

# Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro

Ana B. Ariza Jiménez<sup>a</sup> , Cristina Pérez García<sup>a</sup>, Carmen De la Cámara Moraño<sup>a</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** Los pequeños para la edad gestacional (PEG) suelen tener una talla final 1 DE bajo la media. Se diferencian tres grupos según antropometría al nacimiento: de peso reducido (PRN), de longitud reducida (LRN) o ambos.

**Objetivos.** Describir las características de los pacientes PEG atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel, y analizar la evolución de niños PEG sin crecimiento recuperador a los 4 años de edad, en tratamiento con hormona del crecimiento (GH), según su diagnóstico.

**Métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes PEG atendidos desde 2004 hasta 2021.

**Resultados.** Se estudiaron 89 PEG; 44/89 iniciaron tratamiento con GH (11/44 PRN, 8/44 LRN y 25/44 ambos). La edad media al diagnóstico fue de 3,87 años; la talla media al inicio del tratamiento fue de -2,99 DE en los PEG diagnosticados por PRN, -2,85 DE en aquellos diagnosticados por LRN y -3,17 DE en los diagnosticados por bajo PRN y LRN. La talla final fue de -1,77, -1,52 y -1,23 DE, respectivamente, lo que supone una ganancia total de 1,22, 1,33 y 1,93 DE, respectivamente, alcanzando así su talla diana con una diferencia de  $0,36 \pm 0,08$  DE.

**Conclusión.** Menos de la mitad de los PEG derivados a la consulta precisaron tratamiento con GH, por no tener la edad de 4 años aún, o haber completado el crecimiento recuperador. Aquellos pacientes PEG según peso y longitud al nacimiento presentaron percentiles peores al diagnóstico y una mayor respuesta a GH.

**Palabras clave:** edad gestacional; antropometría; hormona del crecimiento/uso terapéutico; estatura.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02753>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02753.eng>

**Cómo citar:** Ariza Jiménez AB, Pérez García C, De la Cámara Moraño C. Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202753.

<sup>a</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Correspondencia para Ana B. Ariza Jiménez:** [micodemmas@hotmail.com](mailto:micodemmas@hotmail.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno para declarar.

**Recibido:** 27-6-2022

**Aceptado:** 28-9-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Se define como pequeño para la edad gestacional (PEG) a un niño cuyo peso o longitud al nacer se encuentran -2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo. Esto puede ser ocasionado por alteraciones placentarias, fetales o maternas durante el embarazo.<sup>1</sup> Dentro de este grupo de niños, hay que distinguir aquellos que presentan peso, talla y perímetro cefálico en los mismos percentiles, o armónicos (origen endógeno), y aquellos en los que solo el peso está por debajo, o disarmónico (origen nutricional y en el tercer trimestre). Su prevalencia es de 1:30 nacidos vivos.<sup>1</sup>

La talla adulta media de los individuos con antecedente de PEG es -1 DE, suponiendo el 20-30 % de los individuos de baja estatura.<sup>1,2</sup>

En el 80-90 % de PEG existe una recuperación posnatal de la talla, especialmente en los 2 primeros años de vida,<sup>1,3</sup> sobre todo en aquellos que son PEG asimétricos.<sup>4</sup> Esta recuperación es raro que se produzca más allá de los 3 años y en niños con extremado bajo peso al nacer.<sup>1,5</sup>

Existe una prevalencia de 1:8000 casos de niños PEG que precisan tratamiento con hormona de crecimiento (GH), entre los que predomina el sexo masculino.<sup>2</sup> Esta prevalencia es mayor si son pretérmino,<sup>3,6</sup> sobre todo si son nacidos antes de las 34 semanas de edad gestacional.<sup>5</sup>

El tratamiento con GH fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 2003 a dosis de 0,035-0,067 mg/kg/día subcutáneo para niños PEG no sindrómicos que llegan a 4 años de edad con una talla menor de -2,5 DE y menos de 1 DE bajo la talla media parental o talla diana (es decir, sin crecimiento recuperador). Por tanto, el tratamiento se inicia habitualmente a partir de los 4 años,<sup>1</sup> aunque hay autores que abogan por un inicio más precoz a partir de los 2 años.<sup>3</sup>

Como criterios de exclusión para este tratamiento, se encuentran el inicio de la pubertad, los síndromes dismórficos, la intolerancia a la glucosa, diabetes *mellitus* o la resistencia a la insulina.<sup>1</sup>

En los primeros años de tratamiento, la GH duplica la velocidad de crecimiento de estos niños, sobre todo en el primer año, y mejora la talla hasta 2-2,7 DE.<sup>2</sup>

Basándonos en esto, nos planteamos si los datos antropométricos al nacimiento podrían ser factores predictores de la respuesta al tratamiento en aquellos niños de 4 años con ese antecedente

y que no hayan experimentado crecimiento recuperador, ya que no existen estudios que comparen la respuesta y tallas según cada uno de los datos antropométricos al nacimiento por separado.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes PEG atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Universitario Reina Sofía y analizar la evolución clínica de niños PEG sin crecimiento recuperador a los 4 años de edad en tratamiento con GH, diferenciándolos en tres grupos: de peso reducido al nacimiento (PRN), de longitud reducida al nacimiento (LRN) o ambos disminuidos al nacimiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes PEG elegibles atendidos desde el año 2004 hasta el 2021, en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel, extraídos mediante muestreo consecutivo no probabilístico.

Se recogieron los datos de todos los pacientes PEG diagnosticados en consulta de endocrinología infantil y se excluyeron aquellos pacientes PEG con síndromes asociados, enfermedad crónica o en edad puberal. Se analizó la evolución clínica de aquellos mayores de 4 años sin crecimiento recuperador y en tratamiento con hormona del crecimiento (GH) aprobado por comité.

Se suspendió GH en aquellos con velocidad de crecimiento  $<+1$  DE en los 2 primeros años de tratamiento, en años posteriores velocidad inferior a la que tenía antes de iniciar el tratamiento, aparición de efectos adversos o cierre epifisario.

Para el peso, se usó una báscula manual marca Seca, con una precisión de 0,1 kg y para la talla, un tallímetro fijo de pared marca Holtain Stadiometer, con precisión de 0,1 cm.

Los resultados analíticos del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) fueron determinados mediante métodos de quimioluminiscencia inmune. El IGF-1 fue ajustado por edad y sexo de acuerdo al *software* facilitado por IMMULITE.

Del programa de historias clínicas digitales y del *software* Shiroco para solicitud de hormona de crecimiento en la intranet de nuestra comunidad autónoma, se extrajeron los siguientes datos:

- Edad gestacional (EG), LRN, PRN, talla de los padres y talla diana.
- Al inicio del tratamiento y en cada revisión cada 6 meses hasta fin del tratamiento se

recogieron edad cronológica, edad ósea, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC), estadio puberal, pronóstico de talla, dosis de GH empleada y datos analíticos (glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, IGF-1).

La talla diana quedó definida como la media de talla paterna y materna  $\pm$  6,5 cm dependiendo de si era varón o mujer.

Los cálculos de percentil y desviación estándar de los datos antropométricos se realizaron a través del *software* para este fin del Hospital de la Paz de Madrid, disponibles en su página web (<http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/antropometria.php>).

Se usaron para estudio estadístico medidas de centralización como proporciones, medias y desviaciones estándar de los datos. Para comparación de medias, se usó U-Mann Whitney del programa estadístico R, por el cambio de homogeneidad surgido durante el estudio, y para comparación de variables cualitativas, chi-cuadrado.

La participación en este estudio no supuso ningún riesgo adicional para los participantes, puesto que se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual del Servicio de Endocrinología Pediátrica del hospital. Los padres firmaron consentimiento informado escrito al momento del inicio de su atención para el uso posterior eventual de los datos con fines académicos. El estudio fue evaluado por el Comité del Portal de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía, con el código 1407-N-22.

## RESULTADOS

En la consulta de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel se estudiaron 89 pacientes PEG en los últimos 17 años, con predominio masculino (48/89). La edad mediana de derivación fue de 3,87 años. La EG media fue de 35,95 semanas (3,15 DE). El PRN medio de la muestra fue de -2,17 DE y de LRN -2,59 DE. Iniciaron tratamiento con GH 44/89: 24/44 mujeres y 20/44 hombres. Del total de tratados, 11/44 eran PEG por criterios de peso del recién nacido (PRN); 8/44, por criterios de longitud del recién nacido (LRN), y 25/44, por peso y longitud al nacimiento. Hubo predominio masculino en los diagnósticos realizados por PRN (6:5) y femenino en los diagnosticados por LRN (2:6) y en ambos criterios (12:13). La edad media al diagnóstico fue de 3,87 años (mediana 3,22 años y 3,42 DE). La talla media

