

## Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica

Comité Nacional de Endocrinología\*

### INTRODUCCIÓN

El crecimiento del feto es un proceso dinámico que implica un balance entre los mecanismos que controlan el ingreso de sustratos, la síntesis fetal de proteínas y lípidos y la producción de energía para sus requerimientos metabólicos.

En analogía con la vida postnatal, el crecimiento intrauterino está determinado por la interacción de factores exógenos (nutricionales, tóxicos, infecciosos) y endógenos (genéticos).

Se asume que la mayoría de las restricciones del crecimiento uterino se deben a interferencias en el aporte placentario de nutrientes, que pueden localizarse en el ingreso materno de nutrientes, el flujo sanguíneo uteroplacentario o la función de la placenta.

### DEFINICIÓN

El niño con restricción del crecimiento intrauterino/pequeño para edad gestacional (RCIU/PEG) se define como el nacido con un peso (PN) o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos estándar (DE) por debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional ( $\leq 2$  DE). En algunas situaciones se define como el que nace con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional.<sup>1-4</sup> Algunos autores diferencian entre RCIU y PEG. Dada la dificultad para conocer el patrón de crecimiento prenatal, en este documento ambos términos se aceptan como similares.

### CONSECUENCIAS EN EL CRECIMIENTO SUBSIGUIENTE Y MADURACIÓN

El crecimiento prenatal es más rápido que el de cualquier otro período de la vida; se trata por lo tanto de la etapa más vulnerable. La exposición fetal a factores limitantes del crecimiento, de forma intensa o prolongada, puede no sólo resultar en un sustancial retardo del crecimiento prenatal sino también en un persistente retardo o reducción del crecimiento postnatal, con posibles consecuencias adicionales a largo plazo, sobre funciones endocrinas, metabólicas y cardiovasculares.

#### Crecimiento postnatal

Aproximadamente el 87% de los niños nacidos con RCIU/PEG recupera su peso/estatura antes de los dos años de edad; el 13% no desarrolla este crecimiento compensador.<sup>5</sup> Algunos recuperan una estatura normal en los años subsiguientes. A los 18 años, alrededor del 7% queda definitivamente con una estatura por debajo de -2DE. Los factores que pueden llevar a esta situación final son una velocidad de crecimiento menor a la progresión de maduración ósea y un "estirón" puberal menos eficaz que el de niños nacidos con peso adecuado.<sup>6</sup> La pubertad es temprana y rápida y el empuje puberal es de menor intensidad. Así, a diferencia de los niños bajos con antecedentes de peso adecuado al nacimiento que ganan entre 0,6 y 0,7 DE durante la pubertad, los niños con RCIU no logran dicha ganancia. En los nacidos con RCIU existe un riesgo 5-7 veces mayor de baja talla en la adultez respecto de

\* Coordinadora: Dra. Titania Pasqualini.

Participantes: Dres. Mirta Gryngarten, Viviana Pipman, M. Eugenia Escobar, Elisabeth Boulgourdjian, Miguel Blanco, Sonia V. Bengolea y Guillermo Alonso.

los que nacieron con peso adecuado para su edad gestacional.<sup>7</sup> Entre un 20% y un 25% de los adultos con talla menor a -2DE nació con RCIU/PEG.<sup>7</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales estos niños permanecen bajos no se conocen con exactitud. En varios pacientes, la concentración sérica basal o la respuesta de la hormona de crecimiento (GH) a estímulos es baja,<sup>8,9</sup> pero no se ha hallado una relación entre los niveles de GH y la respuesta al tratamiento con GH.<sup>10</sup> Durante la niñez, las concentraciones séricas de IGF-1 se hallan debajo del percentilo 50 en el 80% de los casos, si bien dentro de rangos normales.<sup>11</sup> Resta aclarar la influencia del estado nutricional sobre este último parámetro bioquímico. Por otra parte, el hallazgo de concentraciones normales de GH asociado con niveles bajos de IGF-I sugiere cierto grado de resistencia a la acción de la GH.

### Alteraciones metabólicas

Diversos estudios demostraron la asociación entre RCIU/PEG y enfermedades en la adultez, como diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, obesidad central, enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebrovasculares. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se ha detectado tempranamente una resistencia a la insulina, en especial en quienes recuperaron muy rápidamente el peso o lo excedieron.<sup>12-17</sup>

Se ha hipotetizado que los expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida –la etapa intrauterina o la perinatal temprana– desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que devienen permanentes y ejercen un efecto de reprogramación.<sup>18,19</sup>

### TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

En la Unión Europea y los Estados Unidos el tratamiento con GH está aprobado para su uso en niños con RCIU, no obstante ser pocos los trabajos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, que valoran la talla final. Estudios aleatorizados, con casos controles, han demostrado que el tratamiento con GH aumenta la velocidad de crecimiento<sup>10,20,21</sup> e induce un aumento variable pero significativo de talla adulta.<sup>22,23</sup> La ganancia estimada de talla final es de 1,8-2,1 DE, 12-14 cm en niños y 11-13 cm en niñas. Se ha comunicado que el tratamiento logra una talla adulta dentro del rango normal y dentro del rango genético en 85% y 98% de los pacientes, respectivamente. El objetivo del

tratamiento es lograr el crecimiento compensador en la niñez temprana, mantenerlo y alcanzar una talla adulta normal. El beneficio es mayor entre los niños más jóvenes y más bajos al inicio del tratamiento y la ganancia de talla es mayor si se lo comienza más de 2 años antes del inicio puberal.<sup>24</sup>

### INDICACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

En Europa, el tratamiento con GH de pacientes nacidos con RCIU/PEG es una indicación reconocida.<sup>25,26</sup> Los criterios para iniciarlo son:

- Peso/longitud corporal al nacer < -2 DE.
- Talla actual < -2,5 DE.
- Talla actual ≤ -1,5 DE de la talla medioparental.
- Edad > 3-4 años.
- Velocidad de crecimiento ≤ p50.

En Estados Unidos, el tratamiento con GH de pacientes nacidos con RCIU/PEG es también una indicación reconocida.<sup>27</sup> Los criterios para iniciarlo son:

- Peso/longitud corporal al nacer < -2 DE.
- Talla actual < -2,0 DE.
- Edad > 2-3 años.

Las causas de RCIU/PEG y del escaso crecimiento compensador deben estar definidas y, en lo posible, tratadas.

Antes de iniciar el tratamiento deben evaluarse: índice de masa corporal, proporciones corporales, edad ósea, tensión arterial y concentraciones séricas de IGF1 e IGFBP3, insulina, glucosa y lípidos en ayunas.

El tratamiento debe ser indicado por un endocrinólogo pediatra.

Las dosis habitualmente utilizadas son mayores que las recomendadas en niños con déficit de GH y la modalidad sugerida es el tratamiento continuo.<sup>25,26</sup>

Durante el tratamiento deben controlarse la respuesta del crecimiento, la tensión arterial, los niveles de IGF-1, insulina y glucemia en ayunas. Este monitoreo debe efectuarse en todos los casos, pero se recomienda especialmente cuando existe historia familiar de diabetes, obesidad familiar o propia y durante la pubertad. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, Lecornu M, Leheup B, Limal JM, Raux MC, Toublanc JE, Rappaport R. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine

- growth retardation. *Acta Paediatr* 1998; 87:511-517.
2. Czernichow P. Treatment with growth hormone in short children born with intrauterine growth retardation. *Endocrine* 2001; 15:39-42.
  3. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:125-131.
  4. 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; 115:458-462.
  5. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-271.
  6. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994; 399(Suppl I):64-71.
  7. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-739.
  8. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2599-606.
  9. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:621-630.
  10. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3064-3070.
  11. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3902-8.
  12. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:402-406.
  13. Chiarelli F, di Ricco L, Mohn A, De Martino M, Verrotti A. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:62-65.
  14. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4657-4661.
  15. Iniguez G, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4645-4649.
  16. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 4(1):3-14.
  17. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3):131-6.
  18. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36 (1): 62-7.
  19. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(4):853-63
  20. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller J, Madsen B. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998; 87:257-63.
  21. Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:275-82.
  22. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 417:18-26.
  23. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3584-3590.
  24. Dahlgren J, Wikland KA. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57:216-22.
  25. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004; 89:740-744.
  26. Czernichow P. Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 3):137-40.
  27. Chernausk SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective. *Horm Res* 2005; 64 (Suppl 2):63-6.