

Evolución puberal en niños Pequeños para la Edad Gestacional con crecimiento compensador post-natal

María Victoria Marcos

Hospital de Terrassa, Barcelona

Introducción

A lo largo de la vida fetal se van a producir períodos críticos de multiplicación y proliferación celular en los cuales existe un alto grado de plasticidad (posibilidad de introducir cambios) seguidos de otros períodos resistentes a los cambios. En función de estas características el feto es capaz de producir cambios estructurales, funcionales y epigenéticos, en respuesta a factores nocivos que reducen su crecimiento.

La gran variabilidad en el ritmo de crecimiento y de maduración de los diferentes tejidos, órganos y sistemas fetales determina la existencia de diferentes grados de afectación fetal con las consiguientes repercusiones a corto, medio y largo plazo.

Definición

A pesar de la inmensa cantidad de bibliografía existente, no existe aún una definición aceptada a nivel internacional. En general se recomienda utilizar el término crecimiento intrauterino restringido o reducido (CIR) para referirnos a la etapa fetal y neonato de bajo peso o pequeño para la edad gestacional (PEG) una vez se ha producido el nacimiento; este último término es equivalente al SGA (*small for gestational age*) de la literatura anglosajona.

Utilizamos la abreviatura AEG para referirnos a los neonatos a término de peso adecuado a su edad gestacional¹.

Período Puberal

En cuanto a la repercusión que un crecimiento fetal restringido puede producir sobre la maduración puberal podemos establecer dos partes diferenciadas, con carácter docente. Primero se comentará el desarrollo físico y a continuación la función gonadal.

La pubertad es uno de los acontecimientos diferenciales de los humanos, no sólo por su larga duración y adquisición de la madurez, sino por los cambios físicos y hormonales que suceden. La restricción del crecimiento fetal puede "reprogramar" los ejes hormonales en la vida prenatal y modificar la secuencia y progresión de la pubertad en la vida postnatal.

Estudios en animales han demostrado las diferentes consecuencias de la malnutrición prenatal y postnatal sobre la función gonadal. Una aportación interesante de estos trabajos ha sido demostrar la posibilidad de revertir los cambios estructurales gonadales con una realimentación adecuada².

Previamente a la maduración gonadal, se produce la adrenarquia o maduración fisiológica de la zona reticular de la corteza suprarrenal. En niños PEG tanto con crecimiento compensador (CC) como sin él, se han demostrado niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) que es el marcador del proceso de adrenarquia, y con frecuencia Pubarquia Prematura (PP), definida como la presencia de vello pubiano, odarquia y/o axilarquia antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño.

Múltiples estudios han demostrado un diferente comportamiento en el desarrollo puberal entre niños y niñas PEG, existiendo una mayor información sobre el desarrollo puberal en las niñas. Se ha com-

Correspondencia:
María Victoria Marcos
Hospital de Terrassa
Terrassa, Barcelona

probado que la forma de crecer y madurar modificará el *tempo* y el *timing* puberal. Las niñas PEG que realizan un CC postnatal rápido y exagerado, sobre todo de peso, presentan con mayor frecuencia PP y pubertad adelantada³.

Diferentes estudios epidemiológicos en Europa han mostrado que la pubertad en niños PEG se produce en el margen de edades habituales para la población de referencia pero relativamente temprano y con una talla relativamente reducida.

En Suecia los varones PEG seguidos longitudinalmente en su conjunto inician la pubertad con una talla 4 cm inferior a la media y su ganancia estatural también es ligeramente inferior a la media. Consecuentemente, son adultos de talla en los límites bajos de la normalidad y frecuentemente por debajo de su zona diana. También se ha publicado la relación entre bajo peso al nacer con infertilidad, niveles elevados de FSH y reducción del volumen testicular. En cambio, en este mismo estudio sueco, las niñas PEG inician pubertad y tiene la menarquia unos 5 meses antes que las niñas AEG⁴. Otros estudios no encuentran cambios en los niveles de inhibina B, LH, FSH y testosterona en varones PEG y AEG, sugiriendo que un crecimiento intrauterino restringido no afecta la función de la célula de Sertoli⁵.

En Israel, un estudio sobre pacientes PEG sin CC ha demostrado que las niñas PEG inician la pubertad en el límite normal bajo de la normalidad (6 meses antes que el promedio) y tienen un patrón de crecimiento diferente de las AEG: inician pubertad con una talla inusualmente baja, son más rápidas y tienen el estirón puberal adelantado (se produce en el B2). Al comienzo tienen una maduración ósea retrasada pero se adelanta de forma rápida, lo cual contribuye a un cierre precoz epifisario y a una talla final inferior a la esperada e inferior a la talla media parental⁴.

En Italia, Ghirri ha publicado que a los 6-7 años las niñas PEG tienen niveles plasmáticos de DHEAS significativamente más elevados que las niñas AEG y que las niñas PEG inician el desarrollo mamario como media a los 9,9 años (versus 10,4 años en las niñas AEG) y tienen la menarquia a los 11,9 años (versus 12,3 en las niñas AEG)⁶.

En un estudio realizado en Helsinki en pretérminos de muy bajo peso (<1.500 g), las niñas adelantan la maduración puberal en 0,8 años independientemente de que sean PEG o AEG y también adelantan el período de máxima velocidad de crecimiento puberal en dos años. En Holanda han detectado una progresión puberal más rápida en niñas PEG⁷.

En la población de Chile, han valorado la progresión puberal en niñas PEG mediante auxometría,

analítica hormonal y ecografía gonadal. La conclusión ha sido que las niñas PEG tienen la pubertad a una edad similar con maduración ósea y ecografía gonadal parecida entre niñas PEG y AEG. Las niñas PEG tienen mayor respuesta de estradiol y 17OH-Progesterona tras administrar un agonista de GnRH. Finalmente, el Consenso Latinoamericano de 2010 señala la conveniencia de vigilar especialmente el inicio puberal de las niñas PEG⁸.

En Catalunya se han realizado estudios longitudinales en niñas PEG con CC y con peso en límites normales. Las niñas PEG inician la pubertad a una edad más temprana que las niñas AEG. Presentan la menarquia unos 8-9 meses antes y su talla final se encuentra reducida en aproximadamente 5 cm⁹.

Finalmente, el Consenso Internacional de 2007 concluye que la mayoría de niños PEG tienen la pubertad en los márgenes de la población general¹⁰.

Función gonadal

Las adolescentes con antecedentes PEG tienen un volumen ovárico reducido y una menor frecuencia ovulatoria. En un estudio longitudinal se relaciona el grado de restricción del crecimiento intrauterino con un gradiente de alteraciones, a medida que se reduce el peso al nacimiento se añade un mayor grado de hiperandrogenismo, desde la presencia aislada de PP a un síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) en la adolescencia tardía.

Otros hallazgos en adolescentes PEG son: hiperinsulinemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa, perfil lipídico aterogénico, con aumento de LDL-C y triglicéridos y disminución de HDL-C, aumento del índice de andrógenos libre, disminución de la SHBG y de la IGFBP1.

Composición corporal

Las adolescentes con hiperandrogenismo ovárico y antecedentes PEG tienen exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones del perfil de adipocinas (adiponectina de alto peso molecular) y de marcadores de inflamación (PCR ultrasensible). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la PP como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso en la infancia. En la adolescencia, estas alteraciones pueden condicionar un mayor riesgo de desarrollar SOPQ. Estudios recientes realizados en grupos pequeños de pacientes han demostrado que el tratamiento con sensibilizadores de la insulina reduce la resistencia insulínica y la velocidad de progresión de la pubertad y retrasa la menarquia;

reduce la prevalencia de SOPQ en la adolescencia, mejora la composición corporal a largo plazo y reduce la presencia de componentes del síndrome metabólico¹¹.

Conclusiones

- La malnutrición fetal durante los períodos críticos puede modificar el desarrollo puberal. Una rápida ganancia de peso durante la infancia acelera la maduración puberal y este fenómeno es más frecuente en niñas PEG. Así pues, se debe vigilar el momento del CC y su intensidad.
- Las niñas PEG con CC tienen más posibilidad de desarrollar PP, resistencia a la insulina y SOPQ que las niñas AEG.
- Aunque las niñas PEG inician pubertad a una edad en los límites normales, la mayoría de ellas lo hacen en los márgenes tempranos, con talla inapropiadamente baja y maduración ósea no concordante.
- La maduración ósea es un pobre marcador de inicio puberal en las niñas PEG y por lo tanto no es útil para hacer un pronóstico de talla final.
- La variable incidencia de SOPQ en mujeres PEG en diferentes poblaciones puede ser debida a variables geográficas, étnicas y metodológicas.
- Todo lo anterior nos debe obligar a establecer estrategias futuras de seguimiento y prevención para el niño PEG.

Bibliografía

1. Bryan SM and Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res* 2006; 65:19-27.
2. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 2000 ;48: 803–807.
3. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F: Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106 :1–3.
4. Hokken-Koelega ACS. Puberty and adrenarche in small-for-gestational-age children: small for gestational age. Causes and consequences. *Pediatr Adolesc. Kiess W, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS (eds): Karger, 2009;13: 127–133.*
5. Boonstra VH, Weberb RFA, de Jongc FH, Hokken-Koelegaa ACS. Function in prepubertal boys and young men born small for gestational age. *Horm Res* 2008;70: 357–363.
6. Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano AM, Coccoli L, Merusi I, Ciulli C, D'Accavio L, Bottone U, Boldrini A. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 91–97
7. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, de Delemarre-van Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1497–1505.
8. Hernandez MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression on puberty. *Best Practice & Research Clinical & Metabolism* 2008 ; 22:463-476.
9. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006; 254–255: 22–25.
10. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G. Rapaport R and Rogol A. Consensus statement : Management of the child born small for gestational age through to adulthood: Consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 392: 804–810.
11. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertility and Sterility* 2011; 95 :727-30.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales