

Talla baja idiopática: definición y tratamiento

J.I. Diago Cabezudo^a, A. Carrascosa Lezcano^b, C.J. del Valle Núñez^c, A. Ferrández Longás^d, R. Gracia Bouthelier^e y M. Pombo Arias^f

^aDepartamento de Investigación Clínica Lilly S.A. Madrid. ^bServicio de Pediatría. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. ^cUnidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^dServicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^eServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-infantil La Paz. Madrid. ^fServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

La talla baja es el motivo de consulta más frecuente en las consultas de endocrinología pediátrica. Diferentes entidades nosológicas se caracterizan por una disminución de la velocidad de crecimiento y una talla anormalmente baja. Unas están bien caracterizadas; otras corresponden a la denominada talla baja idiopática (TBI). Ésta abarca a los niños que presentan un crecimiento por debajo de -2 DE de los valores de la talla media correspondiente a los niños de su población de similar edad y sexo, en los que se han descartado las causas conocidas de talla baja. No incluye a aquellos niños que presentan únicamente un retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Diferentes ensayos clínicos demuestran la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) para que estos niños consigan un crecimiento recuperador. Por ello, la TBI debe considerarse como una entidad que se debe tener en cuenta en el diagnóstico de un paciente con talla baja y patrón de crecimiento anómalo que puede beneficiarse del tratamiento con rhGH.

Palabras clave:

Niño. Preescolar. Enfermedades relacionadas con el crecimiento/diagnóstico. Enfermedades relacionadas con el crecimiento/tratamiento farmacológico. Hormona de crecimiento/administración y dosificación.

IDIOPATHIC SHORT STATURE: DEFINITION AND TREATMENT

Short stature is the leading cause of consultation in Pediatric Endocrinology. Decreased growth velocity and abnormally short height are characteristic of several different nosologic entities. Some are well characterized, while others correspond to what is known as idiopathic short stature (ISS). ISS includes children who grow less than 2 SD of the mean height values corresponding to their peers of similar age and the same sex, in whom the

known causes of short stature have been ruled out. The diagnosis of ISS does not include children who only present a constitutional delay in growth and development. Several clinical trials have demonstrated the efficacy of growth hormone (rhGH) treatment in achieving catch-up growth in these children. Therefore, ISS should be kept in mind in the diagnosis of patients with short stature and abnormal growth patterns, who may benefit from rhGH treatment.

Key words:

Child. Preschool. Growth disorders/diagnosis. Growth disorders/drug therapy. Growth hormone/administration and dosage.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mejores indicadores del estado de salud de un niño es su patrón de crecimiento. Lo forman dos períodos de crecimiento rápido, los primeros 3 años de vida y el estirón puberal, separados por otro de crecimiento lento, relativamente estable; tras ellos se alcanza la talla definitiva. El proceso de crecimiento es la expresión fenotípica de una potencialidad genética modulada a través de factores propios de cada individuo y externos a él, que pueden hacer que dicho proceso se diferencie del considerado normal. No todas las variantes del patrón normal son patológicas; el mejor ejemplo de variante de la normalidad sin patología es el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo.

El proceso de crecimiento y la talla adulta preocupan a la sociedad. Aunque la talla es un factor más percibido que real de éxito social, actualmente se le da gran importancia, la mayoría de la población quiere ser alta. La altura se relaciona con el estatus social, simboliza salud, éxito, prestigio, riqueza, belleza, incluso fertilidad¹. Los

Declaración de conflicto de intereses: este trabajo ha sido financiado por Lilly S.A.

Correspondencia: Dr. J.I. Diago Cabezudo.
Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30. 28108 Madrid. España.
Correo electrónico: diago_jesus_ignacio@lilly.com

Recibido en mayo de 2005.

Aceptado para su publicación en enero de 2006.

miembros más bajos de la sociedad son percibidos menos competentes¹. Diferentes análisis económicos indican que, en los varones, aquellos que consiguen una talla más alta tienen mayor éxito económico durante la edad adulta; esto sugiere que la talla puede influir en los logros económicos, sociales y vitales².

DEFINICIÓN

Se considera talla baja la talla menor de -2 DE (desviación estándar) de la media de la población de referencia para igual edad y sexo.

Diferentes entidades nosológicas se caracterizan por disminución de la velocidad de crecimiento y talla anormalmente baja. Unas corresponden a patologías bien caracterizadas; otras a la denominada talla baja idiopática (TBI), que incluye a niños con un crecimiento por debajo de -2 DE de la talla media de la población de similar edad y sexo, en los que se han descartado las causas conocidas de talla baja, siendo su etiología, actualmente, desconocida. En general, su retraso de crecimiento suele hacerse evidente a partir de los 2-3 años de edad; su altura permanece de forma permanente por debajo de -2 DE hasta la talla adulta.

Para ser diagnosticado de TBI, un niño debe presentar:

1. Longitud y peso al nacer por encima de -2 DE de la media correspondiente a la población de similar edad gestacional y sexo.
2. Talla inferior a -2 DE de la media correspondiente a su población, edad y sexo.
3. Velocidad de crecimiento normal o baja, que no permite un crecimiento recuperador.
4. Fenotipo armónico.
5. Ausencia de déficit hormonales, enfermedad orgánica crónica, patología psiquiátrica y problemas emocionales.
6. Ingesta adecuada de nutrientes con estado nutricional normal.

Existen casos de TBI con agregación familiar; otros aparecen de forma aislada dentro de una familia: la presencia o no de antecedentes familiares de talla baja no debe ser un factor a favor ni en contra del diagnóstico.

El tempo de maduración a través del proceso de crecimiento puede ser lento o normal; algunos presentan talla baja y, además, un tempo de maduración lento. Sin embargo, no deberían ser incluidos en esta entidad aquellos individuos que, habiendo mostrado un crecimiento normal durante la etapa prepuberal, adquieren la talla baja durante los años en que la población de referencia inicia el desarrollo puberal, sin que en ellos sea evidente algún signo de pubertad, pues la talla baja puede ser consecuencia de la ausencia del inicio de la pubertad. El diagnóstico de TBI no incluye a aquellos niños que presentan

únicamente un retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo, pues en la gran mayoría de ellos la talla final estará dentro de los rangos de normalidad.

Sin embargo, existen situaciones en las que se asocia talla baja de agregación familiar con retraso madurativo, cuyo pronóstico de talla adulta es bajo, menor de -2 DE de la media de la población de referencia. Por ello, aunque se cumplan los criterios anteriores, es necesario considerar cada caso individualmente.

TRATAMIENTO

Los niños diagnosticados de TBI carecen de déficit hormonales, de acuerdo a la respuesta de su hormona del crecimiento (GH) a los test de estímulo utilizados en la práctica clínica, que es normal. Cada vez existen mayores evidencias de que estos test, generalmente realizados con estímulos no fisiológicos, tienen una fiabilidad y una exactitud bajas³, pobre reproducibilidad, baja especificidad y baja sensibilidad⁴; sus resultados no siempre diferencian a los niños con disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-GH de los que lo tienen normofuncionante. Además, poseen una baja utilidad para diferenciar qué niños se podrían beneficiar de un tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) de quienes no. Por ello, cada vez se cuestiona más su utilización rutinaria³.

Por otra parte, cada vez está más generalizada la idea de que la causa de la talla baja no es un factor determinante para decidir instaurar, o no, un tratamiento con rhGH. Las indicaciones de tratamiento con rhGH en pacientes pediátricos aprobadas desde 1985 corresponden a patologías con valores de GH normales: insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi y niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional. Entre los objetivos del tratamiento con rhGH en un niño con talla baja, independientemente de la etiología, está normalizar su estatura, anormalmente baja respecto al resto de individuos, así como mejorar su talla adulta.

Diferentes estudios han evaluado el efecto del tratamiento con rhGH en niños con TBI. En 2002, Finkelstein et al⁵ publicaron un metaanálisis de los estudios publicados hasta entonces. Analizaron datos procedentes de 38 estudios, 10 controlados y 28 sin grupo control. De ellos, 12 (cuatro controlados y ocho sin controlar, 454 pacientes en total) presentaban datos de talla final.

Los 188 niños participantes en los 4 estudios controlados con datos de talla final recibieron una dosis media de rhGH de 0,31 mg/kg de peso y semana, divididos en 6 dosis, durante una media de 5,3 años. Basalmente, las características del grupo en tratamiento y las del control no ofrecían diferencias estadísticamente significativas. La diferencia entre la talla media final alcanzada oscilaba entre 0,78 (análisis pareado) y 0,84 DE (análisis agregado), lo que significa 5 a 6 cm más alcanzados por los niños

tratados. También se comparó la diferencia entre grupos (rhGH frente a control) en la talla final alcanzada expresada en DE respecto a la talla final predicha basalmente. La talla adulta alcanzada por el grupo tratado era de 0,54 (análisis agregado) a 0,65 DE (análisis pareado) superior a la predicha, lo que supone de 3,6 a 4,6 cm.

