

Crecimiento diario: ¿Proceso continuo, periódico, saltatorio, pulsátil o caótico?

Dres. Silvia Caíno*, Horacio Lejarraga*, Diana Kelmansky**

Palabras clave: crecimiento, crecimiento diario, estatura, crecimiento saltatorio.

Key words: growth, short-term growth, stature, saltatory growth.

INTRODUCCIÓN

Desde hace 30 años se cree (y se enseña) que el crecimiento es un proceso continuo y suave, que ocurre por la acreción acumulativa diaria y regular de pequeñas cantidades de masa (Figura 1). Tanner, en 1971, afirmó que "el crecimiento a nivel celular puede ser un proceso discontinuo, pero si consideramos la longitud corporal (...) y si las mediciones son realizadas cuidadosamente por personal entrenado y por intervalos de mediciones anuales, la curva de crecimiento es un proceso continuo y uniforme con un pico máximo de velocidad de crecimiento en la adolescencia...".¹

Sobre estas bases, eligiendo modelos matemáticos que asumían un crecimiento continuo y usando intervalos de mediciones suficientemente largos, se lograron curvas suavizadas de crecimiento y se construyeron los estándares de referencia que usamos en la práctica diaria.^{2,3}

Sin embargo, ya desde 1900 algunos trabajos, realizados sobre la base de mediciones mensuales o trimestrales de estatura, mostraban un patrón irregular de crecimiento y en estudios longitudinales se observaban algunos valores individuales que se alejaban del modelo de crecimiento continuo propuesto hasta ese momento.^{4,5} Estas variaciones individuales se consideraron hallazgos marginales, productos del error de medición, y las ondulaciones se atribuyeron a variaciones estacionales o diarias, estas últimas producto del aplastamiento vertebral a lo largo del día.^{6,7}

En la última década, algunas publicaciones reflejan que esto puede no ser así, que lo considerado hasta ahora como producto del error de medición puede ser en realidad un cambio real de estatura. El proceso de crecimiento, cuando se evalúa en períodos cortos de tiempo, podría tener períodos fisiológicos de estasis o ausencia de crecimiento y otros de rápido crecimiento, en 24 horas, llamados saltos.⁸⁻¹⁰

Nos preguntamos entonces: ¿Cómo crecen los niños? ¿Cuál es el mejor modelo matemático que refleja el verdadero mecanismo biológico del crecimiento? De estas preguntas surgieron nuevas hipótesis y trabajos de investigación para estudiar la microcinética del crecimiento y sus fundamentos fisiológicos.

El objetivo de este artículo fue describir los distintos modelos de crecimiento diario o semanal que se están planteando en la literatura sobre este fascinante fenómeno biológico de gran implicancia, no sólo en el área de la fisiología, sino también en la práctica pediátrica.

PATRONES DE CRECIMIENTO

Se han propuesto varias hipótesis sobre el patrón de crecimiento diario o semanal de estatura y segmentos corporales. Se han descrito en la literatura los siguientes patrones de crecimiento: 1) crecimiento como evento periódico,¹¹⁻¹⁹ 2) crecimiento en saltos y estasis,^{8-10, 20-22} 3) crecimiento como evento pulsátil,²³⁻²⁵ 4) crecimiento como proceso caótico,²⁶⁻²⁸ y 5) crecimiento como proceso continuo, modelo aún sostenido por algunos autores.²⁹⁻³¹

1. Crecimiento como evento periódico

Este patrón de crecimiento fue descrito por Hermanussen en 1988,¹¹ quien describió al crecimiento como un proceso

* Servicio de Crecimiento y Desarrollo. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.

** Instituto de Cálculo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA. Buenos Aires.

Correspondencia: Silvia Caíno. Servicio de Crecimiento y Desarrollo. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1181 1245 Buenos Aires. e-mail: scaino@intramed.net.ar

Aclaración de inteses: Este trabajo fue realizado con una beca del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

caracterizado por períodos de crecimiento rápido llamados miniempujes de crecimiento, seguidos de períodos de menor crecimiento que se suceden cada 30 a 50 días (Figura 2). Este autor, utilizando un instrumento de medición llamado knemómetro, mostró períodos de crecimiento de 2 a 10 mm de amplitud cada 30 a 55 días en mediciones semanales de longitud de la pantorrilla de neonatos prematuros.

