

Estudio de la población nacida pequeña para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento

J. Bosch Muñoz^{1,3}, L. Marfil Godoy¹, M. Martínez-Alonso^{2,3}, J.J. Trujillano Cabello^{2,3}, E. Solé Mir^{1,3}

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitari «Arnau de Vilanova». Lleida. ²Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.

³Facultat de Medicina. Universitat de Lleida

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es analizar los cambios producidos en la velocidad de crecimiento durante los 2 primeros años de terapia con hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) en niños pequeños para su edad gestacional (PEG), en estadio I de Tanner, atendidos en el servicio de pediatría del hospital de referencia de la provincia de Lleida.

Material y métodos: Se han recogido los datos de los pacientes PEG que han seguido tratamiento con rhGH durante al menos 2 años, en estadio I de Tanner al inicio y al final del periodo. Se han utilizado como referencia los datos del estudio español de crecimiento de 2010.

Resultados: El número de pacientes que cumplen estos criterios es de 58 (un 45% varones y un 55% mujeres). La media de edad al inicio del tratamiento fue de $8 \pm 2,7$ años. La velocidad de crecimiento (VC) previa al tratamiento era de $5,2 \pm 2,8$ cm. En el primer año de tratamiento la VC fue de $8,6 \pm 1,9$ cm y en el segundo de $7 \pm 2,1$ cm. El análisis de regresión lineal ajustado por la edad del niño muestra un aumento significativo en la VC después del primer y segundo año respecto al valor inicial pretratamiento, mayor tras el primer año que tras el segundo. La desviación estándar (DE) de la talla previa al tratamiento era de $-2,6 \pm 0,4$ ($-2,1 \pm 0,5$ en el primer año y $-1,8 \pm 0,6$ en el segundo). El análisis de regresión lineal muestra un aumento significativo en la DE después del primer y segundo año respecto al valor inicial pretratamiento, es decir, una aproximación progresiva a los valores normales. La dosis inicial de rhGH fue de 0,035 mg/kg/día. Durante el periodo estudiado no se han producido efectos secundarios que hayan precisado la suspensión del tratamiento en ningún caso.

Conclusiones: Los datos incluidos en este estudio demuestran que el tratamiento con rhGH favorece el crecimiento en los niños PEG, observándose su máximo efecto durante el primer año.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Pequeño para edad gestacional, hormona de crecimiento, velocidad de crecimiento

Abstract

Title: Study of small for gestational age in treatment with growth hormone

Objective: To analyze the changes produced in the growth velocity among small for gestational age (SGA) children in Tanner's first stage, receiving recombinant human growth hormone therapy (rhGH), in the Paediatric Department of Hospital Universitari Arnau de Vilanova, hospital of reference in province of Lleida in northern Spain.

Material and methods: Patient information was collected before and after treatment for two years with rhGH. Data from the Spanish growth study of 2010 were used as reference.

Results: The number of patients who fulfilled inclusion criteria was 58 (45% male; 55% female). The average age at the beginning of treatment was 8 ± 2.7 years. The growth velocity (GV) prior to treatment was 5.2 ± 2.8 cm per year. In the first year of treatment, the GV increased to 8.6 ± 1.9 cm/yr and in the second year of the study, to 7 ± 2.1 cm/yr. Linear regression analysis adjusted for age showed a significant increase in GV after the first and second year compared to the pretreatment value, with a greater increase in the first year of treatment than in the second. The standard deviation (SD) of size prior to treatment was -2.6 ± 0.4 (-2.1 ± 0.5 in the first year and -1.8 ± 0.6 in the second year). Linear regression analysis showed a significant increase in the SD after the first and second years of treatment compared to the pretreatment value; in other words, a progressive return to normal values was found. The initial dose of rhGH was 0.035 mg/kg/day. During the study period there were no reported adverse effects which necessitated suspension of treatment.

Conclusion: The data found in this study show that treatment with rhGH promotes growth in SGA children, producing a maximum effect in the first year of treatment.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Small for gestational age, growth hormone, growth velocity

Fecha de recepción: 30/07/15. Fecha de aceptación: 22/09/15.

