

Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento

Ana Keselman^a 

Se define como pequeños para la edad gestacional (PEG) a niños cuyo peso y/o talla al nacer sea menor a -2 DE de la media para su edad gestacional. Las causas de la detención del crecimiento fetal son múltiples y pueden clasificarse en placentarias, maternas y fetales. Este último grupo puede obedecer a causas genéticas y epigenéticas que conforman un grupo heterogéneo con dismorfología asociada y falta de crecimiento posnatal.¹

Estos niños tienen más riesgo de ser bajos durante la infancia y finalizar con tallas adultas menores a lo que corresponde por su edad, sexo, talla objetivo genética (TOG) y población de origen. El riesgo a quedar bajos es 5 veces mayor en niños nacidos con bajo peso y 7 veces mayor en los nacidos con talla baja; se encontró que alrededor del 20 % de los adultos bajos han sido PEG.

Una vez nacidos, el 86 % de estos niños presentan velocidades de crecimiento de recuperación (*catch up*). En la mayoría de los casos el *catch up* se produce hasta los 2 años en los nacidos a término y hasta los 3 años en los pretérminos.²

Una vez realizado el *catch up*, los niños crecen en el periodo prepuberal en forma similar a los nacidos con peso y talla adecuados para su edad gestacional (AGA). Durante la pubertad se

han descrito inicios tempranos o progresiones rápidas de la misma, picos de velocidad máxima (PHV) más tempranos, de menor amplitud y duración, pubarca y adrenarca precoces y fusión más temprana del cartilago de crecimiento. Estos parámetros auxológicos y clínicos deben ser tenidos en cuenta por el riesgo de terminar con tallas finales más bajas.

El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (hrGH) está indicado en niños que no han hecho *catch up* de forma espontánea.³ Esta indicación ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) a partir de los 2 años de edad cronológica, por la *European Agency of the Evaluation of Medical Products* (EMA), a partir de los 4 años, y en el año 2010 en Argentina (Resolución 2091/2010, Ministerio de la Nación) a partir de los 5 años.⁴ El objetivo del tratamiento es alcanzar una talla dentro de lo normal en la infancia y una talla final adecuada para la población, sexo y TOG.

Si bien hay muchas publicaciones que evalúan la eficacia del uso de rhGH en esta patología, pocos trabajos han sido realizados en forma aleatorizada con grupos control. Maiorana y col.⁵ presentan una revisión sistematizada donde describen 4 artículos de moderado a alto impacto que incluyeron 391 pacientes. Refieren

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02967>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02967.eng>

Cómo citar: Keselman A. Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202967.

^a División de Endocrinología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Consultora, Comité Nacional de Endocrinología. Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Ana Keselman: ana_keselman@hotmail.com



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.

una ganancia de talla final de 1,5 DE (9,5 cm) para niños tratados vs. 0,25 DE (1,6 cm) para los no tratados. De todas maneras, alrededor de un 15 % no logró alcanzar una talla final adecuada. Si bien lo ideal es iniciar el tratamiento a edades tempranas, Lem y col.⁶ describen en niños en etapa puberal y con una predicción de talla menor a -2 DE, la utilidad de combinar el tratamiento de rhGH con análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), esta última durante 2 años, para mejorar la talla final. Los pacientes referidos crecieron con el tratamiento combinado 35,5 cm y 24,5 cm en varones y niñas respectivamente.

Durante los primeros años de tratamiento, su efectividad se ha correlacionado con el inicio a menor edad, menor puntaje de DE de talla, dosis de rhGH y talla parental. En el segundo año, la mayor correlación fue la velocidad de crecimiento del primer año.

Los niños PEG incluyen un grupo heterogéneo de pacientes, dentro del cual se encuentran prematuros y síndromes genéticos. Es fundamental su diagnóstico ya que pueden no responder al tratamiento con rhGH, necesitar otro tipo de medicación o tener contraindicado su uso (síndrome de Bloom, síndrome de SHORT, entre otros). Dentro de los síndromes se incluye también el síndrome de Silver Russell (SRS) el cual ha sido aceptado como indicación de uso de rhGH por ser beneficioso, con mejoría de talla, composición corporal, apetito, desarrollo motor y reducción de los episodios de hipoglucemia. Los prematuros responden en forma adecuada y similar a los PEG a partir de los 3 años por lo cual se recomendaría su uso si no han realizado *catch up*.

El tratamiento también mejora parámetros metabólicos: aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa, mejoría de la tensión arterial sistólica y diastólica, disminución de niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) durante y luego de años de suspendido el tratamiento.⁷ Se describe una mejoría en la calidad de vida de estos niños, mejora de su autoestima e imagen corporal, pero existen controversias sobre cambios cognitivos.

El tratamiento con rhGH es bien tolerado. De todas maneras, estos niños pueden tener menor insulino-sensibilidad y dado que la rhGH puede incrementar los niveles de glucemia e insulina y generar insulino-resistencia, se deben controlar estos parámetros. Varios estudios demostraron que estos eventos son reversibles. El tratamiento también puede aumentar los niveles de factor

de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y proteína transportadora del IGF (IGFBP-3) los cuales se deben controlar durante el mismo. También puede producir cefaleas e hipertensión endocraneana.

CONCLUSIÓN

Los niños PEG son un grupo heterogéneo. Conocer las diferentes etiologías ayuda a realizar el diagnóstico correcto y evaluar las diferentes opciones de tratamientos y expectativas sobre la respuesta a los mismos. Argentina ha aprobado el tratamiento con rhGH a partir de los 5 años por lo cual es fundamental la detección, diagnóstico y derivación temprana para iniciar el mismo en forma adecuada.

El tratamiento con rhGH es efectivo en estos niños; de todas maneras, un 15 % pueden no responder al mismo. Es necesario iniciar el tratamiento con rhGH en forma temprana idealmente lejos del inicio de la pubertad, con el fin de mejorar la talla final y composición corporal; de todas maneras, en caso de haber iniciado la pubertad, se debe considerar la posibilidad de asociar a la rhGH análogos de GnRH para prolongar el periodo prepuberal.

Se debe monitorear el tratamiento, desde el punto de vista auxológico y del laboratorio. Es fundamental evitar la ganancia excesiva de peso para disminuir el riesgo de síndrome metabólico y trabajar en equipo multidisciplinario en el control y tratamiento de estos niños. ■

REFERENCIAS

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MC, Alves CA. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95 Suppl 1: S23-9.
- Kalberg 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.
- Boguszewski M, Mericq V, Ignacio Bergada, Damiani D, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr*. 2011;11:66.
- Comité nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización: Indicaciones actuales ara el uso de la hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):89-95.
- Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(3):e519-31.
- Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4096-105.
- Finken M, van der Steen M, Smeets C, Walenkamp M, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):851-94.