

# Sensibilidad del test de clonidina y test de guanfacina (agonistas $\alpha$ -2-adrenérgicos) como estímulos farmacológicos de la hormona de crecimiento. Efectos sobre el cortisol plasmático

T. Durá Travé<sup>1</sup>, M. Juste Ruiz<sup>1</sup>, R. González Montero<sup>1</sup>, M. Gutiérrez Terán<sup>2</sup>, M. Mauri Dot<sup>3</sup>, M. Moya Benavent<sup>1</sup>

**Resumen. Objetivo.** Se compara la respuesta hormonal de GH y cortisol entre dos agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos (clonidina y guanfacina) en un grupo de niños con talla corta sin déficit clásico de GH.

**Material y métodos.** Diecisiete niños (10 M/7 F) de  $9,4 \pm 2,5$  años de edad, con talla corta (SDS:  $-2,3 \pm 0,5$ ). En todos ellos la respuesta de GH (test de clonidina y/o guanfacina) era positiva ( $> 10$  ng/ml).

**Resultados.** Test de clonidina (dosis:  $156,8 \pm 18,0$   $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ): 14 (82,4%) con respuesta positiva (pico GH:  $17,2 \pm 6,3$  ng/ml) y tres falsos negativos (17,6%). Las cifras de cortisol (basal:  $17,0 \pm 8,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) disminuyeron ( $p < 0,05$ ) hasta  $5,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  (120 min). La TA disminuyó ( $p < 0,05$ ), sin repercusiones clínicas. El 94,1% (16 casos) se quedaron dormidos. Test de guanfacina (dosis:  $1,1 \pm 0,1$   $\text{mg}/\text{m}^2$ ): 8 (47%) con respuesta positiva (pico GH:  $14,2 \pm 3,7$  ng/ml) y 9 falsos negativos (52,9%). Las cifras de cortisol (basal:  $14,3 \pm 6,4$  mg/dl) disminuyeron ( $p < 0,05$ ) hasta  $7,2 \pm 3,3$  mg/dl (90 min). La TA se mantuvo constante, y ningún paciente tuvo sueño.

**Conclusión.** Los agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos clonidina y guanfacina permiten valorar la reserva hipofisaria de GH, pero inducen un descenso del cortisol plasmático. La clonidina presenta una sensibilidad muy superior a la guanfacina, perfilándose como una de las pruebas definitivas en el diagnóstico del déficit clásico de GH.

*An Esp Pediatr 1996;45:575-578.*

**Palabras clave:** Agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos; Cortisol plasmático; Hormona de crecimiento; Talla corta; Test de clonidina oral; Test de guanfacina oral; Tensión arterial.

## SENSITIVITY OF THE ORAL CLONIDINE TEST AND THE ORAL GUANFACINE TEST (ALPHA-2-ADRENERGIC AGONISTS) AS PHARMACOLOGICAL STIMULI OF GROWTH HORMONE. EFFECTS OF PLASMA CORTISOL CONCENTRATIONS

**Abstract. Objective:** The effects of two pharmacological  $\alpha$ -2-adrenergic stimuli (clonidine and guanfacine) on GH and cortisol concentrations in the blood in a group of non-growth-hormone-deficient children with short stature was compared.

**Patients and methods:** Seventeen children (10 males and 7 females) with short stature (height standard deviation score:  $-2,3 \pm 0,5$ ) were studied. The mean age was  $9,4 \pm 2,5$  years. The GH response to the clonidine or guanfacine test was positive ( $>10$  ng/ml) in all subjects.

**Results:** Oral clonidine test: In 14 cases (82,4%) the GH response was positive (peak value :  $17,2 \pm 6,3$  ng/ml) and in 3 cases (17,6%) the

GH response was negative (false negatives). A significant decrease in plasma cortisol concentration was noted, from a basal level of  $17,0 \pm 8,0$  to  $5,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 120 minutes ( $p < 0,05$ ). Blood pressure decreased significantly ( $p < 0,05$ ), but without symptoms of hypotension.

Somnolence was noted in 16 cases (94,1%). Oral guanfacine test: In 8 cases (47%) the GH response was positive (peak value:  $14,2 \pm 3,7$  ng/ml) and in 9 cases (52,9%) the GH response was negative (false negatives). A significant decrease in plasma cortisol concentration was noted, from a basal level of  $14,2 \pm 6,4$  to  $7,2 \pm 3,7$  at 90 minutes ( $p < 0,05$ ). Blood pressure did not change and none of the patients had somnolence during the test.