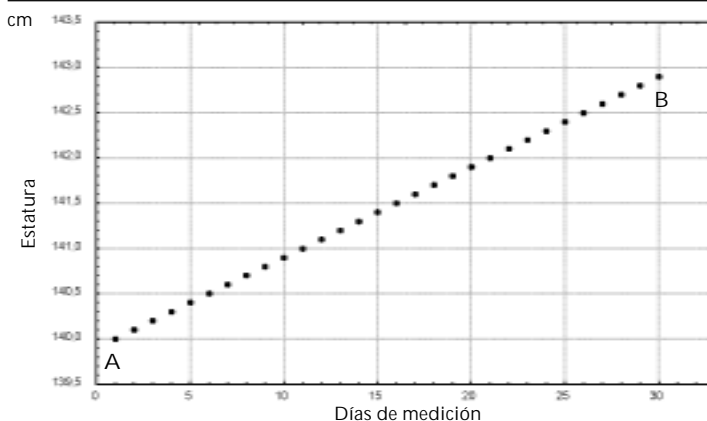
Este modelo también fue descrito en estudios realizados en animales. Así, Rol de Lama¹⁹ describió picos de velocidad de crecimiento de 400 a 550 μm de amplitud cada 4 o 5 días (con una amplia variación) en 67 ratas normales medidas entre los días 25 y 58 de vida con un micro-knemómetro. Hermannussen¹² mostró pulsos de crecimiento de la longitud de la pantorrilla en ratas de 2.153 μm de amplitud cada 4,2 y 4,6 días con un amplio desvío estándar.

2. Crecimiento en saltos y estasis

Este modelo fue propuesto por primera vez por Michelle Lampl, en un trabajo publicado en 1992.⁸ La autora describe el crecimiento como un proceso caracterizado por saltos de crecimiento que ocurren en 24 horas, aperiódicos, episódicos, de amplitud variable, seguidos de días de ausencia de crecimiento, llamados estasis, de duración variable (Figura 3). Este patrón de crecimiento llamado saltatorio se describió en mediciones diarias o semanales de estatura en 31 niños sanos menores de 21 meses, en quienes se encontraron saltos de crecimiento entre 0,6 y 2,5 cm de amplitud en 24 horas seguidos por períodos de estasis de 2 a 63 días de duración.²¹ En mediciones diarias de estatura en un adolescente durante 328 días se describieron 12 saltos aperiódicos de crecimiento de 0,3 a 1,5 cm de amplitud seguidos por períodos de estasis de 3 a 100 días de duración.⁹ Lampl concluyó que, en niños sanos, en el 90-95 % del tiempo no se produce crecimiento; el resto se produce en saltos.

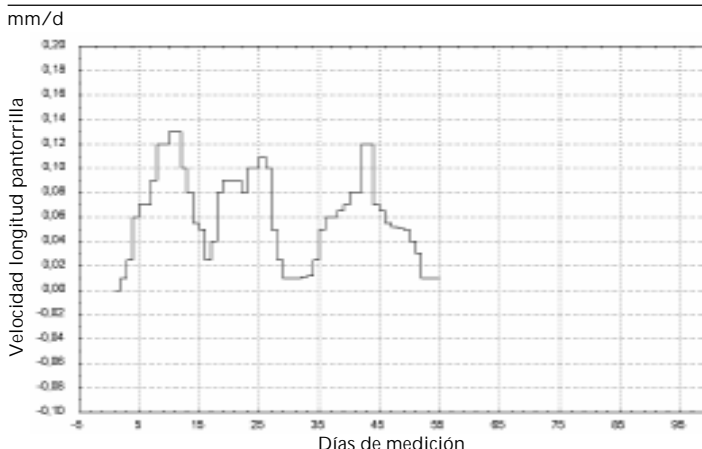
En 12 fetos medidos por ecografía a intervalos de 2,7 días Bernstein y col.²² también describieron períodos de ausencia de crecimiento (o estasis) normales, mayores de 14 días de duración, en el crecimiento del diámetro biparietal, el perímetro cefálico y la longitud de fémur y húmero entre las semanas 25 y 36 de gestación.

FIGURA 1. Patrón de crecimiento continuo (esquema)



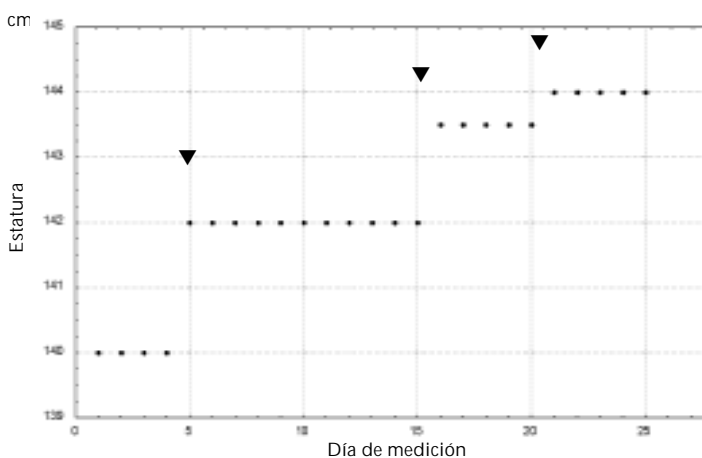
El patrón de crecimiento continuo asume que el incremento de estatura experimentado en un mes entre la medición A y la B, es debido al incremento diario de cantidades iguales de estatura acumulada durante ese período.

FIGURA 2. Patrón de crecimiento periódico (esquema)



Obsérvense las características pulsátiles de los cambios en la velocidad diaria de crecimiento.

FIGURA 3. Patrón de crecimiento en saltos y estasis (esquema)



Esquema teórico de mediciones diarias que responden a un modelo de saltos ▼ y estasis.

3. Crecimiento como evento pulsátil

Este patrón de crecimiento fue descrito por Greco y col.²³ en curvas de crecimiento de estatura y peso en 28 niños con fibrosis quística medidos cada 3 meses durante 3 años. Los picos de velocidad de crecimiento ocurrieron con una frecuencia regular (cada 0,98 años), a diferentes edades. El mismo autor mostró, además, este patrón de crecimiento en 21 niños con enfermedad celíaca en etapa de crecimiento compensador (catch up) luego de iniciado el tratamiento (Figura 4) y en 20 neonatos con bajo peso de nacimiento en etapa de recuperación posnatal.²⁴⁻²⁵ Los autores concluyeron que el crecimiento es un proceso no lineal con sucesivos pulsos de crecimiento de amplitud variable a lo largo del tiempo, al que llamaron crecimiento pulsátil.

4. Crecimiento como evento caótico

Wales²⁶⁻²⁸ sostiene que, cuando el intervalo de medición disminuye, el patrón de crecimiento se hace aún más complejo. Según este autor, aun teniendo en cuenta el error de medición, hay otros artificios medioambientales que influyen en las mediciones y el crecimiento aparece entonces como un proceso caótico, quizá necesario para que el crecimiento a largo plazo (medido en intervalos anuales), sea un proceso suave y continuo. Wales sospecha que si el modelo de crecimiento es caótico, el crecimiento basado

en mediciones diarias o semanales no permitiría predecir el crecimiento futuro del niño.

5. Crecimiento continuo

Si bien hay autores, como los mencionados anteriormente, que describen el crecimiento diario o semanal como un evento discontinuo, hay otros que sostienen que el crecimiento es un proceso continuo con velocidad constante de crecimiento, aun cuando las mediciones se realicen a intervalos breves de tiempo. Klein²⁹ estudió el incremento diario del cartilago de crecimiento proximal de tibia y distal de fémur, mediante radiometría, en siete conejos de 6 semanas de vida durante 10 días sin encontrar saltos ni estasis sino crecimiento lineal con velocidad constante de 0,29 mm/día.

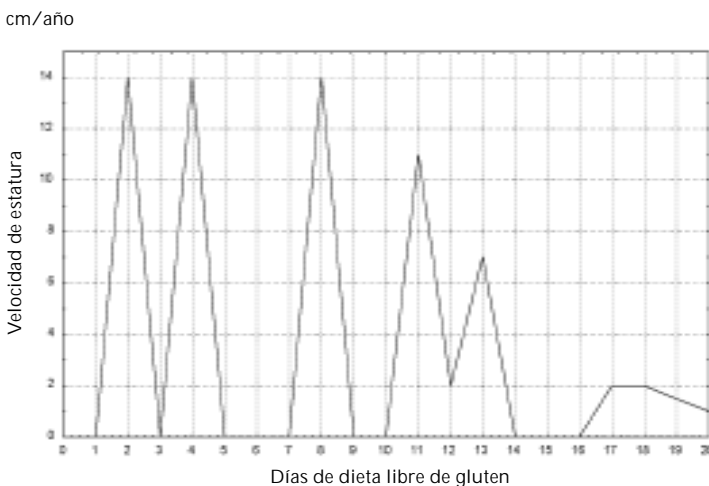
Bishop y Lucas³⁰ midieron la longitud de la pantorrilla, el perímetro cefálico y el peso en 45 neonatos de término durante los primeros 7 días de vida y sobre estos datos concluyeron que el crecimiento es lineal.

Observaciones propias

Nosotros estudiamos el crecimiento diario de estatura de una niña adolescente sana de 11,07 años de edad durante 150 días. El mismo observador realizó las mediciones en forma replicada cada 24 horas con un estadiómetro Harpenden (precisión: 0,1 cm) instalado en la Escuela N° 26 del Distrito Escolar N° 5. La técnica de medición de la estatura fue la recomendada por la Sociedad Argentina de Pediatría³² con el agregado de la extensión máxima del cuerpo para minimizar los cambios diarios y posturales de estatura.⁹ El error técnico de medición (ETM) intraobservador³³ fue 0,11 cm (n: 130 mediciones replicadas).

La Figura 5 muestra el crecimiento diario de estatura de esta niña a lo largo del tiempo. Los círculos abiertos representan el promedio de las dos mediciones de estatura realizadas cada día y los círculos cerrados, los datos suavizados. Este suavizado se realizó para minimizar el error de medición y poder interpretar mejor los datos.³⁴ Se observan cuatro cambios bruscos de estatura que podríamos llamar "saltos" y dos períodos de ausencia de crecimiento de 8 y 18 días de duración, respectivamente, que podríamos llamar "estasis"; esto es semejante al modelo propuesto por Lampl conocido como crecimen-

FIGURA 4. Patrón de crecimiento pulsátil (esquema)



Modelo redibujado de Greco²⁴ que muestra pulsos a intervalos irregulares.

to saltatorio. Pero a diferencia de lo que propone este autor, nosotros encontramos que sólo el 58,4% del crecimiento total de esta niña a lo largo del período de estudio se explica por cambios bruscos o saltos de estatura, el resto es a expensas de crecimiento continuo. Es decir que el crecimiento en esta niña estaría compuesto por tres fases: saltos, estasis y crecimiento continuo.

