

Estudio extremeño de la eficacia de la hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional con talla baja

Study of growth hormone efficacy in short small for their gestational age children in Extremadura

Laura Galán Bueno¹, Francisco Javier Arroyo Díez¹, Valentín Moreno Carbonell², Manuela Núñez Estévez¹, Jesús González De Buitrago Amigo³, Paula Díaz Fernández⁴, Enrique Galán Gómez¹

¹Pediatría. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Facultad de Medicina, UEX. Badajoz

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Mérida, Badajoz

³Pediatría. Hospital de Cáceres. Cáceres

⁴Pediatría. Hospital de Plasencia. Plasencia, Cáceres

Resumen

Introducción y objetivo. Desde que se inició el uso de la hormona de crecimiento (HC) en los niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) en Extremadura no existía ningún estudio sobre resultados, por ello el objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la eficacia del tratamiento, establecer variables influyentes, así como comparar los resultados con los de estudios similares. **Sujetos y método.** Estudio observacional retrospectivo incluyendo el total de pacientes tratados en hospitales públicos de la comunidad hasta Agosto de 2016 que cumplían estrictamente los criterios establecidos por el Comité Asesor para Hormona de Crecimiento. **Resultados.** Han sido incluidos 98 pacientes. La edad al inicio del tratamiento fue de 6,48 años \pm 2,56 desviaciones estándar (DE). Existen diferencias en la ganancia de talla en el primer año según la edad de inicio de tratamiento (4-6 años: 0,91 DE \pm 0,39 DE;

>6 años: 0,73 DE \pm 0,39 DE). Hemos obtenido un porcentaje de no respondedores del 17,35% en el primer año de tratamiento. De los pacientes con talla adulta (TA), todos mejoran su talla respecto a la inicial (TI), el 54,5% normalizan la talla y el 59,1% alcanzan el rango de talla diana (TD). La respuesta en el primer año se correlaciona con edad de inicio ($r=-0,302$), con la dosis de inicio ($r=0,222$) y con la talla diana ($r=0,245$). **Conclusiones.** El tratamiento con hormona de crecimiento en el niño PEG con talla baja es eficaz en cuanto a normalización de la talla durante el tratamiento así como de la talla adulta, siendo de especial importancia su inicio precoz.

Palabras clave: Pequeño para la edad gestacional, hormona de crecimiento, talla baja

Abstract

Objective. To assess the efficacy of growth hormone (GH) therapy in short children born small for gestational age (SGA) in Extremadura, taking into account the lack of results since the indication began. To establish the influential variables and compare our results with other similar studies. **Subjects and methods.** Multicenter observational retrospective study of patients treated in public hospitals until Au-

Correspondencia:

Laura Galán Bueno
Pediatría, Hospital Materno Infantil de Badajoz
Facultad de Medicina, UEX
Velázquez Pintor, número 8, Dierra de Fuentes
10181, Badajoz, Tel: 615957612
E-mail: laura.gb88@hotmail.es

gust 2016. Inclusion criteria were established by the GH Advisory Committee. **Results.** A total of 98 patients were included. Median age at the start of treatment was 6.48 ± 2.56 SD years. We found differences in the first-year height increase according to the age at start of GH (4-6 years: 0.91 SD \pm 0.39 SD; >6 years: 0.73 SD \pm 0.39 SD). The 17.35% of patients did not respond adequately at first year of treatment. Among patients with adult height, 54.5% normalized their height and 59.1% reached their target height. The first-year response correlated with age at start ($r = -0.302$), with initial dose ($r = 0.222$) and with target height ($r = 0.245$). **Conclusions.** GH treatment in short children born SGA is effective in normalizing height during therapy as well as at adult height, with early start being crucial.

Key Words: *Small for Gestational Age, growth hormone, short stature*

Introducción

El término “pequeño para la edad gestacional” hace referencia a un recién nacido (RN) con una longitud y/o un peso al nacimiento dos o más desviaciones estándar por debajo de la media para su edad gestacional (EG) según su población de referencia. La incidencia aproximada es del 3-5% de la población⁽¹⁻³⁾.

En torno al 85-90% de estos niños presentarán una recuperación espontánea o “catch-up” durante los 2 primeros años de vida, alcanzando su canal de crecimiento determinado genéticamente y consiguiendo una talla normal. El otro 10-15% no lo presentan y permanecen con una talla menor de -2 DE a lo largo de la infancia obteniendo una talla adulta (TA) baja⁽¹⁻⁷⁾.

El uso de la hormona de crecimiento en niños PEG con talla baja se aprueba por la FDA (EE.UU.) en 2011, y 2 años más tarde por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamento (8), con el objetivo principal de inducirles un “catch-up” de crecimiento rápido a una edad temprana, que les permita situarse en carriles de crecimiento normales y permitiendo que alcancen una TA normal^(1,2).

En Extremadura se lleva utilizando la HC bajo esta indicación desde Septiembre del año 2003; sin embargo, no ha habido hasta el momento ningún estudio que analizara sus resultados.

Objetivos

1. Describir y caracterizar la muestra.
2. Evaluar la respuesta a lo largo de los años de tratamiento y en términos de mejoría de TA.

3. Analizar el papel de diferentes variables que pueden influir en la respuesta al tratamiento.
4. Evaluar el desarrollo puberal de los pacientes tratados.
5. Evaluar los motivos de finalización del tratamiento y los efectos adversos detectados durante el tratamiento con HC.
6. Analizar los resultados comparándolos con los de otros estudios de ámbito nacional e internacional.

Sujetos y método

Se ha realizado un estudio de tipo observacional retrospectivo longitudinal.

Para el análisis descriptivo de la muestra han sido incluidos todos los pacientes PEG tratados con HC desde septiembre del año 2003 hasta agosto del 2016 en hospitales públicos que cumplían estrictamente los criterios auxológicos establecidos por el Comité Asesor para Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo⁽⁸⁾:

- Longitud y/o peso al nacimiento menor de 2 DE, utilizando para ello las tablas de referencia de los estándares auxológicos integrados españoles (2008).
- No haber tenido a los 4 años de vida recuperación de crecimiento.
- En el momento de la solicitud, talla inferior a -2,5 DE (según los estándares auxológicos integrados españoles), y menor de -1 DE ajustada a la talla media parental.

Para los análisis posteriores han sido incluidos los pacientes que llevaban al menos 1 año de tratamiento.

Para la evaluación puberal se ha recogido la edad de aparición de telarquia en las niñas y de un volumen testicular igual o mayor a 4 mililitros (mL) en los niños (edad media entre la detección de los caracteres y la edad de la consulta previa con ausencia de ellos).

El análisis de los no respondedores se ha realizado estableciendo el umbral de buena respuesta en un valor obtenido de restar el valor de la DE a la media de ganancia de talla en cada grupo de edad de inicio de tratamiento. El tamaño muestral permite asumir la distribución normal (o de Gauss) de los datos, de tal forma que si utilizáramos como valor de corte la media -2 DE, se estaría incluyendo casi el total de pacientes con un incremento de talla por debajo de la media y no serviría para diferenciar la buena o mala respuesta, por ello se ha considerado

que utilizar el valor de la media -1 DE sería más adecuado.

En el análisis de TA han sido incluidos todos aquellos tratados que habían alcanzado la talla adulta a fecha de 30 de Agosto de 2017. Se han recogido las tallas de los varones mayores de 18 años y mujeres que presentaron la menarquia al menos 2 años previos. De los 22 pacientes que habían alcanzado la talla adulta en el momento de inclusión en 4 casos se suspendió el tratamiento por mala respuesta, excluyéndolos por ello del estudio. 3 pacientes abandonaron el tratamiento de forma voluntaria pero han sido incluidos porque recibieron entre 5 y 6 años de tratamiento, tiempo suficiente para influir en la TA.

Para establecer la influencia de variables en la respuesta al tratamiento se ha tomado como "variable respuesta" la ganancia de talla en el primer año, demostrando que existe una correlación positiva entre la ganancia de talla total y la ganancia de talla el primer año de tratamiento: coeficiente de correlación de Spearman: 0,584 ($p=0,004$; $n=22$).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

Los datos auxológicos obtenidos de las historias clínicas han sido unificados convirtiéndolos en DE a través del programa informático AuxoLog® (Pfizer Endocrine Care), basado en los datos del Estudio Español de Crecimiento 2010^(9,10).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS versión 23.0 para Windows. Para el análisis inferencial se asume significativo "p valor" menor de 0,05.

Resultados

El total de niños PEG con talla baja tratados con HC en el periodo de estudio ha sido de 106, suponiendo un 35,45% del total de tratados (299 pacientes). De ellos 104 cumplían estrictamente los criterios de inclusión (50 niños y 54 niñas). Edad gestacional media: $37,34 \pm 3,42$ semanas. Pretérmino: 27,88%. Gestaciones múltiples 15,38%. PEG con afectación tanto de la longitud como del peso: 49,04%. PEG con afectación sólo de longitud: 43,27%. PEG con afectación sólo de peso: 7,69%. La longitud media al nacimiento fue de $-2,78 \text{ DE} \pm 0,93 \text{ DE}$, el peso medio de $-2,03 \text{ DE} \pm 0,80 \text{ DE}$ y el perímetro craneoencefálico medio de $-2,26 \text{ DE} \pm 1,32 \text{ DE}$. La talla diana (TD) en niños es de $-1,23 \text{ DE} \pm 0,71 \text{ DE}$. La TD en niñas es de $-1,36 \text{ DE} \pm 0,89 \text{ DE}$. El porcentaje de pacientes con TD menor de -2 DE fue de 14,4% ($n=102$). La edad cronológica (EC) al inicio del tra-

tamiento fue de $6,48 \text{ años} \pm 2,56 \text{ DE}$ ($n=104$). Al inicio entre 4 y 6 años fueron 57 pacientes (55,34%) y por encima de 6 años fueron 46 pacientes (44,66%).

De los 104 pacientes, 98 llevaban al menos un año de tratamiento en el momento de inclusión. La media de ganancia de talla durante el primer año ha sido de $0,83 \text{ DE} \pm 0,40 \text{ DE}$ ($n=98$). Un 20,4% alcanzaron una talla $>-2 \text{ DE}$ en el primer año. La ganancia de talla durante los 2 primeros años ha sido de $1,28 \text{ DE} \pm 0,51 \text{ DE}$ ($n=83$), alcanzando una talla superior a -2 DE el 44,6%. En la [tabla 1](#) aparecen recogidos los valores medios de talla, peso, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC) y ratio edad ósea/edad cronológica (EO/EC) inicial y de los 9 primeros años de tratamiento.

La media de ganancia de talla en el primer año en los que iniciaron el tratamiento entre los 4 y los 6 años fue de $0,91 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$ ($n=53$) y en mayores de 6 años de $0,73 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$ ($n=45$).

Dosis de HC:

En la [tabla 2](#) están recogidas las dosis medias y el número de pacientes infradosificados (dosis de HC por debajo de $0,035 \text{ mg/kg/día}$) en cada año de tratamiento.

Desarrollo puberal:

Del grupo de pacientes tratados, 43 habían alcanzado la pubertad cuando se recogieron los datos; 21 niños y 22 niñas. En los niños, la edad media de inicio puberal ha sido de $12,18 \text{ años} \pm 1,29 \text{ DE}$. En las niñas, la edad media de inicio puberal ha sido de $11,37 \text{ años} \pm 1,61 \text{ DE}$.

Análisis del porcentaje de no respondedores:

Estableciendo el umbral de buena respuesta en una ganancia de talla durante el primer año $\geq 0,52 \text{ DE}$ en los de inicio entre 4 y 6 años, un 16,98% tuvieron mala respuesta ($n=9$ de 53). Estableciendo el umbral de buena respuesta durante el primer año en un incremento $\geq 0,34 \text{ DE}$ en los de inicio por encima de 6 años, un 17,78% tuvieron mala respuesta ($n=8$ de 45). 17 pacientes (17,35%) han presentado mala respuesta.

Análisis de variables influyentes en la respuesta al tratamiento:

La respuesta al tratamiento en el primer año (ganancia de talla) se correlaciona negativamente con

Tabla 1. Evolución de la media de talla, peso, IMC, VC y ratio EO/EC en los pacientes PEG tratados con HC a lo largo de los nueve primeros años de tratamiento.

	TALLA (DE)		PESO (DE)		IMC		VC (DE)		RATIO EO/EC	
	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%
Inicial	98	-3,30 ± 0,52 (-3,41, -3,20)	98	-1,84 ± 0,56 (-1,95, -1,72)	98	-0,66 ± 0,84 (-0,81, -0,48)	98	-1,70 ± 1,29 (-1,96, -1,44)	98	0,75 ± 0,18 (0,71, 0,78)
1 año	98	-2,47 ± 0,63 (-2,60, -2,35)	98	-1,46 ± 0,51 (-1,56, -1,36)	98	-0,65 ± 0,71 (-0,80, -0,51)	98	3,37 ± 2,05 (3,96, 3,78)	97	0,79 ± 0,17 (0,75, 0,82)
2 años	83	-2,05 ± 0,73 (-2,21, -1,89)	83	-1,26 ± 0,68 (-1,41, -1,12)	83	-0,62 ± 0,84 (-0,81, -0,44)	83	1,54 ± 1,26 (1,27, 1,82)	81	0,85 ± 0,14 (0,82, 0,88)
3 años	63	-1,60 ± 0,93 (-1,83, -1,36)	63	-1,09 ± 0,81 (-1,29, -0,88)	63	-0,61 ± 0,97 (-0,85, -0,36)	63	1,06 ± 1,35 (0,72, 1,39)	63	0,91 ± 0,12 (0,88, 0,94)
4 años	51	-1,45 ± 0,91 (-1,70, -1,19)	51	-1,02 ± 0,81 (-1,25, -0,79)	51	-0,58 ± 0,93 (-0,84, -0,32)	51	0,88 ± 1,58 (0,44, 1,32)	48	0,93 ± 0,12 (0,89, 0,96)
5 años	40	-1,23 ± 1,02 (-1,55, -0,91)	40	-0,90 ± 0,92 (-1,19, -0,60)	40	-0,53 ± 0,99 (-0,85, -0,21)	40	0,63 ± 1,38 (0,19, 1,07)	38	0,98 ± 0,12 (0,94, 1,02)
6 años	27	-1,13 ± 0,97 (-1,51, -0,75)	27	-0,88 ± 0,87 (-1,23, -0,54)	27	-0,58 ± 0,95 (-0,95, -0,20)	27	-0,13 ± 1,40 (-0,68, 0,42)	22	0,99 ± 0,13 (0,94, 1,05)
7 años	13	-0,70 ± 1,19 (-1,43, 0,02)	13	-0,88 ± 0,95 (-1,46, -0,30)	13	-0,75 ± 0,83 (-1,24, -0,24)	13	0,45 ± 1,31 (-0,34, 1,24)	13	0,98 ± 0,10 (0,92, 1,04)
8 años	9	-0,75 ± 0,98 (-1,50, 0,00)	9	-0,86 ± 1,36 (-1,90, 0,19)	9	-0,70 ± 1,23 (-1,65, -0,25)	9	0,90 ± 1,28 (-0,08, 1,88)	8	0,96 ± 0,10 (0,87, 1,04)
9 años	6	-0,38 ± 0,83 (-1,24, 0,49)	6	-0,29 ± 1,49 (-1,85, 1,24)	6	-0,14 ± 1,51 (-1,73, 1,44)	6	-0,07 ± 1,18 (-1,31, 1,17)	6	0,97 ± 0,10 (0,86, 1,08)

DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes; VC: velocidad de crecimiento.

Tabla 2. Evolución de la media de talla, peso, IMC, VC y ratio EO/EC en los pacientes PEG tratados con HC a lo largo de los nueve primeros años de tratamiento.

	Inicial	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años
Dosis de HC (mg/kg/día) (media ± DE)	0,040 ± 0,005	0,038 ± 0,006	0,037 ± 0,006	0,037 ± 0,008	0,036 ± 0,008	0,034 ± 0,008	0,036 ± 0,007	0,037 ± 0,008	0,034 ± 0,008	0,028 ± 0,012
n	103	95	78	61	45	36	19	11	8	4
Nº pacientes infradosificados	14 (13,6%)	31 (32,6%)	25 (32,05%)	25 (40,98%)	17 (37,78%)	19 (52,78%)	8 (42,1%)	4 (36,36%)	5 (62,5%)	2 (50%)

DE: desviaciones estándar; n: número de pacientes.

la edad de inicio ($r = -0,302$) ($R^2 = 0,091 = 9,1\%$), de forma significativa ($p = 0,002$) ($n = 98$). Además la diferencia entre la ganancia de talla en el primer año entre los dos grupos de edad de inicio es estadísticamente significativa ($p = 0,025$).

La respuesta al tratamiento se correlaciona positivamente con la dosis de inicio ($r = 0,222$) ($R^2 = 0,049 = 4,9\%$), de forma significativa ($p = 0,028$) ($n = 98$); y positivamente con la TD ($r = 0,245$

($R^2 = 0,060 = 6\%$), de forma significativa ($p = 0,016$) ($n = 96$). No existe correlación significativa en nuestra muestra entre la talla inicial (TI) y la respuesta al tratamiento en el primer año ($r = 0,068$) ($p = 0,506$).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los PEG con afectación de longitud y peso al nacimiento (0,82 DE), los PEG con afectación sólo de la longitud (0,86 DE) y los PEG con afectación sólo del peso (0,73 DE) ($p = 0,678$).

Motivos de finalización del tratamiento y efectos adversos:

Un 60% de los pacientes seguían en tratamiento en el momento de inclusión en el estudio. En 7 casos se produjo abandono voluntario, en 13 pacientes se suspendió por falta de respuesta, en un paciente por aceleración patológica de la EO y en 4 casos por efectos adversos.

Los efectos adversos detectados han sido cefaleas (4 pacientes), en 2 pacientes motivaron la suspensión; dolores óseos (1 paciente); en un paciente se detectó hipertransaminasemia (persistente años tras la suspensión, sin filiar); y alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonado, requiriendo un paciente suspensión del tratamiento por presentar la prueba de sobrecarga oral de glucosa alterada.

Evaluación de la talla adulta:

En la [tabla 3](#) aparecen los resultados del análisis de las variables auxológicas de los pacientes en talla adulta. Este grupo de pacientes inicia el tratamiento con una talla media de -3,23 DE, alcanzando una talla adulta media en -1,75 DE, obteniendo por tanto una ganancia de talla total de 1,48 DE. Todos los pacientes mejoran su TA respecto a su TI. Un 31,1% de los pacientes alcanzan una talla adulta por encima

de las -2 DE y el 66,7% alcanzan el rango de su talla diana. La edad media de inicio de tratamiento es de aproximadamente nueve años y mantienen el tratamiento una media de aproximadamente cinco años y medio. En la [Figura 1](#) podemos apreciar cómo la talla adulta que alcanzan se encuentra por encima de su TI y algo por debajo de su TD.

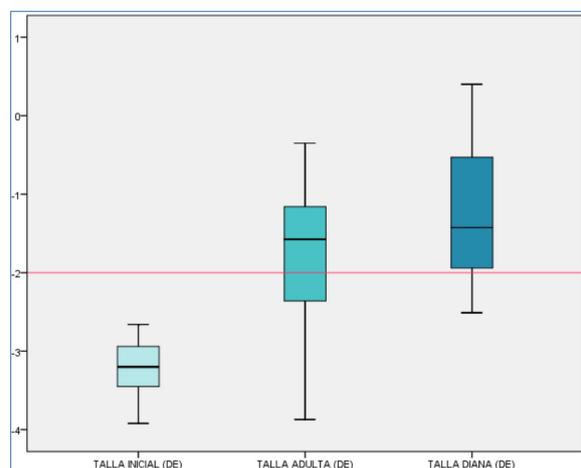


Figura 1. Diagrama de cajas de la media de TI, TA y TD de los pacientes PEG tratados con GH que se encuentran en talla adulta.

Medias y desviaciones estándar (DE) de los SDS (Z-scores), n=18.

Tabla 3. Resultados del análisis conjunto de las variables auxológicas de los pacientes PEG tratados con HC que presentan talla adulta a fecha de agosto de 2017.

TI (media ± DE)	-3,23 ± 0,34; IC 95% (-3,40, -3,05) (n = 18)
TA (media ± DE)	-1,75 ± 0,83; IC 95% (-2,16, -1,34) (n = 18)
PTI (media ± DE)	-2,54 ± 0,82; IC 95% (-2,95, -2,13) (n = 18)
Mejoría de talla (% sujetos)	100%
Ganancia de talla (TA-TI) (media ± DE)	1,48 ± 0,74; IC 95% (1,11, 1,84) (n = 18)
Ganancia de talla respecto al PTI (TA-PTI) (media ± DE)	0,79 ± 1,00; IC 95% (0,29, 1,29) (n = 18)
Normalizan talla (TA mayor de -2,0 DE)	NO = 7 (38,9%) Sí = 11 (61,1%); p < 0,001
TD (media ± DE)	-1,23 ± 0,89; IC 95% (-1,67, -0,78) (n = 18)
Alcanzan rango de TD	NO = 6 (33,3%) Sí = 12 (66,7%); p < 0,001
Edad media al inicio del tratamiento (años) (media ± DE)	9,08 ± 2,33; IC 95% (7,92, 10,24) (n = 18)
Grupo de edad al inicio	Mayor de 6 años = 17
Tiempo medio de tratamiento (años) (media ± DE)	5,72 ± 1,93
DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; PTI: pronóstico de talla inicial; TA: talla adulta; TD: talla diana; TI: talla inicial.	

Discusión

En Extremadura el porcentaje de niños PEG tratados es superior al de la serie publicada recientemente por el grupo de trabajo para el estudio del paciente PEG de la SEEP, en la que representan aproximadamente el 21% del total de tratamientos autorizados⁽¹¹⁾. La distribución entre niños y niñas es casi igual, similar al de otros estudios nacionales como el de Güemes Hidalgo y cols.⁽¹²⁾ con una proporción de 44,2% de niños y 55,8% de niñas y al de la serie de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾ con un 48% de niños.

La EG media ha sido normal, con un porcentaje no despreciable de prematuridad y escasos productos de gestaciones múltiples, algo mayores que en la serie de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾. Las características de nuestra serie son muy similares a las de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾ en cuanto a longitud y peso al nacimiento. Los niños de la serie de Güemes Hidalgo y cols.⁽¹²⁾ nacieron con una EG media más baja y son más cortos y delgados. Los de Aurensanz Clemente y cols.⁽¹³⁾ tienen una EG algo más tardía y tienen menos afectación del peso y la longitud al nacer (Tabla 4).

La TD media tanto en niños como en niñas entra dentro de los límites de talla normales en la población adulta española, encontrándose por debajo de -1 DE, al igual que la de otras series de nuestro entorno como las de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾ (TD media -1,5 DE), Güemes Hidalgo y cols.⁽¹²⁾ (TD media 0,73 DE \pm 0,86 DE), Sánchez Zahonero y cols.⁽¹⁴⁾

(TD media -1,35 DE \pm 0,80 DE) y Aurensanz Clemente y cols.⁽¹³⁾ (TD media -1,44 DE \pm 0,12 DE). Esto puede implicar cierto grado de componente de talla baja familiar.

La edad media de inicio del tratamiento es con frecuencia superior a la recomendada (2-4 años)⁽⁴⁾ a pesar de que muchos estudios, como el de Argente y cols.⁽¹⁵⁾, Ross y cols.⁽¹⁶⁾ o Lee y cols.⁽¹⁷⁾ apoyan la edad temprana de inicio como uno de los factores que más condicionan su efectividad. La edad media de inicio en nuestra serie es de las más bajas de los estudios del entorno junto a la de Güemes Hidalgo y cols.⁽¹²⁾ muy similar a la de los datos Europeos del estudio basado en el registro KIGS[®] (1987-2012)⁽¹⁸⁾ e inferior a la de la serie de Sävendahl y cols.⁽¹⁹⁾ (Tabla 5).

A pesar de empezar con TI más baja, la ganancia de talla en el primer año es algo superior a la media de ganancia de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾ de 0,7 DE \pm 0,2 DE. El incremento en la VC también es más marcado en nuestra serie en comparación con la de Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾ que es de 3,9 DE \pm 2,3 DE. Probablemente esto se debe a que la edad media de inicio de nuestro grupo es menor. Es durante este primer año en el que la VC se mantiene más elevada, para ir descendiendo en años sucesivos, manteniéndose en DE positivas hasta los 5 años de tratamiento, tal y como describen otros estudios de nuestro entorno^(12,14).

Se consigue la normalización de la talla media durante el tercer año de tratamiento. La DE es amplia,

Tabla 4. Variables gestacionales y al nacimiento de los PEG tratados con HC en nuestro estudio y en otros estudios españoles.

	Nuestro estudio	n	Rial Rodríguez y cols. ⁽¹¹⁾ 2017	n	Güemes Hidalgo y cols. ⁽¹²⁾ 2013	n	Aurensanz Clemente y cols. ⁽¹³⁾ 2017	n
Semanas de EG	37,34 \pm 3,42	104	38	974	36,8 \pm 3,25	52	38,29 \pm 3,46	28
Porcentaje de prematuridad	27,88%		23%		-		-	
Porcentaje de multiparidad	15,38%		5%		-		-	
PRN (DE) media \pm DE	-2,03 \pm 0,80	104	-2,0 \pm 1,0	974	-2,45 \pm 0,78	52	-1,38 \pm 0,23	28
LRN (DE) media \pm DE	-2,78 \pm 0,93	101	-2,6 \pm 0,9		-3,47 \pm 2,07		-2,42 \pm 0,20	

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; LRN: longitud de recién nacido; n: número de pacientes; PRN: peso de recién nacido.

Tabla 5. Variables auxológicas al inicio del tratamiento con HC de los pacientes PEG de nuestro estudio, de otros estudios publicados en España y del estudio internacional del registro KIGS®.

	Nuestro estudio	Rial Rodríguez y cols. (11) 2017	Güemes Hidalgo y cols. (12) 2013	Aurensanz Clemente y cols. (13) 2017	Sánchez Zahonero y cols. (14) 2017	Registro KIGS® (1987-2012) EEUU/ Europa/ Japón (18) 2016	Sävendahl y cols. NordiNet®IOS/ ANSWER Program® (19) 2012
n	103	974	52	28	115	3.449/2.499	574/413
Edad al inicio (años) media ± DE	6,48 ± 2,56	7,2 ± 2,8	5,90 ± 2,29	8,79 ± 3,06	8,10 ± 2,75	Niños 6,9 Niñas 6,4	Niños 7,9 ± 3,3 Niñas 7,9 ± 3,0
TI (DE) media ± DE	-3,30 ± 0,51	-3,1 ± 0,8	-3,12 ± 0,62	-2,76 ± 0,45	-3,14 ± 0,59	Niños -3,05 Niñas -3,37	Niños -3,0 ± 0,9 Niñas -3,2 ± 1,0
Peso inicial (DE) media ± DE	-1,83 ± 0,55	-	-1,95 ± 0,92	-1,50 ± 0,50	-	-	Niños -2,1 ± 1,1 Niñas -2,0 ± 1,3
VC inicial (DE) media ± DE	-1,70 ± 1,27	-1,4 ± 1,5	-0,94 ± 1,83	-1,43 ± 1,79	-	-	
IMC (DE) media ± DE	-0,65 ± 0,83	-	-0,80 ± 1,29	-	-	-	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes; TI: talla inicial; VC: velocidad de crecimiento.

pues hay variabilidad en la respuesta entre pacientes, de manera que, aunque en general la talla va mejorando todavía queda un porcentaje importante de pacientes que no alcanzan una talla normal. En los años posteriores, aunque la VC media desciende, los pacientes que continúan en tratamiento van mejorando su talla progresivamente, del mismo modo que describen en otras series⁽¹³⁾.

Uno de los efectos que puede producir la HC es que acelere la osificación de los huesos. En nuestra serie, aunque la EO se ha acelerado a lo largo del tratamiento, no lo ha hecho de forma patológica, pues el ratio EO/EC no ha sido nunca superior a 1. Esto concuerda con datos de otros estudios como el de Argente y cols.⁽¹⁵⁾.

Por lo general los niños PEG tienen menos grasa corporal que los niños nacidos con peso adecuado a su edad gestacional⁽²⁰⁾. Algunos estudios indican que durante el tratamiento se produce una normalización del IMC y una mejora en la composición corporal con aumento de la masa magra^(21,22). Antes de iniciar el tratamiento, el peso de los pacientes estudiados se encontraba casi en límites patológicos, mejorando progresivamente al compás de la talla y

manteniendo un IMC más o menos constante. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en otros trabajos similares^(12,13).

La dosis de HC indicada en el tratamiento de la talla baja en el niño PEG inicialmente es de 0,035 mg/kg/día, aunque ésta puede incrementarse hasta 0,067 mg/kg/día en algunos pacientes en los que no se consiga el efecto deseado con dosis más bajas. En nuestro estudio la dosis de HC disminuye progresivamente, de tal manera que a los 5 años la dosis media es menor de la mínima recomendada y más del 50% de infradosificación. Estos resultados difieren de los publicados por Rial Rodríguez y cols.⁽¹¹⁾, con una dosis inicial de 35 µg/kg/día, muy similar a la nuestra, pero sin observar modificación significativa en la misma durante el seguimiento. Estudios como el de Chatelain y cols.⁽²³⁾ han demostrado que dosis inferiores a las indicadas a partir del cuarto año de tratamiento condicionan una reducción del crecimiento con peores resultados en la ganancia total de talla. Esto hace pensar que en nuestro grupo de pacientes es posible que se pudieran haber obtenido mejores resultados de talla si se hubiera ajustado mejor la dosis en algunos pacientes. Debemos tener en cuenta la importancia

de revisar las dosis de GH a lo largo del tratamiento, sobre todo en aquellos niños que llevan más años para evitar caer en la infradosificación, pues podríamos obtener mejores resultados a largo plazo.

Respecto al desarrollo puberal en niños PEG tratados con HC, estudios publicados como el de Boonstra y cols. ⁽²⁴⁾ o Tanaka y cols. ⁽²⁵⁾ afirman que el tratamiento con HC no influye en el normal desarrollo de la pubertad en los niños PEG. En el estudio longitudinal realizado por Ferrández Longas y cols. ⁽²⁶⁾ sobre antropometría, desarrollo intelectual y desarrollo puberal en niñas y niños sanos españoles, concluyen que en niñas, la edad de inicio puberal es de 10,7 años \pm 1 DE años y en niños, de 12,3 años \pm 1,09 DE. Basándonos en estos datos, los resultados de nuestro estudio indican que la edad media de inicio puberal en ambos sexos ha sido normal.

Cuando se instaura un tratamiento con HC, inicialmente no es sencillo predecir bien la respuesta. En este sentido Bakker y cols. ⁽²⁷⁾ establecieron el umbral de buena respuesta en un incremento mínimo de talla de 0,5 DE inicial en niños con déficit de HC. Rial Rodríguez y cols. ⁽¹¹⁾ establecen el umbral de mala respuesta en una ganancia de talla durante el primer año $<$ 0,3 DE en niños PEG, (ganancia de talla media -2 DE de su muestra), obteniendo un 14% de pacientes con una respuesta insuficiente. En nuestro estudio, en este punto se ha tenido en cuenta la diferente respuesta obtenida que difiere según la edad de inicio del tratamiento, estableciendo un umbral diferente en cada grupo. De este modo, se ha obtenido un porcentaje de no respondedores en nuestra serie algo superior al del estudio de Rial Rodríguez y cols. ⁽¹¹⁾, situándose en torno al 17% en ambos grupos de edad.

Se puede afirmar a la vista de los resultados que la HC es efectiva para el tratamiento de niños PEG prepuberales de cualquier edad, más en niños que inician antes el tratamiento. En los que inician tratamiento más tarde cabe esperar un incremento de talla menor, sin que esto signifique un fracaso terapéutico. Creemos que un umbral de ganancia de talla de 0,5 DE para los que lo inician por debajo de 6 años y de 0,3 para los que lo inician por encima de esa edad sería un punto de corte adecuado que podemos utilizar en la práctica clínica para evaluar la respuesta inicial al tratamiento.

Nuestros resultados indican que la respuesta inicial al tratamiento se relaciona con la edad de inicio, aunque en el grado de correlación es débil, datos que se solapan con los de Rial Rodríguez y cols. ⁽¹²⁾ ($r = -0,36$) y Dahlgren y cols. ⁽²⁸⁾ ($r = -0,49$); o los de Güemes Hidalgo y cols. ⁽¹¹⁾, que también encuentran correlación negativa débil entre la edad de ini-

cio y la respuesta. Al igual que otros estudios ⁽²⁸⁻³⁵⁾, nuestros resultados apoyan la idea de que la dosis inicial condiciona la respuesta, con resultados similares a los obtenidos por Rial Rodríguez y cols. ($r = 0,24$) ⁽¹¹⁾. En cuanto a la TD, en nuestro estudio se puede ver una correlación positiva débil con la respuesta. En este aspecto, Dahlgren y cols. ⁽²⁸⁾ obtienen resultados similares con la talla media parental ($r = 0,29$). A diferencia de nuestros datos, Dahlgren y cols. ⁽²⁸⁾, Rial Rodríguez y cols. ⁽¹¹⁾, y De Zegher y cols. ⁽³⁵⁾, han indicado que una TI más baja se asocia a mejor respuesta. Igual que en el estudio de Ester y cols. ⁽³⁶⁾ no encontramos diferencias en la respuesta en las diferentes clases de PEG. En resumen, se puede admitir que parte de la respuesta al tratamiento es debida a cada una de esas variables con poca probabilidad de equivocarnos. No obstante, los coeficientes de correlación son bajos, lo cual quiere decir que ninguna de estas variables tiene una fuerza suficiente por sí misma como para explicar la variabilidad total en la respuesta al tratamiento. La edad de inicio temprana por sí sola es la que mayor peso tiene de manera individual en la respuesta al tratamiento.

El tratamiento con HC es en general bien tolerado entre los niños nacidos PEG y muchos estudios clínicos avalan su seguridad durante el tratamiento ⁽³⁷⁾. Los efectos adversos detectados, al igual que los descritos por otros autores ^(38, 39) han sido leves y reversibles tras la suspensión del tratamiento.

Aunque la mayoría de los pacientes continúa todavía en tratamiento en el momento de inclusión en el estudio, se ha encontrado un número no despreciable de no respondedores y de casos de abandono voluntario. Creemos que es importante recordar a los pacientes y sus familias la importancia de la adherencia al tratamiento, pues los olvidos de dosis y la suspensión precoz del tratamiento son causas demostradas de la obtención de peores resultados de talla adulta ⁽²⁹⁾.

Respecto a la talla adulta, Dahlgren y cols. ⁽²⁸⁾ estudiaron una corte sueca de niños PEG tratados con GH en TA obteniendo una ganancia de talla media de 1,3 DE \pm 0,8 DE, algo menor a la ganancia de 1,48 DE de nuestro grupo. En el grupo de pacientes de Sánchez Zahonero y cols. ⁽¹⁴⁾ consiguen menor ganancia de talla total, alcanzando una talla adulta media más baja, destacando que la edad de inicio de sus pacientes era casi un año mayor (Tabla 6). En la serie de Carrascosa y cols. ⁽⁴⁰⁾, obtienen una ganancia de talla algo mayor y alcanzan mejor TA, siendo su edad de inicio más baja y su tiempo de tratamiento mayor (Tabla 6). Por su parte, Van Pairen y cols. ⁽⁴¹⁾ demostraron que el tratamiento con HC en niños PEG conseguía normalización de la talla durante la infancia y de la talla adulta en la mayoría de niños tratados (Tabla 6). Además, demostra-

Tabla 6. Resultados de talla adulta de nuestro estudio y otros estudios similares.

	Nuestro estudio	Sánchez Zahonero y cols. ⁽¹⁴⁾	Carrascosa y cols. ⁽⁴¹⁾	Van Pareren y cols. ⁽⁴²⁾
n	18	35	49	54 (Grupo A/B)*
TI (DE) media ± DE	-3,23 ± 0,34	-3,06 ± 0,62	-3,3 ± 0,6	-2,9 ± 0,8 -2,3 ± 0,7
Edad de inicio (años) media ± DE	9,08 ± 2,33	10,22 ± 1,87	6,5 (niñas) 7,8 (niños)	6,6 ± 2,4 6,7 ± 2,9
TA (DE) media ± DE	-1,75 ± 0,83	-2,22 ± 0,86	-1,7 ± 0,7	-1,1 ± 0,7 -0,9 ± 0,8
Tiempo de tratamiento (años) media ± DE	5,72 ± 1,93	-	7,9 ± 1,7	7,9 ± 1,7 7,5 ± 1,7
Ganancia de talla total (DE) media ± DE	1,48 ± 0,74	0,85 ± 0,67	1,6 ± 0,8	1,8 ± 0,7 2,1 (0,8)

*Grupos según dosificación de HC (A = 0,033 mg/kg/día; B = 0,067 mg/kg/día). DE: desviación estándar; n: número de pacientes; TA: talla adulta; TI: talla inicial.

ron una talla adulta significativamente mayor que un grupo de PEG no tratados. En nuestra serie, la talla adulta media es significativamente mayor que la inicial y todos los pacientes obtienen mejoría de talla respecto a la inicial. Sin embargo, a diferencia de los datos de Van Pareren y cols. ⁽⁴¹⁾, en el que el 85% de los pacientes alcanzan una talla adulta normal, algo más de la mitad de los nuestros (un 61,1%) han conseguido normalizar la talla. Del mismo modo, un 66,7% de los pacientes de nuestra serie ha alcanzado el rango de TD, porcentaje muy inferior al de Van Pareren y cols. ⁽⁴¹⁾ que lo sitúa en el 98%, y algo más próximo al del estudio de Dahlgren y cols. ⁽²⁸⁾ en el que el 86% obtuvo una TA dentro de su rango de TD. Diferentes factores como la edad de inicio más tardía, el menor tiempo de tratamiento y la falta de adherencia de algunos pacientes pueden haber condicionado nuestros resultados. [Tabla 6.](#)

Conclusiones

El tratamiento con hormona de crecimiento en el niño PEG con talla baja constituye un hecho frecuente en nuestro entorno, que ha demostrado su eficacia en cuanto a mejoría de talla durante el tratamiento y a normalización de la talla adulta, mayor cuanto más precoz sea su inicio. La respuesta esperable tras el inicio del tratamiento no debe ser la misma en todos los pacientes. Se debe prestar especial atención durante el seguimiento a la correcta dosificación y a la adherencia al tratamiento. El tra-

tamiento no influye en el normal desarrollo de la pubertad y en pocos casos se detectan efectos adversos que motiven su suspensión.

Limitaciones del estudio

Este trabajo se encuentra sujeto a las limitaciones propias de los estudios observacionales y retrospectivos. Se asume la variabilidad que implican los estudios multicéntricos.

Conflicto de interés

No existe conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Paísán Grisolia L, Sota Busselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. 2008: 79-84.
2. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czermichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111(6):1253-61.

3. De Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Ibáñez Toda L, et al. Grupo de la SEEP para el estudio del niño nacido PEG. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. [Internet]. Aula Médica SL;2016. [actualizado 2016; Citado 5 Aug 2018]. Disponible en: <https://www.seep.es/~josepr23/sociedades/SEEP/index.php/noticiaspublicaciones/publicaciones/gruposde trabajo-publicaciones>.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. 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(3):804-10.
5. Bermúdez de la Vega JA, Vela Jiménez L, Jiménez Tejada M, Granero Asensio M. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *VOX Paediatr.* 2005;1:19-24.
6. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995;38(5):733-9.
7. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 1993;8(5):438-43.
8. Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento. Dirección General de Farmacia Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. 2008 (30 May 2008, 30 Aug 2018). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHC_ninos020908.pdf
9. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2010. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):544-51.
10. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2010. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):552-69.
11. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I y cols. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr.* 2017;86(5):249-54.
12. Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz Calvo 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 (5):288-96.
13. Aurensanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, Bueno Lozano O, Moreno Aznar LA, et al. Modificaciones en variables antropométricas, analíticas de riesgo metabólico y composición corporal en pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona de crecimiento. *An Pediatr.* 2017;86(5):240-8.
14. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2017;86(2):87-93.
15. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, López-Siguero JP, et al. 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(8):3095-101.
16. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010(1):1-7.
17. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the AN-SWER Program®. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):6.
18. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline characteristics and gender differences in prepubertal children treated with growth hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® experience (1987-2012) and review. *Horm Res Paediatr.* 2016;87(1):30-41.
19. Säwendahl L, Blankenstein O, Oliver I, Christensen HT, Lee P, Pedersen BT, et al. Gender in-

- fluences short-term growth hormone treatment response in children. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):188-94.
20. Hediger ML, Overpeck MD, Mcglynn A, Kuczarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics*. 1999;104(3):33.
 21. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):485-92.
 22. 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(10):3786-92.
 23. Chatelain P, Colle M, Nako JP, Le Luyer B, Wagner K, Berlier P, Tauber M. Optimization of growth hormone dosing in children born small for gestational age: an open-label, randomized study of children. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(39):156-63.
 24. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5753-8.
 25. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;24(1):15-25.
 26. Ferrández Longas A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;2:425-53.
 27. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):352-7.
 28. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005;57(2):216-2.
 29. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):525-37.
 30. Kappelgaard A, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in japanese patients with short stature born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):272-9.
 31. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Togari H, Mishina J, Kappelgaard AM, Fujieda K. Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):411-8.
 32. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age?: Five-year treatment outcome and impact on puberty. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26 (2):63-72.
 33. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Tinelli C, Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children-born small for gestational age. *Horm Res*. 2004;61(2):98-102.
 34. De Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):477-83.
 35. 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(4):458-62.
 36. Ester W, Bannink E, Van Dijk M, Willemsen R, van der Kaay D, de Ridder M, et al. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res*. 2008;69(2):89-98.
 37. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res*. 2006;65(3):153-9.

38. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(2):1035-44.
39. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68(5):41-7.
40. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. 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 Paediatr.* 2013;79(3):145-56.
41. 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(8):3584-90.