

## Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica Actualización de octubre de 2016 de la publicación de *Archivos Argentinos de Pediatría* 2007;105(1):71-73 *Intrauterine growth restriction: endocrinological perspective* *Update of the 2007 version (Arch Argent Pediatr 2007;105(1):71-73)*

Comité Nacional de Endocrinología

### RESUMEN

La mayoría de los niños nacidos con bajo peso o restricción del crecimiento intrauterino desarrollan un crecimiento compensador que les permite alcanzar una talla final acorde a su talla objetivo genética. Sin embargo, en alrededor de un 15% de los niños, este crecimiento es insuficiente. Tanto en los niños que presentan un adecuado crecimiento compensador y, por lo tanto, talla normal como en los niños que persisten bajos en la infancia, es necesario tener en cuenta que, si la pubertad se inicia en forma temprana, el pronóstico de talla final podría verse comprometido. Una intervención oportuna y adecuada podría mejorar la talla final.

También es importante el control del peso corporal, ya que su excesiva ganancia en la infancia se asocia a complicaciones metabólicas en la adolescencia y la vida adulta.

**Palabras clave:** retardo del crecimiento intrauterino, crecimiento, pubertad, enfermedades metabólicas.

### ABSTRACT

Most children born with low weight or intrauterine growth restriction develop catch-up growth that allows them to reach a final height according to their genetic target height. However, in about 15% of children this growth is insufficient.

In both, children who have adequate compensatory growth and therefore normal height and children who remain low in childhood, it is necessary to take into account that if puberty starts early, the final height could be compromised. Timely and appropriate intervention could improve it.

Control of body weight is also important, as an excessive gain in childhood is associated with metabolic complications in adolescence and adult life.

**Key words:** intrauterine growth restriction, growth, puberty, metabolic alterations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s63>

Correspondencia:  
Dra. Titania Pasqualini,  
tpasqualin@intramed.net

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2016  
Aceptado: 12-12-2016

**Cómo citar:** Comité Nacional de Endocrinología. Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 3: s63-s67.

### 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. El crecimiento intrauterino está determinado por la interacción de factores fetales, maternos, nutricionales, útero-placentarios y demográficos. Si bien cualquier alteración en los factores previamente descritos puede producir un retardo del crecimiento intrauterino, se considera que la mayoría de las restricciones se deben a interferencias en el aporte placentario de nutrientes relacionadas con una deficiencia materna de estos, con el flujo sanguíneo útero-placentario o con la función de la placenta.

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es el resultado final de noxas que pueden actuar desde las primeras etapas de la gestación o durante el último trimestre. Sus efectos deletéreos no se limitan al período fetal, ya que, en algunos casos, se prolongan más allá del nacimiento. Los niños pequeños para su edad gestacional (PEG) presentan una mayor probabilidad de morbilidad y mortalidad que los niños que nacen con un peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

### DEFINICIÓN

El niño con restricción del crecimiento intrauterino/pequeño para la edad gestacional (RCIU/PEG)

se define como el nacido con un peso (PN) y/o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos estándar (DE) por debajo de la media de acuerdo con la edad gestacional ( $\leq -2$  DE). La Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como aquellos que nacen con un PN menor al percentilo 10 por género, corregido para la edad gestacional.<sup>1-4</sup>

Cuando los datos sobre edad gestacional no están disponibles, el PN menor de 2500 g debería ser considerado como bajo. 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 Y MADURACIÓN POSNATAL

El crecimiento prenatal es más acelerado que en cualquier otro período de la vida; se trata, por lo tanto, de la etapa más vulnerable. La exposición fetal a factores limitantes de este, de forma intensa o prolongada, puede no solo resultar en un sustancial retardo del crecimiento prenatal, sino también en una persistente reducción del crecimiento posnatal, con potenciales consecuencias a largo plazo sobre funciones endócrinas, metabólicas y cardiovasculares. Se ha hipotetizado que los niños 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>5,6</sup>

#### Crecimiento posnatal

Aproximadamente, el 87% de los niños nacidos con RCIU/PEG recupera su peso/estatura antes de los dos años de edad, mientras que el 13% no desarrolla este crecimiento compensador.<sup>7,8</sup> Un número menor de niños recuperan una estatura normal en los años subsiguientes. A los 18 años, alrededor del 7% alcanza una estatura final  $< -2$  DE. El riesgo de talla baja en la adultez es 5-7 veces mayor respecto de aquellos con PAEG. Entre un 20% y un 25% de los adultos con talla  $< -2$  DE, nació con RCIU/PEG.<sup>9,10</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales estos niños permanecen bajos no se conocen con exactitud. La respuesta de la hormona de crecimiento (HC) a estímulos farmacológicos puede ser normal o baja.<sup>11,12</sup> Las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; IGF1,

por sus siglas en inglés) se encuentran dentro de rangos normales, pero se hallan por debajo del percentilo 50 en el 80% de los casos,<sup>13</sup> si bien pueden estar influenciadas por el estado nutricional.

