupo de TBI. Sobre este particular, es preciso reseñar que la prevalencia de los trastornos anteriormente citados en este grupo concreto son similares o inferiores al resto de los grupos del NCGS (déficit de GH, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica)^{13,14}.

A pesar del esfuerzo notable de estos estudios para la detección de eventuales efectos adversos, existen una serie de condicionantes a valorar¹⁵: a) cambios en la dosificación y/o preparado farmacológico durante el tratamiento; b) análisis más detallado de aquellos grupos a los que se ha administrado mayores dosis (hasta 0,6 mg/kg/semana); y c) ausencia de datos a largo plazo, tras finalizar terapia.

Sin intención alguna de ser alarmistas, es preciso prestar atención al potencial riesgo teórico de neoplasia tras tratamiento con GH en pacientes no deficitarios de la misma. Muy en particular, aquellos sujetos que bajo esta terapia presentan niveles anormalmente elevados de IGF-I (por encima de 2 SDS)¹⁴⁻¹⁷. Sin duda, para aclarar esta incertidumbre serán prioritarios los estudios colaborativos a largo plazo de sujetos que hayan recibido terapia con GH, como el *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*.

En efecto, la seguridad de un fármaco es un concepto complejo, que se afecta por la gravedad potencial de la enfermedad y por la disponibilidad de tratamientos alternativos (incluyendo no tratar). De esta forma, para niños con talla baja pero esencialmente sanos, la posibilidad de un riesgo mínimo de efectos adversos a largo plazo no puede ser compensada por un beneficio impredecible¹⁷, prevaleciendo el *primum non nocere*.

Evaluación del gasto de hormona del crecimiento en la talla baja idiopática: coste-eficacia

Recientemente, la Dra. Durand-Zaleski, del Departamento de Salud Pública y Unidad de Investigación de Economía y Servicios de Salud de la Universidad de París, ha analizado el impacto económico del tratamiento con GH en la TBI¹⁸. En este trabajo se plantea la necesidad de una adecuada evaluación económica para elegir la opción que garantiza mayor ganancia en términos de salud junto al menor coste económico. La autora especifica que aquellas estrategias «dominantes» (las que plantean una efectividad contrastada al menor

coste), deben ser adoptadas por los sistemas de salud. Por el contrario, no deberían tomarse en consideración las estrategias «dominadas» (aquellas cuya efectividad es más que dudosa con un coste notable).

Como índice para evaluar la idoneidad de una nueva estrategia terapéutica se ha introducido el ratio incremento de coste/efectividad (ICER), que se define como el coste adicional de una nueva estrategia dividida por la ganancia en efectividad. Para hacer este índice ICER más operacional, varios organismos internacionales (OMS, NICE) han propuesto distintos puntos de corte para la adopción de nuevas estrategias:

- Una estrategia razonable es aquella que prolonga la vida de una persona un año a coste inferior a una vez el producto interior bruto per cápita (relación entre el producto interior bruto y el número de habitantes del país). Aquella que cuesta entre 1 a 5 veces el valor de la renta per cápita se considera aceptable, aunque con reservas. Por el contrario, si supera las 5 veces, no es en absoluto recomendable.
- Otros países, como el Reino Unido, han puesto puntos de corte: 30.000 a 50.000 libras por año de calidad de vida ajustado.

En el momento actual sabemos que el coste aproximado que debería afrontar un hipotético sistema sanitario para cubrir el tratamiento con GH en un niño con TBI comparado con un niño afecto de TBI sin terapia oscila entre 79.200 y 110.700 euros. Además, el incremento de coste por cada centímetro de mejora de talla adulta bajo el tratamiento con GH se sitúa entre 16.400 y 33.100 euros. Otro estudio posterior evaluó el índice ICER del tratamiento con GH frente al no tratamiento de niños prepuberales con TBI, obteniendo una estimación por encima de los 40.000 euros¹⁹.

Atendiendo a los indicadores anteriormente citados y a la renta per cápita española del año 2010 (entre 23.000 y 24.000 euros, con diferencias notables entre comunidades autónomas), no cabe duda de que el análisis coste-eficacia de esta terapia en la TBI no es en modo alguno favorable.

