



Morbilidad, seguimiento clínico y tratamiento con hormona de crecimiento del niño nacido pequeño para su edad gestacional

Autores: Laura Galán Bueno, Francisco Javier Arroyo Díez, Valentín Moreno Carbonell, Manuela Núñez Estévez, Jesús González de Buitrago Amigo, Emilia Hidalgo-Barquero del Rosal.

Hospital Materno Infantil de Badajoz.

Autor para correspondencia: Laura Galán Bueno. E-mail: laura.gb88@hotmail.es

Recibido 4-12-2016 Aceptado: 5-1-2017

Vox Paediatrica 2017; XXIV (II): páginas 38-45

Resumen: La incidencia de niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) es elevada, suponiendo una causa importante de morbilidad neonatal, así como de diferentes trastornos durante la niñez, la adolescencia y la vida adulta. La talla baja resultante de la alteración del crecimiento lineal durante la infancia, es una de las principales consecuencias de nacer PEG, pero no la única, de tal manera que puede asociar también problemas neurológicos, trastornos metabólicos y diferentes alteraciones en el desarrollo de la pubertad. El tratamiento con hormona de crecimiento en los niños PEG que no han realizado crecimiento recuperador espontáneo se ha demostrado seguro y efectivo.

Palabras clave: crecimiento, talla baja, metabolismo

Morbidity, clinical follow-up and treatment with growth hormone of children born small for gestational age.

Abstract: The incidence of children born small for gestational age (SGA) is high, and is a major cause of neonatal morbidity and mortality, as well as different disorders in childhood, adolescence and adulthood. Short stature resulting from the impairment of linear growth during childhood, is one of the main consequences of have born SGA, but not the only, so that may also be associated neurological problems, metabolic disorders and different alterations in the development of puberty. Treatment with growth hormone in children born SGA who have not spontaneous recovery growth has been proven safe and effective.

Keywords: growth, short stature, metabolism

El término “pequeño para la edad gestacional”, hace referencia a un recién nacido que presenta una longitud (corona-talón) y/o peso al nacimiento dos o más desviaciones estándar (DE) (Percentil 3) por debajo de la media establecida para su edad gestacional. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

La definición de un recién nacido PEG no es sencilla. Para llegar a ella se requiere: 1) un conocimiento preciso de la edad gestacional; 2) las medidas exactas al nacimiento de peso, longitud y perímetro craneal (PC) (en ocasiones difícil, pues se cometen con mucha frecuencia errores en su determinación y no siempre es fácil el acceso a estos datos); y 3) un punto de corte con los datos de referencia a partir de una población representativa. Para la estimación de la DE, es necesario utilizar las tablas de referencia apropiadas para cada población y sexo. ⁽¹⁾⁽²⁾
⁽³⁾⁽⁴⁾

Dentro de los niños PEG, podemos diferenciar dos subgrupos: PEG simétricos o armónicos (en los que tanto el peso como la talla se ven afectados) y asimétricos o disarmónicos, dentro de ellos puede afectarse el peso o la talla. Con más frecuencia la noxa que determina la falta de crecimiento en el simétrico comienza en el primer trimestre y en el asimétrico en el tercero. Es importante describir estos diferentes subconjuntos puesto que pueden responder de manera diferente a la terapia con hormona de crecimiento. El PEG delgado y corto presentará con mayor frecuencia talla baja en la edad adulta. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Epidemiología.

En comparación con la incidencia de otros trastornos del crecimiento, la de los niños nacidos PEG es relativamente alta, estimándose en un 3-5% de la población. Se estima que, de la población adulta de talla baja, el 22% tiene el antecedente de PEG en función de la longitud y el 14% en función del peso. ⁽⁵⁾

El bajo peso al nacer continúa siendo en la actualidad una causa importante de morbi-mortalidad en la primera infancia y la niñez en todo el mundo, además de estar asociado a una amplia variedad de trastornos en la edad adulta, como veremos posteriormente. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Tabla I. Etiología del niño nacido pequeño para su edad gestacional.

Tabla I. Etiología del niño nacido pequeño para su edad gestacional. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
Causas maternas
Edad menor de 16 años o mayor de 35 años.
Talla y peso bajos.
Paridad (nulípara, gran múltipara)
Intervalo <6 meses entre embarazos.
Enfermedades médicas: hipertensión arterial gestacional, enfermedades renales, diabetes mellitus, anemia crónica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca cianósica, enfermedades del colágeno (LES).
Hipertensión arterial crónica o preeclampsia.
Infecciones: Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus, Herpesvirus, virus de la inmunodeficiencia humana, malaria, sífilis, listeria, varicela, tripanosomiasis.
Estado nutricional deficiente.
Abuso de sustancias: tabaco, alcohol, drogas ilegales.
Tratamientos farmacológicos: anticonvulsivantes, antineoplásicos, anticoagulantes, antagonistas del ácido fólico, entre otros.
Causas fetales
Cromosopatías: monosomías, trisomías (trisomía 13, 18, 21), Sd. Turner, deleciones autosómicas, cromosomas en anillo.
Anomalías o malformaciones congénitas: anomalías cardíacas, renales (Sd. Potter), etc.
Defectos genéticos: Acondroplasia, Sd. Bloom, Glucoquinasa, etc.
Gestación múltiple
Anomalías útero-placentarias
Malformaciones uterinas, miomas.
Alteraciones en la implantación placentaria: placenta baja o previa, desprendimiento placentario.
Alteraciones estructurales: inserción anómala del cordón, inserción velamentosa umbilical, placenta bilobular, infartos o lesiones focales.
Anomalías vasculares: arteria umbilical única, hemangiomas placentarios.
Insuficiencia placentaria.
Factores demográficos-ambientales
Talla baja familiar.
Etnia.
Hijo previo PEG.
Altitud (hipoxia).

Etiopatogenia.

En la patogenia del recién nacido PEG están implicados muchos factores. Hay descritas causas maternas (50%); útero-placentarias y fetales; así como factores demográficos. En el 15% de los PEG la causa es fetal, siendo en general la más grave y de peor pronóstico. En muchas de las ocasiones no es posible determinar la causa que ha dado lugar a la restricción del crecimiento del feto. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Tabla I.

En 1993, Barker y cols. introducen el concepto “programmig” o “programación adaptativa”, que hace referencia a la patogenia del niño nacido PEG, y que explica cómo esos factores etiológicos podrían condicionar en periodos críticos del desarrollo fetal un estado de desnutrición, induciendo cambios hormonales que hacen que se preserve el desarrollo cerebral disminuyendo el aporte a otros órganos o tejidos como el hígado, músculo o tejido adiposo (reguladores del metabolismo hidrocarbonado). Esta situación sería la responsable de un estado de resistencia hormonal múltiple, entre la que destaca la resistencia en los ejes somatotropos, insulina/IGF1 (insulin-like growth factor-1) prenatalmente y GH/IGF1/IGFBP3 (IGF binding protein-3) en el desarrollo postnatal. Estas alteraciones serán responsables de diferentes problemas que presentarán estos niños a lo largo de la infancia y la vida adulta. ⁽¹⁾⁽⁶⁾

Evolución de los niños PEG.

Los recién nacidos PEG presentan un mayor riesgo de morbi-mortalidad perinatal. La mortalidad perinatal en el niño PEG es 10-20 veces superior que en los niños nacidos con peso adecuado a su edad gestacional (PAEG). Además es más frecuente que presenten alteraciones como la policitemia, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia en ayuno en los primeros días de vida y de enterocolitis necrotizante. ⁽¹⁾

Sin embargo, los problemas continúan más allá del periodo neonatal. Haber nacido PEG puede dar lugar a otros problemas durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

Efectos sobre el crecimiento:

Se cree que la resistencia posnatal al eje GH/IGF/IGFBP es la principal responsable de la talla baja persistente en los niños PEG. ⁽⁵⁾

