



Valoración antropométrica tras tratamiento con hormona de crecimiento en un grupo de niños nacidos pequeños para la edad gestacional

Inés Porcar Cardona, Rocío Barrientos Orta, Rafael Espino Aguilar

Servicio de Pediatría. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Sevilla.

UGC de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Dirección correspondencia: Inés Porcar Cardona. E-mail: inesporcardona@gmail.com

Recibido 1-9-2017 Aceptado: 12-10-2017

Vox Paediatrica 2017; XXIV (II): páginas 23-29

Resumen: Antecedentes: El estudio de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) es de gran importancia al representar un grupo de riesgo para padecer enfermedades muy diversas. Diversos estudios han administrado hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) con resultados positivos en cuanto a talla, IMC, velocidad de crecimiento, índice edad ósea/edad cronológica (EO/EC).

Objetivos: Conocer la respuesta del crecimiento a la rhGH en niños PEG durante los tres primeros años de tratamiento, así como el índice de masa corporal, EO/EC y dosis de rhGH empleada.

Métodos: Muestra de 28 niños PEG atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Valme, en los tres primeros años de recibir el tratamiento (Entre Enero 2012 y Diciembre de 2014).

Resultados: Se presentaron cambios significativos en la diferencia entre la talla y la talla diana pasando de -2,18 SDS a -0,41 SDS, así como en EO/EC y velocidad de crecimiento. La dosis de rhGH empleada y el IMC no mostraron cambios significativos.

Conclusiones: El tratamiento con rhGH en nuestra muestra mejora la talla en los niños PEG de manera significativa en los 3 primeros años de tratamiento.

Palabras clave: Pequeño para la edad gestacional (PEG), Tratamiento, Hormona de crecimiento

Anthropometric evaluation after treatment with growth hormone in a group of children born small for gestational age

Summary: Background: The study of children born small for gestational age is important due to represent a group at risk for very different diseases. Several studies have administered human recombinant growth hormone (rhGH) with positive results in size, BMI, growth rate, bone age / chronological age index.

Objectives: To know the growth response to rhGH in PEG children during the first three years of treatment, as well as body mass index, bone age/chronological age index and dose of rhGH used.

Methods: A sample of 28 children born small for gestational age, was seen at the Pediatric Endocrinology Unit of the Hospital Universitario de Valme in the first three years of treatment (between January 2012 and December 2014).

Results: There were significant changes in the difference between size and target size, from -2.18 SDS to -0.41 SDS, as well as in bone age/chronological age index and growth rate. The dose of rhGH used and the BMI did not show significant changes.

Discussion: Treatment with rhGH in our sample improves size in PEG children significantly in the first 3 years of treatment.

Keywords: Born small for gestational age, Treatment, Growth Hormone

Introducción

El niño pequeño para la edad gestacional (PEG) se define como un recién nacido que presenta una longitud y/o peso al nacimiento < -2 SDS (score desviación estándar) o $\leq P3$ (percentil 3) para su edad gestacional^{1,2}. Entre un 2-5% de los nacidos vivos presentan esta situación, de los cuales el 90% recupera su crecimiento en los cuatro años siguientes y el 10% restante continua con talla baja patológica³⁻⁵. Talla baja patológica en PEG es aquella que está 2,5 SDS por debajo de la media para su edad y sexo.

Las causas que pueden contribuir a la aparición de un niño PEG son diversas (tabla I)³. La más importante de ellas es la insuficiencia placentaria, y el consumo de tóxicos en el periodo gestacional tiene gran influencia en estos niños⁶⁻⁸; sin embargo, la causa idiopática continúa siendo la más frecuente. La identificación del niño PEG es importante porque presenta mayor riesgo de morbimortalidad perinatal, así como de enfermedad cardiovascular en la edad adulta⁹⁻¹⁴.

En el Servicio Andaluz de Salud (SAS), los criterios para la utilización de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en los niños PEG son: que a los cuatro años de vida no han presentado una recuperación del crecimiento, tener una longitud y/o peso al nacimiento menor de -2 SDS, una talla de -1 SDS ajustada a la talla parental y una velocidad de crecimiento menor de +0,5 SDS para la edad cronológica. En cuanto a las determinaciones analíticas, se deben conocer la T4 libre y THS, IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina 1) e IGFBP3 (proteína transportadora de factores de crecimiento 3), glucemia basal y la insulina basal.

Los criterios de exclusión al tratamiento son el in-

Tabla I. Posibles causas o factores de riesgo asociados con niños PEG

| Factores Fetales | Factores maternos | Otras causas |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades genéticas (5-20%) (p.ej., aneuploidia, disomía uniparental) - Infecciones (5-10%) (p. ej., citomegalovirus, toxoplasmosis) - Malformaciones (1-2%) - Gestaciones múltiples (3%) | <ul style="list-style-type: none"> - Desórdenes hipertensivos (20-30%) - Diabetes pregestacional - Enfermedades autoinmunes - Enfermedades cardíacas - Otras enfermedades maternas (si están mal controladas) - Exposición a hábitos tóxicos - Malnutrición - Vivir a gran altitud - Bajo estatus socioeconómico - Historia de partos anteriores de niños PEG - Extremos de edad materna (muy joven/muy mayor) - Nuliparidad/multiparidad - Corto intervalo entre embarazos - Peso/talla materna - Raza materna (p. ej., afroamericana) - Antecedentes de infertilidad - Placentarios: Abruption placentae, placenta previa, placenta de inserción baja, perfusión útero-placentaria insuficiente, arteria umbilical única, inserción velamentosa del cordón umbilical, hemangiomas placentarios, infartos placentarios o lesiones focales. | <ul style="list-style-type: none"> - Idiopática |

cumplimiento de uno de los criterios de inclusión, haber iniciado la pubertad, presentar cualquier cuadro sindrómico (la experiencia con síndrome de Silver Russell es limitada), presentar intolerancia hidrocarbonada, diabetes mellitus, resistencia insulínica, ser pacientes tratados con análogos de GnRH, presentar otras causas orgánicas causantes de hipocrecimiento o no haber firmado el consentimiento informado.

La Food and Drugs Administration (FDA) autorizó su empleo en el año 2001, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2003 y en España se comenzó a usar en el 2006. La dosis autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo es de 0,035-0.045 mg/kg /día al inicio del tratamiento.

Los criterios de suspensión de tratamiento son presentar una velocidad de crecimiento inferior a +1 SDS en los 2 primeros años de tratamiento, presentar en años posteriores, una velocidad de crecimiento inferior a la que tenía antes de iniciar el tratamiento en pacientes prepuberales y la aparición de efectos adversos.

Por último, la finalización del tratamiento se llevará a cabo cuando la velocidad de crecimiento sea < 2 cm/año y la edad ósea >15 años en niños y >14 años en niñas.

Los niños PEG pueden presentar en su evolución, además de talla baja, insensibilidad/resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas interrelacionadas como dislipemia e hipertensión arterial⁴. También se ha visto que estos niños pueden presentar adrenarquia prematura y pubertad precoz, además de problemas en el neurodesarrollo^{3, 15, 16}.

Las preparaciones de hormona de crecimiento de las que disponemos hoy en día, proceden exclusivamente de la ingeniería genética (en su mayoría de *E. coli*). Se utiliza por vía subcutánea, cada 24 h, antes del sueño nocturno, imitando así el patrón fisiológico. Hay estudios recientes sobre la utilización de formas depot de la rhGH para evitar la inyección diaria y que al parecer se consiguen resultados similares con efectos secundarios parecidos^{17, 18}.

Las reacciones adversas de la terapia son escasas, las más frecuentes son locales a la inyección, que no conllevan la suspensión del tratamiento; también son frecuentes algunas reacciones sistémicas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza que son bien tolerados por el paciente; con menor frecuencia pueden aparecer otros efectos como edema periférico y síndrome del túnel carpiano, ambos producidos por retención de líquidos; hipertensión intracraneal transitoria, ginecomastia y epifisiolisis de cadera son también efectos secundarios de muy poca incidencia; hay que hacer mención a la preocupación producida por el aumento en la incidencia de neoplasias en niños tratados con rhGH, sin embargo, estudios recientes han demostrado que no se produce dicho riesgo; por último, el tratamiento con rhGH induce a cierta elevación de los niveles de insulina pero su efecto a largo plazo está por demostrar¹⁹.

