

ORIGINAL

Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España

José Manuel Rial Rodríguez^{a,*}, Antonio de Arriba Muñoz^b, Jordi Bosch Muñoz^c, Paloma Cabanas Rodríguez^d, Ramón Cañete Estrada^e, Ignacio Díez López^f, María Magdalena Hawkins Solís^g, María José Martínez-Aedo Ollero^h, Ana Cristina Rodríguez Dehliⁱ y Lourdes Ibáñez Toda^j, en representación del Grupo de trabajo para el estudio del paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

^a Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universidad de Lleida, Lleida, España

^d Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^e Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^f Unidad de Endocrinología Pediátrica, OSI-Araba. Hospital Universitario Araba, Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco, Vitoria, Álava, España

^g Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^h Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga, España

ⁱ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^j Unidad de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 15 de febrero de 2016; aceptado el 12 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Pequeño para la edad gestacional;
Hormona de crecimiento;
Respuesta terapéutica;
Hospitales públicos

Resumen

Introducción: Desde su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante ha sido empleado en un gran número de pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional en España. El propósito de este estudio es conocer objetivamente los resultados del mismo en la práctica habitual.

Métodos: Se ha recogido información procedente de los registros existentes en los comités asesores que autorizan dichos tratamientos en los hospitales públicos de 6 comunidades autónomas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmrial53@gmail.com (J.M. Rial Rodríguez).

Resultados: Se han obtenido datos válidos de 974 pacientes. Todos ellos cumplían los criterios exigidos por la Agencia Europea del Medicamento. Los pacientes que recibieron el tratamiento se caracterizaron por tener la longitud al nacer más afectada que el peso, talla diana inferior a -1 desviación estándar (DE) y un 23% con antecedentes de prematuridad. La talla al iniciar el tratamiento fue de $-3,1 \pm 0,8$ DE (media \pm DE) y la edad de comienzo $7,2 \pm 2,8$ años. La ganancia de talla en el primer año fue de $0,7 \pm 0,2$ DE, y de $1,2 \pm 0,8$ DE hasta los 2 años. La talla final, alcanzada por un 8% de pacientes, fue de $-1,4 \pm 0,7$ DE.

Conclusiones: Los resultados concuerdan con las series nacionales e internacionales publicadas y son representativos de la práctica habitual en nuestro país.

Se constata un inicio tardío del tratamiento, observándose, sin embargo, un adecuado crecimiento, tanto a corto plazo como en la talla final. En el primer año se identifica un 24% de pacientes con respuesta deficiente.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Small for gestational age;
Growth hormone;
Treatment outcome;
Public hospitals

Growth hormone treatment in small for gestational age children in Spain

Abstract

Introduction: Since its approval by the European Medicines Agency, a great number of patients born small for gestational date have received recombinant growth hormone treatment in Spain. The aim of this study is to analyse its outcome in the setting of ordinary clinical practice.

Methods: Information was gathered from the registers of the assessment boards that authorise all growth hormone treatments prescribed in public hospitals in six autonomic communities (regions).

Results: Valid data from 974 patients was obtained. All of them complied with criteria established by the European Medicines Agency. Patients in the sample were smaller in length than weight at birth, with their median target height being below 1 standard deviation (SD), and 23% of them had been delivered prematurely. Treatment was started at 7.2 ± 2.8 years (mean \pm SD). The mean patient height at start was -3.1 ± 0.8 SD. They gained 0.7 ± 0.2 SD in the first year, and 1.2 ± 0.8 SD after two years. Final height was attained by 8% of the sample, reaching -1.4 ± 0.7 SD.

Conclusions: These results are similar to other Spanish and international published studies, and are representative of the current practice in Spain.