al inicio del tratamiento fue de -2,99 DE en los PEG diagnosticados por PRN, -2,85 DE en aquellos diagnosticados por LRN y -3,17 DE en los diagnosticados por PRN y LRN al nacimiento. La edad ósea media al inicio de tratamiento fue de 9 años (3,44 DE). La edad media de inicio puberal fue de 12,17 años (1,94 DE); solo 5/44 presentaron pubertad adelantada. La edad media al final del tratamiento y seguimiento fue de 13,55 (2,37 DE) con una media de edad ósea de 14 años (1,71 DE). El IMC al inicio del tratamiento era de 14,58 (-1,09 DE), mientras que al final era de 18,86 (-1,41 DE). La dosis de GH media empleada fue de 0,03 mg/kg/día. La VC durante el primer año fue de 8,99 cm/año y 6,36 cm/año el segundo año. Todos presentaron una ganancia de talla con el tratamiento de 0,23, 0,63 y 0,59 DE, respectivamente, el primer año ( $p < 0,05$ ); y 0,32, 0,03 y 0,11 DE el segundo año. La talla final fue de -1,77, -1,52 y -1,23 DE ( $p < 0,05$ ), respectivamente, lo que supone una ganancia total de 1,22, 1,33 y 1,93 DE ( $p < 0,05$ ), respectivamente, alcanzando así su talla diana con una diferencia de  $0,36 \pm 0,08$  DE (Figura 1).

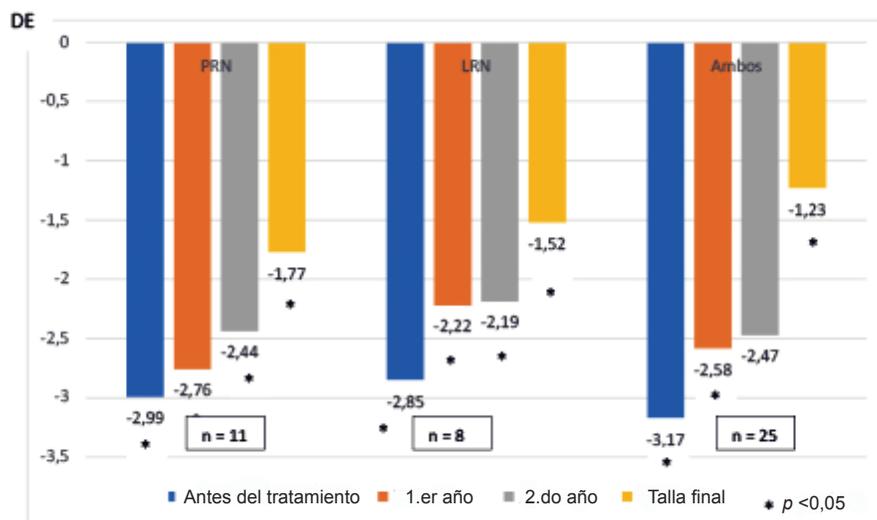
La mediana de tiempo de seguimiento en aquellos con tratamiento fue de 5 años (rango 1-9); se perdieron algunos datos, dado el carácter retrospectivo del estudio, aunque estos suponen menos del 1 % de la información recogida.

No hubo suspensiones por falta de eficacia del tratamiento ni efectos adversos o alteraciones metabólicas/analíticas importantes durante el seguimiento, a pesar de que sí hubo un aumento de 4,3 puntos en el IMC desde el inicio al final del tratamiento.

## DISCUSIÓN

La edad de derivación (3,87 años) era menor en nuestra muestra que en estudios publicados previos (5,54 a 8,1 años), sin embargo, cabe destacar que la edad media previa a 2017 era de 7,36 años (mediana 6,13 años y 3,35 DE) y descendió a 3,87 años en los últimos 4 años.<sup>7-10</sup> Esto se debió en parte a sesiones que se realizaron en los servicios de Pediatría, Neonatología y Atención Primaria para potenciar la derivación precoz de estos casos. Se produjo un descenso considerable de la edad de derivación tras dichas charlas, lo que apoya la realización de estas medidas para conseguir un mejor pronóstico de los casos que precisen tratamiento, ya que se ha relacionado la edad menor con una mejor talla final.<sup>7</sup> En cuanto a la edad gestacional, hay estudios que apoyan que,

**FIGURA 1. Evolución del crecimiento con tratamiento con hormona del crecimiento de acuerdo a la subclasificación según bajo peso al nacimiento, baja longitud al nacimiento o ambos reducidos al nacimiento**



PRN: peso reducido al nacimiento; LRN: longitud reducida al nacimiento; DE: desviaciones estándar.

cuanto menor sea esta, más riesgo habrá de no alcanzar el crecimiento compensatorio (*catch-up*) y precisar tratamiento, lo que también justificaría nuestra media (35,95 semanas).<sup>3,11</sup>