El objetivo del estudio es conocer la respuesta del crecimiento en niños PEG seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario de Valme, tratados con hormona de crecimiento durante tres años.

Los objetivos secundarios, son analizar parámetros de crecimiento y dosis de rhGH empleada.

Pacientes, material y métodos

Se incluyeron 28 niños, diagnosticados al nacimiento de PEG y reclutados entre Enero 2012 y Diciembre de 2014, que habían recibido tratamiento con rhGH durante al menos tres años. Todos los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Universitario de Valme y habían sido remitidos al Comité Asesor de Crecimiento del Servicio Andaluz de Salud (SIRHOCO) cumpliendo los requisitos para la indicación terapéutica.

Se recogieron los siguientes datos retrospectivos de los pacientes incluidos en el estudio: Edad en años al inicio del tratamiento con rhGH, Género (hombre, mujer), semanas de gestación, peso RN en gramos, longitud RN en cm y se calculó la talla diana en cm.

En los 28 niños, se consideraron las siguientes variables al inicio del tratamiento, al año, a los dos años y a los tres años: Edad en años (media \pm SDS), Talla en cm (media \pm SDS), Peso en kg (media \pm SDS), IMC (%), Velocidad de crecimiento (media \pm SDS), Cociente EO/EC (media \pm SDS).

Los datos auxológicos fueron tabulados según los valores del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010^{20, 21}.

Para las operaciones estadísticas se usó el programa SPSS versión 23. Los datos fueron calculados por el test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados. La utilización del test no paramétrico es adecuada cuando el tamaño de la muestra es pequeño ($n=28$).

Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando el valor de p fue menor de 0,05.

Para la elaboración del trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase y Cochrane Database a través de la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla (US) y del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Sobre los artículos seleccionados, hemos incluido los que son referencia en el tema y los más actuales en datos similares a nuestro estudio.

Resultados

Se incluyeron 28 pacientes ($n=28$), 35,7 % niños y 64,3 % niñas, la edad gestacional media fue de 37,13 \pm 2,76 semanas, con peso medio de 2173,43 \pm 675,41., longitud media de 43,037 \pm 4,197 cm y talla diana de 160,36 \pm 7,2 cm; la media de edad al inicio del tratamiento fue 7,63 \pm 2,76 años.

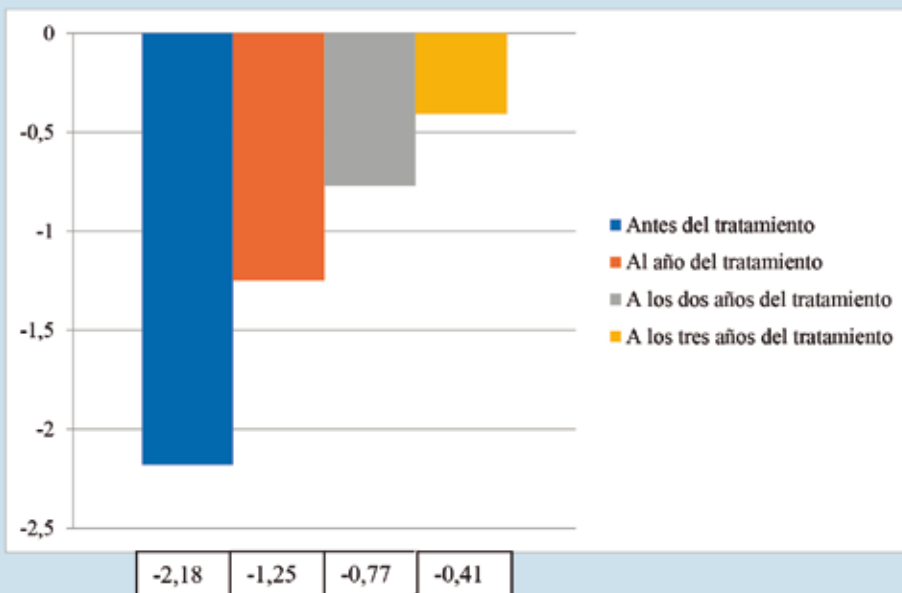
Todos los niños, recibieron tratamiento con rhGH, como mínimo, durante tres años. Se compararon los datos al inicio y a los tres años obteniendo una diferencia significativa en el aumento de la talla. Los resultados al año, dos años y tres años aparecen recogidos en la tabla II.