La talla baja idiopática en la consulta privada

Si el paciente desea costearse por sí mismo el tratamiento con GH, *¿puede el facultativo en su ejercicio privado prescribir dicho tratamiento para una indicación no aceptada?*: difícil respuesta que queda al amparo del marco jurídico y que, con toda seguridad, tendría vías de interpretación.

Si este medicamento es de uso intrahospitalario, *¿cómo prescribirlo y cómo obtenerlo?*, sin duda alguna se emplea una orden de prescripción personal y se obtiene a través de un hospital privado. Todo ello queda asimismo al amparo del marco jurídico y sus vías de interpretación si el diagnóstico es una entidad nosológica no aprobada por nuestro Ministerio de Sanidad.

Consideraciones finales

- La ausencia de datos concluyentes sobre afectación psicológica y/o alteración de calidad de vida de niños con

TBI, así como de evidencia científica suficiente sobre la eficacia del tratamiento con GH en estos sujetos, junto a los potenciales efectos secundarios a corto y largo plazo derivados de esta terapia y el elevado coste de la misma, constituyen motivos suficientes para justificar su exclusión como indicación terapéutica financiada por nuestro sistema sanitario.

- Ante una consulta por indicación de GH en la TBI deberemos responder con rigor científico atendiendo a los conocimientos existentes, individualizando cada paciente debido a que la TBI constituye un cajón de sastre diagnóstico. Este hecho, probablemente, cambiará en los próximos años merced a los avances en el conocimiento de la biología molecular de la TBI. Cuando sepamos más de la talla baja familiar y del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, es posible, casi con toda seguridad, que sigamos hablando del diagnóstico de talla baja idiopática, pero, ¿qué porcentaje de los pacientes con talla baja ocupará dicho diagnóstico?
- Se podría argumentar que si no tratamos a un niño diagnosticado de TBI nunca sabremos si hubiera podido responder a dicho tratamiento. En efecto, así es; sin embargo, esta formulación carece del rigor científico preciso que permita tratar a cualquier niño con secreción suficiente de GH.
- ¿Puede tener un facultativo dudas razonables sobre la eficacia de un medicamento para una entidad nosológica arbitraria?: puede y debe. Ante ello, nuestros conocimientos actuales y la reflexión, acompañadas del *primum non nocere*, deben ser las guías prioritarias.

El contenido de este Editorial quiere reflejar la opinión personal ante la preocupación de los autores por el empleo excesivo que se está efectuando de GH en algunos medios, que no en todos, en pacientes que hasta no hace mucho eran considerados variantes de la normalidad y que ahora se engloban dentro del concepto de TBI, modificándose la actitud terapéutica sin haberse visto avalada de la suficiente evidencia científica necesaria. Las discrepancias en los enfoques diagnósticos y hasta terapéuticos entre profesionales son lícitas, pero la legalidad debe ser igual para todos; muy en especial, cuando el gasto se genera al sistema público de salud. Dígase lo que se quiera o dígase como se quiera, en este punto no queda sino una única vía: el cumplimiento de la legalidad y la sensatez en nuestro quehacer cotidiano con la individualización de cada paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Argente J. Talla baja idiopática: Estado actual. *Rev Esp Pediatr.* 2009;653:167-79.
2. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R; en representación del Grupo Español de Consenso. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:e1-204.e11.
3. Martos-Moreno GA, Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática. *An Pediatr.* 2005;3:214-20.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-7.
5. Rudman D, Kutner MH, Blackston D, Jansen RD, Patterson JH. Normal variant short stature: Subclassification based on responses to exogenous human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:92-9.
6. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al., National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly and Co. Growth Hormone Collaborative Group. 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.
7. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler Jr GB, Crowe BJ, Beck TJ, Gill AM, et al., on behalf of the European Idiopathic Short Stature Group. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
8. Bullinger M. Psychological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatrics.* 2011;76:20-3.
9. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011;242:c7157.
10. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet.* 1998;351:940-4.
11. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4342-50.
12. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis.* 2001;32:851-4.
13. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-Term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167-77.
14. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:45-7.
15. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:52-5.
16. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *End Dev.* 2010;18:40-54.
17. Allen DB. Lessons learned from the hGH Era. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3042-7.
18. Durand-Zaleski I. Developments in idiopathic short stature: cost versus allocation of resources. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:33-5.
19. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:263-9.