DISCUSIÓN

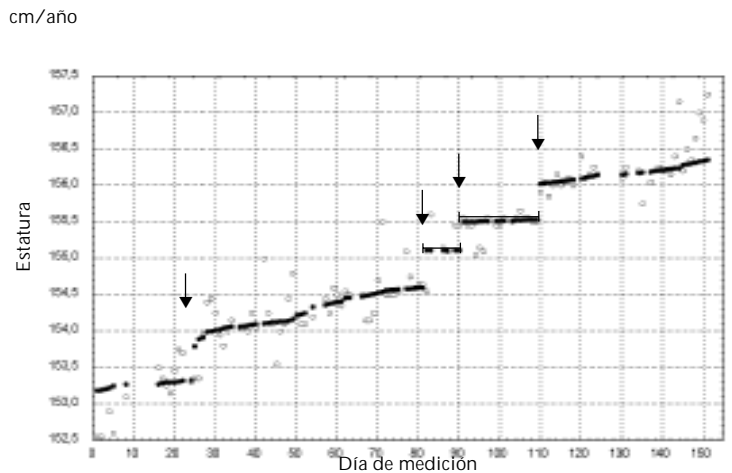
A diferencia de lo que se pensaba hasta ahora, hay fuertes evidencias que indican que el crecimiento es un proceso discontinuo cuando se evalúan períodos breves (días o semanas), pero aún se necesitan más estudios realizados en niños de diferentes edades y en diferentes centros de investigación para poder definir mejor las características del crecimiento cuando es medido en períodos cortos. Es necesario también estudiar la eventual relación entre los cambios de estatura (rápidos o graduales) con los cambios en la salud del niño y con las variaciones del medio ambiente.

Los investigadores abocados al estudio del crecimiento diario se enfrentan con varias dificultades: el error con que se realizan las mediciones para poder diferenciar el cambio real de estatura del producido por el error de medición, la frecuencia óptima de las mediciones, la duración del período de estudio para poder detectar saltos, estasis y crecimiento continuo y el modelo matemático utilizado para el estudio de este fenómeno.³⁵⁻³⁸ Por ejemplo, si a la adolescente que nosotros medimos (Figura 5) la hubiéramos medido entre los días 26 y 82 (durante 1 mes y 26 días) diríamos, tal como sugiere Bishop en su estudio,³⁰ que el crecimiento es continuo. O bien, si a nuestros datos los transformamos en velocidades diarias de estatura ajustando rectas de regresión por grupos de 5 mediciones consecutivas, tal como lo describió Hermanussen,¹¹ observaríamos períodos de crecimiento rápido que se suceden cada 5 a 7 días aproximadamente, alternando con períodos de ausencia de crecimiento o crecimiento negativo (Figura 6). Diríamos entonces que el crecimiento medido en forma diaria es un evento periódico con miniempujes de crecimiento sucedidos cada 7 días. En el caso de la niña de la Figura 5, sin aplicar ningún modelo matemático (sólo un

suavizado de los datos para minimizar el error de medición), encontramos las tres fases de crecimiento descritas anteriormente.

El crecimiento como un proceso discontinuo, con períodos fisiológicos de ausencia de crecimiento (estasis), tiene fuertes implicancias fisiológicas y quizá, como han propuesto algunos autores,³⁹ refleje una mayor flexibilidad del proceso, indicando estrategias de adaptación del organismo a cambios en el medio ambiente y a la propia disponibilidad

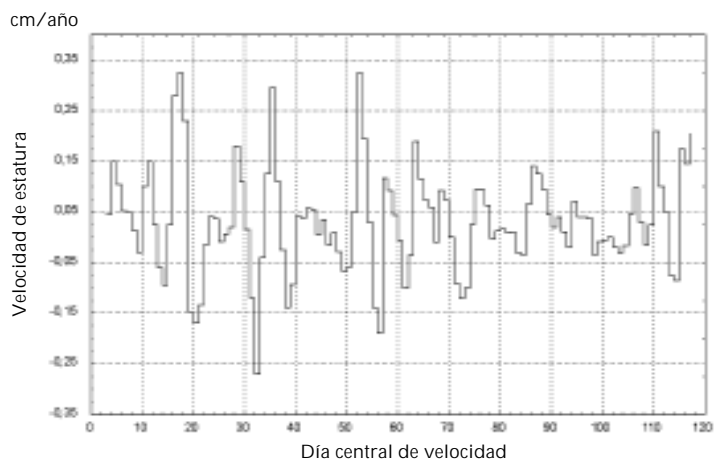
FIGURA 5. Mediciones diarias de estatura



Mediciones realizadas en una niña con desarrollo mamario en estadio III de Tanner, medida durante el empuje puberal de crecimiento (velocidad medida en 5 meses: 7,4 cm/año).