La variación de al inicio y a los 3 años, mejoró en

TABLA II. RESULTADOS DE LAS VARIABLES ANALIZADAS AL AÑO, A LOS DOS AÑOS Y A LOS TRES AÑOS DE TRATAMIENTO.

| | Inicio del tratamiento | Primer año de tratamiento | Segundo año de tratamiento | Tercer año de tratamiento |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Edad en años (media ± SDS) | 7,63 ± 2,76 | 8,51 ± 2,76 | 9,48 ± 2,76 | 9,98 ± 2,42 |
| Talla (cm) | 107,51 ± 14,62 | 117,86 ± 14,15 | 125,05 ± 14,08 | 129,52 ± 12,38 |
| SDS ± DE | -3,420 ± 0,495 | -2,498 ± 0,564 | -2,02 ± 0,51 | -1,68 ± 0,60 |
| IMC Kg/m² | 15,42 ± 1,85 | 15,47 ± 1,53 | 16,03 ± 1,81 | 16,13 ± 2,00 |
| SDS ± DE | -0,549 ± 0,981 | -0,786 ± 0,678 | -0,719 ± 0,734 | -0,802 ± 0,718 |
| VC (media ± DE) | | 10,19 ± 2,37 | 7,48 ± 1,81 | 7,21 ± 2,14 |
| SDS ± DE | | 5,49 ± 2,84 | 2,74 ± 2,66 | 2,22 ± 2,49 |
| Cociente EO/EC (media ± DE) | 0,710 ± 0,233 | 0,783 ± 0,172 | 0,870 ± 0,120 | 0,885 ± 0,113 |
| Dosis de rhGH (media ± DE) | 0,037 ± 0,005 | 0,035 ± 0,003 | 0,033 ± 0,006 | 0,034 ± 0,003 |

DE= Desviación estándar; SDS= Score de Desviación Estándar; IMC= Índice masa corporal; VC= Velocidad de crecimiento, rhGH= hormona de crecimiento recombinante, EO/EC: Edad Ósea/Edad Cronológica.



1,73 ± 0,607 SDS ($P < 0,001$). Respecto al índice de masa corporal, no se detectaron variaciones significativas en SDS ± DE $-0,14 \pm -0,77$ ($p=0,29$).

Respecto a la variación de la velocidad de crecimiento se observó como la respuesta en el primer año fue la más significativa de los tres años estudiados, pasando de 5,49 ± 2,84 SDS a 2,22 ± 2,49 SDS, siendo el doble a la del segundo año y más del doble a la del tercer año estudiado.

El cociente EO/EC desde el inicio hasta los tres años fue de $0,71 \pm 0,23$ a $0,885$ ($p < 0,001$).

En cuanto a la dosis empleada, la variación fue mínima oscilando entre 0,033 y 0,037 mg/kg/día.

Se calculó en SDS la diferencia entre la talla diana y la talla al inicio del tratamiento y a los 1, 2 y 3 años encontrando una mejoría muy significativa, pasando de $-2,18$ SDS a $-0,41$, Figura 1.

Figura 1. Distancia a la talla diana en SDS. Diferencia al inicio: SDS: $-2,18 \pm 0,63$ ($p < 0,001$). Diferencia al año: SDS: $-1,25 \pm 0,61$ ($p < 0,001$). Diferencia a los dos años: SDS: $-0,77 \pm 0,57$ ($p < 0,001$). Diferencia a los tres años: SDS: $-0,41 \pm 0,65$ ($p = 0,008$)

Discusión

Diversas publicaciones internacionales y nacionales avalan la eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH para niños PEG. El conocimiento y análisis de diferentes series de diversos centros hospitalarios nos puede ayudar a conocer la dosis óptima de tratamiento^{2, 5, 26, 27}.

Los pacientes analizados en nuestra serie lograron un incremento estadísticamente significativo de la talla y la velocidad de crecimiento. Se redujeron diferencias en cuanto a EO/EC, sin encontrar diferencias significativas respecto al IMC.

En la tabla III, se comparan nuestros resultados con los de otros estudios publicados²²⁻²⁷.

El perfil de pacientes de nuestra muestra, es similar al de otras series analizadas, como el grupo de la

SEEP27, con longitud más afectada que peso al nacer (-2,6 SDS vs -1'9 SDS) y talla diana por debajo de la media (-1,2 SDS)

La edad de inicio del tratamiento es similar entre nuestra serie y las series KIGS²² (Pfizer International Growth Database), Van Pareren²³, Carrascosa²⁴, oscilando desde 7,2 años en la serie nacional del grupo de la SEEP a 7,9 años en la serie de KIGS²² y Van Pareren et al²³. Estos datos, similares al resto de series españolas, apoyan la hipótesis del grupo nacional, de que no se ha generalizado la práctica de remitir a unidades especializadas aquellos pacientes que no recuperan el crecimiento en los primeros 4 años²⁷.

En referencia a la SDS de la talla, las diferencias previas al inicio del tratamiento de todas las series oscilan desde -3,6 en la serie KIGS22 a -2,9 en la serie de Van

Tabla III. Comparación de resultados con distintas series publicadas.

| | KINGS ²² (n= 65) | Van Pareren et al. ²³ (n= 28) | Carrascosa et al. ²⁴ (n= 49) | Güemes-Hidakgi et al. ²⁵ (n=52) | Estudio valenciano ²⁶ (n=115) | Estudio SEEP ²⁷ (n= 974) | Muestra del estudio (n=28) |
|--|------------------------------------|---|--|---|---|--|-----------------------------------|
| Edad inicio (años) $\bar{X} \pm DE$ | 7,9 | 7,9 \pm 1,9 | H: 7,8 \pm 1,8 M: 6,5 \pm 1,4 | 5,90 \pm 2,29 | 8,10 \pm 2,75 | 7,2 \pm 2,8 | 7,63 \pm 2,76 |
| SDS Talla inicio | -3,6 | -2,9 \pm 0,8 | -3,3 \pm 0,6 | -3,12 \pm 0,62 | -3,14 \pm 0,59 | -3,1 \pm 0,8 | -3,420 \pm 0,495 |
| Dosis rhGH (ug/kg/día) | \bar{X} = 0,035 (0,022/0,061) | \bar{X} = 0,033 | \bar{X} = 0,0319 \pm 0,0035 DE | Rango 0,033-0,045 | \bar{X} = 0,035 \pm 0,004 DE | \bar{X} =0,035 \pm 0,006 DE | \bar{X} =0,037 \pm 0,005 DE |
| SDS Talla tras primer año. | \bar{X} = -3 (-4,6/-2) | No consta | Δ DE talla: 0,8 \pm 0,3 | \bar{X} : -2,2 (-2,4/ -1,9) | \bar{X} = -2,50 \pm 0,63 DE | \bar{X} = -0,7 \pm 0,2 DE | \bar{X} = -2,498 \pm 0,564 DE |
| DE VC tras primer año (cm/año) | 7,5 (5,6/10,0) | No consta | \bar{X} 4,5 \pm 1,8 DE | \bar{X} : 3,22 (2,59/3,85) | \bar{X} : 2,12 \pm 2,01 DE | \bar{X} : 3,9 \pm 2,3 DE | \bar{X} : 5,49 \pm 2,84 DE |
| SDS Talla tras segundo año. | No consta | \bar{X} : -1,5 \pm 0,7 DE | Δ DE talla: 1,2 \pm 0,4 | \bar{X} : -1,8 (1,7/2,87) | \bar{X} : -2,11 \pm 0,66 DE | \bar{X} : 1,2 \pm 0,8 DE | \bar{X} : -2,02 \pm 0,51 DE |
| DE VC tras segundo año | No consta | No consta | X: 2,0 \pm 1,4 DE | \bar{X} : 2,28 (1,7/2,87) | \bar{X} : 1,25 \pm 0,66 DE | No consta | \bar{X} : 2,74 \pm 2,66 DE |
| DE Talla tras tercer año. | No consta | No consta | No consta | -1,50 | No consta | No consta | -1,68 |
| DE VC tras tercer año | No consta | No consta | No consta | 1,44 | No consta | No consta | 2,22 |
| SDS Talla adulta | \bar{X} : -2,1 (-3,5/-1,3) | \bar{X} : -1,1 \pm 0,8 DE | \bar{X} : -1,7 \pm 0,7 DE | No consta | \bar{X} : -2,22 \pm 0,86 DE | \bar{X} : -1,4 \pm 0,7 DE | No consta |

H: Hombres. M: Mujeres.

X= Media; SDS Score de Desviación Estándar; DE= Desviación Estándar; Δ DE: Incremento de desviación de talla; VC: Velocidad de crecimiento.

Pareren et al.²³, pasando por -3,42 de nuestra muestra.

En los diferentes estudios consultados, se ha constatado que no existe todavía una posología clara usando en cada uno de ellos diferentes formas de administración, así como, diferentes dosis (depende de la edad, género y enfermedad).

Todas las series usaron un rango de dosis rhGH similar, oscilando desde 0,033 mg/kg/día como límite inferior en la serie de Van Pareren et al.²³, a 0,037 mg/kg/día como límite superior en nuestra serie.

En todos los trabajos mencionados se analizó la desviación estándar de la talla y de la velocidad de crecimiento tras el primer y segundo año de tratamiento, y en la edad adulta. En nuestro estudio, dado que fueron analizados los tres primeros años, no se estudió talla final, aunque si se tuvo en cuenta la diferencia entre las tallas y la talla diana.

Los resultados tras el primer año de tratamiento de nuestra serie son similares a los del grupo valenciano²⁶, entorno a 2,5 SDS. En todas las series analizadas, se objetiva un incremento positivo de la talla en SDS, oscilando desde -3 SDS en la serie de KIGS²² hasta -0,7 SDS en la serie nacional.²⁷ Los datos del estudio nacional²⁷ muestran una ganancia inferior al resto de series analizadas, aunque al quinto año de tratamiento, la talla aumenta en 2 SDS respecto a la talla inicial.

La SDS de la velocidad de crecimiento tras el primer año, muestra mayor variabilidad entre los estudios. Los resultados oscilan entre una SDS de la velocidad de crecimiento de 7,5 en la serie de KIGS²² hasta 2,12 en el estudio valenciano²⁶. Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran un valor intermedio de 5,49.

Tras el segundo año de tratamiento, los resultados de nuestra serie son similares a los del estudio valenciano²⁶, siendo -2,11 y -2,02 respectivamente. La serie del estudio nacional²⁷, Van Pareren et al.²³, y de Güemes-Hidakgi et al.²⁵, mostraron unos resultados de SDS de la talla algo inferiores, de -1,2, -1,5 y de -1,8 respectivamente. Por otro lado, en la serie de Carrascosa et al.²⁴, se observa un cambio positivo (1,2 SDS).

Al analizar la SDS de la velocidad de crecimiento al segundo año de tratamiento, no mostraron resultados las series KIGS²² y Van Pareren et al.²³. Con respecto a las demás series, el cambio más significativo lo presentó nuestra serie y fue de 2,74.

Tras el tercer año de tratamiento, en la serie de Güemes-Hidakgi et al.²⁵, la evolución de la talla fue de -1,50 frente a la nuestra que fue de -1,68 y de la velocidad de crecimiento de 1,44 frente a 2,22 en nuestro estudio. Estas diferencias podrían atribuirse a un inicio más precoz del tratamiento en la serie de Güemes-Hidakgi et al.²⁵.