En torno al 85-90% de los niños nacidos PEG van a presentar una recuperación espontánea o “catch-up”, que consiste en una velocidad de crecimiento (VC) superior a la media correspondiente a la edad cronológica y sexo durante un periodo determinado de tiempo. Este fenómeno se inicia de forma temprana, teniendo lugar en su mayor parte en los primeros 12 meses de vida, y completándose con la edad de 2 años en la mayoría de ellos (el 80% en los primeros 6-12 meses). Esto permite que alcancen su canal de crecimiento determinado genéticamente, consiguiendo una talla superior a -2DE en el adulto. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Aproximadamente el 10-15% de los niños PEG no

presentan crecimiento recuperador, de tal manera que su carril de crecimiento transcurre paralelo y por debajo del P3, permaneciendo con una altura <-2DE a lo largo de la infancia y la adolescencia y alcanzará una talla adulta alrededor de -2DE, en ambos sexos y claramente inferior a su talla diana ⁽⁵⁾

Por esta razón, la vigilancia del crecimiento durante el período postnatal temprano proporciona información útil sobre la posible evolución posterior. Aquellos PEG que con más de 2 años no han presentado el crecimiento recuperador tienen mucho más riesgo de presentar talla baja en la edad adulta. ⁽¹⁾⁽³⁾

No todos los PEG van a tener el mismo pronóstico en cuanto a afectación de la talla. El PEG asimétrico, con mayor afectación del peso que de la talla y con un perímetro cefálico prácticamente conservado, es el que con más probabilidad presentará crecimiento recuperador; sin embargo, la recuperación de la talla es infrecuente en el caso del PEG simétrico. En el caso de los PEG prematuros el crecimiento recuperador puede retrasarse. Los PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente con baja longitud al nacer, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal. También se sabe que aquellos niños cuyos padres son más altos, tienen más probabilidades de alcanzar una estatura dentro de percentiles normales en la edad adulta. La relación entre la etiología del retraso del crecimiento fetal y un patrón de crecimiento postnatal no está bien definida. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

De forma general, los niños nacidos PEG tienen una menor talla durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta, alcanzando alturas de adultos que en promedio son aproximadamente 1 DE inferior a la media (percentil 15), y suponiendo el 20-30% de los individuos bajos en la población. ⁽⁵⁾ Hay estudios que estiman que el riesgo relativo de talla baja (<-2 DE) a los 18 años de edad es de 5,2 para aquellos con bajo peso al nacer y de 7,1 para aquellos con baja longitud al nacer. ⁽⁷⁾

La actitud adecuada con estos niños es realizar desde Atención Primaria un seguimiento estrecho de la evolución de su talla, de tal manera que si a los dos años no ha presentado el “catch-up”, deberá ser derivado a un especialista de Endocrinología Pediátrica.

Efectos sobre el desarrollo neurológico y de la conducta:

En grandes estudios observacionales, el deterioro cognitivo está asociado de forma independiente con el bajo peso y la talla baja al nacer, así como el PC pequeño para la EG. Estos niños presentan desde el nacimiento un volumen cerebral inferior (evidenciado en estudios realizados mediante resonancia magnética), lo cual puede estar en relación con dicho deterioro cognitivo, siendo el hipocampo el área que más ve comprometida su crecimiento (relacionado con la memoria); afectándose también la densidad neuronal, el espesor y la mielinización. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Los problemas a los que da lugar este compromiso son visibles desde la primera infancia. En general, son niños que van a presentar un retraso psicomotor en grado variable en diferentes áreas del neurodesarrollo, según las diferentes etapas de la vida, de manera que: entre los 3-24 meses se afecta más la función motora gruesa, manifestada sobre todo por afectación del control postural; entre los 3-6 años tienen más problemas en la coordinación de movimientos; a partir de los 7 años se puede ver afectado el cociente intelectual (CI), con una menor capacidad cognitiva en matemáticas y comprensión de la lectura. Hasta un 60% presentan problemas de concentración y dificultades en el aprendizaje. El deterioro del CI, es una de las peores consecuencias neurológicas que puede presentar un niño PEG. En algunos casos, aunque no es lo habitual, pueden llegar incluso a manifestar un retraso mental severo. En general, son niños que caminan y hablan más tarde lo normal. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Además la talla baja tanto en la infancia como en la edad adulta se asocia con desventajas psicosociales y problemas del comportamiento, presentando mayor incidencia de trastornos emocionales y de la conducta. Dentro de los trastornos del neurodesarrollo que presentan con más frecuencia se encuentra el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾

La repercusión de todos estos problemas se va acentuando a medida que el niño crece y las exigencias sociales y académicas van aumentando. Por ello a menudo presentan muchos problemas de adaptación y de fracaso escolar.

Son niños que requieren en este sentido un control estrecho durante toda su infancia, y en ocasiones es necesaria la derivación a un especialista en Neuropediatría.

Algunos estudios realizados han puesto en evidencia que aquellos niños que experimentan un crecimiento recuperador en los primeros años de vida, tienen mejor pronóstico en cuanto al desarrollo psicomotor. ⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾ El interés en este tema ha aumentado desde la aprobación de la hormona de crecimiento recombinante humana (rh-GH) para el tratamiento de los niños PEG, como veremos posteriormente.

Efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado y sistema cardiovascular:

El estado de resistencia hormonal múltiple de que hemos hablado previamente, va a dar lugar también al desarrollo de alteraciones metabólicas tanto en la infancia como durante la vida adulta. ⁽⁵⁾

Nacer PEG se asocia con una disminución de la sensibilidad a la insulina en comparación con niños nacidos con PAEG. Ya desde el primer año de vida, y durante la infancia y la adolescencia, puede apreciarse una resistencia aumentada a la insulina. Diversos estudios sugieren que la secreción y sensibilidad a la insulina están estrechamente vinculados a patrones de "cach-

up" de peso y talla durante la vida postnatal temprana, de tal manera que el riesgo de desarrollar un metabolismo anormal de la glucosa es más acusado cuando existe una rápida recuperación del peso postnatal. Del mismo modo también aumenta el riesgo de presentar obesidad y adiposidad central. ⁽⁴⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Se sabe que adolescente y adulto nacido PEG tiene mayor riesgo de desarrollar dislipemia. Se ha estudiado que existe una asociación inversa entre el peso al nacimiento y las cifras de colesterol total en adolescentes y adultos jóvenes. ⁽¹⁷⁾ Además en los PEG prematuros se ha observado una tensión arterial más elevada, sistólica y diastólica, aumentando a medida que disminuye el peso al nacer para la edad gestacional. ⁽¹⁹⁾

La resistencia a la insulina es la piedra angular del síndrome metabólico asociado al PEG. Se estima que existe una incidencia 7 veces superior de síndrome metabólico en adultos nacidos con bajo peso frente a los nacidos con PAEG.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el niño PEG tiene mayor riesgo de sufrir enfermedad coronaria, accidentes cerebro-vasculares y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) durante la vida adulta. ⁽³⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Es importante la monitorización no sólo de la talla, sino también del peso y del índice de masa corporal, a fin de prevenir o poder realizar una intervención precoz en el desarrollo de obesidad; controlar los hábitos nutricionales y fomentando la realización de ejercicio físico reglado. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Efectos sobre la pubertad:

En los pacientes PEG, las modificaciones del eje adrenal y gonadal que se producen durante la etapa prenatal, pueden dar lugar a alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad.

En los varones, el inicio y progresión de la pubertad son en general normales. Se sabe que presentan mayor riesgo de hipospadias y criptorquidia. Además, la función de las células de Sertoli y de Leyding puede verse afectada, lo cual se asocia con disminución del tamaño testicular y subfertilidad. Algunos estudios indican la posibilidad de un aumento del riesgo de padecer cáncer de testículo en la edad adulta. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽²²⁾

Las niñas nacidas PEG, fundamentalmente aquellas que experimentan una ganancia de peso postnatal muy rápida y exagerada presentan mayor incidencia de pubarquia prematura, debido a una adrenarquia precoz marcada. La pubertad se inicia en torno a los 8-9 años, seguida de una menarquia que se adelanta alrededor de 5-10 meses. Este adelanto puede condicionar que la talla final sea todavía más baja. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Además, los genitales internos de estas mujeres pueden tener un tamaño inferior al de mujeres de su misma edad nacidas con PAEG. Del mismo modo, pueden presentar con mayor frecuencia ciclos anovulatorios, así como mayor incidencia de síndrome de ovarios poliquísticos. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Tabla II. Criterios para la selección de pacientes PEG candidatos a recibir tratamiento con Hormona de Crecimiento. Aprobados por el Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre del 2003.	
Criterios de inclusión.	
1.	Cumplir con la definición de recién nacido PEG, definido como aquel que presenta una longitud y/o peso al nacimiento menor de 2 DE de la media establecida para su edad gestacional, basándose en las tablas de referencia apropiadas para la población y sexo. (tablas de referencia de los estándares auxológicos integrados españoles)
2.	No haber presentado a los 4 años de vida un crecimiento recuperador, aportando por lo menos dos referencias somatométricas con intervalo de 6 meses o más, entre los 0 y 2 años y otras 2 entre los 2 y 4 años.
3.	En el momento de la evaluación para la solicitud del tratamiento la talla debe ser inferior a 2,5 DE (percentil 1) y menor de -1DE ajustada a la talla media parental o talla diana.
Criterios de exclusión.	
1.	Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
2.	Pacientes que tengan algún síndrome.
3.	Inicio de la pubertad.
4.	Intolerancia hidrocarbonada.
5.	Diabetes mellitus.
6.	Resistencia insulínica.
7.	Pacientes tratados con GnRh.

Tratamiento con hormona de crecimiento.

El tratamiento con rh-GH en los niños PEG sin crecimiento recuperador es en general efectivo y bien tolerado. ⁽³⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

Aunque ya se empleaba previamente en niños con fallo de crecimiento debido a otras causas, y existían múltiples estudios que avalaban su uso para el tratamiento del fallo de crecimiento en niños nacidos PEG desde la década de los 90 no fue hasta 2001 cuando la FDA (Food and Drug Administration) aprobó esta indicación. ⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾ Dos años más tarde, en Junio de 2003, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos también la aprueba, contemplando su inicio a partir de los 4 años de edad.

No todos los niños PEG sin crecimiento recuperador van a ser susceptibles de recibir tratamiento con rh-GH. Es necesario realizar un estudio previo para descartar otras patologías que precisen un tratamiento específico (déficits nutricionales, trastornos específicos que limi-

Tabla II. Criterios para la selección de pacientes PEG candidatos a recibir tratamiento con Hormona de Crecimiento. Aprobados por el Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre del 2003.

ten el crecimiento, enfermedad renal o digestiva, entre otras) o que contraindiquen la administración de rh-GH (como el síndrome de Bloom o la Neurofibromatosis 1). Existen una serie de criterios de inclusión y criterios de exclusión para la adecuada selección de pacientes. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽³⁶⁾ Tabla II.

Dentro del estudio necesario previo al inicio del tratamiento se incluyen: 1) evaluación radiológica de la maduración ósea, a través de una radiografía de muñeca (aunque la predicción de la talla adulta en base a estimaciones de la edad ósea no siempre son fiables en estos niños); y 2) determinación de los niveles basales de IGF1 e IGBP3, como reflejo de la secreción de GH, y en casos seleccionados en los que haya sospecha clínica o bioquímica de su déficit estarán indicadas pruebas de estímulo. Estos valores permitirán descartar déficit de GH, aunque no van a ser útiles como factores pronósticos de respuesta al tratamiento. ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Además es necesario realizar una bioquímica general con glucemia en ayunas, niveles de insulina y hemoglobina glucosilada (para asegurar el buen funcionamiento del metabolismo hidrocarbonado), perfil lipídico y función tiroidea.

También es necesaria la toma de tensión arterial y la valoración del estadio puberal del niño. ⁽¹⁾⁽³⁾

La dosis de rh-GH indicada en estos pacientes es variable. En general se recomienda iniciar el tratamiento con 0.035 mg/kg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0.067 mg/kg/día. La administración es subcutánea, una vez al día, idealmente nocturna, para simular la situación fisiológica de secreción de esta hormona. ⁽³⁾⁽³⁶⁾

Existen diferentes pautas de tratamiento. El tratamiento continuado con dosis bajas es de primera elección cuando se inicia a una edad temprana. El tratamiento con dosis altas sería de elección si el principal objetivo es la rápida normalización de la talla con pocas inyecciones y con dosis total acumulada menor, utilizada cuando el tratamiento se comienza tarde.

A pesar de la recomendación por parte de las principales sociedades expertas en la materia de iniciar el

Tabla III. Factores que intervienen en la respuesta al tratamiento con Hormona de Crecimiento recombinante humana en niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad de inicio. La respuesta es mejor en aquellos que inician el tratamiento en la infancia temprana. 2. Dosis. La eficacia es claramente dosis-dependiente, siendo éste el factor más importante en el incremento de la talla. 3. Duración del tratamiento. 4. Déficit de talla individual corregido por la talla diana. A mayor déficit, mejor respuesta. 5. Continuidad del tratamiento. 6. Adecuado cumplimiento.

tratamiento a edades tempranas (2-4 años), lo cual ha demostrado mejorar la VC y la talla alcanzada, la realidad es que en la práctica clínica la edad media de inicio es mucho más tardía (7-9 años); como consecuencia fundamentalmente de la consulta y el diagnóstico tardíos. En estos casos también es efectiva, aunque la media en la VC que alcanzan es menor y por ello la talla final suele ser también más baja. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹²⁾⁽³⁷⁾

El grado de respuesta al tratamiento será diferente en cada paciente y dependerá no sólo de la edad de inicio, sino también de otros factores. Tabla III.

El objetivo inicial de la terapia de GH es inducir el crecimiento de recuperación a una edad temprana para lograr una altura normal en la primera infancia. El objetivo final es normalizar la estatura adulta. A pesar

Tabla III. Factores que intervienen en la respuesta al tratamiento con Hormona de Crecimiento recombinante humana en niños nacidos pequeños para su edad

de la buena eficacia del tratamiento lo habitual es que no se consiga una recuperación completa del potencial genético de crecimiento. ⁽¹⁾⁽²⁾

Se ha planteado la posibilidad de que el tratamiento con rh-GH pueda mejorar el pronóstico neurológico e intelectual, así como el funcionamiento psicosocial de estos niños. ⁽⁴⁾⁽⁸⁾ Existen algunos estudios que arrojan alguna evidencia de que en paralelo a una considerable recuperación del crecimiento inducida por el tratamiento con GH, el CI y el funcionamiento psicosocial mejoran de manera significativa ⁽³⁸⁾.

Por el contrario existen otros estudios que no han encontrado diferencias entre los tratados y no tratados en cuanto a desarrollo cognitivo y conductual. ⁽³⁹⁾ En cualquier caso, se requieren estudios amplios que demuestren este hecho de forma firme.

El tratamiento con rh-GH, además de mejorar la talla final, parece tener un efecto beneficioso sobre el metabolismo lipídico, disminuyendo los niveles de colesterol total y colesterol LDL, así como la tensión arterial sistólica y diastólica, con la consecuente disminución del riesgo cardiovascular. ⁽¹⁾⁽³⁾ En la mayoría de los niños PEG tratados con rh-GH durante la infancia, el desarrollo puberal se inicia a tiempo y progresa con normalidad.

En general el tratamiento con rh-GH ha demostrado ser seguro y bien tolerado. Se han descrito algunos efectos adversos, en general leves y transitorios. Tabla IV.

Tabla IV. Efectos secundarios atribuidos a la terapia con Hormona de Crecimiento recombinante humana. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

<ol style="list-style-type: none"> 1. Lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema en la piel de la zona de inyección. (Evitable con la rotación del lugar de inyección). 2. Aumento del número, tamaño o pigmentación de nevus. 3. Hipertensión intracraneal benigna. 4. Ginecomastia prepuberal. 5. Artralgias. 6. Alteración de la función tiroidea: Hipotiroidismo transitorio. 7. Resistencia a la insulina e hiperglucemia. Leve y reversible tras la suspensión del tratamiento (no parece aumentar el riesgo de DM2). 8. Episfisiolisis de cadera (en presencia de otros factores de riesgo añadidos)

Es necesario el seguimiento clínico y analítico estrecho durante el tratamiento. Además es necesario reevaluar de forma anual su efectividad.

El final del tratamiento estará marcado por la entrada en la adolescencia, cuando la edad ósea sea mayor de 14 años en niñas o mayor de 16 en niños, o cuando la tasa de crecimiento cae a menos de 2 cm/año. ⁽⁴⁾

Tabla IV. Efectos secundarios atribuidos a la terapia con Hormona de Crecimiento recombinante humana

Bibliografía

1. Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. *Assoc Española Pediatría* [Internet]. 2008;79–84. Available from: <http://www.aeped.es/>
2. Lee PA, Chernauskas SD, Hokken-Koelega AC CP. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253–61.
3. De Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J CRP, Cañete Estrada R DLI, All. GGE et. Niño pequeño para la edad gestacional: recomendaciones para el seguimiento clínico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3:113–28.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Consensus statement: 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(3):804–10.
5. Bermúdez de la Vega JA, Vela Jiménez L, Jiménez Tejada M GAM. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *VOX Paediatr*. 2005;1:19–24.
6. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA RJ. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341 (8857):1421–2.
7. Albertsson-Wikland K KJ. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl*. *Acta Paediatr Suppl.*; 1997;423:193–5.
8. De Bie HMA, Oostrom KJ, Delemarre-Van De Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):6–14.
9. Aleid van Wassenaer MD. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;2:372–7.
10. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age. *Horm Res*. 2003;59(SUPPL. 1):139–41.
11. Puga B, Gil Puga P, de Arriba A, Armendáriz Y, Labarta J. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). *Transversal and longitudinal study*. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6:358–70.
12. De Schepper J Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rorman R, Robertson A, Dilleen M, Gómez R WH. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN). *Study*. *Clin Endocrinol*. 2016; 84:353–60
13. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Ávila A, Iñiguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3645–50.
14. 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 t):4657–61.
15. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1401–6.
16. Murtaugh MA, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J SA. Relation of Birth Weight to Fasting Insulin , Insulin Resistance , and Body Size. *Diabetes Care*. 2003;26(1):187–92.
17. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331(7522):929.
18. Owen CG1, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA CD. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics*. 2003;111(5):1081–9.
19. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430–6.
20. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005;48(5):849–55.
21. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010;53(5):907–13.
22. Hernández MI M V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Reseach Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):463–76.
23. Verkauskienė R, Petraitiene I AWK. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:69–77.
24. Ibanez Lourdes, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(4):523–7.
25. Hernandez MI, Mericq V. Pubertal Development in Girls Born Small for Gestational Age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:201–8.
26. Uçar A, Yackobovitch-Gavan M, Erol OB, Yekeler E, Saka N, Baç F, Poyrazo lu S, Bundak R DF. Associa-

tions 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: 2878–86.

28. Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):423–31.

29. Rodríguez JM, de Arriba A, Bosch J y cols. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(5): 249–54.

30. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, 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

31. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson BRR. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2816–21.

32. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr [Internet].* 1998;87(3):257–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9560030>

33. Steven D. Chernausek, MD a TJB, Graeme R. Frank M. Linear growth in response to growth hormone treatment in children with short stature associated with intrauterine growth retardation: The National

Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr.* 1996;128(5 II):S22–7.

34. Czernichow P. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl.* 1997. p. 213–5. Reeser 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.

35. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser 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.

36. Dirección General de Farmacia Productos Sanitarios. Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. 2008.

37. Houk CP, Lee P. 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.

38. Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FSM, Koot HM, Hokken-Koelega ACS. Intelligence and Psychosocial Functioning during Long-Term Growth Hormone Therapy in Children Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5295–302.

39. Lagrou K, Vanderfacilic J, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Tenoutasse S, et al. Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychological development in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):195–201.