

# Pequeño para la Edad Gestacional en Endocrinología Pediátrica

Lourdes Ibáñez Toda, Grupo de trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional de la SEEP\*

*Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Barcelona*

\*Grupo Formado por:

Antonio de Arriba Muñoz, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza; Jordi Bosch Muñoz, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; Paloma Cabanas Rodríguez, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela; Ignacio Díez López, Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu; Eugenio Fernández Hernández, Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla; María Magdalena Hawkins Solís, Hospital Infanta Sofía, Madrid; Abel López Bermejo, Hospital Dr. Josep Trueta, IDIBGI, Girona; José Manuel Rial Rodríguez, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; Luis Salamanca Fresno, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Aproximadamente el 5-7% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional (PEG), es decir, presentan un peso y/o longitud al nacer igual o inferior a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad de gestación y sexo, comparados con estándares poblacionales. Más del 80% de estos pacientes experimentan crecimiento recuperador espontáneo en el período postnatal, que normalmente se completa en los primeros dos años de vida en los recién nacidos a término, pudiendo prolongarse hasta el tercer año de vida en los pretérmino. Cuando el crecimiento recuperador es rápido y exagerado, puede determinar hipertrofia de los adipocitos subcutáneos y depósito del exceso de lípidos de forma ectópica (hepato-visceral), lo que a su vez favorece el desarrollo ulterior de resistencia a la insulina y de un estado de inflamación de bajo grado<sup>(1)</sup>. Esta secuencia puede favorecer la aparición de hiperinsulinismo, de aumento de las concentraciones de IGF-I, y de disminución de las cifras de adiponectina de alto peso molecular (HMW-adip) –una adipoquina con acciones sensibilizantes a la acción de la insulina<sup>(2)</sup>. Esta evolución es más frecuente en lactantes con ganancia rápida de peso que reciben lactancia artificial con fórmulas enriquecidas en proteínas<sup>(2)</sup>. Los lactantes PEG tienen también concentraciones más elevadas de glucagon-like-peptide 1, que se correlacionan positivamente con la ganancia de peso, y que pueden modificar la regulación hipotalámica de la homeos-

tasis energética y aumentar el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes<sup>(3)</sup>.

El seguimiento longitudinal de cohortes de pacientes muestra que los PEG con crecimiento recuperador tienen mayor grosor de la íntima-media carotídea que los individuos nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG); estas diferencias son detectables ya al año de vida y persisten durante la infancia, lo que sugiere que en estos pacientes ocurre un envejecimiento acelerado de la pared arterial<sup>(4,5)</sup>, Figura 1). El aumento de grosor de la íntima carotídea es más marcado en pacientes con mayor índice de masa corporal, y se acompaña de cifras más elevadas de tensión arterial<sup>(6)</sup>. A los dos años de edad, los PEG tienen más grasa pre-peritoneal que los AEG detectable por ecografía (Figura 1), y entre los 3 y 6 años incrementan de forma significativa la grasa hepática, medida por resonancia magnética<sup>(4,5)</sup>. El desarrollo de esta secuencia parece estar en parte influenciado por factores epigenéticos<sup>(7)</sup>.

El acúmulo de grasa central (hepato-visceral) en los PEG con crecimiento recuperador rápido favorece la aceleración de la maduración ósea, y el inicio precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz con o sin pubarquia precoz), y puede determinar posteriormente avance puberal con menarquia temprana en niñas, y reducción de la ta-

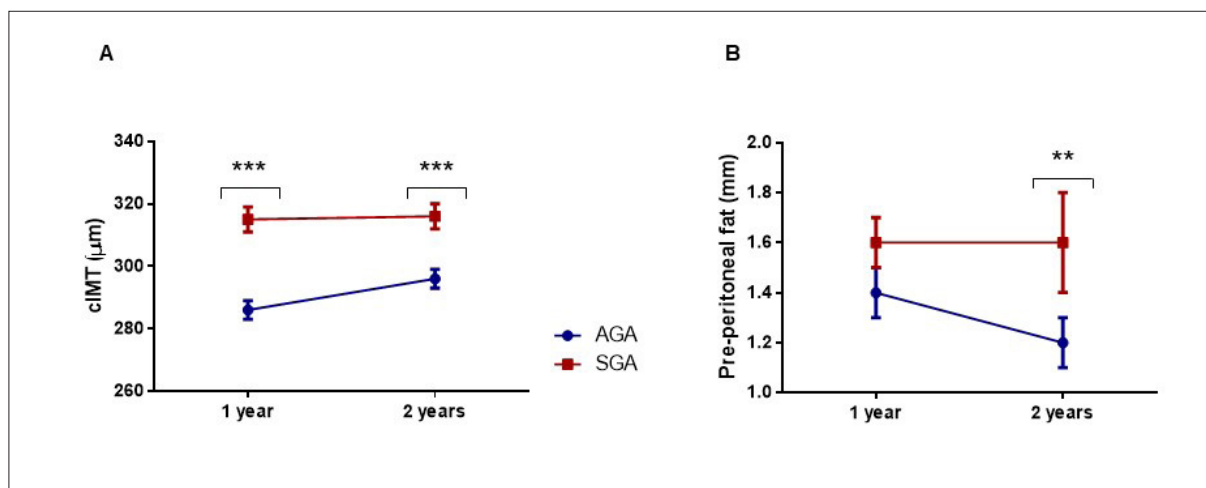


Figura 1. Resultados longitudinales (edad 1 año y 2 años) de la íntima-media carotídea (cIMT, A), y de la grasa pre-peritoneal (Pre-peritoneal Fat, B) en PEG con recuperación espontánea del crecimiento postnatal.

Los valores son promedio  $\pm$  error estándar. \*\* $p \leq 0.01$  y \*\*\*  $p \leq 0.001$  para las diferencias entre grupos. Modificado de Sebastiani y cols (ref. 4).

lla final<sup>(8,9)</sup>. En adolescentes, existe mayor riesgo de desarrollar ciclos anovulatorios, y síndrome del ovario poliquístico<sup>(10)</sup>. La modulación de la resistencia a la insulina con agentes sensibilizantes a la acción de la insulina reduce la grasa hepato-visceral y modifica esta evolución<sup>(10)</sup>.

Los recién nacidos y lactantes PEG tienen menor perímetro cefálico, menor área cortical, y menor volumen de las sustancias blanca y gris<sup>(11)</sup>. Pueden presentar retraso en la adquisición de las funciones motoras, y del lenguaje<sup>(12,13)</sup>. Los PEG sin recuperación postnatal tienen mayor riesgo de hiperactividad, déficit de atención y trastornos del comportamiento, tanto si son pretérmino como si son a término<sup>(13,14)</sup>; estas alteraciones también se detectan en adultos jóvenes<sup>(15)</sup>. Entre los 8 y 10 años, pueden presentar retraso en la lectura y escritura, y un coeficiente intelectual por debajo de la media para la edad, sobre todo si no tuvieron crecimiento recuperador postnatal<sup>(16,17)</sup>.

Alrededor del 10-15% de los sujetos PEG no experimentan crecimiento recuperador postnatal, lo que condiciona una talla final por debajo de la esperada para la talla media parental<sup>(18)</sup>. Las causas de esta evolución no se conocen con exactitud, ya que la mayoría de estos pacientes tienen respuesta normal de la hormona de crecimiento (GH) a los tests de estimulación, y a día de hoy no existen marcadores predictivos fiables<sup>(19,20)</sup>. La condición de PEG sin recuperación postnatal, con talla a los 4 años inferior a -2.5 DE y menor de -1 DE ajustada a la talla diana, es indicación de tratamiento con GH recombinante (rhGH) en Europa desde 2003<sup>(21)</sup>. Las dosis recomendadas se sitúan entre 0,035-0,067 mg/Kg/día<sup>(21)</sup>. La respuesta a la rhGH es muy variable entre pacientes; se considera una respuesta adecuada el incremento de al menos +0,5 DE de talla al final del primer año

de tratamiento<sup>(21)</sup>. El inicio temprano, la mayor afectación de talla, y la administración de dosis más elevadas de rhGH son factores de respuesta favorable, mayormente a corto plazo<sup>(22,23)</sup>. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan el inicio precoz del tratamiento con rhGH, y existen estudios –sin talla final– que demuestran los beneficios auxológicos derivados de la terapéutica iniciada antes de los 4 años<sup>(24)</sup>. En un estudio multicéntrico reciente realizado por el Grupo de Trabajo de PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en el que se recogieron datos de 974 pacientes, la edad de inicio del tratamiento con rhGH fue como promedio de 7 años; la talla final se alcanzó en el 8% de la muestra, supuso una ganancia de aproximadamente 1,5 DE sobre la talla inicial, y no fue significativamente distinta de la talla media parental<sup>(25)</sup>, Figura 2). En otro estudio piloto unicéntrico realizado en 25 pacientes, el inicio más precoz de la terapéutica (edad promedio, 4,8 años) no parece reportar beneficios adicionales en lo que respecta a la talla final (diferencia de -0,1 DE respecto a la talla media parental)<sup>(26)</sup>. Los efectos sobre el perfil endocrino-metabólico de la rhGH incluyen la mejora de las cifras de tensión arterial, del perfil lipídico y de la composición corporal; los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado incluyen el desarrollo de resistencia a la insulina con hiperinsulinismo, y la disminución de las cifras de HMW-adip; estos cambios parecen ser reversibles al suspender el tratamiento<sup>(27,28)</sup>. La derivación de los PEG sin crecimiento recuperador al endocrinólogo pediatra para inicio de tratamiento con rhGH debe realizarse no más tarde de los 2-3 años de edad.

Los beneficios del tratamiento con rhGH en PEG con Síndrome de Silver-Russell (SSR) son controvertidos. El SSR no es indicación per se de tratamiento con rhGH, aunque en los ensayos clínicos que resultaron

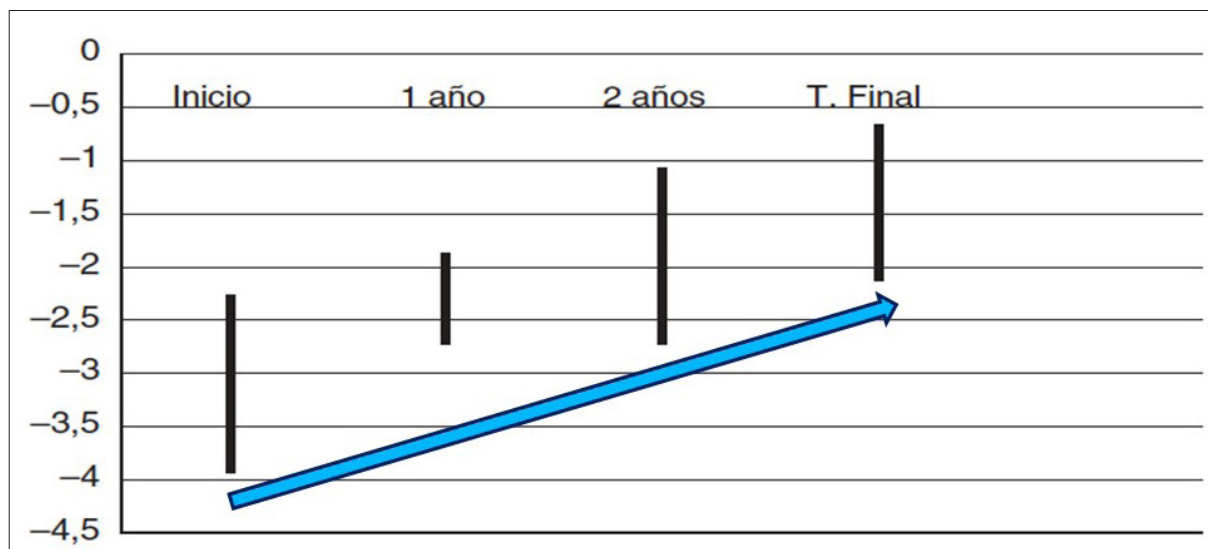


Figura 2. Talla final (desviaciones estándar de la media poblacional) en PEG sin crecimiento recuperador postnatal que recibieron tratamiento con rhGH (Estudio Multicéntrico Español).

Los valores representan promedio  $\pm$  DE. Modificado de Rial Rodríguez y cols (ref. 25).

en la aprobación de la indicación en PEG por parte de la European Medications Agency había un colectivo de sujetos con SSR<sup>(21)</sup>. Recientemente, se ha publicado el primer Consenso Internacional sobre diagnóstico y tratamiento en el SSR, en el que los expertos recomiendan iniciar precozmente (entre los 2-4 años) el tratamiento con rhGH, sobre todo en aquellos pacientes con malnutrición, hipotonía o episodios de hipoglucemia, utilizar la dosis mínima eficaz, y monitorizar las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3, que tienden a ser elevadas, principalmente en pacientes con 11p15LOM<sup>(29)</sup>. En uno de los pocos estudios a talla final realizado en SSR, la ganancia de talla fue similar a la de los PEG sin SSR, pero la talla final fue aproximadamente 0,5 DE inferior, atribuida a una talla inicial más baja, y al inicio precoz de la pubertad, motivo por el que recibieron tratamiento frenador con agonistas de GnRH un tercio de los pacientes<sup>(30)</sup>.

