

Inhibidores de la aromatasa en la edad pediátrica

Itxaso Rica¹, Gema Grau, Amaia Rodríguez y Amaia Vela².

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

¹CIBERDEM. ²CIBERER.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son fármacos que disminuyen el paso de andrógenos a estrógenos y que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de algunas patologías propias de la edad adulta, que incluyen el cáncer de mama estrógeno dependiente y la endometriosis. Dado que los estrógenos son los principales responsables del cierre epifisario los IA se han utilizado en un intento de mejorar la talla final en niños afectos de pubertad precoz periférica familiar (testotoxicosis), talla baja idiopática (TBI), déficit de GH o retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Así mismo los IA se han empleado para mejorar la evolución de la ginecomastia puberal. En este documento vamos a analizar los datos que existen en la actualidad en relación con la seguridad y la eficacia del tratamiento con IA en la edad pediátrica y la adolescencia.

Fisiología de la Aromatasa.

La aromatasa es un enzima del grupo de la familia citocromo P450 que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona y testosterona a estradiol) mediante su hidroxilación y posterior aromatización (Fig. 1). Su actividad es fundamental en la biosíntesis de estrógenos en varones. Está localizada en el retículo endoplásmico celular de muchos tejidos que incluyen el ovario, el testículo, la mama, el tejido adiposo, cerebro, placenta y hueso. Su actividad está regulada por promotores específicos de tejido que a su vez son controlados por hormonas (gonadotrofinas), citocinas (interleukina 6 y 11) y por otros factores. En humanos el gen *CYP19*, ubicado en el cromosoma 15q21.2, codifica la actividad de la aromatasa ^{1,2,3}.

El déficit congénito de aromatasa es una patología poco frecuente, que en varones causa talla alta por

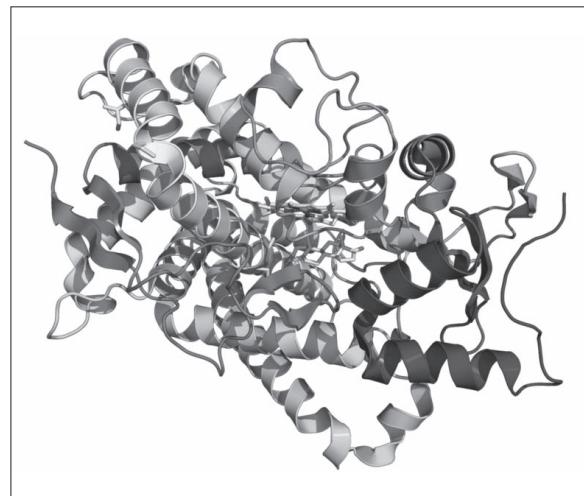


Figura 1. Estructura de la aromatasa citocromo P450 humana en un complejo terciario con el cofactor y el substrato androstenediona.

falta de cierre epifisario, osteoporosis, intolerancia hidrocarbonada, sobrepeso, trastornos lipídicos con conllevan riesgo cardiovascular y posible infertilidad. En las mujeres causa virilización intraútero, hipogonadismo hipergonodotropo, hipoplasia mamaria y amenorrea primaria⁴. Estos signos y síntomas observados en la patología constituyen las alertas que nos permiten valorar los posibles efectos adversos derivados de la utilización de fármacos inhibidores de la aromatasa.

Inhibidores de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son fármacos que bloquean su acción. La FDA aprobó su empleo en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno dependiente tras haberse demostrado su eficacia como terapia coadyuvante en esta patología. En la Tablas 1 y 2 se muestra la clasificación de IA y la

Tabla 1. Fármacos inhibidores de la aromatasa.

Generación	No esteroideos	Esteroides	Comentarios
Primera	Amoniglutetimida		Morbilidad (letargia, náuseas, rash, fiebre).
		Testolactona	1 ^{er} IA con amplio uso en cáncer de mama
Segunda	Fadrazole	Formestane	Reacciones locales
Tercera	Anastrazole Letrazole Verozole	Examestane	Bloqueo específico, administración diaria y escasos efectos secundarios.

Tabla 2. Potencia, equivalencia y posología de los fármacos inhibidores de la aromatasa.