#### Pubertad

Los niños con RCIU presentan un riesgo aumentado de iniciar la pubertad a una edad relativamente temprana, con una talla de inicio puberal más baja que los niños normales. El pico de velocidad de crecimiento también es más temprano y de menor amplitud, con un rápido avance de la edad ósea, seguido por una desaceleración y fusión epifisaria precoz.

En las niñas, la edad de la menarca es más temprana que en la población general. Por todo esto, la talla final se puede ver adversamente afectada en relación con su talla objetivo genética.<sup>14</sup>

Las niñas nacidas PEG pueden presentar una excesiva ganancia de peso posnatal y adiposidad visceral asociada a insulinoresistencia. Tienen más probabilidades de presentar pubarca precoz e inicio temprano de pubertad. Así mismo, se ha descrito una mayor prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en comparación con las niñas con PAEG: 30,2% vs. 13,9%.<sup>15-17</sup>

#### 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 accidente cerebrovascular. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría estar relacionada con una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se ha detectado, de modo temprano, resistencia a la insulina, en especial, en aquellos niños que recuperaron muy rápidamente peso o lo excedieron.<sup>18-24</sup>

### TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

En niños con RCIU que no experimentaron un crecimiento compensador (*catch-up*) a la edad de 2-4 años, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicine Agency (EMA) han aprobado, en los años 2001 y 2003, respectivamente, el tratamiento con HC. El objetivo es lograr el crecimiento compensador en la niñez temprana, mantenerlo y alcanzar una talla adulta normal. Son pocos los trabajos

aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evalúan la talla final. Estudios aleatorizados, con casos controles, han demostrado que el tratamiento con HC aumenta la velocidad de crecimiento<sup>25-27</sup> e induce un incremento variable pero significativo de talla adulta.<sup>28,29</sup> La ganancia estimada de talla final es de 1,3 DE (9 cm) desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar la talla final. 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 comienza antes de 2 años del inicio puberal. El tratamiento logra una talla adulta dentro del rango normal y dentro del rango genético en 85% y 98% de los pacientes, respectivamente.<sup>30</sup>

### Indicaciones actuales del tratamiento con hormona de crecimiento

En los niños con RCIU y ausencia de crecimiento compensador a los 2 años de edad, está indicado el tratamiento con HC. Estudios recientes recomiendan iniciarlo a edades tempranas, entre los 2 y los 4 años, para lograr una mayor aceleración de la velocidad de crecimiento, normalización de la talla en edad prepuberal, mayor talla de inicio puberal y mayor talla adulta.<sup>31,32</sup>

Sin embargo, los criterios adoptados por la FDA, la EMEA y el Ministerio de Salud de nuestro país varían con respecto a la edad de inicio del tratamiento. Por esta razón, hay que tener en cuenta las características individuales del paciente para determinar la edad de inicio de tratamiento, en especial, cuando la talla y la velocidad de crecimiento se ven muy afectados a edades más tempranas.

En Estados Unidos, los criterios para el uso de HC aprobados por la FDA son los siguientes:<sup>33</sup>

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

En Europa, los criterios para el uso de HC aprobados por la EMEA son los siguientes:<sup>34,35</sup>

- Peso/longitud corporal al nacer < -2 DE
- Talla actual < -2,5 DE
- Talla actual < -1,5 DE de la talla medioparental
- Edad cronológica > 3-4 años
- Velocidad de crecimiento ≤ percentilo 50

En Argentina, el Ministerio de Salud publicó, en el año 2010, la Resolución N.º 2091/2010 con las normativas de procedimientos para la solicitud de HC para los pacientes que padecían

RCIU y/o PEG.<sup>36</sup> Los criterios para iniciar dicho tratamiento son los siguientes:

- Peso/longitud corporal al nacer < al percentilo 3 para la edad gestacional.
- Niños de bajo peso (< 2500 g) y niños pretérmino con restricción del crecimiento perinatal.
- Edad cronológica > a los 5 años.
- La talla del paciente debe ser < de -2,5 DE de la media de referencia nacional.
- La velocidad de crecimiento calculada sobre la base de datos obtenidos durante el año anterior a la presentación debe ser menor a la del percentilo 50 referidas en el estándar británico.<sup>37</sup>
- La edad ósea, evaluada por el método de Greulich y Pyle, ≤ a 11 años en las niñas y ≤ a 12 años en los varones.

Las causas de RCIU/PEG y del escaso crecimiento compensador deben estar definidas en lo posible. En todos los casos, se deben descartar enfermedades pediátricas generales y trastornos genéticos. Antes de iniciar el tratamiento, deben evaluarse peso, talla, índice de masa corporal (IMC), proporciones corporales, edad ósea, tensión arterial, secreción de HC bajo estímulos farmacológicos, concentraciones séricas de IGF1 y proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor binding protein 3*; IGFBP3, por sus siglas en inglés), insulina, glucosa y lípidos.