El análisis de los 8 estudios no controlados con datos de talla final ofrece resultados semejantes. La duración media del tratamiento, a una dosis media de 0,27 mg/kg de peso y semana divididos en 6 dosis, fue 4,7 años. Estos niños consiguieron una talla final entre 0,56 (análisis agregado) y 0,63 DE (análisis pareado) superior a la pronosticada al inicio del tratamiento, lo que equivale a 3,8 a 4,5 cm más.

En resumen, en estos estudios los niños con TBI tratados con rhGH incrementaron su talla adulta entre 4 y 6 cm, en comparación con los no tratados.

Recientemente, en 2003, fue publicada una revisión de la Colaboración Cochrane acerca de la eficacia del tratamiento con rhGH en niños con TBI⁶. Seleccionaron nueve ensayos clínicos aleatorizados, con grupo control. Ocho comunicaban datos de eficacia a corto plazo; el noveno aportaba datos de talla casi final.

En este último, el tratamiento con rhGH se inició en niñas en edad puberal. Las tratadas con rhGH alcanzaron una talla casi final 7,5 cm superior a las no tratadas, y 6 cm superior al grupo de niñas que no dio su consentimiento para ser aleatorizadas, lo que corresponde respectivamente a 1,23 y 0,99 DE.

En cuanto a los 8 estudios que comunicaron datos de eficacia a corto plazo, cinco daban datos de talla alcanzada en DE. Sólo uno no detectó diferencias tras un año de tratamiento con respecto al grupo control; el resto detectó una ganancia de talla que oscilaba desde 0,85 DE tras un año de tratamiento frente a 0,2 DE del grupo control, a 1,1 DE tras 2 años de tratamiento frente a 0,1 de los controles, o 1,2 DE tras 3 años de tratamiento frente a no variación de la talla del grupo control.

La velocidad de crecimiento fue comunicada en 5 estudios. El metaanálisis de los tres que ofrecían datos de eficacia tras un año de tratamiento mostró una velocidad de crecimiento significativamente mayor en los niños tratados que en los incluidos en el grupo control (diferencia media ponderada de 2,48 cm). Uno de ellos mostraba un aumento significativo de la velocidad de crecimiento con el tratamiento con rhGH tanto en niños prepuberales (de $4,7 \pm 1,2$ a $7,3 \pm 1,2$ cm/año) como púberes (de $4,3 \pm 0,8$ a $8,4 \pm 0,9$ cm/año); además, la velocidad de crecimiento seguía siendo significativamente mayor al comparar con los no tratados del grupo control. En los otros 2 estudios también se comunicaron incrementos significativos de la velocidad de crecimiento en los que recibieron tratamiento con respecto a los controles. En uno, la modificación que experimentó este parámetro fue de $4,2 \pm 0,9$ a $7,6 \pm 1,2$ cm/año en el grupo

tratado, y de $4,5 \pm 1,6$ a $5,5 \pm 1,5$ cm/año en el control. En el otro estudio, realizado en niños puberales, la velocidad de crecimiento pasó de $4,4 \pm 0,3$ a $8,0 \pm 1,0$ cm/año en el grupo que recibió rhGH, mientras que en el control lo hizo de $4,7 \pm 0,4$ a $6,6 \pm 0,6$ cm/año.

De los otros 2 estudios que comunican resultados de velocidad de crecimiento, uno informa de la significativa mejora que experimenta este parámetro tras 3 años de tratamiento con rhGH en relación con el grupo control; en el otro, los resultados son concluyentes respecto al incremento significativo de la velocidad de crecimiento tras 6 meses con rhGH respecto a placebo.

Esta revisión sugiere que el tratamiento con rhGH aumenta el crecimiento a corto plazo y mejora la talla final en niños con TBI.

Últimamente han sido publicados los resultados de un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado con 68 niños de entre 9 y 16 años, con TBI importante ($< -2,5$ DE), que recibieron una dosis baja de rhGH (0,22 mg/kg peso y semana en 3 dosis) hasta que alcanzaron la talla casi adulta⁷. Tras una media de 4,4 años de tratamiento se obtuvo la talla casi adulta de 33 pacientes. Los tratados con rhGH consiguieron una talla media significativamente mayor que los tratados con placebo ($-1,81 \pm 0,11$ frente a $-2,32 \pm 0,17$ DE, respectivamente). Esas 0,51 DE de diferencia entre ambos equivalen a 3,7 cm más conseguidos por los tratados con rhGH.

El análisis por intención de tratamiento de los 62 pacientes tratados durante al menos 6 meses mostró resultados similares: la talla media conseguida por los tratados fue 0,52 DE, 3,8 cm superior que los que recibieron placebo.

Estos datos son cuantitativamente similares a los que ha mostrado el tratamiento con rhGH en otras patologías caracterizadas también por talla baja sin déficit de GH, como el síndrome de Turner.

Un ensayo clínico⁸ controlado, aleatorizado, realizado para ver la eficacia del tratamiento con rhGH sobre la talla final de niñas con síndrome de Turner, a quienes se les administró 0,30 mg/kg peso y semana de rhGH en 6 dosis frente a un grupo control sin tratamiento, detectó que las niñas tratadas eran significativamente más altas que las no tratadas, 3,9 cm como media. Al ajustar la talla final a la talla diana, las tratadas alcanzaron una talla media final 5,4 cm superior que las no tratadas. Por tanto, el efecto del tratamiento con rhGH en el análisis primario de eficacia fue similar en este estudio con niñas con síndrome de Turner (3,9 cm) que en el ensayo clínico de Leschek en niños con TBI⁷ (3,7 cm), aunque la dosis de rhGH utilizada en este último y la frecuencia de administración eran ostensiblemente diferentes (0,22 mg/kg peso y semana repartidos en 3 dosis).

Igualmente, se han comunicado resultados similares de eficacia en pacientes con déficit idiopático de GH (DIGH)

y TBI. Frindik et al⁹ encontraron que la talla casi adulta media alcanzada por 128 pacientes con DIGH era similar a la obtenida por 198 sujetos con TBI tras una duración media de tratamiento de $4,8 \pm 2,2$ y $5,5 \pm 2,7$ años, respectivamente; ambos colectivos tenían una talla media diana ($-0,5 \pm 0,9$ DE frente a $-0,6 \pm 0,7$ DE) y una talla media basal ($-2,7 \pm 0,7$ DE frente a $-2,8 \pm 0,6$ DE) muy similares; también era casi idéntica la dosis media de rhGH recibida ($0,28 \pm 0,08$ y $0,27 \pm 0,08$ mg/kg/semana). El grupo con DIGH alcanzó una talla media casi adulta de $-1,4 \pm 1,0$ DE, que representó una ganancia de $1,3 \pm 1,0$ DE; el grupo de TBI consiguió una talla media casi adulta de $-1,6 \pm 1,0$ DE, con un incremento de $1,3 \pm 0,8$ DE sobre la basal.

Recientemente se ha publicado un estudio abierto, aleatorizado, comparando el efecto sobre la talla final de tres pautas de rhGH en niños con TBI: $0,24$ mg/kg de peso y semana; $0,24$ mg/kg de peso y semana el primer año y $0,37$ mg/kg de peso y semana los sucesivos; o $0,37$ mg/kg de peso y semana¹⁰. Se comunican datos de talla final de 50 niños, que recibieron tratamiento una media de 6,5 años. La talla media final se incrementó en 1,55, 1,52 y 1,85 DE, respectivamente, en cada uno de los grupos. La ganancia media de talla respecto al pronóstico de talla fue de 7,2 cm para el grupo con dosis alta y 5,4 cm para el grupo con dosis baja de rhGH.

Todos estos datos sugieren que el tratamiento con rhGH puede modificar de forma favorable el crecimiento en los niños con TBI, que alcanzan una talla adulta superior a la esperada, en rangos próximos, incluso similares, a los de la población normal. Un análisis pormenorizado evidencia una amplia dispersión en la respuesta al tratamiento, desde aquellos que responden muy favorablemente hasta los que no responden o lo hacen muy poco, testimoniando la heterogeneidad etiológica de la TBI. El tipo de respuesta al tratamiento con rhGH permitirá subclasificar estos pacientes y continuar el tratamiento únicamente en los que sea beneficioso. Adicionalmente, permitirá orientar los esfuerzos investigadores para un mejor conocimiento etiológico.

La GH es una hormona con importantes acciones sobre el metabolismo, que provoca cambios en composición corporal, sensibilidad periférica y tasa de secreción de insulina. Estos efectos han de tenerse en cuenta al iniciar un tratamiento con rhGH, sobre todo en los pacientes con TBI, en los que las dosis aconsejadas son superiores a las utilizadas en el DIGH, aunque inferiores y/o similares a las utilizadas en otras patologías. El análisis de los estudios comentados se ha centrado fundamentalmente en los efectos sobre el crecimiento, no sobre el metabolismo intermediario y la composición corporal. Estudios prospectivos valorando estos componentes son deseables. La monitorización de los valores de factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-I), proteína 3 transportadora de IGF (IGF-BP3), metabolismo lipídico e hidrocarbonado es obligatoria durante el tratamiento¹¹.

Para evaluar la seguridad del tratamiento con rhGH en niños con TBI disponemos de diferentes fuentes: los estudios de eficacia ya comentados⁶⁻⁸ y dos grandes bases de datos que recogen la seguridad de este tratamiento en más de 25.000 pacientes (más de 62.000 pacientes/año), independientemente del diagnóstico, durante un período de observación entre 10 y 15 años^{12,13}. Del análisis de ambas fuentes se concluye que el uso de rhGH como tratamiento de la talla baja es realmente seguro. La tasa de efectos adversos, graves y no graves, fue similar en niños con déficit de GH y sin él. No se detectaron problemas de seguridad específicos en los niños con TBI tratados con rhGH⁸.

Avalado por los datos comunicados, y dada la amplia experiencia actual de tratamiento de niños con talla baja sin déficit de GH, estos niños con TBI podrían beneficiarse del tratamiento con rhGH a una dosis inicial de $0,035$ mg/kg de peso y día, que puede aumentarse hasta $0,050$ mg/kg de peso y día según la respuesta, teniendo siempre en cuenta que los niveles de IGF-I e IGF-BP3 deben permanecer dentro de la normalidad, por debajo de +2 DE de la media de la población de igual edad y sexo.

En resumen, aunque diferentes entidades nosológicas se caracterizan por presentar velocidad de crecimiento disminuida, crecimiento patológico y talla adulta anormalmente baja, existen niños que presentan talla baja con patrón de crecimiento alterado que no pueden ser encuadrados dentro de ninguna patología específica.

Estos niños se agrupan en una entidad heterogénea de etiologías diversas conocida como TBI: su talla está más de 2 DE por debajo de la talla media de la población de su entorno de igual edad y sexo, presentaban longitud y peso normales al nacer, y se ha descartado cualquier otra causa de talla baja.

La talla adulta que alcanzan estos niños está muy por debajo de la considerada apropiada para la población general.

En el diagnóstico de TBI no deben incluirse aquellos niños que presentan únicamente un retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo y que mantuvieron un crecimiento normal en la etapa prepuberal: en la gran mayoría de ellos, la talla final estará dentro de los rangos de normalidad.

Aunque existen casos de aparición aislada en una familia, otros casos de TBI tienen carácter familiar. La presencia o no de antecedentes familiares de talla baja no es un factor concluyente para realizar, ni para descartar, este diagnóstico.

El tratamiento de los niños con TBI con rhGH ha demostrado aumentar su talla adulta, tanto con respecto a la alcanzada por niños sin tratamiento como tratados con placebo.

Este aumento de talla es equivalente al conseguido por otros niños con talla baja sin déficit de GH, también tratados con rhGH.

Algunos autores encuentran equivalente el efecto conseguido por la rhGH en niños con TBI o con DIGH.

Este efecto beneficioso de la rhGH sobre niños con TBI no se acompaña de cambios en el perfil de seguridad.

La respuesta individual al tratamiento obliga a mantenerlo únicamente cuando se objetive beneficio terapéutico.

Existen pocos datos sobre los efectos del tratamiento con rhGH en composición corporal y metabolismo. Durante el seguimiento del tratamiento, se recomienda mantener los valores de IGF-I e IGF-BP3 dentro de los límites normales, así como monitorizar metabolismo lipídico, hidrocarbonado y función tiroidea.

Por todo ello, la TBI debe ser una entidad que se debe tener en cuenta en el diagnóstico del paciente con talla baja y patrón de crecimiento anómalo que, además, puede beneficiarse de la acción promotora del crecimiento de la rhGH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res.* 2003;60:157-65.
2. Cuttler L, Silvers JB. Growth hormone treatment for idiopathic short stature: Implications for practice and policy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:108-10.
3. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:185-94.
4. Miller BS, Zimmerman D. Idiopathic Short Stature in Children. *Pediatr Ann.* 2004;33:177-81.
5. 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.
6. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
7. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, 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.
8. Lilly Research Laboratories. Humatrope® (somatropin [rDNA origin] for injection) for Non-Growth Hormone Deficient Short Stature [en línea]. 2003. [Fecha de consulta: 9 de mayo de 2005.] Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3957B1_01_Lilly-Humatrope.pdf
9. Frindik JP, Kemp SF, Hunold JJ. Near adult heights after growth hormone treatment in patients with idiopathic short stature or idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 Suppl 3:607-12.
10. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, 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.
11. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143:415-21.
12. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1035-44.
13. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. En: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS. 10 years' experience.* Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 349-64.