J. Bosch Muñoz ha recibido la colaboración de Pfizer para la elaboración del artículo.

Correspondencia: L. Marfil Godoy. Hospital Universitario «Arnau de Vilanova». Avda. Alcalde Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. Correo electrónico: lmarfilgodoy@gmail.com

Introducción

Se estima que un 3-5% de todos los niños nacidos vivos son pequeños para su edad gestacional (PEG)¹⁻³. El concepto PEG se refiere a los recién nacidos con una desviación estándar (DE) respecto al peso y/o la longitud inferior o igual a -2 comparados con su población de referencia teniendo en cuenta la edad gestacional y el sexo¹⁻¹⁰.

Es preciso conocer con exactitud la duración de la gestación, ya sea por la fecha de la última menstruación o, preferiblemente, por ecografía fetal. Ésta nos proporcionará una estimación correcta de la edad gestacional, salvo que ya desde el primer trimestre exista algún trastorno del crecimiento. Es importante tener en cuenta la antropometría al nacimiento (peso, longitud y perímetro cefálico)^{5,6}. Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres subgrupos: a) peso reducido, b) longitud reducida, o c) peso y longitud disminuidos^{2,5,6}.

Las causas que determinan el nacimiento de un niño PEG se pueden clasificar en fetales, ambientales, placentarias o maternas (tabla 1). En caso de que al nacimiento no esté establecida la etiología, es recomendable realizar exploraciones complementarias dirigidas a esclarecer dicho origen. La historia clínica es el punto de partida, seguido del estudio placentario y el estudio neonatal orientado según la exploración física del recién nacido. Es frecuente que el origen de los casos de afectación simétrica de peso y longitud sea un problema intrínseco fetal, de tipo genético o infeccioso⁶. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes PEG (un 40% aproximadamente) no puede establecerse una causa clara^{1,5}.

La mayoría de los niños que nacen PEG experimentarán un *catch-up* o crecimiento de recuperación adecuado en la longitud durante los primeros 2 años de vida (en algunos casos, especialmente en prematuros, puede extenderse hasta los 4 años)^{11,12}. De hecho, el mayor aumento en la puntuación de DE de longitud se produce antes de los 6 meses de edad. En un estudio realizado por McCowan et al.¹³ se observó que 40 (20%) de 203 recién nacidos PEG seguían siendo bajos y 31 (16%) continuaban con un peso bajo a los 6 meses. Después de los 2 años de edad, aproximadamente, la mayoría de los niños PEG tiende a no experimentar más crecimiento de recuperación, y un 10% permanecerá con 2 DE o más por debajo de la media en cuanto a la talla durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta. El riesgo de una talla baja en la edad adulta es 5 veces mayor en los niños con bajo peso al nacimiento y 7 veces mayor en aquellos con una baja longitud al nacimiento, en comparación con los niños con una longitud normal al nacer¹.

Los motivos por los que no se realiza este *catch-up* se desconocen. Se han establecido diferentes hipótesis para intentar esclarecerlos, como un déficit irreversible en el número de células, la ingesta inadecuada de calorías durante los primeros años de vida y un patrón alterado de secreción de hormona del crecimiento (GH), lo que sugiere que el tratamiento con hormo-

TABLA 1

Principales causas que determinan el nacimiento de un niño pequeño para su edad gestacional

Causas fetales

- Anomalías cromosómicas:
 - Disgenesia gonadal (trisomía 13)
 - Síndrome de Edward (trisomía 18)
 - Síndrome de Turner (45 X0)
 - Síndrome de Down (trisomía 21)
 - Síndrome de Prader-Willi
- Defectos genéticos:
 - Acondroplasia
 - Síndrome de Bloom
 - Glucoquinasa
 - Alteraciones en el eje GH-IGF1
 - Alteraciones en el receptor de IGR1R
- Malformaciones congénitas:
 - Cardíacas
 - Renales

Causas maternas

- Edad <16 o >35 años
- Talla y peso bajos
- Malformaciones uterinas
- Paridad (nulípara, gran múltipara)
- Intervalo <6 meses entre embarazos
- Anteriores fetos PEG
- Desnutrición
- Infecciones crónicas
- Enfermedades crónicas:
 - Colagenopatías
 - Insuficiencia renal
- Hipertensión crónica o preeclampsia
- Anemias, neumopatías y cardiopatías cianósantes (hipoxemia)

Causas placentarias

- Defectos de implantación
- Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma)
- Infarto placentario
- Desprendimiento placentario
- Insuficiencia placentaria

Causas ambientales

- Altitud (hipoxia)
- Desnutrición o desequilibrio de nutrientes
- Fármacos (anticoagulantes, anticonvulsivos, antineoplásicos)
- Tabaco
- Otros tóxicos (alcohol, opioides)
- Infecciones prenatales (síndrome de TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, listeria, virus de la inmunodeficiencia humana)

Adaptada de Bernstein y Divon, Pollack y Divon, Wollmann, y Keller et al.

na del crecimiento recombinante humana (rhGH) podría beneficiar a estos niños^{14,15}. Independientemente del mecanismo, parece que las condiciones ambientales alteradas que causan la restricción del crecimiento intrauterino también pueden tener efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el metabolismo^{16,17}. Ninguna determinación hormonal es predictora del

crecimiento recuperador ni de la talla adulta. Los valores séricos de IGF-1 e IGFBP-3 se encuentran en un rango muy amplio, indicando diversos grados de insuficiencia y/o resistencia a la GH¹⁰.

La terapia con rhGH en niños con talla baja nacidos PEG ha sido estudiada durante casi 40 años hasta que, en julio de 2001, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la rhGH en dosis de 0,48 mg/kg/semana, que equivale a 66 µg/kg/día para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento en niños nacidos PEG (menos de -2 DE) que no logran realizar el *catch-up* a los 2 años de edad⁴. El 26 de junio de 2003, la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA) aprobó la posibilidad de tratar con rhGH en dosis de 35 µg/kg/día a los niños PEG que no habían tenido un crecimiento recuperador posnatal a los 4 años² y que tenían una talla situada en -2,5 DE. En España fue aceptado poco tiempo después por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y estos pacientes pueden tratarse desde 2004⁶.

El objetivo inicial de la terapia con rhGH es inducir un rápido *catch-up* al aumentar la velocidad de crecimiento (VC) y normalizar la altura en la primera infancia^{2,6}. El objetivo final es la normalización de la talla adulta en pacientes nacidos PEG. Así, el objetivo de nuestro trabajo es la descripción de una cohorte de niños PEG durante los 2 primeros años de tratamiento con rhGH.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio epidemiológico, retrospectivo, no intervencionista y descriptivo, realizado a partir de los datos recogidos en una base de datos anónima y disociada.

Sujetos

Se identificó a 58 pacientes nacidos PEG, que habían recibido tratamiento con rhGH durante al menos 2 años, en estadio I de Tanner al inicio y al final del periodo, y que fueron controlados en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitari «Arnau de Vilanova» de Lleida.

Como criterios de inclusión se consideran las siguientes pautas para el tratamiento con rhGH en niños PEG, según lo establecido por la EMEA⁶:

- Pacientes que tengan una longitud o peso menor de -2 DE al nacimiento.
- Iniciar el tratamiento después de los 4 años, cuando la recuperación espontánea del crecimiento es muy poco probable y la talla es inferior a -2,5 DE.
- La pauta de tratamiento se basa en la administración de una dosis diaria al acostarse:
- La dosis utilizada fue de 0,035 mg/kg/día.

La rhGH se suspenderá después del primer año si la DE de la VC es <1 o si la VC es <2 cm/año.