**Conclusions:** The  $\alpha$ -2-adrenergic agonists, clonidine and guanfacine, appear to be reliable agents for testing of the growth hormone reserve of the pituitary gland. Plasma cortisol levels decreased significantly with either stimuli. The clonidine test is more sensitive than the guanfacine test and can be recommended as a definitive test for the diagnosis of classical growth hormone deficiency.

**Key words:**  $\alpha$ -2-adrenergic agonists. Blood pressure. Growth hormone. Oral clonidine test. Oral guanfacine test. Plasma cortisol concentration. Short stature.

## Introducción

La síntesis y la secreción de la hormona de crecimiento (GH) está regulada por un complejo sistema de interacciones entre neurotransmisores, neuropéptidos, factores hormonales y sustratos energéticos<sup>(1-5)</sup>. El sistema  $\alpha$ -adrenérgico parece desempeñar un papel importante en el control de la secreción de GH<sup>(6,7)</sup>, lo que ha justificado el empleo de agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos como estímulos farmacológicos en el diagnóstico definitivo del déficit de GH<sup>(8-10)</sup> e incluso como agentes terapéuticos en el retraso constitucional del crecimiento<sup>(11,12)</sup>. La respuesta secretora de GH tras la administración de clonidina o guanfacina (agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos) se explicaría por un efecto inhibitorio del tono somatostatinérgico que, secundariamente, conllevaría una estimulación de la secreción endógena de GHRH, más que por un estímulo directo sobre la liberación hipotalámica de GH<sup>(13)</sup>.

La clonidina es una de las pruebas de estimulación de GH más utilizadas<sup>(8,14,15)</sup>. La guanfacina, sin embargo, lo ha sido menos; aunque algunos autores la han propuesto como una prueba electiva en el estudio de la reserva hipofisaria de GH<sup>(10)</sup>. Se ha descrito que la clonidina disminuye los niveles de cortisol plasmático durante la prueba<sup>(16)</sup>, aunque esta eventualidad no ha sido confirmada por otros autores<sup>(7,9)</sup>, y se desconoce si la guanfacina induciría un descenso del cortisol durante la prueba.

Se presenta la experiencia obtenida, con un grupo de niños

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría, <sup>2</sup>Análisis clínicos. Hospital Universitario de San Juan, Alicante. <sup>3</sup> Laboratorio de Hormonas. Hospital General de Alicante. Facultad de Medicina, Universidad de Alicante.

Correspondencia: T. Durá Travé  
C/ Orense 7, 5º dcha. 03003 Alicante.

Recibido: Diciembre 1995

Aceptado: Mayo 1996

Tabla I Características auxológicas y hormonales del grupo estudiado (n = 17)

<i>Características auxológicas</i>		<i>Media ± DS</i>
Peso al nacer (kg)		3,15 ± 0,35
Edad cronológica (años)		9,83 ± 3,42
Talla (DS)		-2,44 ± 0,59
Edad ósea (método TW2)		8,14 ± 3,41
Velocidad de crecimiento (cm/año)		3,91 ± 0,13
Talla-diana (cm)		
Varones		166,22 ± 5,76
Mujeres		152,08 ± 2,33
Pronóstico talla final (cm)		
Varones		165,08 ± 2,33
Mujeres		154,56 ± 2,78
<i>Estudio hormonal</i>		<i>Media ± DS</i>
T4 (µg/dl)		8,36 ± 1,18
TSH (µU/ml)		2,0 ± 1,01
IGF (ng/ml)		171,92 ± 64,42 (V.N.: 61-724)
Test de clonidina (pico): GH (ng/ml)		17,2 ± 6,34
Test de guanfacina (pico): GH (ng/ml)		14,2 ± 3,74

con talla corta sin déficit clásico de GH, en el empleo de agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos (clonidina y guanfacina) como estímulos farmacológicos de la secreción de GH, analizándose la respuesta hormonal y efectos secundarios de ambos estímulos.