En resumen, el crecimiento recuperador postnatal en el PEG debe ser moderado y progresivo, evitando el aporte calórico excesivo, el uso de leches fortificadas, y promoviendo la lactancia materna. Estas medidas son importantes para modular los factores de riesgo cardiovascular y prevenir el desarrollo de adrenarquia precoz y pubertad adelantada, que pueden comprometer la talla final. Los PEG pueden presentar alteraciones neurocognitivas, con trastornos del desarrollo motor y del aprendizaje. Los PEG sin crecimiento recuperador postnatal son candidatos al tratamiento con rhGH.

### Referencias Bibliográficas

1. de Zegher F, Malpique R, García-Beltrán, C, Ibáñez L. Toward a simple marker of hepato-visceral adipo-

sity and insulin resistance: the Z-score change from weight-at-birth to BMI-in-childhood. *Pediatr Obes* 2019 (forthcoming).

2. de Zegher F, Sebastiani G, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast versus formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1242-1247.

3. Díaz M, García-Beltrán C, López-Bermejo A, de Zegher, Ibáñez L. GLP-1 and IGF-I levels are elevated in late infancy in low birthweight infants, independently of GLP-1 receptor polymorphisms and neonatal nutrition. *Int J Obes* 2018; 42:915-918.

4. Sebastiani G, García-Beltrán C, Pie S, Guerra A, López-Bermejo A, Sánchez de Toledo J, de Zegher F, Rosés F, Ibáñez L. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth: normal heart but thicker intima-media and more pre-peritoneal fat in late infancy. *Pediatr Obes* 2019; 14:e12476.

5. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth leads to a thicker intima media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes* 2016; 11:251-257.

6. de Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, Domínguez M, Puga B, Mayayo E, Longás AF. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and GH therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10:297-307.

7. Díaz M, García C, Sebastiani G, de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Placental and cord blood methylation of genes involved in energy homeostasis: association with fetal growth and neonatal body composition. *Diabetes* 2017; 66:779-784.
8. de Zegher F, García-Beltrán C, López-Bermejo A, Ibáñez L. Metformin for rapidly maturing girls with central adiposity: less liver fat and slower bone maturation. *Horm Res Paediatr* 2018; 89:136-140.
9. 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. *Fertil Steril* 2011; 95:727-730.
10. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:499-508.
11. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Warfield SK, Mangin JF, Huppi PS. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008; 131: 2028-2041.
12. De Bie HMA, Oostrom KJ, Boersma M, Veltman DJ, Barkhof F, Delemarre-van de Waal HA, van den Heuvel MP. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS One* 2011; 6e:24116.
13. Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, Tamai K, Mori S, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, Ogino T, Kobayashi K, Doi H. Catch-up growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: a nationwide Japanese population-based study. *J Pediatr* 2018; 192:41-46.e2
14. Takeuchi A, Yorifuji T, Hattori M, Tamai K, Nakamura K, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, Ogino T, Kobayashi K, Doi H. Catch-up growth and behavioral development among preterm, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2019; 41:397-405.
15. Suffren S, Angulo D, Ding Y, Reyes P, Marin J, Hernandez JT, Charpak N, Lodygensky GA. Long-term attention deficits combined with subcortical and cortical structural central nervous system alterations in young adults born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2017;110:44-49.
16. Puga B, Gil P, de Arriba A, Labarta JI, Romo A, Mayayo E, Ferrández Longás A. Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:716-726.
17. Partanen L, Korkalainen N, Mäkikallio K, Olsén P, Laukkanen-Nevala P, Yliherva A. Foetal growth restriction is associated with poor reading and spelling skills at eight years to 10 years of age. *Acta Paediatr* 2018; 107:79-85.
18. 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.
19. 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.
20. Harding JE, McCowan LM. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2003; 74:13-26.
21. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A & Consensus Group. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:804-810.
22. 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.
23. 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:e458-62.
24. Argente A, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, López-Siguero JP, Moreno ML, Rodríguez-Hierro F on behalf of the Spanish SGA Working Group. Improvement in growth after two years of growth hormone (GH) therapy in very young children born small for gestational age (SGA) and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3095-3101.
25. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Hawkins Solís MM, Martínez-Aedo Ollero MJ, Rodríguez Dehli AC, Ibáñez Toda L, en representación del Grupo de trabajo para el estudio del paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86:249-254.

26. Rios A, Malpique R, Faus A, Ibáñez L. Talla final en pacientes nacidos pequeños para edad gestacional con inicio temprano de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;10 Suppl 1: Abstract 116. (Forthcoming May 2019).

27. Ong K, Beardsall K, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2005; 81:973-980.

28. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2234-2239.

29. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2105-2112.

30. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliiek J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:105-124.