Variables

Los parámetros analizados de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las historias clínicas, se detallan a continuación:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Edad gestacional, expresada en semanas de edad gestacional (SEG), y clasificada en término (37-40 SEG), pretérmino (<37 SEG) o postérmino (>40 SEG).
- Peso del recién nacido (g).
- Longitud del recién nacido (cm).
- VC anual.
- Talla al inicio del tratamiento y tallas posteriores a lo largo del estudio.
- Variación de la DE de la talla.

Se realizaron controles clínicos cada 6 meses. Se revisaron los parámetros de peso y talla en cada visita, junto con la valoración clínica del periodo observado.

Análisis estadístico

Con el fin de analizar retrospectivamente la variación de la talla en niños nacidos PEG, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables; se presentaron las frecuencias absolutas y relativas en caso de variables cualitativas, y las principales medidas de centralización y dispersión en caso de variables cuantitativas (media ± DE).

Para la comparación de las muestras independientes en las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student o su equivalente no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Para analizar la evolución de la talla, la VC y la evolución de las DE respecto a los valores normales para la edad de los niños, se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante y modelos de regresión lineal mixta para ajustar la variabilidad interindividual. Se ha utilizado el programa estadístico R (R Core Team 2016)¹⁸.

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0 o superior.

Resultados

Características basales (tabla 2)

El número de pacientes que cumplían estos criterios era de 58 (un 45% varones y un 55% mujeres). La media de edad gestacional fue de $38,2 \pm 2,3$ semanas. De todas las gestaciones, 19 (29,3%) fueron pretérmino y ninguna fue múltiple.

El peso medio al nacer fue de $2.379 \pm 521,5$ g en el sexo masculino y de $2.438 \pm 404,5$ g en el femenino; la talla media fue de $43,8 \pm 3,3$ y $44,6 \pm 1,6$ cm, respectivamente. El peso medio del grupo completo fue de $2.411 \pm 458,2$ g y la talla media de $44,2 \pm 2,6$ cm.

La talla paterna era de $167,7 \pm 7$ cm y la materna de $154,3 \pm 5,1$ cm en neonatos varones, y la paterna de $166,8 \pm 7$ cm y la materna de $155 \pm 6,5$ cm en recién nacidos mujeres.