Despite treatment being started at a late age, adequate growth is observed in the short term and in the final height. Up to a 24% of patients show a poor response in the first year.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término *pequeño para la edad gestacional* engloba a todos aquellos recién nacidos con un peso y/o longitud vértex-talón inferior a la media para su sexo y tiempo de gestación respecto a una población de referencia¹. Desde la autorización en 2003 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de la indicación de la hormona de crecimiento recombinante (HCr) en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) o crecimiento intrauterino restringido (CIR) y sin recuperación de talla posnatal, en nuestro país han recibido dicho tratamiento un gran número de pacientes. Sin embargo, desconocemos la cifra exacta, su distribución geográfica, la edad de comienzo, la respuesta clínica y los posibles efectos adversos detectados. Gran parte de esta información consta en los registros de los comités asesores que autorizan los tratamientos en las

distintas comunidades autónomas (CC. AA.). Con el fin de conocer de forma objetiva las características del uso de la HCr en los niños PEG en España, se han obtenido los datos de dichos registros en varias CC.AA., fase preliminar de un estudio de ámbito estatal.

Esta información, una vez analizada y depurados posibles errores en los valores calculados, se contrasta con los estudios nacionales e internacionales sobre el tratamiento con HCr en PEG.

Métodos

Se procedió a la recogida exhaustiva de la información contenida en los registros de los comités asesores que regulan la dispensación de la HCr por la Sanidad Pública en las distintas CC. AA. de los pacientes con autorización de tratamiento, a excepción de los datos personales de carácter confidencial.

Dicha información incluye la talla de los padres, la edad gestacional, el peso y la longitud al nacimiento. Igualmente se recogen la edad, el peso, la talla, el estadio puberal y la velocidad de crecimiento del paciente al inicio del tratamiento y en los controles sucesivos, así como las dosis prescritas y la talla final alcanzada en aquellos que completaron el tratamiento durante el periodo estudiado. En las chicas, se registró la edad de la menarquia.

La somatometría se valoró según las curvas del Estudio Colaborativo Español 2008² y los estadios puberales según Tanner³. Se muestran los resultados como medias \pm desviaciones estándar (DE). En el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 19.0 para PC. Los estudios estadísticos planteados fueron la *t* de Student bilateral y la prueba *T* para muestras relacionadas. Significación de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95% dentro de las variables analizadas.

Resultados

Se analizan los tratamientos registrados (número) desde 2004 hasta 2014 en las CC. AA. de Aragón (76), Euskadi (87), Navarra (56), Catalunya (525), Cantabria (69) y Galicia (161). En total se obtuvieron datos válidos de 974 pacientes (48% varones). Representan aproximadamente el 21% del total de tratamientos con HCr autorizados en dichas CC. AA. Un 5% de ellos fueron embarazos múltiples y un 23% prematuros, siendo la edad gestacional del total de la muestra 38 (3) semanas.

El peso al nacimiento de los pacientes fue de -2 ± 1 DE y la longitud al nacer de $-2,6 \pm 0,9$ DE.

El 81% de los pacientes tenía una longitud al nacer menor de -2 DE, el 54% un peso menor de -2 DE y el 42% se encontraba por debajo de -2 DE tanto para el peso como para la longitud.

Un 27% de las tallas diana ($[talla\ del\ padre + talla\ de\ la\ madre \pm 13]/2$) estaban por debajo de -2 DE. La media de la talla diana de la muestra fue de $-1,5 \pm 1$ DE.

Los pacientes iniciaron el tratamiento con HCr a la edad de $7,2 \pm 2,8$ años. A lo largo del periodo estudiado no se modificó significativamente la edad de comienzo del tratamiento en los nuevos pacientes.

La talla al inicio del tratamiento se situó en $-3,1 \pm 0,8$ DE y la velocidad de crecimiento previa al mismo fue de $-1,4 \pm 1,5$ DE. El estadio puberal al comienzo del tratamiento fue Tanner 1 en el 89%, Tanner 2 en el 7% y Tanner 3 en el 2%.

La dosis de HCr empleada inicialmente fue de 35 ± 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, no observándose modificación significativa en la misma durante el seguimiento ni en relación con el año de comienzo, siendo independiente también de la edad de inicio y del estadio puberal. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de forma continuada.

La ganancia de talla en respuesta al tratamiento durante el primer año fue de $0,7 \pm 0,2$ DE, y de $1,2 \pm 0,8$ DE hasta los 2 años. Aproximadamente un 30% de los pacientes alcanzaron una talla superior a -2 DE en el primer año y un 60% adicional durante el segundo año (fig. 1). Al quinto año de tratamiento, la talla había aumentado en $2 \pm 1,9$ DE respecto a la talla inicial. La velocidad de crecimiento se incrementó respecto al año anterior al tratamiento en $3,9 \pm 2,3$ DE. No

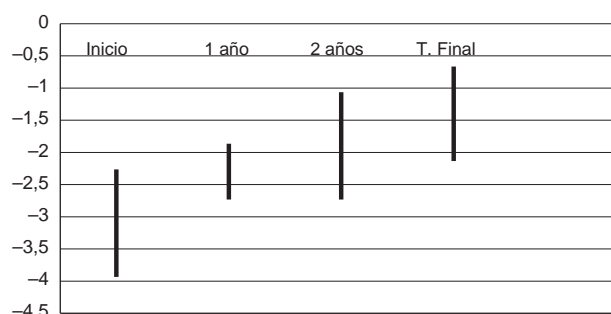


Figura 1 Evolución de la talla (DE).

se encontraron diferencias significativas en la respuesta en relación con la edad gestacional.

Un 14% de los pacientes mostraron una respuesta durante el primer año inferior en 2 DE a la media de la muestra, equivalente a una ganancia menor de 0,3 DE de talla, lo que definiría el umbral de respuesta insuficiente al tratamiento. Hasta un 24% ganó menos de 0,5 DE de talla y un 55% de los pacientes incrementó su velocidad de crecimiento menos de 3 cm/año.

La respuesta en el primer año de tratamiento correlacionó significativamente ($p < 0,05$) con la talla inicial ($r -0,40$) y la edad de comienzo ($r -0,36$) negativamente, y positivamente con la dosis ($r 0,24$).

La talla final se alcanzó en el 8% de la muestra durante el seguimiento, quedando en $-1,4 \pm 0,7$ DE, muy similar a la talla diana, con una diferencia de $-0,1 \pm 1$ DE.

La edad de la menarquia, disponible en el 13% de las chicas, se situó en $13,3 \pm 2$ años.

Discusión

La eficacia y la seguridad del tratamiento con HCr en niños PEG sin recuperación de talla posnatal están avaladas por diversas publicaciones internacionales^{4,5}. Desde la aprobación por la EMA, el Ministerio Español de Sanidad incluyó la indicación bajo el epígrafe de Crecimiento intrauterino retardado. Durante los últimos años, en nuestro país se han dado a conocer los resultados del tratamiento en varias series que reúnen pacientes de algunos centros hospitalarios⁶⁻¹⁰.

Sin embargo, hasta ahora carecíamos de información acerca del número de tratamientos y su proporción respecto a otras indicaciones de la HCr, de su distribución geográfica y del seguimiento del conjunto de pacientes. El presente estudio está basado en una muestra constituida por el total de tratamientos de niños PEG con HCr en una zona geográfica, 6 CC. AA. del norte de España, fase preliminar de un estudio de ámbito estatal, e incluye a 974 pacientes que han recibido dicha terapia en el periodo 2004-2014. El estudio tiene las limitaciones inherentes a la fuente de información, que no recoge exhaustivamente los datos obstétricos, la patología intercurrente, los efectos secundarios o la adherencia al tratamiento. Sin embargo, por el importante número de pacientes y la ausencia de sesgo de selección (asistidos en diferentes centros hospitalarios, recibiendo HCr de diferentes fabricantes), este estudio es representativo del uso de HCr en la indicación de PEG (CIR) en nuestro país.

Tabla 1 Estudios realizados en España

ESTUDIO	Luzuriaga Tomás et al. ⁶ , 2003	Carrascosa et al. ⁷ , 2006	Argente et al. ⁸ , 2007	López Sigüero et al. ⁹ , 2013
Número pacientes	42	68	76	147
Talla diana ^a (DE)	-2±0,6	-1,2±0,9	-1,0±0,5	-0,9±0,7
Edad inicio (años) ^a	8,1±2,3	7,1±2,4	4,3	7,4±2,8
Talla inicio ^a (DE)	-2,5±0,3	-3,3±0,6	-3,1±0,3	-3,0±0,6
Talla 1 año ^a (DE)	-1,7±0,4	-2,1±0,7	-1,6	-2,3±0,7
Δ talla 1.º año (DE)	0,8	1,2	1,5	0,7
Dosis (μg/kg/día)	65	66	60	35

^a Los valores se expresan como media ± DE.

Los resultados revelan un perfil característico de los pacientes que acceden al tratamiento con HCr, con talla diana por debajo de la media, longitud más afectada que el peso al nacer, y casi en un 25% de la muestra, pretérmino. Este perfil permitiría identificar a aquellos PEG que requieren mayor vigilancia del crecimiento durante los primeros años. En otras series se observan también tallas diana en torno a -1 DE^{11,12} pero cabe destacar que un 27% de las tallas diana en nuestra serie eran inferiores a -2DE, señalando un componente genético marcado en la talla baja de este grupo de pacientes.

Los prematuros, que representan un 5-9% de todos los nacimientos en Europa¹³, tienen una representación desproporcionada en la muestra, un 23%, aunque similar al de otro estudio realizado en España, el DATAC, donde suponen el 27%¹⁰. La respuesta al tratamiento en prematuros es comparable con la obtenida en nacidos a término¹⁴.

A pesar de que el tratamiento está autorizado por la EMA a partir de los 4 años, la media de edad de comienzo en nuestros pacientes es de 7,2 años, sin que esta demora se haya corregido a lo largo del periodo de observación. En otros estudios realizados en España encontramos una edad similar^{6,7,9,10}. Nuestra hipótesis es que aún no se ha generalizado la práctica, dentro del seguimiento de los PEG, de remitir a las unidades de endocrinología pediátrica a todos aquellos que no recuperan el crecimiento en los primeros años.

La respuesta a la HCr, expresada por el incremento en DE de talla, es mayor cuanto menor es la edad de inicio, aspecto que se confirma en este estudio por la fuerte correlación negativa entre la edad y el aumento de talla en el primer año de tratamiento. En otras series hay hallazgos similares^{8,11,12}. Un adecuado seguimiento de los niños PEG desde su nacimiento permitiría comenzar el tratamiento y normalizar la talla a edades más tempranas¹⁵.

Hemos comprobado que los pacientes han recibido de forma homogénea una dosis media de 35 μg/kg/día, que no se modifica durante el tiempo de observación, ni tampoco en función de la edad o del tiempo de evolución. Aunque el ajuste de la dosis en la pubertad es controvertido^{16,17}, tampoco se observa cambio de las dosis en relación con el estadio puberal. Por otra parte, diferentes dosis de HCr no obtienen resultados significativamente distintos a largo plazo^{18,19}.

Nuestro estudio confirma que, en términos generales, el tratamiento con HCr en PEG es eficaz, tanto en estadios iniciales como en aquellos pacientes que alcanzan la talla

final, encontrándose esta dentro del rango de la talla diana, objetivo no siempre alcanzado en otros estudios^{18,20-22}.

Sin embargo, se pone de manifiesto la variabilidad de la respuesta, encontrando un 14% de «no respondedores», definido en nuestra serie por un incremento de talla menor de 0,3DE en el primer año y hasta un 24% usando el criterio de < 0,5 DE de incremento de talla²³. En algunas publicaciones se define una respuesta insuficiente por un incremento menor de 3 cm en la velocidad de crecimiento²⁴. Con arreglo a ese criterio, un 55% de los pacientes del estudio se incluirían en la categoría de no respondedores. Aun así, los valores medios de respuesta en nuestros pacientes se corresponden con lo descrito en otros estudios²⁵, tanto nacionales (tabla 1) como internacionales (tabla 2). En la serie de Carrascosa et al.⁷, como en la de Argente et al.⁸ y Boguszewski et al.²⁶, se emplean dosis más elevadas, y los 2 últimos incluyen pacientes más jóvenes. En el metaanálisis de Maiorana y Cianfarani²⁷, que agrupa varios estudios europeos, los pacientes no alcanzan la talla diana, pese a utilizar dosis más elevadas que en nuestra muestra, tal vez por iniciar el tratamiento a una edad más tardía. La serie más amplia publicada, basada en el estudio KIGS, patrocinado por Pfizer®, con 900 pacientes, y dosis media de 40 μg/kg/día, presenta un incremento de talla de 0,7DE en el primer año, como nuestro estudio, pero con tallas finales en torno a -2 DE¹¹. En la serie de de Ridder et al.²⁸, la talla final está muy por debajo de talla diana, aun empleando dosis de hasta 67 μg/kg/día. La recuperación de talla que se observa en nuestra muestra es similar a la obtenida en pacientes tratados bajo la indicación de déficit de hormona de crecimiento^{25,29}.

La respuesta observada en el primer año de tratamiento predice los resultados de talla final^{30,31}. En nuestra muestra, los factores que determinan la respuesta inicial, a semejanza de otros estudios^{28,31}, son la edad de comienzo del tratamiento, la talla de partida y la dosis de HCr.

Aunque no disponemos de información detallada sobre el inicio de la pubertad, la edad de la menarquía en un 13% de las mujeres fue de 13 años. Aunque en general el tratamiento con HCr no parece influir en el inicio y progresión de la pubertad³², se precisa un seguimiento más prolongado para corroborarlo. La población PEG inicia la pubertad a una edad similar a la media poblacional, aunque las niñas con bajo peso al nacer que experimentan una recuperación rápida de peso y talla tienden a iniciarla más precozmente³³ y pueden presentar adrenarquía exagerada e hiperandrogenismo asociado a hiperinsulinismo³⁴.

Tabla 2 Estudios internacionales

Estudio	KIGS ¹¹ 2007	De Ridder et al. ²⁸ , 2008	Kriström et al. ³⁰ , 2009	Boguszewski et al. ²⁶ , 2014	Maiorana y Cianfarani ²⁷	Serie actual
Número pacientes	900	150	367	156	391	974
Talla diana (DE)	-1,1	-0,7	-0,7	-0,9	-1,1	-1,5
Edad inicio (años)	7,1	7,5	8,3	3,3	9	7,2
Talla inicio (DE)	-3,4	-3,1	-2,9	-3,9	-2,9	-3,1
Talla 1 año (DE)	-2,7		-2,2	-3		-2,4
Δ talla 1.º año (DE)	0,7		0,7	0,9		0,7
Dosis (µg/kg/día)	40	33/67	33	50	33-67	35
Talla final (DE)	-2,1	-1,4			-1,5	-1,4

Los valores se expresan como media.

El análisis de la información obtenida de los registros oficiales de las CC. AA. no nos ha permitido extraer conclusiones acerca de la seguridad del tratamiento con HCr en los pacientes PEG. Sin embargo, las publicaciones coinciden en señalar hasta ahora que no existen riesgos significativos —por lo menos a medio plazo—, siendo frecuente el aumento reversible de las concentraciones séricas de insulina^{1,4,5,35}.