Compuesto	Dosis	% Bloqueo aromatasa
Aminoglutetimida	250 mg/ 6 horas	90%
Testolactona	10 mg/ 6 horas	< 90%
Formestane	125 mg/ 12 horas	92%
Fadrazole	2mg/ 12 horas	93%
Anastrazole	1 mg/ 24 horas	97,3%
Letrazole	2,5 mg/ 24 horas	> 99%

comparación de la actividad de los diferentes preparados. Existen 2 tipos de IA, compuestos esteroideos y no esteroideos. Los IA esteroideos bloquean el enzima de forma reversible, mimetizando el substrato androstendiona, y IA no esteroideos producen un bloqueo competitivo e irreversible. A su vez, se han desarrollado 3 generaciones de fármacos ¹. En este documento nos vamos a centrar en el uso de IA no esteroideos de 3^a generación, en concreto anastrazole y letrazole, ya que su acción es más potente, producen un bloqueo selectivo y son eficaces a dosis más bajas. Por estos motivos son los fármacos que han sido utilizados en los ensayos más recientes que se han desarrollados en pacientes pediátricos.

Seguridad del tratamiento con Inhibidores de Aromatasa en la edad pediátrica.

Los datos que conocemos de seguridad sobre el empleo de IA en la edad pediátrica son limitados ya que derivan de los 4 ensayos clínicos randomizados que se han desarrollado hasta la actualidad.

Las terapias utilizadas han sido letrazole 2,5 mg/día o anastrazole 1 mg/día, durante un periodo de 1-3 años y se incluyeron un total de 110 varones prepuberales o en fases iniciales de pubertad al comienzo de la terapia. La metodología de estudio en relación con datos de seguridad ha sido heterogénea, no disponemos de datos derivados de pautas de mayor duración, ni conocemos la evolución de algunos parámetros en pacientes tratados a largo plazo.

A continuación exponemos las conclusiones que se desprenden globalmente de dichos ensayos a nivel de densidad mineral ósea, arquitectura ósea, perfil lipídico, metabolismo hidrocarbonado, función espermática, progresión puberal, esfera cognitiva y tolerancia.

Densidad mineral ósea (DMO): Aunque los estudios son limitados se ha valorado la DMO en columna lumbar, cuello femoral y densidad corporal total así como parámetros de formación ósea (fosfatasas alcalinas, osteocalcina). Globalmente la DMO

progrésa de forma adecuada durante el tratamiento con AI⁽⁵⁻⁹⁾, si bien no existen datos de seguimiento posterior.

Arquitectura ósea: El grupo de Hero *et al.*⁹ demostraron un crecimiento mayor del hueso cortical y una diminución del turnover óseo en pacientes en tratamiento con letrazole. Así mismo, objetivaron un mayor nº de deformidades vertebrales visualizadas mediante RM en pacientes con talla baja idiopática que habían sido tratados 4 años antes, comparándolos con el grupo control. La importancia de estos hallazgos a largo plazo es desconocida.

Metabolismo lipídico: Se ha evidenciado una disminución del HDL-colesterol y de la masa grasa en niños tratados con IA durante 2 años, sin objetivarse cambios en la sensibilidad a la insulina ni en los niveles de glucosa^{5,6,8,10}.

Espermatogénesis: Mauros *et al.*¹¹ estudiaron espermiogramas en adolescentes en pubertad en tratamiento con anastrazol sin encontrar diferencias con el grupo control.

Desarrollo puberal: En pacientes puberales en tratamiento con IA se ha objetivado una elevación de las gonadotrofinas superior a la del grupo control que ocasiona un nivel superior de testosterona, y de forma secundaria de hemoglobina y hematocrito con el consiguiente teórico incremento del riesgo tromboembólico¹². Por otra parte en pacientes puberales estos niveles suprafisiológicos de testosterona causan una aceleración en la progresión de la pubertad mayor que en el grupo control y se han detectado niveles más bajos de IGF I, por la pérdida del efecto del estradiol en el eje GH-IGF1⁷. El desarrollo puberal tras finalizar la terapia progrésa de forma adecuada⁶.

Nivel cognitivo: los IA cruzan la barrera hematoencefálica. Dado que los estrógenos están involucrados en la regulación de la función cognitiva, Hero *et al.*¹³ incluyeron la valoración de este aspecto en su ensayo con IA en niños con talla baja idiopática sin demostrarse ningún efecto adverso durante la terapia.

Tolerancia del fármaco: en general los datos derivados de los 3 ensayos muestran una adecuada tolerancia del uso de letrazol o anastrazol durante 2 años. En el ensayo de Mauras *et al.*⁶ se recogió minuciosamente la presencia de cualquier tipo de efecto adverso y se reportaron 7 eventos graves, todos ellos en el grupo de tratamiento con Anastrazole, pero los investigadores decidieron que ninguno de ellos era atribuible a la terapia. Estos eventos incluían 4 episodios de vómitos cílicos, 2 fracturas postraumáticas, 1 sepsis secundaria a artritis y 1 cirugía electiva.