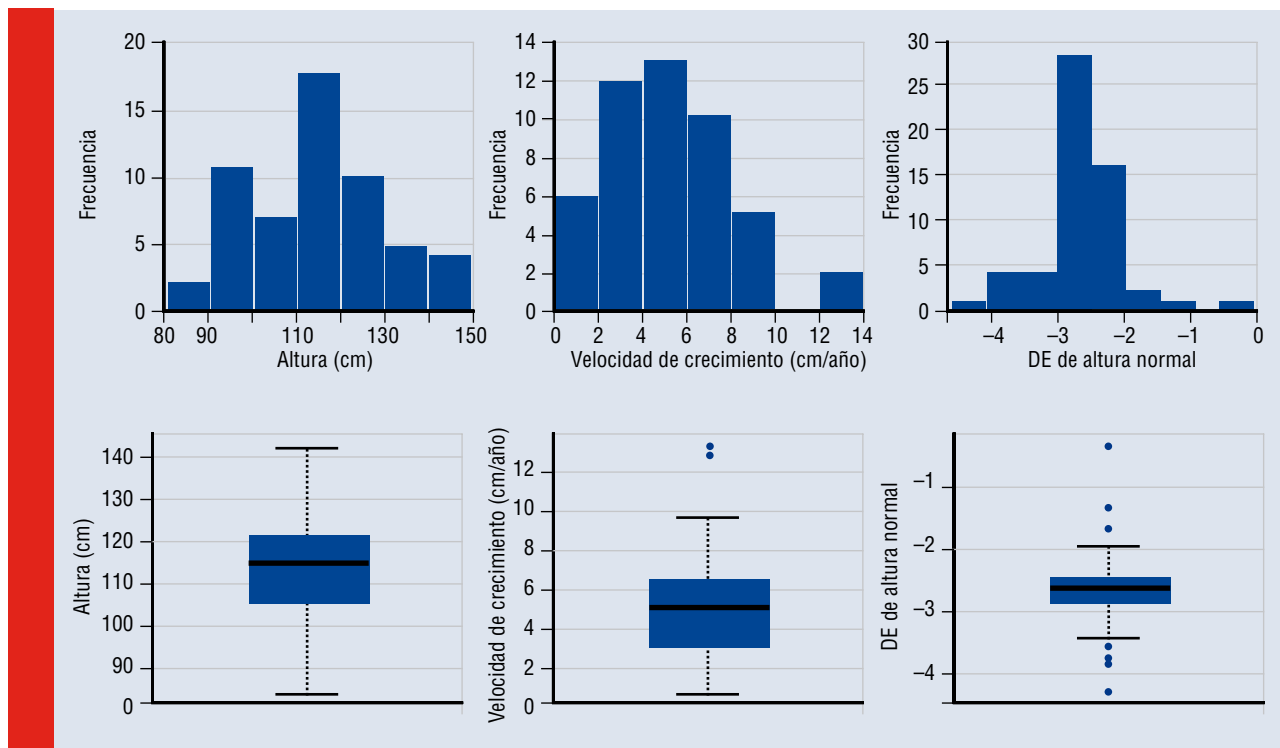


Figura 1. Talla y velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento

Características	Principales características de los niños pequeños para la edad gestacional		
	Niños (n= 26)	Niñas (n= 32)	p
Talla al nacer (cm) (DE)	43,8 ± 3,33 (-2,9 ± 1,1)	44,5 ± 31,6 (-2,3 ± 0,6)	0,935
Peso al nacer (g) (DE)	2.379 ± 521 (-1,7 ± 0,6)	2.438 ± 404 (-1,4 ± 0,6)	0,873
Semanas de gestación	38 ± 2,4	38 ± 2	0,813
Talla del padre (cm)	167,7 ± 7	166,8 ± 7	0,644
Talla de la madre (cm)	154,3 ± 5,1	154,9 ± 6,4	0,673
Edad de inicio del tratamiento (años)	9 ± 3,1	7,2 ± 2	0,024
Talla al inicio del tratamiento (cm)	120,1 ± 9,1	109,7 ± 11,7	0,189
Media ± desviación estándar (DE).			

La media de edad al inicio del tratamiento fue de $8 \pm 2,7$ años, y la talla al inicio del tratamiento fue de $120,1 \pm 9,1$ cm en los niños y de $109,7 \pm 11,7$ cm en las niñas.

Evolución de los datos

La mayoría de los niños PEG durante la vida posnatal presentan un crecimiento compensador que usualmente se completa a los 2 años de vida si nacieron a término o a los 3 años si fueron

prematuros^{11,12}. Sin embargo, aproximadamente un 10-15% de estos niños permanece por debajo del percentil 3¹. En esta cohorte, se determinó que la VC previa al tratamiento era de $5,2 \pm 2,8$ cm (figura 1).

En la figura 2 se aprecian los detalles en relación con la VC observada en el primer y segundo año de tratamiento. En el primer año fue de $8,6 \pm 1,9$ cm y en el segundo año de $7 \pm 2,1$ cm. Mediante un modelo de regresión lineal ajustado por la edad de inicio del tratamiento, se observa una interacción significativa entre el tratamiento y la edad de inicio ($p= 0,02$). Tras el primer año de tratamiento, la VC aumenta muy significativamente en todos los niños, sin importar la edad de inicio. Tras el segundo año de tratamiento la VC sigue siendo elevada, pero disminuye respecto a la del primer año en función de la edad del niño.

La DE previa al tratamiento era de $-2,6 \pm 0,4$ (figura 1). En el primer año fue de $-2,1 \pm 0,5$ y en el segundo de $-1,8 \pm 0,6$ (figura 2). El análisis de regresión lineal muestra una disminución significativa en la DE después del primer y segundo año respecto al valor inicial pretratamiento, es decir, una aproximación progresiva a los valores normales.

Discusión

Aproximadamente el 85% de los niños nacidos PEG alcanza una talla normal entre los 6 meses y el segundo año de vida. Al

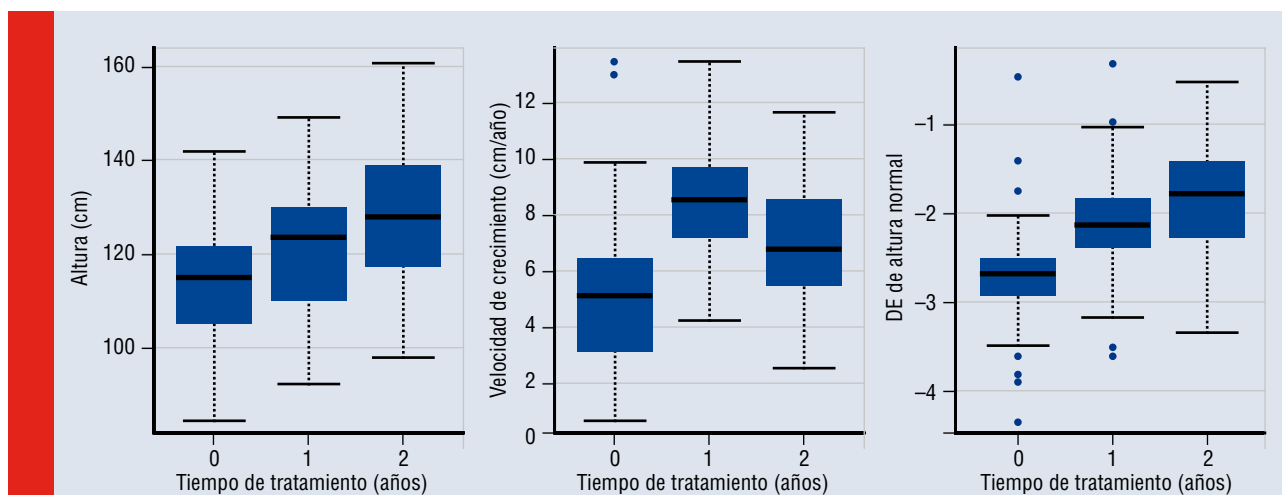


Figura 2. Evolución de la talla y la velocidad de crecimiento durante el tratamiento

cabo de 2 años, cerca del 14% no se encuentra por encima de -2 DE. Dado que este subgrupo de población experimental poca recuperación de talla pasados los 2 años, la mayor parte de ellos terminará teniendo una talla final baja, y representan más del 20% de los adultos con talla baja.

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados anteriormente se ha demostrado que el tratamiento con dosis elevadas de rhGH induce una aceleración del crecimiento en estatura en niños PEG¹⁹. A pesar de los escasos estudios aleatorizados, controlados a largo plazo del tratamiento, los datos disponibles indican de forma consistente que la terapia con rhGH es un tratamiento adecuado para promover el crecimiento en estos niños, especialmente si se inicia de forma temprana. Los niños nacidos PEG parecen beneficiarse del tratamiento con rhGH en relación con un incremento en la talla, tanto si presentan deficiencia de GH como si no.

El análisis de nuestros datos señala la ganancia de talla en niños PEG tras el tratamiento con rhGH y confirma los datos publicados para otros pacientes tratados, incluso aquellos con una deficiencia de GH^{20,21}.

Si bien la mayoría de los niños nacidos PEG presenta una secreción normal de GH en respuesta a las pruebas de estímulo farmacológico, muchos muestran alteraciones en el patrón de secreción espontánea nocturna de la GH, lo que sugiere que el tratamiento con rhGH podría beneficiarles. En este sentido, varios estudios multicéntricos han demostrado que en niños bajos nacidos PEG sin deficiencia de GH, el tratamiento con rhGH ha sido efectivo en la normalización de la talla, especialmente cuando se instaura a edades tempranas, y la respuesta es independiente de la secreción de GH del paciente. Más aún, la mayoría alcanza una talla final dentro del rango normal²². En nuestro estudio, el tratamiento con rhGH originó un incremento significativo de la VC, máximo durante el primer año de tratamiento.