Nuestro estudio no analizó datos de talla adulta, debido al corto periodo de seguimiento, al igual que la serie de Güemes-Hidakgi et al.²⁵ Sin embargo, se estu-

dió la diferencia entre la talla diana y la talla al inicio del tratamiento en SDS, obteniendo resultados positivos, de -2,18 SDS al inicio del tratamiento a -0,41 SDS al tercer año de tratamiento. Los datos del grupo nacional²⁷ analizaron los resultados de talla final del 8% de la nuestra, obteniendo una mejoría de -1,4 SDS, similar a la talla diana.

Conclusiones

Los pacientes PEG tratados con rhGH de nuestra serie, mostraron una velocidad de crecimiento superior a los resultados de otras series publicadas.

El tratamiento con rhGH mejoró la talla en los niños PEG de manera significativa en los 3 primeros años de tratamiento, disminuyendo la diferencia entre la talla y talla diana.

El IMC no mostró cambios significativos. El índice edad ósea/edad cronológica, mostró una mejoría a lo largo de los tres años de estudio.

Aunque la muestra analizada es pequeña y se requieren de más estudios para realizar recomendaciones firmes, la dosis utilizada de rhGH, comprendida entre 0,033 a 0,037 mg/kg/día parece ser una dosis adecuada para el tratamiento de niños PEG.

Bibliografía

- Díez I, de Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr* 2012; 76: 104.e1-7.
- Lee PA, Chernauek S, Hokken-Koelega A, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003; 111: 1253-61.
- De Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Cañete R, Díez I, Ibañez L, Hawkins M, Martínez-Aedo MJ, Rial JM, Rodríguez AC. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. 2016. Madrid. Grupo Aula Médica.
- Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoordent HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega ACS. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age. *Clin Endocrinol*. 2005; 62: 44-50.
- Ali O and Cohen P. Insulin-Like Growth Factor and Their Binding Proteins in Children Born Small for Gestational Age: Implications for Growth Hormone Therapy. *Horm Res*. 2003; 60 (Suppl 3): 115-123.
- Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 17-21.
- 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: 804-10.
8. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3786-92.
9. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endoc Regul.* 2000; 33: 33-6.
10. Bermúdez JA, Vela L, Jiménez M, Granero M. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *Vox Paediatrica.* 2005; 13: 19-24.
11. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenzo JL, Evain-Brion D. Placental growth hormones. *Endocrine.* 2002; 19: 73-9.
12. Bertin M, Chevrier C, Serrano T, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France). *Environ Res.* 2015; 142: 680-7.
13. Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environ Res.* 2015; 140: 430-9.
14. Van den Berg G, van Eijsden M, Galindo-Garre F, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Smoking overrules many other risk factors for small for gestational age birth in less educated mothers. *Early Hum Dev.* 2013; 89: 497-501.
15. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A. Vela 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 multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3095-101.
16. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21: 201-8.
17. Kemp SF, Fielder PJ, Attie KM, Blethen SL, Reiter EO, Ford KM. Pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristic of a long-acting growth hormone (GH) preparation (Nutropin Depot) in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3234-40.
18. Espino R, Gálvez MI. Indicaciones y terapéutica con hormona del crecimiento. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. J.P. López Siguero y B García Cuartero. *Endocrinología Pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 31-40.
19. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Berdnarska-Czerwinska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007; 59: 500-16.
20. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: Valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr.* 2008; 68: 552-69.
21. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: Valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr.* 2008; 68: 544-51.
22. Dunger DB. KIGS 20 years: Children born small for gestational age. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics-20 Years of KIGS.* Basel. Karger; 2007. p. 400-6.
23. 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 a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3584-90.
24. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M. Height gain at adult height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatrics.* 2013; 79: 145-56.
25. Güemes-Hidakgi M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: Parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr.* 2013; 78: 288-96.
26. Sánchez J, López MJ. Estudio valenciano sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2017; 86 (2): 87-93.
27. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Hawkins Solís MM, Martínez-Aedo Ollero MJ, Rodríguez Dehli AC, Ibañez Toda L, en representación del Grupo PEG de la SEEP. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(5): 249-254.