Se destaca el predominio femenino de nuestra muestra en los pacientes tratados, aunque había un predominio masculino en la muestra total de PEG. Estudios publicados, sin embargo, presentan predominio masculino,<sup>2</sup> probablemente por las diferencias étnicas y poblacionales. En cuanto a esto, es interesante que se han obtenido mejores respuestas a GH en varones.<sup>12</sup>

La respuesta al tratamiento es muy variable y no se conocen aún con exactitud los factores predictores —es similar en los subgrupos de niños con o sin déficit documentado de GH—, pero sí que es claro que la respuesta de crecimiento es dosis-dependiente. Sin embargo, estudios como KIGS enuncian que la talla al inicio y al año de tratamiento, la duración del tratamiento y la talla materna influyen sobre la talla adulta, aunque hacen falta más estudios al respecto.<sup>2,10,12-14</sup> También, tal y como hemos enunciado, una edad más joven<sup>1,7</sup> junto con un estado prepuberal,<sup>1,10,12</sup> un mayor retraso en la edad ósea,<sup>10</sup> un peso mayor al inicio del tratamiento,<sup>1</sup> el sexo masculino, una talla diana mayor,<sup>1,15</sup> y una mayor distancia a la talla diana<sup>12</sup> se han correlacionado con una mejor respuesta al tratamiento.

Sin embargo, aquellos con un *catch-up* superior antes de tratamiento tendrán una respuesta menor.<sup>6</sup>

Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta.<sup>14</sup> El IGF-1 y la proteína transportadora del IGF-3 (IGFBP-3) se encuentran en un rango muy amplio de valores, que indican diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH, aunque el IGF-1 se suele correlacionar positivamente con la talla,<sup>2,7,16</sup> y hay algún estudio en el que demuestran una mejor respuesta en PEG con déficit de GH.<sup>13</sup> Sin embargo, en nuestra muestra no se apreció IGF-1 descendido en ningún caso.

La talla inicial de nuestra muestra es similar a las publicadas,<sup>7</sup> sin embargo, aportamos el dato de subclasificarla según criterio de diagnóstico PEG (PRN, LRN, o ambas). En nuestra muestra, los que son diagnosticados por ambos criterios son más pequeños que el resto, dato importante porque se ha objetivado que los pacientes con peor talla al inicio suelen tener una mejor respuesta a GH.<sup>12</sup>

La VC era mayor en el primer año que en el resto de años de tratamiento, al igual que en otros estudios publicados,<sup>7,17</sup> lo cual apoya la afirmación de que la mayor respuesta se da durante el primer año de tratamiento.

En la literatura, con excepción de los casos con alteración grave del crecimiento por causas genéticas o sindrómicas, se ha observado una mejoría en la talla final obtenida de 1 a 1,5 DE, en ensayos terapéuticos con GH a dosis suprafisiológicas,<sup>8,10,12,17,18</sup> mientras que en nuestro estudio se observa una mejoría de entre

1,22 y 1,93 DE, más similares a los resultados del estudio de Tanaka *et al.*,<sup>17</sup> siendo en nuestro caso mejor en aquellos con peso y longitud bajas al nacimiento. Sin embargo, en los estudios hay una alta proporción de prematuros, al igual que en nuestra muestra, lo que puede influir en la consecución de una menor talla adulta. En otros ensayos controlados, el tratamiento durante un año produce un aumento de 1,2 a 2,9 cm/año (+1 a +1,2 DE)<sup>13,15</sup> y +2 DE en estudios a corto plazo.<sup>11,13</sup> Sin embargo, solo un estudio controlado realiza un seguimiento a talla adulta con un incremento de talla de 4 cm (0,6 DE),<sup>14</sup> aunque otros estudios controlados con pacientes más jóvenes (<12,9 años) muestran un incremento de la talla de 2,1 DE.<sup>9,12</sup>

En general, se estima que la mayoría alcanza el rango de su talla diana,<sup>17</sup> mientras que un alto porcentaje alcanza una talla final normal >-2 DE,<sup>9</sup> el 100 % de nuestra muestra se posicionó por encima de -2 DE. Los mejores resultados se han obtenido en los casos de PEG de causa extrínseca, aunque el mejor tratamiento es la prevención primaria, que mejora las condiciones de vida de las futuras gestantes.

En cuanto a efectos adversos, en la literatura el tratamiento con GH no se correlaciona con un aumento de peso o riesgo de síndrome metabólico; se considera un tratamiento seguro.<sup>1,17</sup> Aunque existen estudios que enuncian que no se produce un aumento del IMC con el tratamiento,<sup>18</sup> en nuestro caso sí que aumentó 4,3 puntos. Lo interesante de estas publicaciones es que han analizado que, gracias al tratamiento, se produce una disminución de la masa grasa respecto a la magra a pesar del aumento de peso, lo que probablemente justifique que no aumenten los eventos metabólicos en estos pacientes,<sup>18</sup> al igual que en nuestro estudio.

Aunque el tratamiento con GH no se relaciona con un aumento de malignidad, existe un estudio que mostró un incremento significativo de cáncer óseo y de vejiga relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa.<sup>19</sup> Sin embargo, las características de nuestro estudio no nos permitieron explorar este aspecto a largo plazo.

Como limitación, nuestro estudio se trata de un descriptivo retrospectivo con una n limitada, por lo que existe sesgo de información por pérdida de algunos datos en la recogida de estos. Se comprende que el problema de la n es propio de la naturaleza del tema en estudio, por lo que esta comparación se considera una exploración inicial que abre posibilidades a nuevos estudios.

Además, dada la evolución de las técnicas analíticas a lo largo de los 17 años de estudio, pueden existir diferencias en la metodología de detección de la hormona en el laboratorio, modificando su precisión.

Finalmente, cabe destacar que nuestro estudio nos pone en alerta ante aquellos casos PEG que van a precisar con más frecuencia tratamiento, y van a tener mejor respuesta, de acuerdo a sus datos antropométricos. Asimismo, destaca la importancia de buscar dinámicas que fomenten el diagnóstico precoz.

## CONCLUSIÓN

En nuestra muestra, los pacientes con PRN y LRN presentaron una mejor respuesta al tratamiento, ya que, aunque al diagnóstico tenían peor talla, alcanzaron una mejor talla final. Sin embargo, los niños con LRN fueron los que presentaron en nuestro estudio mejor respuesta durante el primer año de tratamiento. Estos datos nos pueden orientar acerca de qué niños responderán mejor al tratamiento a la hora de iniciarlo. ■

## REFERENCIAS

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(Suppl 1):23-9.
- Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, et al. 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*. 2017; 87(1):30-41.
- Olbertz DM, Mumm R, Wittwer-Backofen U, Fricke-Otto S, et al. Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years – do they catch up? *J Perinat Med*. 2019; 47(4):448-54.
- Maciejewski E, Hamon I, Fresson J, Hascoet JM. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *J Perinatol*. 2016; 36(8):670-5.
- Matsuda N, Taki A, Tsuji A, Nakajima K, et al. Perinatal factors affecting growth and development at age 3 years in extremely low birth weight infants born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(1):31-8.
- Jasper EA, Cho H, Breheny PJ, Bao W, et al. Perinatal determinants of growth trajectories in children born preterm. *PLoS One*. 2021; 16(1):e0245387.
- Kum CD, Rho JG, Park HK, Lee HS, Hwang JS. Factors influencing growth hormone therapy effect during the prepubertal period in small for gestational age children without catch-up growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 26(1):31-7.
- Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(5):249-54.
- Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano

- sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(2):87-93.
10. Labarta JI, de Arriba A, Ferrer M, Loranca M, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(7):923-32.
  11. Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, Fukushima S, et al. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Sci Rep*. 2016; 6:38659.
  12. Thomas M, Beckers D, Brachet C, Dotremont H, et al. Adult Height after Growth Hormone Treatment at Pubertal Onset in Short Adolescents Born Small for Gestational Age: Results from a Belgian Registry-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:6421243.
  13. Rapaport R, Lee PA, Ross JL, Saenger P, et al. Three years of growth hormone therapy in children born small for gestational age: Results from the answer program. *Endocr Connect*. 2018; 7(10):1096-104.
  14. Beisti Ortego A, Fuertes Rodrigo C, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun J, de Arriba Moñoz A. Crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional tratada con hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(8):289-94.
  15. Kim JH, Kim DH, Lim JS. Growth status of children and adolescents born small for gestational age at full term in Korea: data from the KNHANES-V. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(6):743-50.
  16. Hellström A, Sigurdsson J, Löfqvist C, Hellgren G, Kistner A. The IGF system and longitudinal growth in preterm infants in relation to gestational age, birth weight and gender. *Growth Horm IGF Res*. 2020; 51:46-57.
  17. Tanaka T, Yokoya S, Hoshino Y, Hiro S, Ohki N. Long-term safety and efficacy of daily recombinant human growth hormone treatment in Japanese short children born small for gestational age: Final report from an open and multi-center study. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(3):145-57.
  18. Aurenzanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, et al. Composición corporal y riesgo metabólico en niños pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(6):231-7.
  19. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1661-72.