Función suprarrenal: Karmazin *et al.*¹⁴ realizaron un test de ACTH con dosis bajas en un grupo de 18 varones con RCCD en tratamiento con Letrazol, y sus resultados pusieron de manifiesto una insuficiencia suprarrenal parcial en los pacientes. Este hecho no ha sido estudiado en ningún otro ensayo y tiene la limitación de que la prueba utilizada no es el *gold standard* para valorar la función suprarrenal.

En resumen, parece que el tratamiento durante 2 años con anastrazol o letrazol en niños prepuberales o en fases iniciales del desarrollo puberal se tolera bien y no tiene efectos adversos graves pero la experiencia es muy limitada. Por ello, antes de establecer la seguridad de su uso se requiere planificar estudios prospectivos que incluyan un nº mayor de pacientes en los que se diseñe una detallada monitorización de la DMO, morfología ósea, HDL, hemoglobina, espermiograma, función cognitiva y posibles efectos metabólicos derivados de los niveles bajos de estradiol. Así mismo, es preciso que se siga la evolución a largo plazo de los pacientes que ya han sido tratados en relación con su fertilidad, DMO, evolución de deformidades vertebrales y posible riesgo cardiovascular.

Resultados de eficacia del tratamiento con inhibidores de aromatasa en la edad pediátrica.

Dado en mecanismo de acción de los IA se ha planteado su uso en niños o adolescentes varones con dos finalidades: mejorar la evolución de la ginecomastia puberal o mejorar la talla final en situaciones clínicas en las que se estima disminuida, incluyendo talla baja idiopática, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, y deficiencia de GH. A continuación, analizamos de forma detallada lo que se desprende de los estudios metodológicamente adecuados que se han publicado.

1. Pubertad precoz periférica en varones.

La pubertad precoz periférica (PPP) en varones o testotoxicosis es una enfermedad muy poco prevalente. Por este motivo los resultados de los que disponemos derivan de estudios con un número limitado de pacientes. El primer IA que mostró eficacia mejorando el pronóstico de talla adulta (PTA) en 9 pacientes con testotoxicosis fue la Testolactona en asociación con el antiandrógeno Espironolactona¹⁵. Posteriormente se demostró un mayor beneficio al asociar análogos de GnRH, y por tanto con triple terapia durante 6 años¹⁶.

Actualmente el tratamiento de elección en niños con PPP es la doble terapia con Anastrazole y bicalutamida como antiandrógeno, en niños afectos por pubertad precoz periférica, con la posibilidad de asociar análogos de GnRH en los pacientes que presenten posteriormente una pubertad pre-

coz central¹⁷. Existe en curso un ensayo en fase II, prospectivo, multicéntrico e internacional donde se han incluido 14 pacientes que han iniciado la terapia combinada a una edad media de 4 años. Los resultados publicados por Reiter *et al*¹⁸ en 2010 son muy preliminares podrían ser alentadores.

2. Ginecomastia puberal.

La ginecomastia puberal es una situación fisiológica que aparece en muchos niños y adolescentes y parece deberse a un desbalance hormonal funcional, con un incremento de actividad estrogénica estimulante sobre el tejido mamario. Aunque en la mayor parte de las situaciones la ginecomastia es leve y transitoria, existen excepciones en las que el desarrollo mamario sufre una fibrosis, alcanza un tamaño importante y no regresa a lo largo de la pubertad. Plourde *et al*¹⁹ en 2004 publicaron los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo para valorar la eficacia de tratamiento con Anastrazole, durante 6 meses en adolescentes con ginecomastia puberal. Los resultados del ensayo no mostraron una mayor regresión de la ginecomastia a pesar de que si se demostraron niveles más bajos de estradiol en los pacientes tratados.

3. Mejoría de talla final en varones con talla baja idiopática, retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, o déficit de GH.

El tratamiento para mejorar la talla definitiva en pacientes con problemas graves de crecimiento que no padecen de una patología objetivable, sigue siendo un reto. Dado el potencial efecto que tienen los IA en varones para retrasar el cierre de la epífisis se ha postulado con la posibilidad teórica de que el uso de estos fármacos pueda mejorar la talla final en algunas situaciones. Disponemos de datos derivados de 4 ensayos clínicos que han sido realizados y que analizamos a continuación (Tabla 3).

Wickman *et al*⁵ publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo para valorar la eficacia de Letrazole (2,5 mg/día) como terapia coadyuvante asociado a testosterona, en un grupo de 33 adolescentes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Los pacientes incluidos tenían una edad cronológica de 15 años, una edad ósea de 13, una talla media en -1,9 SDS, un PTA de 177 cm y un volumen testicular medio de 5-6 ml. Un subgrupo de 23 pacientes recibieron enantato de testosterona durante 6 meses (1 mg/k/mes) y fueron aleatorizados en dos ramas: Letrazole o placebo, y 10 adolescentes no recibieron ningún tipo de terapia. La primera publicación mostró una mejoría del pronóstico de talla final (PTF) de 5 cm objetivada a los 18 meses en el subgrupo que recibió Letrazole en relación con el que recibió placebo, pero sin existir diferencias con el subgrupo

que siguió una evolución natural. En el año 2006 los autores publicaron la talla casi final de 17 de los pacientes iniciales, que correspondían a los 2 subgrupos que fueron tratados²⁰. El subgrupo tratado con Letrazole (n = 9) alcanzó su talla diana y superó a los pacientes que recibieron placebo (169 vs 175 cm). Desconocemos la evolución de los que no recibieron ninguna medicación.

Los resultados del ensayo en términos de eficacia hay que tomarlos con precaución porque existen varias limitaciones serias, partiendo de que no eran pacientes con una patología grave del crecimiento y de hecho, todos alcanzaron una talla normal. Pero además, el tamaño muestral fue reducido, el porcentaje de pérdidas fue muy elevado (23%), desconocemos la evolución de los que no recibieron ninguna terapia y no se publicaron datos de talla adulta sino de talla casi final. Haciendo una lectura detallada de los resultados gran parte del supuesto beneficio en el subgrupo de Letrazole derivó de la evolución de un único paciente. Por último, indicar un tratamiento con testosterona en pacientes de estas características no es una práctica aconsejada en la actualidad y la diferencia de talla casi final entre los dos subgrupos tratados puede deberse a un perjuicio ocasionado en los que recibieron testosterona, que se compensó al asociar Letrazole.

Posteriormente el mismo grupo de investigadores diseñó un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo para valorar la eficacia del tratamiento con Letrazole en niños con TBI⁷. Incluyeron a 30 niños (prepúberales, con una edad media de 11 años y un retraso medio de edad ósea de 2 años) divididos en 2 subgrupos para recibir durante 2 años Letrazole (2,5 mg/día) o placebo. Hero *et al*, publicaron inicialmente una mejoría del PTF tras finalizar el tratamiento en el subgrupo que recibió IA, mejoría que fue transitoria y con el paso del tiempo desapareció, como publicaron posteriormente. No existen datos a talla final hecho que sugiere que no haya habido ninguna mejoría de la misma.

Mauras *et al*⁶ diseñaron un ensayo aleatorizado y controlado con placebo para valorar la mejoría en talla final en un grupo de varones con déficit de GH en tratamiento sustitutivo, asociando durante un periodo máximo de 3 años Anastrazole (1mg/día). Los 52 pacientes incluidos estaban todos en pubertad al inicio de la terapia, tenían una edad media de 14 años, una edad ósea de 13,5 años y una talla en -1,5 SDS. Comunicaron una mejoría en PTF de 4-6 cm, a los 2 y 3 años de la terapia, pero no se han publicado datos a talla final a pesar de que los pacientes ya han finalizado el crecimiento.

Salehpour *et al*⁸ publicaron en 2010 los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado

Tabla 3. Resumen de los ensayos prospectivos aleatorizados con placebo para mejorar la talla adulta en varones. Características basales medias de los pacientes.

	Patología	n	Edad (años)	EO (años)	PTA cm inicial	Fármacos	Talla adulta (cm)
Wickman ⁵ 2001	RCCD	33	15	13 años	177	Ninguno Testosterona (6 meses) + Letrazole vs placebo (1 año)	No publicada. Letrazole 172 vs placebo 169
Mauras ⁶ 2004	Déficit GH	19	15	13,3	----	GH + Anastrazole vs placebo (1 año)	No cambios. Mejoría PTA a 2-3 años
Hero ⁷ 2005	TBI	30	11	9	165	Letrazole vs placebo (2 años)	No publicada. Mejoría PTA solo inicial.
Salehpour ⁸ 2010	RCCD	91	13,5	12	169	Letrazole (2,5 mg/día), Oxandrolona (2,5 mg/día) o placebo	No publicada. Mejoría PTA solo inicial.

EO: edad ósea. PTA: pronóstico de talla adulta. RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.
GH: hormona de crecimiento. TBI: talla baja idiopática

con placebo para valorar la mejoría en el PTF con el tratamiento con IA en varones con RCCD. Incluyeron 91 pacientes prepuberales de 13,5 años, una edad ósea de 12 años, un PTA de 169 cm y una talla en -2,8 SDS. Los pacientes se aleatorizaron en 3 subgrupos que recibieron durante 2 años Letrazole (2,5 mg/día), Oxandrolona (2,5 mg/día) o placebo. Tras finalizar los 2 años de terapia los pacientes que recibieron Letrazole habían mejorado su PTF en 6 cm pero esta diferencia no se mantuvo 5 años tras el inicio del ensayo. No se han publicados datos a talla final.

Conclusiones.

La experiencia publicada sobre el tratamiento con IA para mejorar la talla final en niños y adolescentes es muy limitada. Solo se ha objetivado su eficacia en niños diagnosticados de pubertad precoz periférica. Con las pautas y los fármacos utilizados hasta la fecha no se ha demostrado su utilidad para incrementar la talla adulta de varones afectos de talla baja idiopática, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, o déficit de GH con terapia sustitutiva. Tampoco han resultado de utilidad para disminuir la favorecer la regresión de la ginecomastia puberal persistente en adolescentes.

Los fármacos que se han utilizado, Anastrazole y Letrazole se toleran adecuadamente durante pe-

riodos de tiempo cortos. No se han descrito efectos adversos graves pero si se ha demostrado una disminución de los niveles de HDL-colesterol y una mayor aparición de deformidades vertebrales leves relacionados con esta terapia. No existen estudios de seguridad a largo plazo en lo relacionado con metabolismo óseo, riesgo cardiovascular ni fertilidad. Por todo lo anteriormente expuesto, es desaconsejable el tratamiento con IA en situaciones clínicas diferentes a la testotoxicosis salvo que se haga dentro de ensayos clínicos estrechamente monitorizados ²¹⁻²³.

Bibliografía.

1. Mitchelli E, Geffner. Aromatase Inhibitors to augment Height: Continued caution and study required. *J Clin Res Ped Endo* 2009; 1 (6): 26-261.
2. Shulman D, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA for the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and Therapeutics Committee. Use of Aromatase Inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and development. *Pediatrics* 2008; 121 (4): 975-983.
3. Willem de Ronde and Frank H de Jong. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic op-

- tions. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:93.
4. Alicia Diaz-Thomas and Dorothy Shulman. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new?. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22:501-507.
5. Sanna Wickman, Ilkka Sipilä, Ensio Norjavaara and Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 357 (9270): 1743-1748.
6. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID and cols. Anastrozole increases Predicted Adult Height of short adolescents males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *JCEM* 2008; 93(3): 823-831.
7. Hero M, Norjavaara E and 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. *JCEM* 2005; 90:6396-6402.
8. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardashirpour L, Shamshiri A, Monfared M.F, Gharib A. A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Letrozole to Oxandrolone Effects upon Growth and Puberty of Children with Constitutional Delay of Puberty and Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2010;74:428-435.
9. Hero M, Mäkitie O, Kröger H, Nousiainen E, Toivainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* 2009; 71 (5): 290-7.
10. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripuberal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity and body composition. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(3): 453-60.
11. Mauras N, Bell J, Snow BG, Winslow KL. Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 239-42.
12. Hero M, Maury S, Luotonen E, Service E, Dunkel L. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J Pediatr* 2005; 146(2): 245-52.
13. Hero M, Maury S, Luotonen E, Service and Dunkel L. Cognitive effects of aromatase inhibitors therapy in peripubertal boys. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 149-155.
14. A. Karmazin, W.V. Moore, J. Popovic, J.D. Jacobson. The Effect of Letrozole on Bone Age Progression, Predicted Adult Height, and Adrenal Gland Function. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2005; 18 (3): 285-93.
15. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496-502.
16. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:175.
17. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulapakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006; 149 (3): 416.
18. Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:999.
19. Plourde P-V, Reiter EO, Hann-Chang JOU, Desrochers P, Rubin S, Bercu B et al. Safety and Efficacy of Anastrozole for the Treatment of Pubertal Gynecomastia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4428-33.
20. Hero M, Wickman S & Dunkel L . Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 510-513.
21. Michael B. Ranke. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nature Reviews Endocrinology* 2013; 9: 325-334.
22. Jan M. Wit, Matti Hero & Susan B. Nunez. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8: 135-147
23. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Pediatric Clinics of North America* 2011; 58 (5): 1167-79.