El tratamiento debe ser indicado y controlado por un endocrinólogo pediatra. Las dosis habitualmente utilizadas son mayores que las recomendadas en niños con deficiencia de HC y la modalidad sugerida es el tratamiento continuo.<sup>30,31</sup>

Durante el tratamiento, deben controlarse la respuesta del crecimiento, la tensión arterial, los niveles de IGF1, insulina y glucemia en ayunas.

### Efectos a corto y largo plazo de la hormona de crecimiento

El IMC al inicio del tratamiento con HC suele estar significativamente debajo del percentilo 50 en los niños con RCIU y aumentar a niveles cercanos a este durante el tratamiento, sin aumento de la grasa corporal. Los lípidos, como el colesterol total y la lipoproteína de baja densidad (*low density lipoprotein*; LDL, por sus siglas en inglés), y la tensión arterial suelen disminuir bajo tratamiento.<sup>38</sup> La resistencia a la insulina aumenta durante el tratamiento con HC, por lo que es importante detectar antecedentes familiares

de diabetes. En niños delgados sin historia familiar, se sugiere realizar controles anuales de glucemia, insulina y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Este monitoreo debe efectuarse en todos los casos, pero se recomienda, especialmente, cuando existen antecedentes familiares de esta enfermedad, obesidad familiar o propia y durante la pubertad.<sup>29</sup>

Con el objetivo de optimizar la talla final, algunos autores sugieren la asociación de HC con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone*; GnRH, por sus siglas en inglés) para inhibir la pubertad. Estaría indicado en aquellos niños que inician la pubertad con talla baja o en los que se encuentran en pubertad cuando inician el tratamiento con HC. Se requieren estudios a largo plazo con un número importante de pacientes y un adecuado diseño para evaluar la efectividad terapéutica de dicha asociación sobre la talla final.<sup>39</sup>

### Efectos adversos

El tratamiento con HC en niños PEG no está relacionado con efectos adversos graves. Los más frecuentes son artralgias y cefaleas, en general, benignas y esporádicas.

En raras ocasiones, la HC puede aumentar la retención de líquido, producir edema palpebral acompañado o no por edema de papila asociado a hipertensión endocraneana. En estos casos, está indicado suspender temporariamente el tratamiento y reiniciarlo con dosis más bajas.

### Comentario final

En los niños nacidos con bajo peso o RCIU, la evaluación del progreso pondoestatural en la vida posnatal es de suma importancia. La derivación oportuna al endocrinólogo pediatra de aquellos niños que persisten con baja talla a los 2-3 años de edad permitirá un diagnóstico temprano del trastorno de crecimiento para la oportuna indicación de su tratamiento con HC cuando esta sea necesaria. ■

### REFERENCIAS

- Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, et al. 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(5):511-7.
- Czernichow P. Treatment with growth hormone in short children born with intrauterine growth retardation. *Endocrine* 2001;15(1):39-42.
- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, 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(1):125-31.
- 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.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7.
- Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(4):853-63.
- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38(2):267-71.
- Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45(2):283-94.
- 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.
- 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.
- 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(9):2599-606.
- De Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. 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(5):621-30.
- 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(11):3902-8.
- Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2013;80(2):69-77.
- Uçar A, Yackobovitch-Gavan M, Erol OB, Yekeler E, et al. Associations of Size at Birth and Postnatal Catch-up Growth Status With Clinical and Biomedical Characteristics in Prepubertal Girls With Precocious Adrenarche: Preliminary Results. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2878-86.
- Ibañez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miró E, et al. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod* 2007;22(2):395-400.
- Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod* 2010;25(8):2124-31.
- Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):402-6.
- Chiarelli F, di Ricco L, Mohn A, De Martino M, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(428):62-5.
- 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(10):4657-61.
- Iñiguez G, Ong K, Bazares R, Avila A, et al. 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):4645-9.
22. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;4(1):3-14.
  23. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):131-6.
  24. Mericq V, Martínez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(1):20-62.
  25. Sas T, De Waal W, Mulder P, Houdijk M, et al. 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(9):3064-70.
  26. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87(3):257-63.
  27. 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(3):275-82.
  28. 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.
  29. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, et al. 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.
  30. 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;5(2):216-22.
  31. 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(1):11.
  32. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, 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. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24(1):15-25.
  33. Chernausek SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):63-6.
  34. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89(8):740-4.
  35. Czernichow P. Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):137-40.
  36. Ministerio de Salud. Retardo de crecimiento intrauterino. Normativas de procedimientos. Resolución N.º 2091/2010. *Boletín Oficial* 2010;32.039:47.
  37. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
  38. 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.
  39. Lem AJ, Van der Kaay DC, De Ridder MA, 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.