Conclusiones

1. Presentamos un estudio basado en una población de PEG tratados con HCr en nuestro país, sin sesgos derivados del uso de una marca determinada de hormona recombinante, procedentes de diversos centros hospitalarios, tratados bajo los criterios de EMA y autorizados por los diferentes comités asesores de las CC. AA. Reúne casos desde el inicio de la indicación CIR/PEG hasta fechas recientes.
2. La muestra de 974 pacientes es el grupo más numeroso publicado, comparable con estudios internacionales que agrupan pacientes de diferentes países. Consideramos que el estudio es representativo del uso de HCr en la indicación de CIR/PEG en España.
3. Se constata una buena respuesta terapéutica en la mayoría de los casos desde el primer año de tratamiento y tallas finales similares a la talla diana o genética. Se identifica a un 24% de malos respondedores, que incrementan la talla en el primer año menos de 0,5 DE.
4. Los aspectos relativos a los acontecimientos adversos y al desarrollo puberal no están recogidos en la base de datos con suficiente precisión, debiendo ser investigados con distinta metodología.
5. Se subraya la importancia de iniciar precozmente el tratamiento con HCr con el objetivo de normalizar la talla de los pacientes PEG. El niño PEG con el perfil clínico de longitud al nacer más afectada que el peso, padres bajos y prematuro debería tener un seguimiento estrecho durante los primeros 3 años, para iniciar el tratamiento con prontitud si no hay recuperación espontánea de la talla.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los pediatras prescriptores de Aragón, Cantabria, Cataluña, Euskadi, Galicia y Navarra, así como a los consejos y comités asesores de hormona de crecimiento de dichas CC. AA., por la cesión de los datos en los que se ha basado el estudio.

Bibliografía

1. Lee PA, Chernausk 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;111:1253-61.
2. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González 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 (Barc)*. 2008;68:544-51.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
4. Hokken-Koelega A, van Pieren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 3:149-54.
5. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:376-82.
6. Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, Bel i Comos J, Granada Ybern ML, Tejerina Puente A, Chueca Guindulain M, et al. La hormona de crecimiento (GH) es eficaz y segura en el tratamiento de los niños con talla baja y antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino con independencia de la secreción de GH. *Inv Clin Farm*. 2003;0:13-23.
7. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernández-Cancio R, Andaluz P, Clemente M, et al., the Spanish SGA Study Group. The d33/fl-Growth Hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 mcg/kg per Day) or the spontaneous growth in short non-GH deficient small-for-gestational-age children: Results from a two-year controlled prospective study in 170 spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3281-6.
8. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, 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 multi-center,

- controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3095–101.
9. López Siguero JP, Martínez Aedo MJ, Bermúdez JA, Cabrinety N, Lechuga JL, Gutiérrez A, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional: Análisis intermedio a 3 años. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4:175.
 10. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, García-Rey C, Arroyo Díez F, Cañete Estrada R. The DATAC study: A new growth database description of the epidemiology diagnosis and therapeutic attitude in a group of spanish children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:1201–8.
 11. Dunger D. KIGS 20 Years: Children born small for gestational age. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics. 20 years of KIGS.* Basel: Karger; 2007. p. 400–6.
 12. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005;57:216–22.
 13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75–84.
 14. Boguszewski MCS, Karlsson H, Wollmann HA, Wilton P, Dahlgren J. Growth hormone treatment in short children born prematurely —Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1687–94.
 15. Houk CP, Lee PA. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012:11.
 16. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:428–35.
 17. Howard SR, Butler GE. An analysis of the clinical and cost effectiveness of growth hormone replacement therapy before and during puberty: Should we increase the dose? *Horm Res Paediatr.* 2013;79:75–82.
 18. 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:e458–62.
 19. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. 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.
 20. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussain JL, on behalf of the 0908 Lilly Study Group. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:835–43.
 21. 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;84:340–3.
 22. 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;83:1070–4.
 23. 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;93:352–7.
 24. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:335–45.
 25. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: Combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012:22.
 26. Boguszewski MCS, Lindberg A, Wollmann HA. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age —Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2683–8.
 27. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519–31.
 28. De Ridder MAJ, Stijnen TH, Hokken-Koelega ACS. Prediction model for adult height of SGA children at start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:477–83.
 29. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics.* 1998;102:512–6.
 30. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AFM, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:1.
 31. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, Reiter EO, Wilton P, et al. 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;88:125–31.
 32. 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;88:5753–8.
 33. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuveno T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: Implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol.* 1999;150:747–55.
 34. Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3558–62.
 35. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through infancy 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.