## Material y métodos

Un grupo de 17 pacientes (10 varones y 7 mujeres) con una edad media de  $9,4 \pm 2,5$  años, afectados de talla corta (SDS:  $-2,3 \pm 0,5$ ) sin déficit de GH\*, fueron sometidos a una valoración auxológica y hormonal. El estudio auxológico incluía talla (expresada en desviaciones estándar respecto a la media, según las curvas de crecimiento de Tanner), peso, índice porcentual de masa corporal (IMC%), velocidad de crecimiento anual (VC), talla diana, edad ósea (EO) y pronóstico de talla final (TF) según el método de Tanner y Whitehouse MARK-II-TW2(17). El estudio hormonal incluía T4, TSH e IGF-I basales y dos pruebas de estimulación farmacológica de GH, como son el test de clonidina, según el protocolo de Gil-Ad y cols.(14), y el test de guanfacina(10). En ambas pruebas se efectuaron extracciones sanguíneas basales y a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración del estímulo farmacológico correspondiente para la determinación de GH y cortisol. Los pacientes estuvieron sometidos a monitorización continua de la tensión arterial (TA).

El análisis estadístico y gráfico se ha realizado utilizando los programas Sigma (Horus-Hardware, 1987) y Harvard Graphics 3.1, respectivamente.

\*En todos ellos la respuesta de GH (pico) tras estímulo farmacológico era superior a 10 ng/ml, en una o ambas pruebas realizadas (clonidina y/o guanfacina).

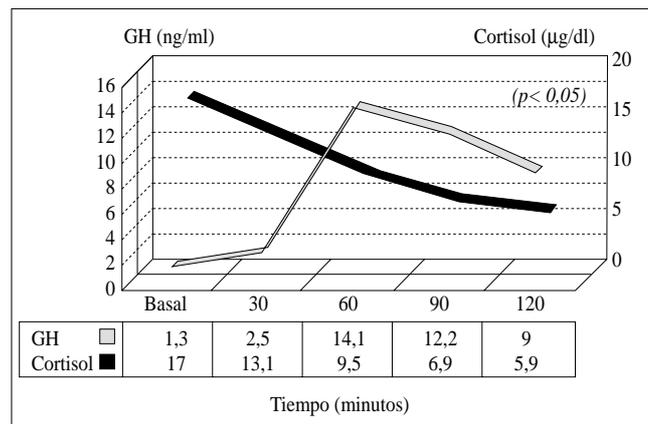


Figura 1. Test de clonidina: respuesta simultánea de GH y cortisol plasmáticos (n = 14).

## Resultados

La situación clínica general del grupo era prepuberal, y ninguno de ellos presentaba rasgos dismórficos y/o patología orgánica asociada. En la tabla I se exponen las características auxológicas y hormonales del grupo estudiado. No existían diferencias significativas -en ambos sexos- entre la talla-diana y el pronóstico de talla-final (método TW2).

La respuesta hormonal, así como los efectos secundarios correspondientes a las dos pruebas fueron las siguientes:

### 1. Test de clonidina

La dosis media de clonidina oral administrada fue de  $156,8 \pm 18,0$  µg/m<sup>2</sup>. De los 17 pacientes, 14 (82,4%) presentaron una respuesta positiva (GH > 10 ng/ml), siendo el pico máximo de GH de  $17,2 \pm 6,3$  ng/ml. En nueve (64,3%) y tres casos (21,4%) la respuesta máxima tuvo lugar a los 60 y 90 minutos de iniciada la prueba, respectivamente, y en los dos casos restantes, a los 120 minutos. El 94,1% (16 casos) se quedaron dormidos durante la prueba.

Simultáneamente a la respuesta de GH (Fig. 1), los niveles de cortisol plasmático disminuyeron, alcanzando y permaneciendo en valores significativamente bajos ( $p < 0,05$ ), en relación con sus cifras basales, a partir de los 60 minutos de la administración oral de clonidina (Tabla II). La TA sistólica descendió en relación con sus cifras basales, permaneciendo en valores significativamente bajos ( $p < 0,05$ ) durante toda la prueba. La TA diastólica también descendió en relación con sus cifras basales, permaneciendo en valores significativamente bajos ( $p < 0,05$ ) a partir de los 60 minutos de iniciada la prueba.

### 2. Test de guanfacina

La dosis media de guanfacina oral administrada fue de  $1,1 \pm 0,1$  mg/m<sup>2</sup>. De los 17 pacientes, ocho (47,1%) presentaron una respuesta positiva (GH > 10 ng/ml), siendo el pico máximo de GH de  $14,2 \pm 3,7$  ng/ml. En tres (37,5%) y cuatro casos (50%) la respuesta máxima tuvo lugar a los 60 y 90 minutos de ini-

Tabla II Test de clonidina (n = 14): respuesta hormonal (GH y cortisol) y monitorización de la TA (sistólica-diastólica)

Tiempo	GH (ng/ml)	Cortisol (µg/dl)	TA (mmHg) (sistólica)	TA (mmHg) (diastólica)
Basal	1,3 ± 1,8	17,0 ± 8,0	92,9 ± 9,5	54,5 ± 8,5
30'	2,5 ± 2,9	13,1 ± 8,5	85,3 ± 11,3*	52,1 ± 10,0
60'	14,1 ± 9,2*	9,5 ± 7,3*	79,1 ± 10,9*	46,4 ± 9,8*
90'	12,2 ± 7,4*	6,9 ± 4,7*	75,9 ± 8,1*	44,3 ± 9,1*
120'	9,0 ± 5,5*	5,9 ± 3,8*	77,9 ± 8,1*	45,2 ± 7,1*

\*  $p < 0,05$  respecto a los valores basales.

Tabla III Test de guanfacina (n = 8): respuesta hormonal (GH y cortisol) y monitorización de la TA (sistólica/diastólica)

Tiempo	GH (ng/ml)	Cortisol (µg/dl)	TA (mmHg) (sistólica)	TA (mmHg) (diastólica)
Basal	1,4 ± 1,9	14,3 ± 6,4	92,6 ± 9,4	58,6 ± 10,0
30'	1,3 ± 1,7	11,2 ± 5,8	89,4 ± 7,2	55,9 ± 8,2
60'	8,9 ± 5,1*	8,9 ± 4,7*	88,4 ± 7,4	54,1 ± 7,1
90'	11,4 ± 5,7*	7,2 ± 3,7*	87,9 ± 8,9	54,4 ± 9,1
120'	7,4 ± 3,8*	7,4 ± 3,3*	88,0 ± 5,9	52,3 ± 7,7

\*  $p < 0,05$  respecto a los valores basales.

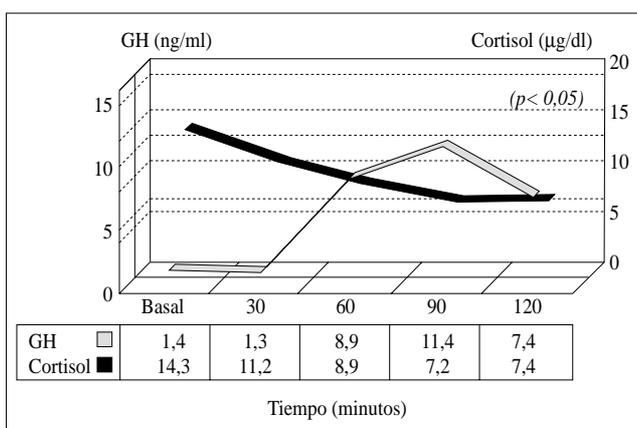


Figura 2. Test de guanfacina: respuesta simultánea de GH y cortisol plasmáticos (n = 8).

ciada la prueba, respectivamente, y en el caso restante a los 120 minutos. Ningún paciente tuvo somnolencia durante la prueba.

Simultáneamente a la respuesta de GH (Fig. 2), los niveles de cortisol plasmático disminuyeron, alcanzando y permaneciendo en valores significativamente bajos ( $p < 0,05$ ) en relación con sus cifras basales a partir de los 60 minutos de la administración oral de guanfacina (Tabla III). La TA (sistólica y diastólica) no se llegó a modificar, en relación con sus cifras basales, en ningún momento de la prueba.

De los 17 casos, en 14 (82,4%) de ellos la respuesta positiva lo fue exclusivamente a la clonidina y en tres (17,6%) a la guanfacina, existiendo una respuesta positiva concordante en cinco casos. Por tanto, en el test de clonidina hubo tres falsos negativos (17,6%), mientras que fueron nueve (52,9%) los falsos negativos del test de guanfacina (Tabla IV).

La diferencia entre la respuesta máxima de GH (pico) con el test de clonidina ( $17,2 \pm 6,3$  ng/ml) y con el test de guanfacina ( $14,2 \pm 3,7$  ng/ml) no era significativa. Tampoco existían diferencias significativas en el comportamiento (descenso plasmático), tanto cronológico como cuantitativo, de los niveles de cortisol con ambos estímulos farmacológicos. Sin embargo, existían diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) respecto a la influencia de ambos estímulos farmacológicos sobre la TA a lo largo de las

Tabla IV Respuesta de GH al test de clonidina y test de guanfacina

Test de clonidina	Test de guanfacina	
	Positiva	Negativa
Positiva:	5 casos	9 (52,9%)
Negativa:	3 (17,6%)	—

(Respuesta positiva: Pico de GH > 10 ng/ml)

pruebas, ya que si bien con la guanfacina no tuvo lugar ningún cambio significativo, con la clonidina la TA sistólica y diastólica disminuyeron de manera significativa.

## Discusión

La mayoría de las consultas pediátricas por retraso de crecimiento son explicables en función de la variable potencialidad genética, tratándose generalmente de «variantes de la normalidad» sin que la administración terapéutica de GH mejore la talla definitiva<sup>(18)</sup>. Las características auxológicas y resultados hormonales de los pacientes estudiados se corresponden con los criterios que definen las «variantes normales de talla corta»<sup>(19)</sup>, siendo muy significativa la concordancia entre la talla genética y la predicción de la talla adulta.

La secreción de GH es pulsátil y/o discontinua<sup>(20)</sup>, lo que justifica el empleo de pruebas dinámicas en el protocolo diagnóstico del déficit clásico de GH<sup>(9,21,22)</sup>. Las pruebas fisiológicas sirven como método de cribaje y una respuesta positiva (GH > 10 ng/ml) excluye el déficit hormonal<sup>(23,24)</sup>; pero en caso contrario, deberá confirmarse el diagnóstico de déficit de GH mediante una respuesta hormonal negativa a dos pruebas de estimulación farmacológicas y/o definitivas<sup>(9,10,25)</sup>. La utilización de agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos en la estimulación farmacológica de la secreción de GH ha sido ampliamente aceptada<sup>(8,9,15,16)</sup>, habiendo sido recomendado el test de clonidina oral por The Health Services Human Growth Hormone Committee como una prueba electiva en el diagnóstico definitivo del déficit clásico de GH<sup>(26)</sup>.

Al comparar la respuesta hormonal entre ambos estímulos,

cabe destacar que con el test de clonidina se ha podido descartar un déficit clásico de GH en el 82,4% de los pacientes normosecretadores estudiados, necesiéndose un segundo estímulo farmacológico en tres casos que no obtuvieron una respuesta positiva a la clonidina, pero sí a la guanfacina. Sin embargo, con el test de guanfacina tan sólo se pudo llegar a descartar un déficit hormonal en el 47,1% de los casos, detectándose numerosos falsos negativos; lo que contrasta con resultados de otros autores que obtienen porcentajes de respuestas positivas a la guanfacina similares a los de la clonidina<sup>(10)</sup>. La respuesta máxima de GH (pico) fue superior con la clonidina que con la guanfacina, aunque sin diferencias significativas. El pico de GH con la clonidina tuvo lugar preferentemente a los 60 minutos de iniciada la prueba, mientras que con la guanfacina la respuesta hormonal máxima se produjo más tardíamente.

Los agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos no están exentos de efectos colaterales. La clonidina, por ejemplo, tal y como se ha podido constatar, a dosis convencionales<sup>(14)</sup> induce un estado de somnolencia e hipotensión, aunque sin efectos hemodinámicos graves, pero que obliga a una monitorización continua durante la prueba<sup>(15)</sup>. En cambio, la guanfacina con la dosis utilizada no ha condicionado somnolencia ni cambio hemodinámico alguno susceptible de monitorización. Por otra parte, se ha detectado un descenso progresivo y significativo del cortisol plasmático con ambos estímulos, cuyo mecanismo de acción podría corresponder a un efecto adrenérgico de neuroregulación adrenal hipotálamica. Esta última eventualidad conviene tenerla presente ya que condicionaría el empleo de agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos en el estudio de la secreción adenohipofisaria con tests combinados<sup>(27)</sup>.

En resumen, los agentes  $\alpha$ -2-adrenérgicos clonidina y guanfacina permiten la valoración de la reserva hipofisaria de GH, pudiéndose destacar una alta sensibilidad del test de clonidina, significativamente superior a la del test de guanfacina, que permite corroborar su recomendación como prueba electiva en el diagnóstico definitivo del déficit clásico de GH.

## Bibliografía

- Diéguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. *Clin Endocrinol* 1988;**28**:109-143.
- Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992;**21**:483-517.
- Ghigo E, Arvat E, Bellone J, Ramunni J, Camanni F. Neurotransmitter control of growth hormone secretion in humans. *J Pediatr Endocrinol* 1993;**6**:263-266.
- Vance ML. Metabolic status and growth hormone secretion in man. *J Pediatr Endocrinol* 1993;**6**:267-272.
- Argente J, Pozo J, Barrios V. Neuroregulación de la hormona de crecimiento. *An Esp Pediatr* 1992;**36**(Supl 50):19-33.
- Lancranjan I, Marbach P. New evidence for growth hormone modulation by the  $\alpha$ -adrenergic system in men. *Metabolism* 1977; **26**:1225-1230.
- Lal S, Tolis G, Martin JB, Brown GM, Guyda H. Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;**41**:827-832.
- Fraser NC, Seth J, Brown NS. Clonidine is a better test for growth hormone deficiency than insulin hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1983;**58**:355-358.
- Rodríguez-Arno MD, Rodríguez J, Apaolaza I, Gómez-Pan A. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento. En: Retrasos del crecimiento. Moreno B, Tresguerres JAF (eds). Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A. 1992; págs. 351-382.
- García ML, Rodríguez MD, Lorenzo L, Mancheño E, Teruel MC, Gómez A. Valoración de hormona de crecimiento: comparación entre un estímulo fisiológico (ejercicio) y estímulos farmacológicos (clonidina/guanfacina). *An Esp Pediatr* 1989;**30**:163-165.
- Castro-Magaña M, Angulo M, Fuentes B, Castelar E, Cañas A, Espinosa B. Effect of prolonged clonidine administration on growth hormone concentrations and rate of linear growth in children with constitutional growth delay. *J Pediatr* 1986;**109**:784-787.
- Moreno-Esteban B, Monereo S, Rodríguez P, Moreno FJ, Tresguerres JAF. One year of treatment with clonidine in children with CGD. *J Endocr Invest* 1991;**14**:75-79.
- Devesa J, Arce V, Lois N, Tresguerres JAF, Lima L.  $\alpha$ -2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:1581-1588.
- Gil-Ad I, Topper E, Laron Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979;**ii**:278-280.
- Gurpide N, Durà T, Moya M. Importancia de la monitorización continua durante la estimulación de la hormona de crecimiento (test de clonidina). *Enfermería Científica* 1992;**124-125**:23-36.
- Lanes R, Hurtado E. Oral clonidine -an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects. *J Pediatr* 1982;**100**:710-714.
- Tanner JM, Whitehouse RJ, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). London: Academic Press Inc. 1983.
- Loche S, Cambiaso P, Setzu S, Carta D, Marini R, Borrelli P, Cappa M. Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *J Pediatr* 1994;**125**:196-200.
- Garagorri JM. Tallas bajas variantes de la normalidad. En: Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos. Bueno M (ed). Madrid: Ediciones Ergon S.A. 1993; págs. 105-119.
- Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone GH-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology* 1984;**115**:1952-1957.
- Milner RDG, Burns EC. Investigation of suspected growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982;**57**:944-947.
- Brook CGD, Hindmarsh PC. Test for growth hormone secretion. *Arch Dis Child* 1991;**66**:85-87.
- King JM, Price DA. Sleep-induced growth hormone release-evaluation of a simple test for clinical use. *Arch Dis Child* 1983;**58**:220-222.
- Paalayan K, Crock P, Pianosi P, Coates A, Weitzner G, Schiffrin A. Growth hormone response in very short children. *Clin Invest Med* 1991;**14**:331-337.
- Ranke MB, Haber P. Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento. En: Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Ranke MB (ed). Madrid: Ediciones Díaz Santos S.A. 1993; págs. 71-87.
- The Health Services Human Growth Hormone Committee. Comparison of the intravenous insulin and oral clonidine tolerance test for growth hormone secretion. *Arch Dis Child* 1981;**56**:852-854.
- Ferrer I, Pavia C, Valls C, Albarrán JM, Martín MR, Palou A. Estudio de la secreción adenohipofisaria en niños: comparación entre un test combinado y pruebas aisladas de estimulación. *An Esp Pediatr* 1984;**21**:119-123.