La edad en que se inicia la terapia tiene una influencia importante en el resultado del tratamiento. Varios estudios han demostrado los beneficios de comenzar el tratamiento con rhGH de manera temprana, por lo que es importante que los niños nacidos PEG que no han experimentado el *catch-up* durante los primeros 2 años de vida se identifiquen tan pronto como sea posible². El análisis de la base de datos KIGS (Estudio de Crecimiento Internacional), que incluyó datos de 613 niños nacidos PEG que no realizaron un *catch-up* espontáneo, reveló que la edad en que se inició la terapia con rhGH fue sólo superada por la dosis como el predictor más importante de respuesta al tratamiento⁷. Durante el primer año de tratamiento, la respuesta a la rhGH se correlacionó negativamente con la edad al inicio del tratamiento. La predicción de la respuesta al tratamiento durante el segundo año fue mejor según un modelo en el que se incluían tres parámetros: VC durante el primer año de tratamiento, edad al inicio de tratamiento y dosis de rhGH. El estudio confirmó la mayor eficacia de comenzar la terapia antes y con dosis más altas, en comparación con retrasar el tratamiento o el uso de dosis más bajas⁷. Sin embargo, algunos estudios demostraron que cuando se inicia el tratamiento entre los 7 y los 8 años de edad, la ganancia de talla adulta es de $+2$ DE, mientras que sólo es de $+0,6$ DE si el tratamiento se inicia entre los 10 y 12 años de edad²³⁻²⁷.

Finalmente, es importante destacar que durante el periodo estudiado no se han producido efectos secundarios que hayan obligado a la suspensión del tratamiento en ningún caso. La terapia continua con rhGH para lograr una altura normal en niños con talla baja nacidos PEG se ha empleado sin observarse efectos adversos graves, y diversos estudios han documentado la seguridad de la rhGH en este grupo de pacientes²⁷. Por otra parte, no se observa que la dosis de rhGH influya en la prevalencia o la gravedad de los efectos adversos. A partir de los datos disponibles hasta la fecha, la tolerabilidad de la rhGH en pacientes con talla baja nacidos PEG parece ser tan buena como en otras indicaciones aprobadas².

Conclusión

En conclusión, los datos incluidos en este estudio demuestran que el tratamiento con rhGH favorece el crecimiento en los niños PEG, observándose su máximo efecto durante el primer año. ■

Bibliografía

- Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi*. 2012; 33(2): 47-58.
- Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrández-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2007; 68: 300-309.
- Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al.; Spanish SGA Working Group. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3.095-3.101.
- Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003; 111(6 Pt 1): 1.253-1.261.
- Díez López I. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr*. 2012; 76: 104.e1-104.e7.
- Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3(2). Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E5/P1-E5-ES.pdf>
- Ranke MB; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 125-131.
- Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58: 1.301-1.315.
- Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011; 11: 38-45.
- Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005; 57: 216-222.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320(7.240): 967-971.
- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 1997; 423 Supl: 193-195.
- McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(1 Pt 1): 81-86.
- de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41: 621-630.
- Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009; 124: e519-e531.
- Dennison E, Fall C, Cooper C, Barker D. Prenatal factors influencing long-term outcome. *Horm Res*. 1997; 48 Supl 1: 25-29.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 804-810.
- R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena, Austria : the R Foundation for Statistical Computing, 2016. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
- De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005; 115: e458-e462.
- Carel JC, Chatelain P, Richiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1.587-1.593.
- Crowe BJ, Rekers-Mombarg LT, Robling K, Wolka AM, Cutler GB Jr, Wit JM; European Idiopathic Short Stature Group. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 169-175.
- Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr*. 2011; 11: 66.
- Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3.584-3.590.
- Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res*. 1997; 48: 173-177.
- Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone treated children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1.070-1.074.
- Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, Cicognani A, Tassinari D, Barbieri E, et al. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 340-343.
- Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con rhGH durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(5): 288-296.