(O) promedio de estatura de las dos mediciones diarias; (●) datos suavizados. Estos datos fueron recogidos por los doctores Silvia Caino y Horacio Lejarraga en el Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan y ajustados por la Dra. Diana Kelmansky, del Instituto de Cálculo, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA.

FIGURA 6. Velocidades diarias de estatura obtenidos de coeficientes de regresión (método Hermanussen)



de energía. Así como la detención en el ciclo celular es un período de reorganización del ADN, el período de estasis podría ser un mecanismo de adaptación indispensable para el buen desarrollo del organismo. Entonces quizá, el salto represente un momento de mayor vulnerabilidad en el niño y la estasis un período de mayor estabilidad.

Esta nueva línea de investigación en el área del crecimiento tiene fuertes implicancias no sólo fisiológicas sino también clínicas. Por ejemplo, en neonatología la profundización en el conocimiento sobre el crecimiento diario permitiría poder evaluar cambios diarios o semanales en la masa magra del recién nacido, de máxima utilidad en la evaluación de la respuesta a la alimentación y a otras medidas terapéuticas en niños que requieren cuidados intensivos;⁴⁰⁻⁴² en endocrinología permitiría establecer los vínculos con el crecimiento y sus bases hormonales subyacentes, ya que muchas hormonas vinculadas al crecimiento de los niños son también segregadas en forma periódica o pulsátil;⁴³⁻⁴⁸ en biología, relacionando el ciclo celular, que ya se sabe opera en forma cíclica siendo un proceso discontinuo controlado por proteínas supresoras que deben ser desactivadas para permitir la actividad mitótica, con el crecimiento somático⁴⁹⁻⁵¹ y quizás en un futuro, aplicables al estudio de la génesis tumoral en oncología.

En conclusión: el crecimiento somático medido a intervalos cortos de tiempo (diario o semanal) es un proceso discontinuo. Sin embargo, aún no se ha podido establecer si el crecimiento ocurre mediante días de velocidades altas de crecimiento seguidos de días de menor crecimiento, si ocurre por saltos y estasis o si es una combinación de todos ellos, tal como describimos en datos propios.

Aún queda mucho por investigar para poder explicar los mecanismos que regulan estos eventos, la aperiodicidad e irregularidad de los saltos en un mismo individuo y en individuos diferentes, la relación con la velocidad de crecimiento y con los estados de salud del niño.

Será necesario analizar el crecimiento diario de estatura en niños sanos de diferentes edades con el objetivo de entender mejor, o de una manera diferente, la fisiología del crecimiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Michelle Lampl por sus ideas y su asesoramiento sobre las técnicas antropométricas, a las autoridades y docentes de la Escuela N° 26 del Distrito Escolar N° 5, a la niña y su familia por la participación en este estudio. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanner JM. The curve of growth. En: Tanner JM. *Foetus into man*. London: OB Ped, 1978; 6, 23.
2. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51:170-79.
3. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch. argent. pediatr* 1987; 85:209-22.
4. Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. *Arch Dis Child* 1971; 46(248):414-20.
5. Togo M, Togo T. Width of the observation interval in longitudinal growth studies. En: *Auxology 88. Perspectives in the science of growth and development*. London: Smith-Gordon-Nishimura, 1989: 63-6.
6. Marshall WA, Swan AV. Seasonal variation in growth rates of normal and blind children. *Hum Biol* 1971; 43(4):502-16.
7. Gelande L, Karlberg J, Wikland-Albertsson K. Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1249-54.
8. Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML. Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 1992; 258:801-3.
9. Lampl M, Johnson ML. A case study of daily growth during adolescence: a single spurt or changes in the dynamics of saltatory growth? *Ann Hum Biol* 1993; 20:595-603.
10. Lampl M. Saltation and stasis: Introduction to the data, methods and theory. En: Lampl M, ed. *Saltation and stasis in human growth and development: Evidence, methods and theory*. London: Smith-Gordon, 1999:1, 18.
11. Hermanussen M, Geiger-Benoit K, Burmeister J, Sippell WG. Periodical changes of short term growth velocity ('mini growth spurts') in human growth. *Ann Hum Biol* 1988; 15:103-9.
12. Hermanussen M, Rol de Lama MA, F-Trasguerres JA, Grasedyck L, Burmeister J. Short-term growth: evidence for chaotic series of mini growth spurts in rat growth. *Physiol Behav* 1998; 64(1):7-13.
13. Hermanussen M, Thiel C, von Buren E, et al. Micro and macro perspectives in auxology: findings and considerations upon the variability of short term and individual growth and the stability of population derived parameters. *Ann Hum Biol* 1998; 25:359-85.
14. Hermanussen M, Rol de Lama MA, Romero AP, Ariznavarreta C, Trasguerres JAF, Grasedyck L, Burmeister J. Short-term growth: evidence for non-periodic series of mini growth spurts in rat and human growth. En: Lampl M, ed. *Saltation and stasis in human growth and development: Evidence, methods and theory*. London: Smith-Gordon, 1999:33,42.

15. Hermanussen M. The analysis of short-term growth. *Hormone Research* 1998; 49:53-64.
16. Hermanussen M, Seele K. Mini-knemometry: an accurate technique for lower leg length measurements in early childhood. *Ann Hum Biol* 1997; 24(4):307-13.
17. Hermanussen M, Rol de Lama MA, Burmeister J, Fernandez-Tresguerres JA. Mikro-knemometry: an accurate technique of growth measurement in rats. *Physiol Behav* 1995; 58(2):347-52.
18. Hermanussen M, Geiger-Benoit K, Burmeister J, Sippell WG. Can the knemometer shorten the time for growth rate assessment? *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1987; 337:30-6.
19. Rol de Lama MA, Romero-Perez A, Ariznavarreta MC, Hermanussen M, Tresguerres JAF. Periodic growth in rats. *Ann Hum Biol* 1998; 25(5):441-51.
20. Lampl M, Ashizawa K, Kawabata M, Johnson ML. An example of variation and pattern in saltation and stasis growth dynamics. *Ann Hum Biol* 1998; 25:203-19.
21. Lampl M. Evidence of saltatory growth in infancy. *Am J Hum Biol* 1993; 5:641-52.
22. Bernstein IM, Badger GJ. The patterns of normal fetal growth. En: Lampl M. Saltation and stasis in human growth and development: evidence, methods and theory. London: Smith-Gordon, 1999; 3: 27-32.
23. Greco L, Santamaria F, Salvatore D, de Ritis G. Growth dynamics in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993; 82:254-60.
24. Greco L, Tipo V, Di Donato F, Mayer M. Pulsatile growth pattern during catch-up growth in childhood coeliac disease [see comments]. *Acta Paediatr* 1994; 83:724-9.
25. Greco L, Capasso A, De Fusco C, Paludetto R. Pulsatile weight increases in very low birthweight babies appropriate for gestational age. *Arch Dis Child* 1990; 65:373-76.
26. Wales JK, Gibson AT. Short-term growth: rhythms, chaos, or noise? *Arch Dis Child* 1994; 71:84-9.
27. Wales JKH. Implications of aperiodic growth for clinical practice and research. En: Lampl M. Saltation and stasis in human growth and development: Evidence, methods and theory. London: Smith-Gordon, 1999:43,48.
28. Wales JKH. A brief history of the study of human growth dynamics. *Ann Hum Biol* 1998; 25(2):175-84.
29. Klein KO, Munson PJ, Bacher JD, Cutler GB, Baron J. Linear growth in the rabbit is continuous not saltatory. *Endocrinol* 1994; 134(3):1317-20.
30. Bishop HJ KF, Lucas A. Linear growth in the early neonatal period. *Arch Dis Child* 1990; 65:707,708.
31. Heinrich C. Patterns of human growth. *Science* 1995; 268: 442-4.
32. Lejarraga H, Anigstein C, Di Candia A, Heinrich J, Krupitzky S, Machado O, Moreno H. Crecimiento y Desarrollo: criterios de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Pediatría, 1986.
33. Cameron N. The methods of auxological anthropometry. En: Falkner F y Tanner JM. ed. *Human growth: a comprehensive treatise*. London: Plenum Press, 1986: 30.
34. Kelmansky D. Jump preserving filters for short-term growth data. International Conference on Robust Statistics, ICORS 2002. Vancouver, Canadá, 2002.
35. Lampl M, Johnson ML. A consideration of methods for the identification of saltation and stasis. En: Lampl M, ed. *Saltation and stasis in human growth and development: Evidence, methods and theory*. London: Smith-Gordon, 1999:25-39.
36. Johnson ML. Analysis of serial growth data. *Am J Hum Biol* 1993; 5:633-40.
37. Milani S. Kinetic models for normal and impaired growth. *Ann Hum Biol* 2000; 1:1,18.
38. Lampl M, Johnson ML, Frongillo EA. Mixed distribution analysis identifies saltation and stasis growth. *Ann Hum Biol* 2001; 28(4):403-11.
39. Lampl M. Saltatory growth: A review of the evidence and a consideration of the implications. En: Lampl M, ed. *Saltation and stasis in human growth and development: Evidence, methods and theory*. London: Smith-Gordon, 1999:133,141.
40. Michaelsen KF, Skov L, Badsberg JH, Jorgensen M. Short-term measurement of linear growth in preterm infants: validation of a hand-held knemometer. *Pediatr Res* 1991; 30(5):464-68.
41. Skinner AM, Cieslak Z, MacWilliam L, Solimano A, Kitson HF. The measurement of knee-heel length in newborn infants using a simple vernier calipers. *Acta Paediatr* 1997; 86:512-17.
42. Kaempfer DE, Pfluger MS, Thiele AM, Hermanussen M, Linderkamp O. Influence of nutrition on growth in premature infants: assessment by knemometry. *Ann Hum Biol* 1998; 25(2):127-36.
43. Wolthers OD. Methodological aspects of short-term knemometry in the assessment of exogenous glucocorticosteroid-induced growth suppression in children. *Ann Hum Biol* 1997; 24(6):539-46.
44. Hindmarsh PC, Brook GD. Normal growth and its endocrine control. En: Brook GD. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed. London: Blackwell, 1995: 85-106.
45. Matthews DR, Robinson ICAF. Signaling mechanisms and hormone pulsatility. En: Brook GD. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed. London: Blackwell, 1995: 123-135.
46. Ahmed SF, Barnes SI, Wallace WHB, Kelnar CJH. Short-term changes in urinary growth hormone excretion and lower leg length in healthy children. *Horm Res* 1997;48:72-5.
47. Glander L, Blum WF, Larsson L, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Monthly measurements of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy prepubertal children: characterization and relationship with growth: the 1-year growth study. *Pediatr Res* 1999;45(3):377-83.
48. Tillmann V, Gill MS, Thalange NK, Birkinshaw G, Price DA, Fraser WD, Clayton PE. Short-term changes in growth and urinary growth hormone, insulin-like growth factor-I and markers of bone turnover excretion in healthy prepubertal children. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10(1):28-36.
49. Wilsman NJ, Farnum CE, Leiferman EM, Lampl M. Growth plate biology in the context of growth by saltations and stasis. En: Lampl M. *Saltation and stasis in human growth and development: evidence, methods and theory*. London: Smith-Gordon, 1999: 8: 71-87.
50. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science* 1996; 274:1664-71.
51. Stillman B. Cell cycle control of DNA replication. *Science* 1996; 274:1659-63.