

# Tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños con retraso de crecimiento intrauterino sin recuperación posnatal de talla

A. Carrascosa, E. Vicens-Calvet, M. Gussinyé, M.A. Albisu, D. Yeste y M. Clemente

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 76-80)

El período de crecimiento fetal es uno de los más intensos del ser humano. Durante él no sólo se forman los diversos órganos y sistemas, sino que también se inicia su maduración funcional, hasta un grado tal que permita al feto ser autónomo a partir del momento del nacimiento. Un recién nacido tiene 50 cm de longitud, lo que representa una velocidad de crecimiento promedio de 66 cm/año, velocidad que no vuelve a alcanzarse en ningún otro período del crecimiento posnatal. Su masa celular es del orden de  $2 \times 10^{12}$  células y la de un adulto del orden de  $6 \times 10^{13}$  células. Estos datos indican la intensidad del crecimiento fetal y al mismo tiempo su vulnerabilidad<sup>1</sup>.

Múltiples factores, unos de origen materno, otros de origen placentario y otros intrínsecos al propio feto pueden condicionar un retraso de crecimiento intrauterino. Se estima que en nuestro medio en el momento actual, una de cada diez gestaciones puede cursar con retraso de crecimiento intrauterino. Desde un punto de vista práctico, los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino pue-

den agruparse en dos grandes grupos, existiendo grados intermedios entre ellos. El primer grupo estaría formado por aquellos recién nacidos que presentan una alteración global de su crecimiento, tanto el peso como la longitud están disminuidos, son los llamados armónicos o simétricos, y el segundo grupo está formado por aquellos en los que la longitud está conservada siendo únicamente el peso el afectado, son los llamados asimétricos. Esta clasificación tiene importantes implicaciones etiológicas, fisiopatológicas y pronósticas (sobre el crecimiento posnatal). En el primer grupo, los agentes etiológicos han actuado ya desde el período embrionario o en las primeras semanas de desarrollo fetal. Existe una disminución del número de células, son fetos pequeños. En los segundos los agentes etiológicos han actuado fundamentalmente durante la segunda mitad de la gestación, el número de células fetales está más conservado y se ha afectado fundamentalmente el desarrollo del tejido adiposo, son fetos de longitud normal pero de bajo peso<sup>2,3</sup>.

Alcanzar, al final de la gestación un desarrollo adecuado, es necesario no sólo para una adaptación normal a la vida extrauterina en el período neonatal inmediato, sino también para un desarrollo posnatal normal durante la infancia, adolescencia y vida adulta. El retraso de crecimiento intrauterino puede asociarse con retraso de crecimiento posnatal y con cambios metabólicos y en la composición corporal que pueden estar en el origen del síndrome metabólico en el adulto<sup>2-5</sup> (fig. 1).

Aproximadamente entre un 85%-90% de todos los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino recuperan un peso y una longitud normal durante los primeros 2-3 años de edad, y en sólo un 10-15%, el retraso de crecimiento persiste más allá de esta edad. Este grupo está integrado fundamentalmente por aquellos que nacieron pequeños tanto en longitud como en peso, es decir, con una masa celular disminuida<sup>2,3</sup>. Diversos estudios, y entre ellos un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, anali-

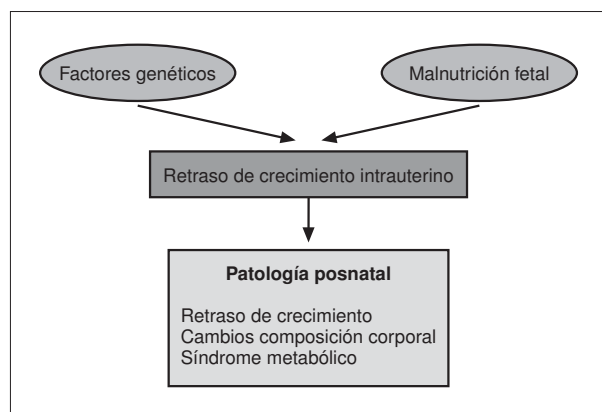


Figura 1. Retraso de crecimiento intrauterino y patología posnatal.

zando el crecimiento espontáneo de este grupo, han permitido afirmar que la talla adulta alcanzada en esta población es inferior a -2 DE de los valores de la población normal<sup>6-9</sup>. En efecto en nuestro estudio que incluyó a 277 varones y 276 mujeres, de los cuales 31 habían alcanzado la talla adulta, ésta fue  $160,8 \pm 2,8$  cm en los varones y  $146,6 \pm 2,5$  cm en las mujeres (fig. 2)<sup>8,9</sup>.

Las causas que no favorecen la recuperación del crecimiento durante los primeros años de vida y un crecimiento por los percentiles normales, posteriormente, no son bien conocidas en estos pacientes. Posiblemente el grado de disminución de su masa celular en el momento del nacimiento sea un factor pronóstico importante, aunque no pueden descartarse etiologías que afecten también a los sistemas endocrino-metabólicos responsables de promover el crecimiento posnatal, entre ellos la nutrición y la secreción de hormona de crecimiento.

En el estudio multicéntrico español antes comentado, se pudieron tener datos no sólo de la altura sino también del peso, para cada uno de los individuos de la población. Los valores promedio del índice de masa corporal fueron normales. En 237 individuos se había realizado un test de estímulo para valorar la secreción de hormona de crecimiento. En un 26% el valor máximo de secreción de GH fue inferior a 10 ng/ml<sup>8</sup> (tabla 1). Estos datos coinciden también con los de otras bases de datos más numerosas como el estudio KIGS, donde sobre un total de 1.769 pacientes con déficit aislado e idiopático de GH, en 244 (14%) se observó al nacer un retraso de crecimiento intrauterino<sup>10</sup>.

Estos datos indican que en un porcentaje pequeño y variable (14-25%) de los niños con retraso de crecimiento intrauterino existe una secreción insuficiente de hormona de crecimiento. Cuando éstos son tratados con GH a dosis 25-33 µg/kg de peso/día, se observa una respuesta positiva y similar a la de otros déficit idiopáticos de GH durante los primeros 3 años de tratamiento (fig. 3)<sup>10</sup>.

Sin embargo, el mayor porcentaje de estos niños presentan unos valores de GH normales o incluso exagerados tras los estímulos de su secreción (tabla 1). Alteraciones del estado nutricional, de la función renal, de la función gastrointestinal, u otros problemas endocrinometabólicos, que expliquen el retraso de crecimiento no han podido ser demostradas. La disociación entre secreción de GH normal y retraso de crecimiento ha sugerido que o bien, en estos pacientes, existía cierto grado de resistencia periférica a la acción de la GH, o bien la molécula de GH tendría una actividad biológica disminuida. Ambas premisas llevaron ya hace algunos años a tratar estos niños con GH con objeto de mejorar su crecimiento.

Los trabajos del grupo de Job fueron pioneros y sentaron las bases de otros trabajos posteriores. En 1996 Job publica resultados de tratamiento con GH durante 3 años, con tres dosis diferentes, seguidos de 1 año más de observación sin tratamiento, en niños prepuberales. Once niños

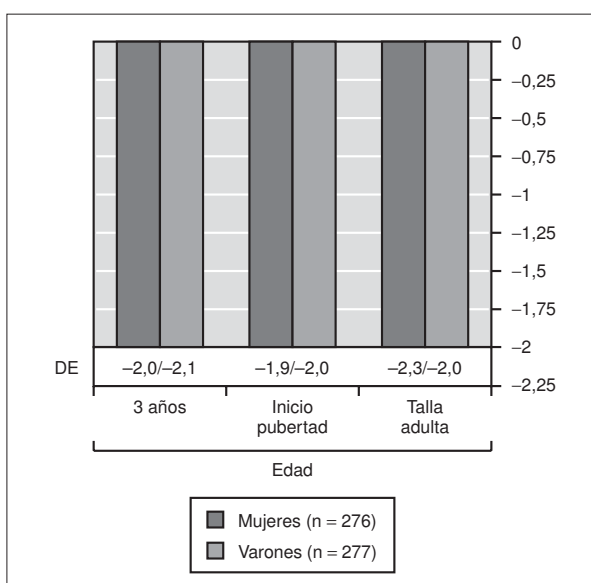


Figura 2. Crecimiento espontáneo desde los 3 años de edad hasta la talla adulta, en niños con retraso de crecimiento intrauterino.

TABLA 1. Valor máximo de GH (test de estímulo) en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino sin recuperación de talla a los 3 años de edad (n = 237)

GH	Porcentaje
< 5 ng/ml	5,5
5-10 ng/ml	20,5
10-20 ng/ml	44
> 20 ng/ml	30

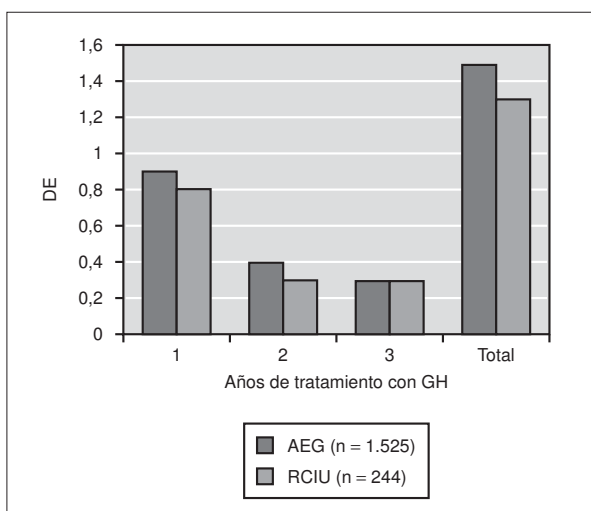
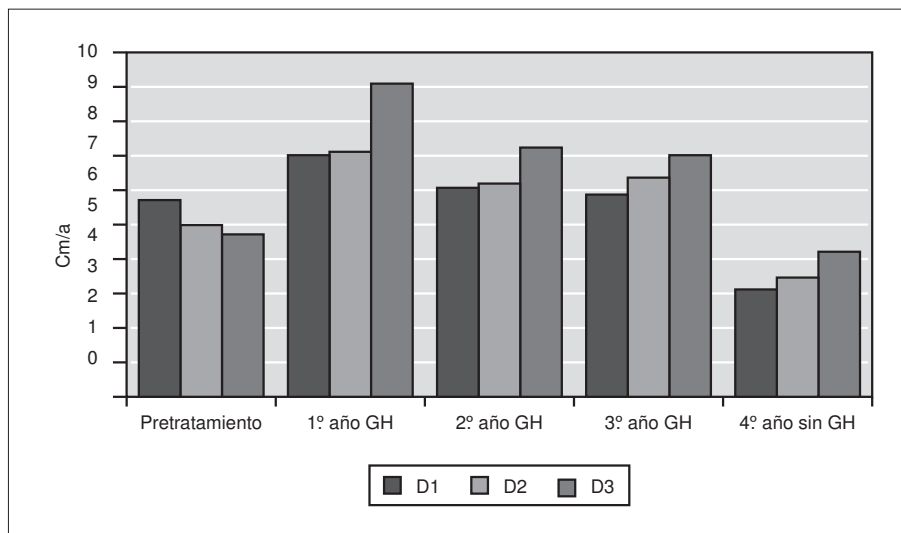
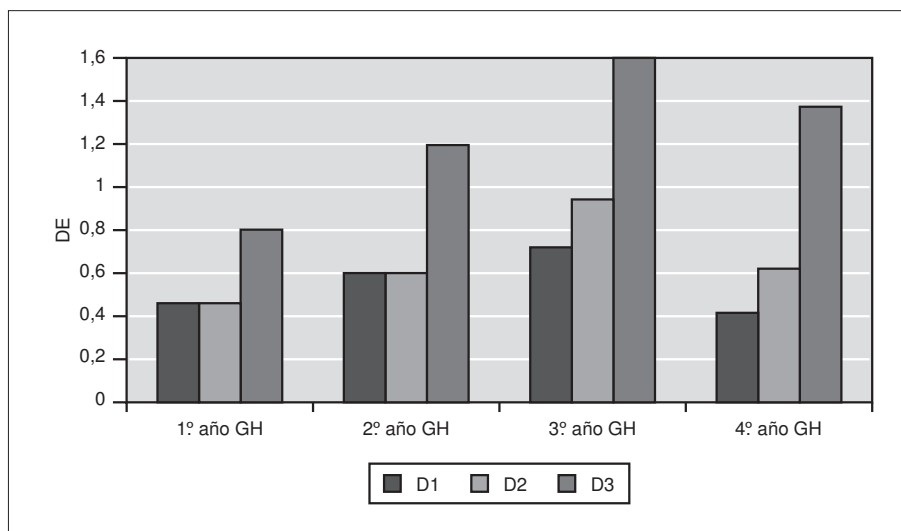


Figura 3. Ganancia de DE de talla en pacientes con déficit aislado idiopático de GH, durante los primeros 3 años de tratamiento (25-33 µg/kg/día). AEG: peso y longitud adecuados a su edad gestacional; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino (datos del estudio KIGS).



**Figura 4.** Velocidades de crecimiento pretratamiento, durante 3 años de tratamiento y un año sin tratamiento, con tres dosis diferentes de GH (ver texto). Tomada de Job et al<sup>11</sup>.



**Figura 5.** Ganancia de DE de talla durante 4 años en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino. Los primeros 3 años recibieron tratamiento con GH a dosis diferentes (ver texto) y el cuarto año no fueron tratados. Tomada de Job et al<sup>11</sup>.

recibieron  $19 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 3 años (D1). Veintiuno recibieron  $19 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 2 años y  $57 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 1 año más (D2). Treinta y cuatro recibieron  $57 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante los 3 años (D3). Durante el primer año de tratamiento la velocidad de crecimiento se incrementó significativamente en los tres grupos y se mantuvo aunque a un ritmo inferior durante los 2 años siguientes (fig. 4). La ganancia total fue significativamente mayor en D3 que en D1 y D2, siendo  $19,2 \pm 0,5$  cm en D1;  $20,0 \pm 0,4$  cm en D2 y  $23,4 \pm 0,3$  cm en D3. La discontinuación del tratamiento resultó en una disminución de la velocidad de crecimiento en los tres grupos a valores incluso más bajos de los previos al inicio del tratamiento con GH (fig. 4). En la figura 5 se representa la ganancia en desviaciones estándar de talla durante los 4 años de duración del estudio. Al finalizar el tercer año los pacientes del grupo D3 habían ganado 1,6 DE de talla, sin embargo durante el cuarto año sin tratamiento había perdido 0,2 DE de ta-

lla. El resultado global fue una ganancia de 1,4 DE de talla para todo el período. Ganancias inferiores se observaron en los otros dos grupos<sup>11</sup>.

En resumen, estos trabajos mostraron que el tratamiento con GH incrementaba significativamente y en una forma dosis dependiente la velocidad de crecimiento previa y permitía una recuperación de altura en estos pacientes. Así mismo mostraron que la discontinuación del tratamiento condicionaba una desaceleración importante de crecimiento incluso a valores inferiores a los previos. El tratamiento fue bien tolerado y la edad ósea se incrementó de forma paralela a la edad cronológica.

Estos trabajos despertaron un gran interés y hasta la actualidad se han diseñado numerosos protocolos, tanto en nuestro país como fuera de él, que muestran la eficacia de la GH para promover el crecimiento en estos pacientes<sup>2,11-14</sup>. En la tabla 2 se resumen los datos de los principales trabajos publicados, en los que se han utilizado do-

**TABLA 2. Efectos acumulativos del tratamiento con GH durante períodos de tiempo de 5-6 años sobre la ganancia de DE de talla en niños prepuberales con retraso de crecimiento intrauterino y sin recuperación posnatal de talla a los 3 años de edad**

GH ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )	Número	Años de tratamiento						Ref.
		1	2	3	4	5	6	
33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	63	0,8	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	13,14
66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	73	1,2	1,8	2,0	2,3	2,6	2,7	

sis diferentes durante largos períodos de tiempo, en niños prepuberales<sup>2,13,14</sup>.

En general, dosis de GH de 33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  mantenidas durante 6 años permiten una ganancia de 2,0 DE de talla. Dosis superiores del orden de 66  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  permiten la misma ganancia a los 3 años de tratamiento y una ganancia de 2,7 DE a los 6 años de tratamiento. La edad ósea avanzó en promedio 7 años durante 6 años de tratamiento<sup>2,13,14</sup>.

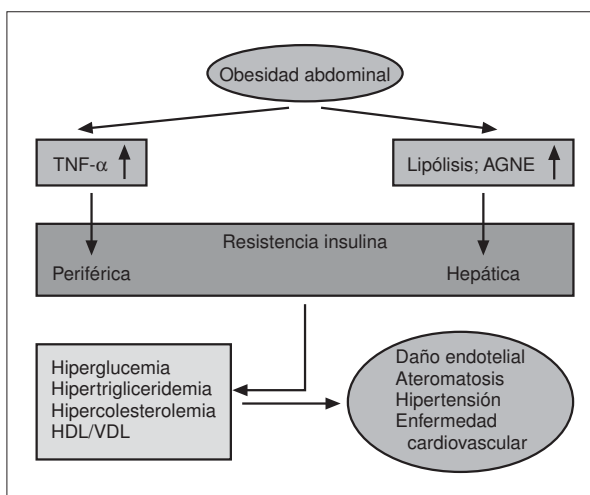
Teniendo en cuenta que la discontinuación del tratamiento conlleva una pérdida aproximada de 0,2 DE por año<sup>2,11</sup>, los datos anteriormente comentados sugieren que para ganar 2 DE de talla en un período de 6 años podríamos elegir dos vías. La primera consistiría en administrar 66  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 4 años (ganancia estimada 2,3 DE), seguidos de 2 años más de discontinuación del tratamiento (pérdida estimada 0,4 DE). La segunda consistiría en administrar 33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de forma continua durante 6 años. La utilización de una u otra vía tiene sus ventajas e inconvenientes y es actualmente motivo de discusión.

Dosis elevadas durante períodos cortos de tiempo son mejor aceptadas por los pacientes que dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo. Sin embargo, cambios en la composición corporal y cierto grado de resistencia a la acción periférica de la insulina se han descrito en estos pacientes, así como la aparición del síndrome metabólico en la edad adulta. Si la utilización terapéutica de GH puede condicionar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado durante la terapia o favorecer su aparición en épocas posteriores de la vida, y si estas posibles alteraciones guardan relación con la dosis administrada y con el tiempo de duración del tratamiento, es objeto de discusión. Los datos actuales parecen indicar que durante el tratamiento con ambas dosis no se observan alteraciones significativas en el metabolismo hidrocarbonado valorado a través de la glucemia basal y de la hemoglobina glicosilada, aunque sí se ha observado cierto grado de hiperinsulinismo reversible tras discontinuar la terapia<sup>1-3,11-15</sup>.

El síndrome metabólico implica alteraciones funcionales múltiples y comienza clínicamente en la edad adulta, aunque puede originarse en la infancia y adolescencia (tabla 3). Los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino han sido señalados como una población de riesgo para desarrollarlo en la edad adulta. Cambios en la composición corporal y excesiva acumulación de grasa en la región ab-

**TABLA 3. Principales características del síndrome metabólico**

Composición corporal
Aumento masa grasa abdominal
Metabolismo HC
Hiperglucemia
Diabetes melitus tipo 2
Metabolismo de lípidos
Hiper TG
Hipercolesterolemia
VLDL+, HDL-
Alteraciones endocrinas
Insulinorresistencia
Alteraciones sistema cardiovascular
Aterogénesis
Hipertensión
Enfermedad cardiovascular



**Figura 6. Obesidad abdominal y síndrome metabólico.**

dominal asociados a resistencia hepática y periférica a la acción de la insulina han sido postulados como agentes importantes en su desencadenamiento y posterior mantenimiento (fig. 6)<sup>1-5</sup>.

La GH, aparte de promover el crecimiento de la masa ósea y muscular, disminuye la masa grasa y ejerce también acciones estabilizadoras sobre el metabolismo del colesterol y triglicéridos. Si estas últimas acciones tienen un efec-

to protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico es objeto de discusión.

En resumen, los datos disponibles en el momento actual claramente indican que los niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino y sin recuperación posnatal de talla alcanzan una talla adulta inferior a  $-2$  DE de la de la población adulta. Así mismo un porcentaje variable (14-25%) tienen una respuesta insuficiente a los estímulos para valorar la secreción de hormona de crecimiento y el resto la tienen normal o incluso exagerada. En el primer grupo, existiría un déficit idiopático de GH, y el tratamiento con GH a dosis de  $33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , promueve el crecimiento de forma similar a como lo hace en el conjunto de déficit idiopáticos de GH.

En el segundo grupo con secreción normal o elevada de GH, el tratamiento con GH promueve el crecimiento en edades prepuberales, aunque no se disponen de datos sobre sus efectos durante la pubertad ni sobre la talla adulta. La utilización de dosis más elevadas durante períodos más cortos de tiempo, *versus* dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo es objeto de discusión.

El balance entre los efectos beneficiosos (disminución de masa grasa, estabilización del metabolismo lipídico) y los perjudiciales (hiperinsulinismo, resistencia a la insulina) de la terapia con GH, sobre el desarrollo del síndrome metabólico en algunos de estos pacientes, es objeto actual de gran interés e investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En: Argente J, Carrascosa A, García R, Rodríguez-Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma, 2000; 131-153.
2. Job JC. Retraso del crecimiento e hipocrecimientos de comienzo prenatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma, 2000; 155-175.
3. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y adolescencia, 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergón, 2001; 1-48.
4. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Philips K, Clark PMS. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67.
5. Potau N, Gussinye M, Sanchez-Ufarte C, Rique S, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre-and postpubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2001 (aceptado para publicación).
6. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CT. Born small for gestational age: Consequences for growth. *Acta Paediatr* 1996; 417 (Suppl): 8-13.
7. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: Final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 83: 1070-1074.
8. Carrascosa A (en representación del grupo colaborativo español del estudio RCIU). Crecimiento posnatal en el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Evolución hasta la talla adulta. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 69 (abstract).
9. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A (en nombre del grupo colaborativo español). Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 (aceptado para publicación).
10. KIGS. Pharmacia international growth data base. En: Ranke M, Wilton P, eds. Ten years. KIGS, 1999.
11. Job JC, Cahussain JL, Ducret JP, Maes M, Olivier P, Rochicioli P et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996; 36: 354-359.
12. Vicens-Calvet E, Seijo G, Potaun N, Moreno LL, Carrascosa A. Efectividad de la hormona de crecimiento recombinante en el déficit de talla debido a retraso de crecimiento intrauterino. *Med Clin* 1998; 112: 601-605.
13. Sas T, De Waal W, Mulder P, Jansen M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-years results of randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064-3067.
14. De Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early discontinuous high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 34: 1558-1561.
15. De Zegher F, Ong K, Van-Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 148-153.