

Tratamiento de los niños nacidos Pequeños para la Edad Gestacional con hormona de crecimiento

Ramón Cañete Estrada¹, María Dolores Cañete Vázquez², Eva L van Donkelaar³

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

² Grupo PAIDI CTS-329. Universidad de Córdoba. (IMIBIC) Spain.

³ Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, Netherlands.

Crecimiento intrauterino retardado (CIR) /Pequeño para la Edad Gestacional (PEG)

Es difícil encontrar una definición unívoca de CIR, y habitualmente se entiende como tal a la situación obstétrica de tipo crónico y de causas diversas que afectan al crecimiento y desarrollo fetales y que tiene como consecuencia el nacimiento de un niño con peso bajo e inapropiado (PEG)¹. En la práctica diaria se suelen utilizar los términos de CIR o de PEG con un mismo criterio. Según se afecte su longitud y peso se distinguen dos grandes grupos:

- El tipo I o simétrico, el peso, la longitud y el perímetro cefálico están disminuidos pero son proporcionados.
- En el tipo II o asimétrico se afecta el peso o la longitud. El 75% son de este tipo.

Crecimiento postnatal

La mayoría de los niños PEG tienen un "catch-up" o crecimiento recuperador, más intenso en los seis primeros meses de vida². Incluyen el 75-85%, y a los dos años sólo el 15% son menores de -2DE. En los niños PEG la cronología de la pubertad suele ser normal, aunque en general su talla adulta es inferior a la talla diana.

Correspondencia:

Ramón Cañete Estrada

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital Universitario Reina Sofía

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Eje de GH

Los mecanismos no se conocen con exactitud. La secreción de hormona de crecimiento (GH) suele ser normal, con valores basales elevados y en los test de secreción integrada muestran picos secretorios de alta frecuencia y escasa amplitud. Asimismo, las pruebas de secreción muestran picos normales, aunque el 25% de estos pacientes presentan picos insuficientes frente a determinados estímulos.

Tratamiento con GH

El 26 de junio de 2003, la *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA), basada en datos de ensayos previos y asimismo por la información proporcionada de la *Food and Drug Administration* (FDA) que ya tenía esta indicación desde julio de 2001, aprobó la posibilidad de tratar con GH a los niños PEG que no habían hecho un crecimiento recuperador postnatal². En España fue aceptado poco tiempo después por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) pudiendo tratarse estos pacientes desde 2004 en las diferentes Comunidades Autónomas.

Objetivos del tratamiento con GH

a) Inducir un rápido *catch-up* de crecimiento que intente colocar a estos niños dentro de la zona de normalidad que se traduzca en una evidente mejoría de la talla final.

b) Mantener la tasa normal de crecimiento hasta que se alcance su talla adulta normal.

c) Posibilidad de mejorar los problemas psicológicos.

Cualquier niño PEG que a los 2 ó 3 años no haya alcanzado una talla normal debe ser enviado para su estudio por un pediatra experto en endocrinología pediátrica.

Planteamiento terapéutico con GH en los niños PEG

La EMEA establece las siguientes recomendaciones:

- Se tratarán los casos que tengan longitud/peso < -2 DE al nacimiento.
- Iniciar el tratamiento después de los 4 años, cuando la recuperación espontánea del crecimiento es muy poco probable.
- Talla a los 4 años < -2.5 DE.
- La dosis recomendada por la Unión Europea es de 0,035 mg/kg/día.
- El tratamiento por lo general debe prolongarse hasta la edad adulta.
- No está indicado en los PEG con trastornos genéticos o sindrómicos, aunque está en discusión los niños afectados de Síndrome de Silver-Russell. Asimismo, se recomienda no iniciar el tratamiento en los niños próximos a la pubertad³.
- Una buena respuesta durante el primer año se produce si la VC es $\geq +0.5$ DS
- El mayor incremento de talla se produce en los 2 primeros años de tratamiento.
- Parece que al menos mejorarán la talla entre 1.3 y 1.9 SDS.
- La GH se suspenderá después del primer año si la DE de la VC es < +1.
- También si la VC es < 2cm/año o si la edad ósea (EO) es > 14 años en las niñas ó 15 años en los varones.

El coste-beneficio que aporta en la calidad de vida en relación con la talla es muy satisfactorio⁴.

Monitorización del tratamiento

Antes de iniciarlo deben determinarse antropometría, EO, IGF-I, IGFBP3, glucemia, insulinemia, lípidos y tensión arterial. Los controles evolutivos son similares, la EO no se afecta negativamente⁵.

En ocasiones se pueden observar aumentos moderados de glucosa, indicando cierto estado de insulinoresistencia, que normalmente son transitorias.

En los controles del metabolismo hidrocarbonado se deben determinar los índices de sensibilidad y de resistencia a la insulina.

Otros efectos del tratamiento con GH en los niños PEG

Mejoran su apetito y aumentan el tamaño de las manos, los pies y la pelvis.

Composición corporal:

El tratamiento disminuye la grasa subcutánea sin afectarse la grasa abdominal, medida ésta mediante resonancia magnética⁶. La masa muscular aumenta significativamente⁷ y se normaliza la densidad mineral ósea.

Riesgo cardiovascular:

Después de suspender el tratamiento, la sensibilidad a la insulina, el índice de disposición de glucosa, la glucemia y la insulina, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y los niveles de IGF-I y IGFBP-3 son equivalentes a los adultos que fueron tratados con GH *versus* los adultos jóvenes no tratados. El colesterol sérico y la presión arterial sistólica y diastólica son menores en los tratados⁸.

Adipoquinas y tratamiento con GH en los niños PEG:

Aumenta la follistatina (recientemente descrita y que influye sobre la adipogénesis) y disminuyen la leptina y la adiponectina de alto peso molecular⁶.

Pubertad, funciones gonadal y reproductiva:

En ningún caso se ha observado mayor incidencia de pubertad precoz o de adelantos puberales⁹.

También se ha relacionado el tratamiento con GH con la calidad de vida¹⁰.

Tratamientos futuros

En los pacientes PEG en período prepuberal se ha postulado asociar análogos de GnRH al tratamiento con GH, a efectos de retrasar la pubertad y mejorar así la talla adulta, y se ha comprobado que no se altera sustancialmente la masa corporal y el perfil metabólico y, aunque puede ser un tratamiento prometedor, no está actualmente aprobado¹¹.

Bibliografía

1. González González A, Herrero De Lucas F, Álvarez Charines E, Rodríguez González R. Crecimiento prenatal. En: Diéguez C et al. Crecimiento. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid. McGraw-Hill. Interamericana. 2005: 1-24.
2. Lee PA, Chernausk DE, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development

- Conference Statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111: 1253-1261.
3. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:423-32.
 4. Christensen T, Buckland A, Bentley A, Djurhuus C, Baker-Searle R. Source Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin Ther*. 2010; 32: 1068-82.
 5. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther*. 2008 ;25:951-78.
 6. 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.
 7. Martin DD, Schweizer R, Schönau E, Binder G, Ranke MB. Growth hormone-induced increases in skeletal muscle mass alleviates the associated insulin resistance in short children born small for gestational age, but not with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2009;72:38-45.
 8. van Bannink EM, Van Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 ;92: 160-5.
 9. Lem AJ, Boonstra VH, Renes JS, Breukhoven PE, De Jong FH, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Anti-Müllerian hormone in short girls born small for gestational age and the effect of growth hormone treatment *Hum Reprod*. 2011; 26: 898-903.
 10. Puga B, Puga PG, De Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6 Suppl 3:358-70.
 11. van der Kaay D, Bakker B, van der Hulst F, Mul D, Mulder J, Schroor E, van Elswijk D, Rowaan I, Willeboer M, De Ridder M, Hokken-Koelega A. Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels. *Eur J Endocrinol*. 2010;162: 887-95.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales