

# Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños **PEG**





# Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños **PEG**

GRUPO DE LA SEEP PARA EL ESTUDIO DEL NIÑO NACIDO PEG

De Arriba Muñoz, Antonio  
Bosch Muñoz, Jordi  
Cabanas Rodríguez, Paloma  
Cañete Estrada, Ramón  
Díez López, Ignacio  
Ibáñez Toda, Lourdes  
Hawkins Solís, María Magdalena  
Martínez-Aedo Ollero, María José  
Rial Rodríguez, José Manuel  
Rodríguez Dehli, Ana Cristina

Nuestro agradecimiento a las Dras. María Dolores Cañete Vázquez y  
María Dolores Ruiz González, por su ayuda en la redacción del capítulo 2.

Revisión actualizada de la guía editada y publicada en:  
NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL.  
RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO CLÍNICO Publicado en Anales Pediatría (Barc). 2012; 76(2):104.e1---104.e7.

ISBN: 978-84-7885-604-6  
Depósito legal: M-21593-2016

Soporte editorial  
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.  
[www.clubaulamedica.es](http://www.clubaulamedica.es)



Este documento constituye la segunda versión actualizada de la Guía de Práctica Clínica para el seguimiento del niño Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) y ha sido elaborado por el Grupo de Trabajo PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) de manera independiente.

Su edición ha sido posible gracias al apoyo de Pfizer.

Las opiniones aquí expuestas reflejan las experiencias y opiniones de sus autores. En ocasiones, estas opiniones pueden referirse a principios activos presentes en fármacos comercializados por Pfizer. Pfizer únicamente recomienda el uso de sus productos de acuerdo con sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas.

# ÍNDICE

Niño pequeño para la edad gestacional.....	5
Capítulo 1. <b>DEFINICIONES. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	7
Capítulo 2. <b>ETIOLOGÍA Y PATOGENIA</b> .....	13
Capítulo 3. <b>TALLA BAJA Y TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO</b> .....	17
Capítulo 4. <b>ADRENARQUIA Y PUBERTAD</b> .....	21
Capítulo 5. <b>RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO</b> .....	23
Capítulo 6. <b>NEURODESARROLLO</b> .....	25
Capítulo 7. <b>HOJAS INFORMATIVAS A LAS FAMILIAS CON UN NIÑO AFECTO DE PEG</b> .....	29
Capítulo 8. <b>NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL PEG</b> .....	31
Capítulo 9. <b>RESUMEN DE PATOLOGÍAS PREVALENTES EN EL NIÑO PEG</b> .....	33



# NIÑO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Documento actualizado 2016 para el seguimiento clínico

El Grupo de Trabajo del paciente Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica propone esta segunda versión actualizada de la Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG atendiendo a la morbilidad específica de estos, tanto en el periodo perinatal como durante la infancia y adolescencia, y a las consecuencias en la edad adulta. Esta nueva actualización no solo aglutina elementos esenciales para el seguimiento de estos niños, ya recogidos en la anterior versión [An Pediatr (Barc) 2012; 76: 104.e1-7], sino que pretende además plasmar una serie de temas novedosos que han surgido en este campo en los últimos cinco años.

La importancia de la patología PEG radica en la fundamentación, que durante la infancia pueden modificarse algunos de los factores que condicionan y/o son consecuencia de esta patología, mejorar el crecimiento y composición corporal, implantar estilos de vida saludables y corregir los defectos de aprendizaje y adaptación social. La proteómica, los avances en el conocimiento cromosómico y los nuevos fármacos abren una perspectiva futura de nuevas estrategias, hasta ahora no imaginadas.

Este documento transita por temas más generales, como la propia definición o los criterios auxológicos de PEG según los actuales consensos internacionales, y sirve de documento de cabecera y de referencia tanto para pediatras de Atención Primaria como Especializada, en las diferentes áreas donde un niño PEG puede recaer, a saber, Endocrinología Pediátrica, Neuropediatría y Gastroenterología y Nutrición infantil.

Se ha añadido, asimismo, documentación específica para Primaria y para las familias.

*Lourdes Ibáñez Toda*  
Coordinadora del Grupo de Trabajo PEG

*Ignacio Díez López*  
Grupo de Trabajo PEG





# Capítulo 1

## DEFINICIONES. EPIDEMIOLOGÍA

### DEFINICIONES

La identificación del niño pequeño para su edad gestacional (PEG) es importante porque este presenta un mayor riesgo de morbilidad perinatal, así como de enfermedad cardiovascular en la edad adulta<sup>1-6</sup>.

El Grupo de Trabajo sobre PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)<sup>7</sup> realizó la primera actualización sobre este tema en nuestro medio. El presente texto pretende ser una puesta al día de diversos conceptos.

El niño PEG o *small for gestational age (SGA)* se define como un recién nacido que presenta una longitud y/o peso al nacimiento  $< -2$  DE o  $\leq P3$  para su edad gestacional<sup>7-9</sup>.

Es importante disponer de tablas de referencia adecuadas, preferentemente locales y adaptadas a la realidad étnica<sup>2</sup> para cada población y sexo, y determinar adecuadamente la edad gestacional (mediante ecografía en el primer trimestre y fecha de última regla)<sup>7,8</sup>, ya que el diagnóstico de PEG implica en algunos casos un tratamiento específico y un seguimiento a lo largo de toda la vida<sup>9</sup>.

Los conceptos PEG y crecimiento intrauterino retardado (CIR) se intercalan con facilidad en la práctica diaria<sup>9</sup>. A pesar de que la mayoría de los PEG (> 90%) han sufrido un CIR, y de que los factores implicados en ambos son similares estos términos no deben confundirse. PEG y CIR no son sinónimos<sup>9-11</sup>: el CIR es un concepto dinámico cuya detección exige un seguimiento en el tiempo mediante ecografía y que implica una disminución en la velocidad de crecimiento del feto, no alcanzando su potencial genético, con independencia de que el peso al nacer esté o no por debajo de los límites de la normalidad para los estándares poblacionales.

PEG es un concepto estático<sup>9-11</sup> que utiliza el peso y/o la longitud en el momento del nacimiento. Es interesante diferenciar si el niño PEG es simétrico o armónico (peso y longitud afectados) o asimétrico o disarmónico (peso o longitud afectados)<sup>10</sup>, es decir, que sea un niño corto y delgado o solo delgado. Se puede utilizar el índice ponderal<sup>11</sup>:  $IP = [(\text{peso}/\text{longi-}$

$\text{tud}^3) \times 100]$ , de manera que, si se encuentra por debajo del P10 para su edad gestacional, se consideraría asimétrico.

Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular<sup>1-6</sup>.

Como referencia para una correcta clasificación del PEG disponemos de las tablas y gráficas de recién nacidos del Estudio Transversal Español de Crecimiento, basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país, y que abarca desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional para cada sexo por separado. Para el seguimiento posterior durante la infancia y adolescencia, contamos con el Estudio Longitudinal Español de Crecimiento 1978-2000. Ambos están disponibles en internet en la siguiente dirección electrónica: [http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/Estudios\\_Espanoles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/Estudios_Espanoles_de_Crecimiento_2010.pdf).

Generalmente, el factor que determina la falta de crecimiento comienza en el primer trimestre en el niño simétrico y en el tercero en el asimétrico. El PEG delgado es más susceptible a la hipoglucemia en el periodo neonatal, mientras que el PEG delgado y corto presentará con mayor frecuencia talla baja en la edad adulta; además, pertenecer a un grupo u otro podría implicar una respuesta diferente a la terapia con hormona del crecimiento (GH)<sup>12,13</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los niños pequeños para su edad gestacional representan un 3-5% de la población<sup>3-8</sup>. El grupo más numeroso es el que solo tiene afectada la longitud (2,4%); el 1,6% tienen afectado únicamente el peso y el 1,5% tienen peso y longitud bajos<sup>2,7</sup>.

El bajo peso al nacer (< 2-500 g) es frecuente en muchos países y representa un problema importante de salud pública que conlleva diversos efectos negativos a corto y largo plazo. Mientras que cerca de la mitad de los lactantes de bajo peso en el mundo industrializado nacen prematuros (< 37 semanas de gestación), la mayoría de ellos nacen a término en el resto de países no industrializados<sup>1</sup>. El informe

mundial de UNICEF de 2003<sup>1,2</sup> reveló una prevalencia global mundial de 14% de nacimientos de bajo peso, siendo mayor en Asia del Sur (26%), del 14% en países en vía de desarrollo y del 9% en Latinoamérica y el Caribe (tabla 1). Sin embargo, dos tercios de los

nacimientos de algunas partes de Asia, África y Latinoamérica no son registrados porque ocurren en clínicas pequeñas o en los domicilios<sup>1</sup>, por consiguiente, es lógico suponer que el número de nacimientos de bajo peso esté también subregistrado.

**Tabla 1. Prevalencia de bajo peso al nacer a nivel mundial por región**

Regiones	Porcentaje de lactantes con bajo peso al nacer 1995-2000
Asia del sur	26
África subsahariana	12
Oriente medio y África del norte	11
Latinoamérica y Caribe	9
ECO/CEI y los Estados Bálticos	9
Países menos desarrollados	18
Mundo	14
Países en vías de desarrollo	14
Países industrializados	7

CEI: Comunidad de Estados Independientes. ECO: Europa central y oriental. Fuente: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2003.

Informe del Estado Mundial de la Infancia. Nueva York: UNICEF, 2003<sup>2</sup>.

Disponible en: <http://www.unicef.org/sowc03/contents/index.html>. Consultado: 8 de septiembre de 2010.

**Tabla 2. Posibles causas o factores de riesgo asociados con niños PEG**

Factores fetales
Enfermedades genéticas (5-20%) (p. ej., aneuploidía, disomía uniparental)
Infecciones (5-10%) (p. ej., citomegalovirus, toxoplasmosis)
Malformaciones (1-2%)
Gestaciones múltiples (3%)
Factores maternos
Desórdenes hipertensivos (20-30%)
Diabetes pregestacional
Enfermedades autoinmunes
Enfermedades cardíacas
Otras enfermedades maternas (si están mal controladas)

Exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, cocaína, drogas)
Malnutrición
Vivir a gran altitud
Bajo estatus socioeconómico
Historia de partos anteriores de niño PEG
Extremos de edad materna (muy joven/mayor)
Nuliparidad/gran multiparidad
Corto intervalo entre embarazos
Peso/talla materna
Raza materna (p. ej., afroamericana)
Antecedentes de infertilidad
Placentarios:
<i>Abruptio placentae</i>
Placenta previa
Placenta de inserción baja
Perfusión útero-placentaria insuficiente
Arteria umbilical única
Inserción velamentosa del cordón umbilical
Hemangiomas placentarios
Infartos placentarios o lesiones focales

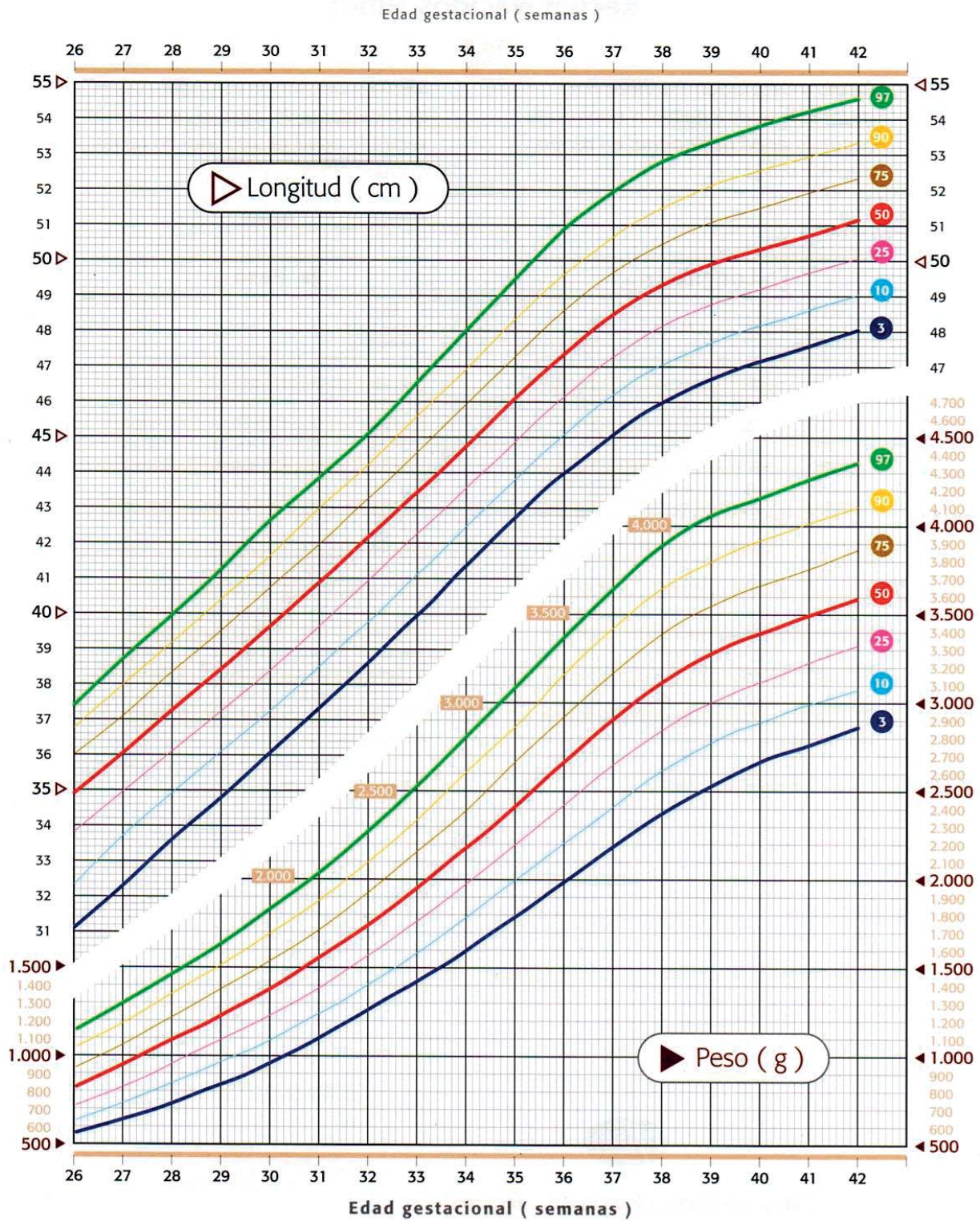
Adaptada y modificada de Sabogal. JC: Fetal growth restriction. En: Berghella V (editor): Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines London: Informa Healthcare; 2007; p. 286-93.

Recién Nacidos **NIÑOS** 

Fecha Nacimiento: / / Nombre: \_\_\_\_\_

1º Apellido: \_\_\_\_\_

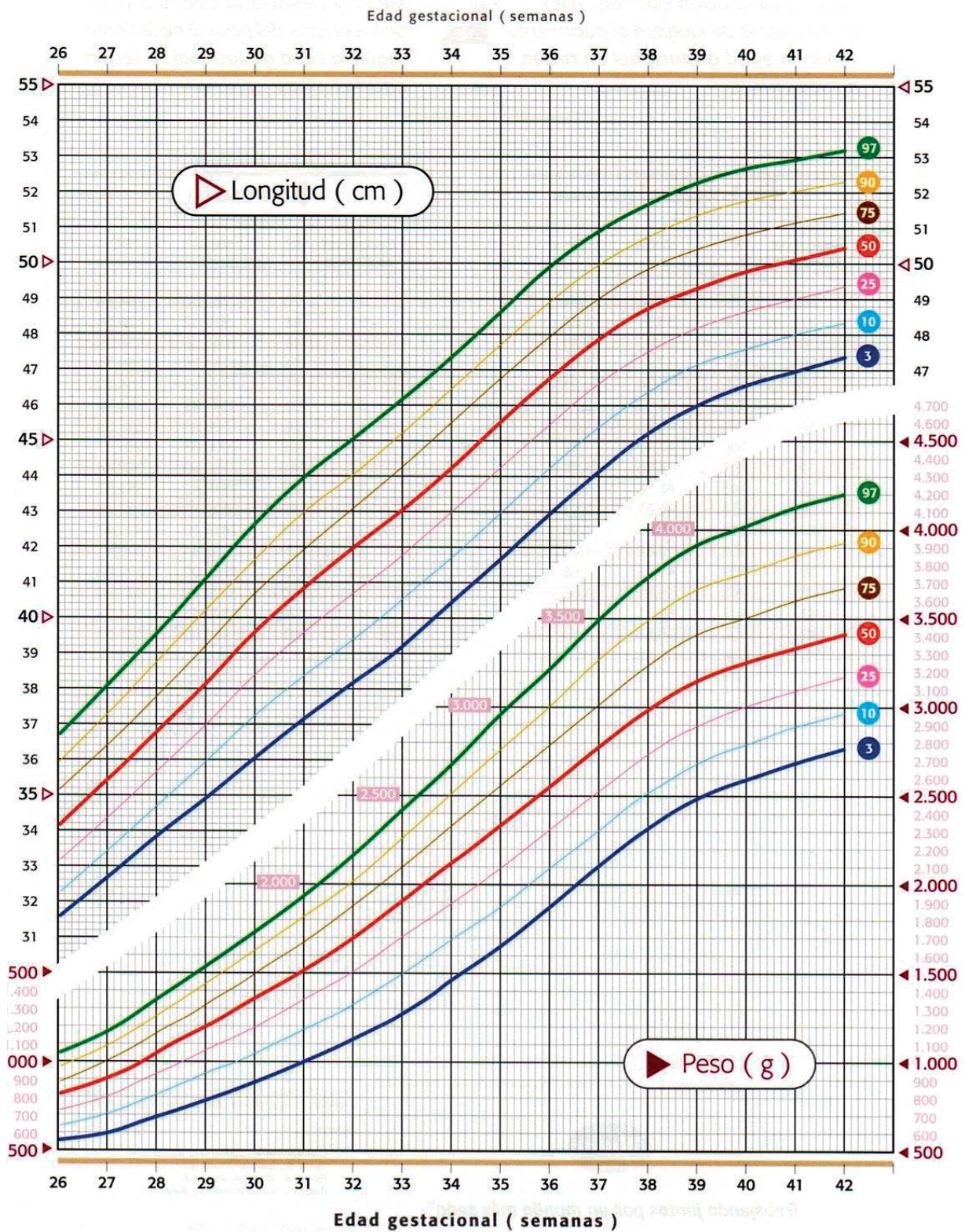
2º Apellido: \_\_\_\_\_



Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M, Baguer L.

**Recién Nacidas NIÑAS** 

Fecha Nacimiento: / / Nombre: \_\_\_\_\_  
 1º Apellido: \_\_\_\_\_  
 2º Apellido: \_\_\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 17-21.
2. United Nations Children's Fund 2003 State of the World's Children Report, 2003. Disponible en: <http://www.unicef.org/sowc03/contents/pdfSOWC03-eng.pdf> Accessed July 1, 2010.
3. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. 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: 804-10.
4. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3786-92.
5. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endoc Regul.* 2000; 33: 33-6.
6. Bermúdez de la Vega JA, Vela Jiménez L, Jiménez Tejada M, Granero Asencio M. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *Vox Paediatrica.* 2005; 13: 19-24.
7. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, Rial Rodríguez JM, Rodríguez Dehli AC, Cañete Estrada R, Ibáñez Toda L. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2012; 76:104.e1-7.
8. Lee PA, Chernausek S, Hokken-Koelega A, 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: 1253-61.
9. Paisán Grisolia L, Sota Busselo I, Muga Zurriarian O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. En: *Protocolos Diagnóstico Terápicos de la AEP: Neonatología.* 2008. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/).
10. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. [http://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/1995](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/1995). 2010.
11. Lina MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211:3 92.e1-8.
12. Rogol AD. Growth hormone treatment for children born small for gestational age. Up-ToDate 28 de enero 2014.
13. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A, et al. 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: 2816-21.
14. <http://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction/contributors>"George T Mandy, MD. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction from UpToDate (01/12/2015) en <http://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction>.

## Capítulo 2

# ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

### ETIOLOGÍA

La disminución del ritmo de crecimiento fetal no es una enfermedad en sí, sino la adaptación a un ambiente intrauterino desfavorable que puede llevar a alteraciones permanentes en el metabolismo, crecimiento y desarrollo.

Muchas causas contribuyen al recién nacido (PEG), placentarias, maternas y fetales (Tabla 1). La más frecuente es la insuficiencia placentaria en cualquiera de sus formas, idiopática o asociada a enfermedades maternas que disminuyen el flujo sanguíneo útero-placentario, como desórdenes hipertensivos (gestacionales y no gestacionales), diabetes, enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico y otras.

El retraso del crecimiento intrauterino (PEG) y su regulación son multifactoriales y complejos. El crecimiento fetal normal es el resultado del potencial de crecimiento predeterminado genéticamente y de su modulación por factores maternos, fetales, placentarios y ambientales. La placenta proporciona funciones de transporte críticas entre las circulaciones materna y fetal durante el desarrollo intrauterino. La formación de esta interfaz es controlada por varios factores de crecimiento, citoquinas y factores de transcripción incluyendo genes *homeobox*<sup>1</sup>.

### PATOGENIA

#### Factores genéticos

Estos factores pueden explicar hasta el 38% de las variaciones observadas en el peso al nacer. El peso al nacimiento presenta variaciones étnicas y raciales. También varía en función del género<sup>2</sup>.

Las anomalías genéticas pueden dar lugar a:

- Interrupción del embarazo. -PEG por cromosomopatías (trisomías 15, 18, 21 y síndrome de Turner).
- Exceso de crecimiento (síndrome de Beckwith-Wiedeman).

Recientemente se ha identificado una familia de genes *homeobox* implicados en el desarrollo de la placenta normal, expresándose a corto plazo. Una comprensión mejor de las dianas moleculares de los genes *homeobox* puede conducir a nuevas terapias para la restricción del crecimiento fetal<sup>3,4</sup>.

#### Factores nutricionales

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes energéticos, proteicos, vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno. Estos aportes dependen directamente de la ingesta y de las reservas maternas.

La malnutrición materna previa a la concepción y durante el primer trimestre condiciona alteraciones en la placenta, disminuyendo las vellosidades, con la consecuente carencia fetal de sustratos energéticos durante el periodo de máxima multiplicación celular, produciendo carencias importantes. Cuando la malnutrición materna se establece en el tercer trimestre, etapa en la que se constituyen las reservas energéticas, esta tendrá repercusión fundamentalmente sobre el depósito de grasa corporal. El grado de malnutrición materna tiene que ser muy grave para afectar al crecimiento fetal. La suplementación energética-proteica durante el embarazo, así como diferentes componentes como el hierro, disminuyen la probabilidad de tener un PEG<sup>5</sup>.

El contenido de ácidos grasos de cadena corta y media en la dieta de la mujer embarazada es muy importante para tener un recién nacido a término de peso adecuado para la edad gestacional<sup>6</sup>.

El feto utiliza los lípidos de tres formas diferentes: los oxida, los almacena como reserva energética y formando parte de las membranas celulares y de la grasa estructural.

El aporte de glucosa está relacionado con las concentraciones maternas. El hígado fetal puede almacenar glucosa y durante el tercer trimestre glucógeno hepático. Con análisis de *microarrays* de oligonucleótidos y confirmando la expresión genética por cuantitativa en tiempo real se ha podido comprobar aumento de la expresión con enzimas glucolíticas en placentas de embarazos con PEG, por lo que la causa de la hipoglucemia en estos niños al nacimiento puede ser el aumento de la actividad de la vía glucolítica en la placenta<sup>7</sup>.

Otros monosacáridos, como la fructosa, están también implicados en el crecimiento fetal; la producción de esta por la vía de sorbitol, presente en el feto y el recién nacido, es una vía alternativa al metabolismo de la glucosa. Parece que la fructosa endógena, similar a la ingerida en la dieta, produce triglicéridos y la síntesis de lípidos en el feto y el recién nacido<sup>8</sup>.

Otra fuente de energía fetal importante es el lactato, sintetizado por la placenta.

Se ha demostrado *in vivo* que los aminoácidos esenciales son transportados a través de la placenta humana y son básicos para la síntesis proteica. La albúmina se sintetiza en los dos tercios últimos de la gestación<sup>9</sup>.

El aporte constante de calcio y fósforo es necesario para la mineralización ósea. El consumo bajo de ambos por la madre tiene influencia negativa sobre el crecimiento fetal<sup>10</sup>.

El aporte de micronutrientes en la dieta materna también es fundamental para el crecimiento fetal, especialmente hierro, ácido fólico, zinc y otros<sup>11</sup>.

Se deduce de todo ello la necesidad de intervenir durante el embarazo, con intervenciones conocidas para reducir la restricción del crecimiento fetal. Las recomendaciones pueden ser aún más eficaces antes de la concepción<sup>12</sup>.

### Factores placentarios

La placenta contribuye al crecimiento fetal, ya que aporta nutrientes y oxígeno, regula la difusión a la circulación materna de productos del metabolismo fetal y actúa como órgano endocrino capaz de sintetizar hormonas anabólicas con acciones maternas y fetales. Además, permite la transferencia materno-fetal de hormonas y sintetiza muchos factores de crecimiento. La placenta también expresa los receptores de estos factores de crecimiento, sugiriendo que su mecanismo de acción es autocrino-paracrino<sup>13</sup>.

### Factores maternos

Regulan el crecimiento fetal tres mecanismos:

- Proporcionan el oxígeno y los nutrientes proteicos necesarios para el crecimiento fetal y eliminan los productos de su metabolismo.
- Producen cambios hormonales de carácter anabolizante para retener los nutrientes y proveer el gasto energético necesario.
- El tamaño del útero aumenta progresivamente durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, siendo un factor limitante, como sucede en los embarazos múltiples.

El consumo de cigarrillos por parte de la madre y la exposición a diversas sustancias tóxicas, así como la altura en determinadas zonas de Latinoamérica son otras causas patogénicas de PEG<sup>14-16</sup>.

### Hormonas y factores de crecimiento fetales

Durante la vida intrauterina, se producen secreciones hormonales, algunas de las cuales son fundamentales para el crecimiento y diferenciación de sus órganos diana.

- Esteroides gonadales. El PEG se ha asociado con la hipofunción gonadal, aunque no afecta en edades posteriores a la pubertad en varones. Los estrógenos intervienen en la mineralización ósea y niveles altos de estradiol en el tercer trimestre parecen ser un factor de restricción del crecimiento fetal<sup>17,18</sup>.
- Hormonas tiroideas. La falta de estas no influye en la longitud del feto, pero la T3 actúa en la maduración del sistema nervioso central y sobre la síntesis y liberación de hormona del crecimiento (GH). El nivel de yodo durante el embarazo puede estar relacionado con el crecimiento prenatal<sup>19,20</sup>.
- Insulina. En el feto humano puede detectarse ya a partir de la octava semana de gestación. Estimula la captación de aminoácidos y glucosa por parte de las células fetales, favorece la síntesis de proteínas. así como la formación de depósitos de glucógeno y grasa en el hígado, el corazón, el tejido muscular y el tejido subcutáneo<sup>21</sup>.
- Factores de crecimiento con acción similar a la insulina (IGF-I e IGF-II). Se observan niveles bajos de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 en recién nacidos a término con peso bajo al nacer, y valores elevados en recién nacidos con sobrepeso. Se han descrito mutaciones en el gen de las mismas y en su receptor<sup>22</sup>.
- Hormona del crecimiento. Su función en la regulación del crecimiento fetal está en discusión debido a la observación realizada en estudios clínicos de fetos anencefálicos, los cuales no presentan PEG. Hoy se ha demostrado que durante las últimas semanas de vida intrauterina va asumiendo parcialmente las funciones que tendrá después del nacimiento<sup>21</sup>.
- Leptina. Es sintetizada durante el desarrollo fetal por los adipocitos y la placenta. En fetos a término con PEG está muy disminuida. El peso al nacer y el sexo son los principales determinantes de sus niveles<sup>23</sup>.
- Greлина. No está bien elucidada su función en la génesis del PEG, si bien hay quien afirma que su acción es positiva sobre el peso al nacimiento, otros establecen lo contrario<sup>24</sup>.



- Lactógeno placentario humano o somatotropina coriónica. Comparte homología del 85% con la hormona del crecimiento. Su síntesis puede ser detectada ya entre el quinto y el décimo día. Es considerada la hormona de crecimiento fetal<sup>25</sup>.
- Hormona de crecimiento placentario o hGH-V. Se trata de un producto del gen GH-V placentario; es una variante de la GH de la que difiere en 13 aminoácidos. Ejerce su efecto por mecanismos autocrinos y paracrinos regulados a través del IGF-I. Los niveles de hGH-V disminuyen al inicio del trabajo del parto, desapareciendo completamente tras este. No se han detectado niveles circulantes en la sangre del cordón ni en la circulación fetal<sup>21</sup>.
- Otros factores de crecimiento. Intervienen también en el CIU, el factor de crecimiento epidérmico, la familia de los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-beta), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) o el factor de crecimiento de los queratinocitos.

Múltiples son las causas del RNPEG: placentarias, maternas o fetales. La más importante es la insuficiencia placentaria.

- Los factores genéticos explican hasta el 38% de las variaciones del peso al nacer.
- El crecimiento intrauterino depende de nutrientes energéticos, proteicos, vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno y estos, a su vez, de la ingesta y reservas maternas.
- La placenta aporta nutrientes y oxígeno y actúa como órgano endocrino y sintetiza factores de crecimiento.
- Los factores maternos proporcionan el oxígeno y los nutrientes, y eliminan productos metabólicos y producen cambios hormonal; asimismo, en el embarazo es esencial el tamaño uterino.

El tabaco, los tóxicos y la altura son causas de PEG. Intrauterinamente, el feto produce secreciones hormonales para el crecimiento y diferenciación de sus órganos diana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murthi P. Review: placental homeobox genes and their role in regulating human fetal growth. *Placenta*. 2014; 35 (Supl): S46-50.
2. Bediako PT, BeLue R, Hillemeier MM. A comparison of birth outcomes among black, hispanic, and black hispanic women. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2015; 2: 573-82.
3. Liu H, Murthi P, Qin S, Kusuma GD, Borg AJ, Knöfler M, et al. A novel combination of homeobox genes is expressed in mesenchymal chorionic stem/stromal cells in first trimester and term pregnancies. *Reprod Sci*. 2014; 21: 1382-94.
4. Murthi P, Abumaree M, Kalionis B. Analysis of homeobox gene action may reveal novel angiogenic pathways in normal placental vasculature and in clinical pregnancy disorders associated with abnormal placental angiogenesis. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 133.
5. Bhutta ZA, Das JK. Interventions to address maternal and childhood undernutrition: current evidence. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014; 78:59-69.
6. Bobinski R, Mikulska M, Mojska H, Ulman-Wodarcz I, Sodowska P. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight. *Ginekol Pol*. 2015; 86: 292-9.
7. Lee MH, Jeon YJ, Lee SM, Park MH, Jung SC, Kim YJ. Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev*. 2010; 86: 45-50.
8. Trindade CE, Barreiros RC, Kurokawa C, Bossolan G. Fructose in fetal cord blood and its relationship with maternal and 48-hour-newborn blood concentrations. *Early Hum Dev*. 2011; 87: 193-7.
9. Van den Akker CH, Van Goudoever JB. Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13: 75-80.
10. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Maternal calcium metabolic stress and fetal growth. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 918-25.

11. Gernand AD, Schulze KJ, Nanayakkara-Bind A, Arguello M, Shamim AA, Ali H, et al. Effects of prenatal multiple micronutrient supplementation on fetal growth factors: A Cluster-Randomized, Controlled Trial in Rural Bangladesh. *PLoS One*. 2015 2;10:e0137269.
12. Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, Adair LS, Arifeen SE, Ashorn P, et al. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 2013; 42: 1340-55.
13. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenzo JL, Evain-Brion D. Placental growth hormones. *Endocrine*. 2002; 19: 73-9.
14. Bertin M, Chevrier C, Serrano T, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France). *Environ Res*. 2015; 142: 680-7.
15. Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environ Res*. 2015; 140: 430-9.
16. Van den Berg G, van Eijsden M, Galindo-Garre F, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Smoking overrules many other risk factors for small for gestational age birth in less educated mothers. *Early Hum Dev*. 2013; 89: 497-501.
17. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Influence of preterm birth and birth size on gonadal function in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4243-50.
18. Hu XL, Feng C, Lin XH, Zhong ZX, Zhu YM, Lv PP, Lv M, Meng Y, Zhang D, Lu XE, Jin F, Sheng JZ, Xu J, Huang HF. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2217-24.
19. Álvarez-Pedrerol M, Guxens M, Méndez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 423-9.
20. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014; 221: R87-R10.
21. Camacho-Hubner C. Regulación del crecimiento prenatal: factores placentarios, fetales y nutricionales. En: Pombo M, et al. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana 2009; 137-43.
22. Randhawa RS. The insulin-like growth factor system and fetal growth restriction. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6: 235-40.
23. Aydın HI, Demirkaya E, Karadeniz RS, Olgun A, Alpaya F. Assessing leptin and soluble leptin receptor levels in full-term asymmetric small for gestational age and healthy neonates. *Turk J Pediatr*. 2014; 56:250-8.
24. Méndez-Ramírez F, Barbosa-Sabanero G, Romero-Gutiérrez G, Malacara JM. Ghrelin in small-for-gestational age (SGA) newborn babies: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70: 41-6.
25. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18:409-16.

## Capítulo 3

# TALLA BAJA Y TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

### TALLA BAJA

Los niños nacidos PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla aproximadamente una DE menor de la media<sup>1,2</sup>.

La mayoría de los PEG experimentan un crecimiento acelerado recuperador, o *catch-up*, que tiene lugar en su mayor parte en los primeros doce meses de vida y está prácticamente completado a los dos años, alcanzando una talla superior a -2 DE en aproximadamente el 90% de los casos<sup>1</sup>. En el caso de los PEG prematuros, el crecimiento recuperador puede retrasarse<sup>1,2</sup>. Los PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente con baja longitud al nacimiento, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal<sup>3</sup>.

Los mecanismos que desencadenan esta alteración en el crecimiento no se conocen con exactitud. La secreción de hormona del crecimiento (GH) en los pacientes PEG suele ser normal, aunque pueden presentar valores basales elevados, y picos secretorios de alta frecuencia y escasa amplitud<sup>4,5</sup>. Los niveles de IGF1 e IGFBP3 abarcan un amplio rango de valores, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH. Pero ninguna determinación hormonal predice el posible crecimiento recuperador, únicamente la talla parental y la longitud al nacimiento son variables que se pueden considerar sobre la talla adulta en estos pacientes.

### TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

El tratamiento con GH humana recombinante (rh-GH) en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo, aumentando su talla final<sup>1-3</sup>. En Europa, el tratamiento con rh-GH está aprobado desde el año 2003 en aquellos pacientes PEG no sindrómicos, sin crecimiento recuperador o *catch-up* a los 4 años de vida, y con talla inferior a -2,5 DE y menor de -1 DE ajustada a la talla diana. Debe adminis-

trarse diariamente por la noche por vía subcutánea. El efecto depende de la dosis (es decir, es mayor conforme aumenta la dosis). Las diferentes formulaciones galénicas comercializadas en nuestro país recogen en sus respectivas fichas técnicas dosis recomendadas de 0,035 mg por kg de peso corporal por día o de 1,0 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal por día. No obstante, según recoge el documento "Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños" publicado por el Ministerio de Sanidad, el rango de dosis puede ir de 0,035 mg hasta un máximo de 0,067 mg por kg de peso corporal por día<sup>6</sup>.

Al inicio y durante el seguimiento es necesario tomar la tensión arterial y realizar las siguientes determinaciones analíticas: T4 libre, IGF-I, IGFBP3, glucemia e insulinemia basales, glucohemoglobina y lipidograma. Las pruebas de estímulo de GH para la valoración del déficit de GH no son necesarias, ya que el beneficio del tratamiento tiene lugar ante la presencia de esta deficiencia o no y con similar respuesta en ambos subgrupos<sup>7,8</sup>. De todas formas, previamente al tratamiento con GH, deben descartarse otras causas de talla baja.

La respuesta al tratamiento con rh-GH es muy variable entre pacientes<sup>1</sup> con independencia de la indicación de esta. El niño PEG no es ajeno a esta circunstancia. Tanto en el déficit como en el PEG existe un % de pacientes no respondedores a la GHrg (5-8%)<sup>1,2</sup>. Se considera una respuesta adecuada una mejoría en torno a 1 SDS tras el primer año de tratamiento. La edad de inicio precoz, el déficit de talla individual corregido por la talla diana y una mayor dosis de GH son los factores predictores de una respuesta favorable<sup>1-8</sup>.

A pesar de las diferentes sociedades científicas (International Societies of Pediatric Endocrinology y Growth Hormone Research Society) recomiendan el inicio de rh-GH entre los 2-4 años, la edad media de comienzo del tratamiento frecuentemente se retrasa, con una media de inicio en ocasiones entre los 7-9 años. Este retraso en la administración de la rh-GH está asociado a una significativa reducción en el grado de respuesta al tratamiento<sup>3,8,9-11</sup>. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration [FDA] permite el tra-

tamiento de estos niños a partir de los 2 años de edad y a dosis doble de la establecida en Europa. La EMA y por tanto el Ministerio de Sanidad español autoriza su uso a partir de los 4 años. En nuestro país tan solo podría ser admitido como uso *off label* a fecha actual, aunque son múltiples los trabajos que apoyan la modificación de este rango de edad en un futuro próximo<sup>11</sup>.

Por ello, ante el niño con antecedente de nacido PEG debería ser remitido a los 2 años a la consulta de Endocrinología Infantil para evitar retrasar el inicio del tratamiento más allá de los 4 años y evitar las pérdidas de seguimiento.

La velocidad de crecimiento suele aumentar de manera significativa, principalmente durante el primer año. Si la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento es inferior a +1 DE, será necesario reevaluarlo para valorar la efectividad y la opción de suspender el tratamiento.

En niños PEG los datos existentes sobre el efecto de la GH exógena en la capacidad cognitiva o inteligencia son contradictorios. Aún se desconoce si una administración precoz de rh-GH, desde los 2 años de vida o incluso antes, pudiera prevenir la deficiencia en el rendimiento neurológico<sup>12,13</sup>.

Por otra parte, el tratamiento con rh-GH puede asociar mejoría en la tensión arterial sistólica, el perfil lipídico y la composición corporal. Los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado por la acción antiinsulínica de la rh-GH son reversibles al suspender el tratamiento.

La seguridad a largo plazo del tratamiento con GH ha sido motivo de debate, y existe algún estudio que lo relaciona su uso con aumento de la mortalidad en la vida adulta, asociando su uso a mayor incidencia de tumores óseos o enfermedades del sistema cardiocirculatorio<sup>14</sup>. En contra, en 2011, la FDA concluía que la evidencia de esta relación no es concluyente<sup>15</sup>. Otros estudios habían valorado y confirmado previamente la seguridad de la dosis recomendada actualmente en niños PEG y en distintos subgrupos (tratamiento de inicio precoz a los 2-4 años, pretérminos PEG).

El diagnóstico temprano de la falta de catch-up en los PEG y la rápida derivación para la valoración de tratamiento con GH son necesarios para la óptima aceleración del crecimiento, normalización de la talla prepuberal y mejoría de la talla final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995; 38: 733-9.
2. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child*. 1993; 147: 337-9.
3. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. 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: 804-10.
4. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics*. 2006; 117: e793-5.
5. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, 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: 1253-61.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Paseo del Prado, 18, 28014 Madrid. 2008; 10
7. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2003; 60: 113-9.

8. 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.
9. Blankenstein O, Oliver I, Snajderova M, Christesen HT, Lee PA, Rakov V, et al. Long-term GH treatment response in short children born SGA is comparable to that in GHD children: data from the NordiNet@IOS. *Endocr Rev*. 2011; 32 (Supl 3): P1-P750.
10. 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: 3584-90.
11. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3095-101.
12. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 494656.
13. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M, et al. 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 (Oxf)*. 2016; 84: 353-60.
14. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 416-25.
15. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, Bercu BB, Clayton P, Hoffman AR, et al. Long-term surveillance of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, 97: 68-72.



## Capítulo 4

# ADRENARQUIA y PUBERTAD

En los pacientes PEG, las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el periodo prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad<sup>1,2</sup>.

Los pacientes PEG tienen mayor predisposición a tener pubarquia precoz y, en general, a un avance de la adrenarquia. También se ha descrito un inicio precoz del desarrollo puberal y en niñas el avance de la menarquia, comparados con niños y niñas nacidas con un tamaño adecuado a su edad gestacional (AEG).

Numerosos estudios demuestran que los pacientes PEG presentan pubertad adelantada —de inicio en tiempo adecuado, pero en la franja inferior del rango normal— en relación con el grupo de niños nacidos AEG. Al inicio de la pubertad, el grupo PEG presenta un ligero retraso en la edad ósea respecto al grupo AEG, aunque posteriormente esta presenta mayor velocidad de maduración.

El pico de velocidad de crecimiento ocurre en un estadio puberal precoz y su duración puede ser más corta. Estas situaciones pueden derivar en una fusión prematura de las epífisis y condicionar una talla adulta inferior a la esperada, y en ocasiones inferior a la talla diana.

Las niñas PEG que realizan un *catch-up* posnatal rápido y exagerado, sobre todo en peso, presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debido a adrenarquia precoz. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y 9 años y la menarquia puede adelantarse unos meses, entre 5 y 10, condicionando una menor talla final.

Entre los factores facilitadores se encontrarían una mayor predisposición a la obesidad, favorecida por una rápida ganancia de peso en la primera infancia y que condiciona un incremento de la adiposidad

central, la disminución de la sensibilidad a la insulina y una elevación de IGF-1, todos ellos factores condicionantes de la pubarquia precoz<sup>3</sup>.

Por otra parte, también se han descrito diferencias significativas en niveles hormonales, sensibilidad a la insulina y maduración ovárica en niñas prepuberales con pubarquia precoz que habían nacido PEG, comparadas con niñas AEG<sup>4</sup>.

Las niñas PEG sin *catch-up* presentaban mayor proporción de ovarios multiquísticos en relación con las PEG con adecuado *catch-up*.

En las niñas PEG existe mayor predisposición al exceso de adiposidad central, junto a alteración de las adipocinas y los marcadores de inflamación. Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que tiene un papel relevante en el desencadenamiento de la pubarquia precoz y de la pubertad adelantada.

En la adolescencia, existe mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico. En la adolescencia y en la edad adulta, los genitales internos pueden tener un tamaño inferior al que presentan pacientes de la misma edad nacidas con peso adecuado. También presentan menor frecuencia ovulatoria<sup>5</sup>.

En varones, algunos estudios postulan la posibilidad de un incremento del riesgo futuro de cáncer de testículo en la edad adulta<sup>6-8</sup>.

Estudios experimentales han mostrado que la modulación de la resistencia a la insulina durante el periodo peripuberal y puberal mediante la administración de metformina puede normalizar el *timing* puberal, retrasar la edad de la menarquia y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal<sup>9-10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A. Vela Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3095-101.
2. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21: 201-8.
3. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80: 69-77.
4. Uçar A, Yackobovitch-Gavan M, Erol OB, Yekeler E, Saka N, Baç F, et al Associations 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.
5. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007; 28: 219-51.
6. Brown LM, Pottern L, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res.* 1986; 46: 4812-6.
7. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Smith Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States) *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 815-25.
8. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006; 29: 205-10.
9. Hernández MI, Martínez A, Capurro T, Peña V, Trejo L, Ávila A. Comparison of clinical, ultrasonographic, and biochemical differences at the beginning of puberty in healthy girls born either small for gestational age or appropriate for gestational age: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3377-81.
10. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril.* 2011; 95: 727-30.



## Capítulo 5

# RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO

El entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y a bajo peso y/o longitud al nacer, puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y resistencia aumentada a la insulina, con posterior desarrollo de diabetes. Todas estas comorbilidades no son obligatorias en el niño PEG, sino que se sabe que existe una programación fetal que facilita que aparezcan, siendo más acusadas en aquellos niños que presentan una rápida recuperación del peso y en los que no siguen unos hábitos de vida saludables<sup>1-4</sup>.

Desde los primeros trabajos epidemiológicos, realizados a finales de la década de 1980 en Gran Bretaña, se conoce la existencia de una significativa asociación de la patología cardiovascular y metabólica del adulto con el peso al nacer en ambos sexos<sup>4</sup>. En el seguimiento de cohortes con gran número de individuos se ha demostrado que dicha asociación no obedece a factores de confusión como nivel socioeconómico, tabaquismo, ocupación, etc.<sup>2-4</sup>.

Existe una incidencia seis veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer, hecho que se asocia con el desarrollo de factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular (hipertensión arterial y dislipidemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina)<sup>5,6</sup>. Sin embargo, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 durante la infancia en los PEG es muy baja, y las medidas preventivas serán similares a las recomendadas para el resto de la población, si bien cabe reforzar su cumplimiento informando al paciente y a sus familiares de los riesgos descritos en la edad adulta<sup>5</sup>.

El concepto de programación fetal o la hipótesis de un origen fetal de enfermedades del adulto sugieren que daños producidos durante un periodo crítico de desarrollo pueden modificar de forma permanente la estructura, fisiología o el metabolismo de algunos órganos, haciendo más vulnerables a los PEG a las influencias adversas del entorno en la vida adulta. Estudios prospectivos sugieren que el efecto de dicha programación puede iniciarse desde la infancia. Además, nacer PEG es un factor de riesgo similar al tabaco para la disfunción endotelial<sup>6,7</sup>. Di-

cho daño endotelial se debe a una restricción proteica en la época fetal, que conduce a una disminución de síntesis de elastina en las paredes vasculares, ocasionando una disminución de la elasticidad que además, tras el nacimiento, puede empeorar si existe una recuperación acelerada del peso<sup>5</sup>. Así, existe una relación inversa entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo según el grado de restricción de crecimiento. Durante el embarazo, el tabaquismo, la dislipidemia y la baja ingesta energética contribuyen simultáneamente al aumento del índice íntima-media carotídeo<sup>8,9</sup>.

Todos los riesgos cardiovasculares descritos en niños nacidos PEG pueden ser “modulados” desde el nacimiento, gracias a los factores epigenéticos; así, se sabe que evitar una ganancia excesiva de peso durante los primeros meses y años de la vida pueden evitar su desarrollo<sup>9</sup>. La lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida, evitando fórmulas artificiales y/o fortificantes en estos niños de bajo peso, es fundamental para ello. Las fórmulas artificiales producen mayores ganancias de peso en estos niños, sobre todo a partir de masa grasa, alterando el perfil lipídico, produciendo descensos importantes de la adiponectina de alto peso molecular —una adipocina con acciones sensibilizantes a la acción de la insulina— y elevaciones importantes de los niveles de IGF-I, lo que, en conjunto, predispone al desarrollo de resistencia a la insulina y posteriormente diabetes, hechos que no han sido observados en recién nacidos alimentados con lactancia materna<sup>10</sup>. Posteriormente, según el niño va creciendo, será fundamental inculcarle, desde el principio, hábitos saludables, fomentando la realización de ejercicio físico aeróbico de forma regular.

### RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO EN EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS PEG

- Promover la lactancia materna frente al uso de fórmulas, salvo en casos seleccionados.
- Vigilar la evolución ponderal mediante gráficas actualizadas de la población española.
- Control de hábitos nutricionales centrado en los PEG con rápida recuperación ponderal.

- Fomento del ejercicio físico aeróbico de forma regular (3 días/semana) y dieta normocalórica en los PEG con aumento del índice de masa corporal después de los 2 años y antes de los 6 años.
- Toma de tensión arterial dentro del programa del niño sano a partir de los 3 años.
- Controlar los niveles de lípidos plasmáticos después de los 2 años en sujetos con antecedentes familiares o personales de riesgo cardiovascular.
- Intervención dietética y tratamiento farmacológico en los que presenten dislipidemia según las recomendaciones generales para la población de riesgo.
- Deberá vigilarse la tolerancia a hidratos de carbono especialmente en los PEG con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 que desarrollen sobrepeso y en aquellos que reciban tratamientos potencialmente hiperglucemiantes, como corticoesteroides u hormona del crecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2012; 76: 104.e1-7.
2. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: A key role for adipose tissue? *Diabetes Metab.* 2010; 36: 11-20.
3. 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: 907-13.
4. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1802-9.
5. De Arriba A. Disfunción endotelial y síndrome metabólico en el niño nacido pequeño para la edad gestacional. En: de Arriba Muñoz A. *El niño nacido pequeño para la edad gestacional. Evolución y comorbilidades.* Berlín: Editorial Académica Española; 2014. p. 75-84.
6. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA.* 2008; 300: 2886-97.
7. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122: 198-208.
8. Sodhi KS, Hondappanavar A, Saxena AK, Dutta S, Khandelwal N. Intima-media complex thickness: preliminary workup of comparative evaluation of abdominal aorta and carotid artery of small-for-gestational-age term newborns and normal size term newborns. *Acta Cardiol.* 2015; 70: 351-7.
9. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F et al. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes.* 2015 Jul 1.
10. De Zegher F, Sebastiani G, Diaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast-feeding vs 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: 1242-7.

## Capítulo 6

# NEURODESARROLLO

La restricción en el crecimiento intrauterino fetal puede tener en sí misma una influencia negativa sobre el desarrollo neurológico. La insuficiencia placentaria que origina el retraso en el crecimiento fetal provoca una falta de nutrientes y cambios en las funciones endocrinas fetales y placentarias que pueden comprometer el crecimiento del desarrollo cerebral en el feto. Así, los niños PEG asocian un deterioro en diversas funciones cognitivas y sensoriales, que en la mayoría de los casos es leve, pero puede estar presentes desde el periodo neonatal o hacerse evidente en etapas más tardías.

Los niños PEG presentan desde el nacimiento un perímetro cefálico menor o en los límites inferiores de la normalidad. Presentan también un volumen cerebral disminuido que podría estar en relación con el deterioro cognitivo<sup>1</sup>; en este sentido, estudios morfológicos realizados mediante resonancia magnética muestran una disminución del volumen cortical, ya presente en el nacimiento<sup>2</sup>. El compromiso del crecimiento cerebral afecta al área del hipocampo (relacionada íntimamente con la memoria), a la densidad neuronal y a la mielinización<sup>3</sup>. Incluso algunos autores han señalado que sería posible predecir el desarrollo en determinados aspectos del comportamiento según las imágenes resonancia magnética cerebral del recién nacido<sup>4</sup>. El nacer PEG puede afectar también a las funciones reguladas por la corteza frontal, como la atención, la creatividad, el lenguaje, la memoria y las capacidades del aprendizaje<sup>5</sup>, con una menor habilidad en matemáticas y comprensión lectora, además de problemas emocionales y de conducta, presentando muchos de los niños PEG un trastorno de déficit de atención e hiperactividad<sup>6</sup>. En cambio, son similares a los niños con crecimiento intrauterino adecuado en habilidades visuales y espaciales, sensoriales y motoras.

Mediante la realización de tests de desarrollo neurológico adecuados a cada edad se han podido conocer las áreas más afectadas en cada momento<sup>7</sup>. Así, entre los 3 y los 24 meses de edad, la escala más afectada es la del control postural, que evalúa la función motora gruesa; entre los 3 y 6 años los peores resultados se obtienen en la escala de función motora, que evalúa la coordinación de movimientos tanto finos como gruesos, y a partir de los 7 años destacan los malos resultados en el cociente intelectual (CI).

El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes que puede aparecer en un niño PEG. Un porcentaje de niños PEG muestran una disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. En algunos casos, puede llegar a ser evidente un retraso mental severo<sup>8</sup>.

El estudio del metabolismo cerebral es una herramienta importante para el conocimiento del neurodesarrollo. Los cambios en los valores de marcadores neuronales (N-acetilaspártato, componentes colínicos (marcador de recambio de membrana celular) y creatina (un potencial marcador glial, implicado en la energía celular), pueden estar relacionados con las menores puntuaciones en los tests neurocognitivos a los 2 años de edad. Estos cambios metabólicos se han asociado con alteraciones en la maduración neuronal<sup>5</sup>.

Otros autores han observado un mayor riesgo de problemas de neurodesarrollo en los fetos PEG con redistribución cerebral objetivada con ultrasonidos doppler, ya que esta redistribución cerebral indica cierto grado de daño neurológico desde etapas tempranas de adaptación hemodinámica a la hipoxia, pudiendo ser incluso un marcador para inducir el parto incluso antes del final del embarazo<sup>9</sup>.

Los niños nacidos PEG que experimentan en su evolución un crecimiento recuperador o *catch-up* muestran resultados más favorables que los no recuperadores, aunque también presentan un deterioro cognitivo similar con el paso del tiempo, hallándose la diferencia en que el deterioro se inicia de forma más temprana en los no recuperadores, asemejándose los resultados entre ambos grupos al avanzar los años<sup>7,10,11</sup>.

La presencia de receptores de hormona de crecimiento (GH) en el cerebro, lleva implícita una acción sobre este órgano. En niños PEG, los datos existentes sobre el efecto de la GH exógena en la capacidad cognitiva o inteligencia son contradictorios. Mientras un estudio en pacientes PEG tratados con GH recombinante (rh-GH) en Holanda, encuentra una mejoría en el CI hasta de 5-10 puntos, relacionada con el aumento en el perímetro cefálico<sup>12</sup>; otro estudio aleatorizado en Bélgica no observa mejoría en el CI, a pesar del aumento del perímetro cefálico<sup>13</sup>, incluso en pacientes PEG tratados precozmente con rh-GH

(antes de los 30 meses de vida)<sup>14</sup>. Aún se desconoce si una administración precoz de GH, por ejemplo desde los 2 años de vida, pudiera prevenir estas consecuencias neurológicas negativas al aumentar los niveles de IGF-I, que estimularía el desarrollo dendrítico, intentando mantenerlos en valores altos, pero dentro de la normalidad, ya que el aumento excesivo de IGF-I puede acelerar el desarrollo de síndrome metabólico<sup>6</sup> y una rápida maduración ósea.

Durante la gestación, es importante la detección de las causas conocidas y modificables del retraso del crecimiento intrauterino, ya que el tratamiento de estas influirá en el desarrollo cognitivo del niño PEG.

Tras el nacimiento de un niño PEG es necesario iniciar precozmente unas medidas de estimulación adecuadas para prevenir el deterioro cognitivo. Se demuestra en estudios aleatorizados que los recién naci-

dos PEG que reciben estimulación en algún programa individualizado muestran mejor comportamiento neurológico, electrofisiológico y mejor estructura cerebral que los que recibieron los cuidados<sup>15</sup>. Otra intervención con demostrado beneficio es la promoción de la lactancia materna exclusiva y prolongada (6 meses o más), con un efecto positivo sobre el crecimiento de la sustancia blanca<sup>16</sup>, por lo que debe estimularse el inicio y el mantenimiento de la lactancia materna tanto como sea posible.

En los últimos años, algunos autores han estudiado los cambios en la función tiroidea en los niños nacidos PEG. Según algunos estudios, los niños PEG nacidos a término tienen niveles disminuidos de T4 y niveles elevados de TSH. Incluso algunos autores proponen la prevención con tiroxina en estos niños como una herramienta para mejorar sus funciones cognitivas<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 3: 372-7.
2. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-VinhLeuchter R, et al Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain.* 2008; 131: 2028-41.
3. Puga B, Ferrández-Longás A, García Romero R, Mayayo E, Labarta JI. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 457-62.
4. Sanz-Cortés M, Ratta GA, Figueras F, Bonet-Carne E, Padilla N, Arranz A, et al. Automatic Quantitative MRI Texture Analysis in Small-for-Gestational-Age Fetuses Discriminates Abnormal Neonatal Neurobehavior. *PLoS One.* 2013; 8: e69595.
5. Simões R, Cruz-Lemini M, Bargalló N, Gratacós E, Sanz-Cortés M. Brain metabolite differences in one-year-old infants born small at term and association with neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 210.e1-11.
6. Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M. Concerns expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res.* 2008; 69: 334-42.
7. Puga B, Gil P, de Arriba A, Armendáriz Y, Labarta JI, Ferrández A. 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.
8. Ester W, Bannink E, van Dijk M, Willemsen R, van der Kaay D, de Ridder M, et al. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res.* 2008; 69: 89-98.
9. Meher S, Hernández-Andrade E, Basheer N, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopment outcome in small for gestational age or growth restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 398-404.

10. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattin-  
gius S. Risks for low intellectual performance related  
to being born small for gestational age are modified  
by gestational age. *Pediatrics*. 2006; 117: 460-7.
11. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson  
G, Rapaport R, Rogol A. Consensus Statement: Ma-  
nagement of the child born Small for Gestational  
Age through to Adulthood: A consensus Statement  
of the International Societies of Pediatric Endocrino-  
logy and the Growth Hormone Research Society. *J  
Clin Endocrinol Metab*. March 2007; 92: 804-10.
12. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot  
HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychoso-  
cial functioning during long-term growth hormone  
therapy in children born small for gestational age. *J  
Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5295-302.
13. Lagrou K, Vanderfaeillie J, Froidecoeur C, Thomas M,  
Massa G, Tenoutasse S, et al. Effect of 2 years of hi-  
gh-dose growth hormone therapy on cognitive and  
psychosocial development in short children born  
small for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007;  
156: 195-201.
14. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Roo-  
man R, Robertson A, Dilleen M, et al. A 2-year  
multicentre, open-label, randomized, controlled  
study of growth hormone (Genotropin) treat-  
ment in very young children born small for ges-  
tational age: Early Growth and Neurodevelop-  
ment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;  
84: 353-60.
15. Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightb-  
dy L, Kosta S, et al. NICAP improves brain func-  
tion and structure in preterm infants with se-  
vere intrauterine growth restriction. *J Perinatol*.  
2012; 32: 797-803.
16. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Ga-  
dian DG, Lucas A. Impact of breast milk on in-  
telligence quotient, brain size, and white matter  
development. *Pediatr Res*. 2010; 67: 357-62.
17. Bagnoli F, Farneschi L, Nappini S, Salvatore G.  
Thyroid function in small for gestational age  
newborns: A review. *J Clin Res Pediatr Endocri-  
nol*. 2013; 5 (Suppl 1): 2-7.



## Capítulo 7

# HOJAS INFORMATIVAS A LAS FAMILIAS CON UN NIÑO AFECTADO DE PEG

Su hijo ha nacido pequeño para su edad gestacional (PEG), esto significa que no ha alcanzado el peso y/o la longitud que le correspondería para las semanas que ha durado su gestación.

Estos niños pueden presentar a lo largo de su vida una serie de trastornos, que es necesario conocer para poder instaurar, en caso necesario, las medidas oportunas de prevención o tratamiento.

### NUTRICIÓN

El niño nacido PEG que presenta una rápida ganancia de peso en los primeros años de la vida, sobre todo si tiene una distribución centralizada de la grasa, aunque no sea necesariamente obeso, tiene más riesgo de presentar a lo largo de su vida trastornos metabólicos: hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia.

Por ello es muy importante evitar una rápida ganancia de peso en los primeros años. Es especialmente aconsejable la lactancia materna al menos durante los 6 primeros meses. Se recomienda introducir la alimentación complementaria siguiendo indicaciones de su pediatra y a partir de los 2 años la dieta debe ser equilibrada, favoreciendo una alimentación sana y la realización de ejercicio físico.

### CRECIMIENTO

El niño PEG que tiene una baja estatura con más de 2 años de vida tiene mayor riesgo de presentar talla baja en la vida adulta.

Es necesario evaluar correctamente por parte del pediatra, de Atención Primaria la longitud de estos niños, de manera que si confirma que a los 2 años no ha presentado una recuperación adecuada, lo derive a una unidad especializada de Endocrinología Pediátrica.

### PUBERTAD

La edad de aparición de signos puberales debe ser vigilada por su pediatra ya que en algunos casos puede adelantarse.

### DESARROLLO PSICOMOTOR

Los niños PEG pueden presentar algún problema en el desarrollo psicomotor (trastornos motores, dificultades de aprendizaje, hiperactividad), siendo importante su detección y si fuera necesario iniciar la estimulación precoz lo antes posible.

El pediatra de Atención Primaria es el profesional más idóneo para hacer el seguimiento del desarrollo en niños nacidos PEG.

Para ayudar a la detección precoz de estos trastornos, es importante que su hijo acuda con regularidad tanto a su pediatra como a las consultas de seguimiento de las unidades neonatales si así se lo indicaran.





## Capítulo 8

# NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL PEG

### PROTEOMA SÉRICO

La condición de PEG se asocia a mayor morbilidad en la edad adulta; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos condicionantes de esta evolución no se conocen con exactitud. Las nuevas metodologías de ómica permiten caracterizar el metabolismo proteico y el perfil de proteínas (proteómica) en distintos fluidos biológicos. Estudios recientes de carácter transversal demuestran alteraciones en el perfil proteómico en el cordón umbilical y el líquido amniótico de pacientes PEG, que afectan a proteínas relacionadas con el crecimiento, la coagulación, la respuesta inmune, la tensión arterial y la homeostasis del cobre y del hierro, entre otras<sup>1-3</sup>. En un estudio prospectivo longitudinal, realizado en 43 recién nacidos PEG y en 45 recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG), se demuestra que la condición PEG altera la expresión de 33 proteínas relacionadas con transporte, coagulación, respuesta inmune, citoesqueleto, proteólisis, metabolismo y respuesta antioxidante<sup>4</sup>. Entre estas, la mayor expresión de lipofosfolípido aciltransferasa 7 (MBOAT7) en PEG podría traducir un mecanismo de respuesta adaptativo de protección neuronal en estos pacientes<sup>4</sup>.

Estos hallazgos sugieren que la caracterización de un perfil proteómico específico en PEG permitiría identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar comorbilidades, y por consiguiente, incidir en esta población con medidas preventivas precoces.

### GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)

Los individuos PEG tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y mayor adiposidad en la infancia, que puede favorecer la evolución a diabetes mellitus tipo 2<sup>5,6</sup>. La alimentación precoz con fórmulas artificiales enriquecidas en proteínas parece favorecer esta secuencia<sup>7</sup>. Las incretinas como el *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) influyen en la programación hipotalámica del apetito y del gasto energético en el neonato y, por consiguiente, podrían mediar estos efectos<sup>8</sup>. Esta hipótesis se ha estudiado recientemente en una cohorte de recién nacidos AEG y PEG. Los recién nacidos AEG ( $n = 63$ ) recibieron

lactancia materna exclusiva los primeros 4 meses de vida, y los neonatos PEG fueron alimentados con fórmula artificial ( $n = 26$ ) o lactancia materna ( $n = 28$ )<sup>9</sup>. Las concentraciones de GLP-1 en sangre de cordón fueron similares en los tres grupos de pacientes, pero a los 4 meses de vida, los lactantes PEG alimentados con fórmula tuvieron valores significativamente más altos de esta incretina, lo que sugiere resistencia a la acción de GLP-1. Las concentraciones elevadas de GLP-1 en etapas precoces de la vida podría influir negativamente en el control de la homeostasis energética en el hipotálamo, con consecuencias metabólicas a largo plazo.

### LONGITUD TELOMÉRICA

Los telómeros —situados en los extremos de los cromosomas— están compuestos por repeticiones en tándem TTAGGG. Durante la división celular, el extremo final del telómero no es copiado, y sufre acortamiento progresivo; al alcanzar una longitud crítica, la célula entra en senescencia. Las células germinales y ciertas células madre tienen una telomerasa activa que alarga los telómeros tras cada ciclo de división, determinando una capacidad ilimitada para dividirse. Los telómeros cortos se han asociado con cáncer, riesgo cardiovascular y diabetes<sup>10,11</sup>. La longitud de los telómeros al nacer es el mayor determinante de la longitud telomérica a lo largo de la vida; sin embargo, los factores que la condicionan son poco conocidos. En un estudio reciente realizado en recién nacidos PEG, AEG y de peso elevado para la edad gestacional hijos de madre no diabética, se ha demostrado que la longitud de los telómeros en leucocitos es significativamente superior en recién nacidos con mayor peso al nacer, siendo en PEG un 25% más corta que en recién nacidos AEG<sup>12</sup>. A los 12 meses de vida, los recién nacidos con telómeros más largos tienen una composición corporal con más masa magra y menos masa grasa, que se asocia con un perfil metabólico más saludable<sup>12</sup>. Estos datos sugieren que la longitud telomérica podría condicionar, respectivamente, la vulnerabilidad de los PEG de padecer alteraciones metabólicas y cardiovasculares, y proteger a los recién nacidos con peso elevado al nacer de padecer estas anomalías<sup>13,14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Karamessinis PM, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Makridakis M, Vougas K, Fountoulakis M, et al. Marked defects in the expression and glycosylation of alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A in plasma from neonates with intrauterine growth restriction: proteomics screening and potential clinical implications. *Mol Cell Proteomics*. 2008; 7: 591-9.
2. Cecconi D, Lonardoni F, Favretto D, Cosmi E, Tucci M, Visentin S, et al. Changes in amniotic fluid and umbilical cord serum proteomic profiles of fetuses with intrauterine growth retardation. *Electrophoresis*. 2011; 32: 3630-7.
3. Wölter M, Röwer C, Koy C, Reimer T, Rath W, Pecks U, et al. A proteome signature for intrauterine growth restriction derived from multifactorial analysis of mass-spectrometry based cord blood serum profiling. *Electrophoresis*. 2012; 33: 1881-93.
4. Ruiz-González MD, Cañete MD, Gómez-Chaparro JL, Abril N, Cañete R, López-Barea J. Alterations of protein expression in serum of infants with intrauterine growth restriction and different gestational ages. *J Proteomics*. 2015; 119: 169-82.
5. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2153-8.
6. Vaag A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104: S32-4.
7. De Zegher F, Sebastiani G, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast-feeding vs 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: 1242-7.
8. Steculorum SM, Collden G, Coupe B, Croizier S, Lockie S, Andrews ZB, et al. Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Invest*. 2015; 125: 846-58.
9. Díaz M, Bassols J, Sebastiani G, López-Bermejo A, Ibáñez L, de Zegher F. Circulating GLP-1 in infants born small-for-gestational-age: breast-feeding versus formula-feeding. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39: 1501-3.
10. Masi S, D'Aiuto F, Martín-Ruiz C, Kahn T, Wong A, Ghosh AK, et al; NSHD scientific and data collection teams. Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3296-303.
11. Zhao J, Zhu Y, Lin J, Matsuguchi T, Blackburn E, Zhang Y, et al. Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in American indians: the strong heart family study. *Diabetes*. 2014; 63: 354-62.
12. De Zegher F, Díaz M, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. Recognition of a sequence: more growth before birth, longer telomeres at birth, more lean mass after birth. *Pediatr Obes*. 2016 Apr 13. doi: 10.1111/ijpo.12137. [Epub ahead of print]
13. De Zegher F, Pérez-Cruz M, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Less myostatin and more lean mass in large-born infants from nondiabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E2367-71.
14. Hallows SE, Regnault TR, Betts DH. The long and short of it: the role of telomeres in fetal origins of adult disease. *J Pregnancy*. 2012; 638476.

## Capítulo 9

# RESUMEN DE PATOLOGÍAS PREVALENTES EN EL NIÑO PEG

### MINIGUÍA PARA EL PEDIATRA

#### TALLA BAJA Y TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

El 90% de los niños PEG alcanzan a los 2 años una talla acorde con su talla genética.

Hasta un 10% de los niños PEG se pueden beneficiar de tratamiento con rh-GH si no tienen este crecimiento recuperador a los 4 años y presentan una talla  $< -2,5$  DE y  $< -1$  DE ajustada a talla genética/diana.

Aunque el uso de rh-GH en Europa tan solo está autorizado en ficha clínica a partir de los 4 años, son varios los trabajos que muestran un beneficio del uso de este entre los 2 y los 4 años.

#### ADRENARQUIA Y PUBERTAD

Los pacientes PEG tienen mayor predisposición a tener pubarquia precoz y, en general, a un avance de la adrenarquia. También se ha descrito un inicio precoz del desarrollo puberal y en niñas el avance de la menarquia, en comparación con niños y niñas nacidas con un tamaño adecuado a su edad gestacional.

Las niñas PEG que realizan un *catch-up* posnatal rápido y exagerado, sobre todo en peso, presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debido a adrenarquia precoz. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y 9 años y la menarquia puede adelantarse unos meses.

En las niñas PEG existe mayor predisposición a exceso de adiposidad central, junto a alteración de las adipocinas y los marcadores de inflamación.

En la adolescencia, existe mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico.

#### RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO

Los nacidos PEG presentan mayor riesgo de desarrollar patología cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.

El incremento rápido y precoz de peso y masa grasa favorecen la aparición de eventos cardiovasculares.

Se recomienda la lactancia materna exclusiva los primeros meses de vida, evitando fórmulas artificiales o fortificantes.

Las actividades preventivas deben comenzar en la infancia, evitando la aparición de sobrepeso y fomentando el ejercicio físico aeróbico de forma regular.

#### NEURODESARROLLO

Nacer PEG puede conllevar problemas en el neurodesarrollo, independientemente de que se produzca un crecimiento recuperador posnatal, aunque el deterioro se inicia de forma más temprana en los no recuperadores.

Los niños PEG deben ser evaluados a intervalos regulares, en busca de las diferentes alteraciones o trastornos del neurodesarrollo.

Es fundamental la educación y estimulación precoz al recién nacido de forma individualizada, así como una lactancia materna exclusiva y prolongada.

#### SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El pediatra de Atención Primaria debe conocer las patologías que puede asociar un niño nacido PEG.

El crecimiento debe ser armónico, fomentando la lactancia materna y procurando un crecimiento recuperador progresivo, pero no rápido.

Se debe prestar atención preferente al desarrollo psicomotor para iniciar estimulación precoz cuando esté indicado. Se debe derivar al paciente al endocrinólogo pediátrico si a los 4 años no ha alcanzado el percentil 3 de talla o si existiese una pubarquia o pubertad adelantadas.









Guía de Práctica Clínica para **PEG**  
el seguimiento de los niños

Grupo de Trabajo PEG  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Patrocinado por:

