



Viernes 2 de febrero de 2018

**Seminario:
Pequeño para la edad gestacional:
consecuencias endocrino-
metabólicas**

Ponente/monitora:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

Profesora titular de Pediatría y coordinadora de Investigación en Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Coordinadora del Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pequeño para la edad gestacional: consecuencias endocrino-metabólicas. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 179-190.



Pequeño para la edad gestacional: consecuencias endocrino-metabólicas

Lourdes Ibáñez Toda, Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*

Profesora titular de Pediatría y coordinadora de Investigación en Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Coordinadora del Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.
libanez@sjdhospitalbarcelona.org

RESUMEN

Entre el 5-10% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional (PEG), es decir, presentan un peso o longitud dos o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media establecida para su población de referencia. Aproximadamente el 90% de los PEG experimentan un crecimiento recuperador (*catch-up*) espontáneo postnatal, que cuando es rápido y marcado puede predisponer a padecer resistencia a la insulina, acúmulo de adiposidad central, pubertad adelantada y rápida, y mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y patología cardiovascular en la edad adulta. El 10% de los PEG no realizan crecimiento recuperador y son candidatos al tratamiento con hormona de crecimiento. Los PEG –con y sin crecimiento recuperador– son también susceptibles de presentar alteraciones del neurodesarrollo.

Este documento describe las principales comorbilidades asociadas a la condición de PEG, resume el cuidado del niño PEG para

* Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (orden alfabético): Antonio de Arriba Muñoz, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; Jordi Bosch Muñoz, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida; Paloma Cabanas Rodríguez, Hospital Clínico-Universitario, Santiago de Compostela; Ramón Cañete Estrada, profesor honorífico de la Universidad de Córdoba; Ignacio Díez López, Hospital Universitario de Álava, Vitoria; María Magdalena Hawkins Solís, Hospital Infanta Sofía, Madrid; Abel López Bermejo, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona; José Manuel Rial Rodríguez, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; Ana Cristina Rodríguez Dehli, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias.

pediatras de Atención Primaria, y plasma una serie de temas novedosos relacionados con el PEG que pueden condicionar futuras estrategias para modificar la evolución a medio y largo plazo de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos evidencian que las enfermedades metabólicas del adulto (diabetes, obesidad, estrés oxidativo, hipertensión, patología cardiovascular y síndrome metabólico) pueden tener origen fetal¹. En humanos, el periodo de desarrollo embrionario y fetal es de gran plasticidad; durante el mismo, distintos factores ambientales pueden producir cambios con carácter permanente en los mecanismos de regulación génica, aumentando la susceptibilidad al desarrollo de patologías en la edad adulta.

En los países desarrollados, entre el 5-10% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional (PEG) o *small-for-gestational-age* (SGA), término que describe a un recién nacido cuyo peso o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media establecida para su población de referencia, sexo y edad gestacional^{2,3}.

Es preciso conocer con exactitud la duración de la gestación, bien sea por la fecha de la última menstruación, o –preferiblemente– por ecografía fetal. Esta facilitará una estimación correcta de la edad gestacional salvo que ya desde el primer trimestre exista algún trastorno del crecimiento⁴. Es importante que las medidas de peso y longitud del recién nacido se hagan con precisión, ya que, sobre todo en la última, se cometen frecuentes errores.

Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los PEG: de **peso reducido** (índice ponderal bajo), de **longitud reducida**, o de **peso y longitud disminuidos**⁵. Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular. La Tabla 1 resume las distintas etiologías que pueden determinar que un feto sea PEG.

Tabla 1. Etiología del PEG

Causas fetales
Anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías, deleciones, cromosoma en anillo)
Defectos genéticos (acondroplasia, síndrome de Bloom, glucoquinasa, etc.)
Malformaciones congénitas (cardíacas, renales, etc.)
Gestación múltiple
Causas maternas
Edad menor de 16 años o mayor de 35 años
Talla y peso bajos
Malformaciones uterinas
Paridad (nulípara, gran múltipara)
Intervalo menor de 6 meses entre embarazos
Anteriores fetos PEG
Malnutrición
Infecciones crónicas
Enfermedades crónicas (colagenopatías, insuficiencia renal)
Hipertensión crónica o preeclampsia
Anemias, neumopatías y cardiopatías cianósantes (hipoxemia)
Causas placentarias
Defectos de implantación
Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma)
Infarto placentario
Desprendimiento placentario
Insuficiencia placentaria
Causas ambientales
Altitud (hipoxia)
Desnutrición o desequilibrio de nutrientes
Fármacos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antineoplásicos)
Tabaco
Otros tóxicos (alcohol, opioides)
Infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, listeria, VIH)

Como referencia para una correcta clasificación del PEG disponemos de las tablas y gráficas de recién nacidos del Estudio Transversal Español de Crecimiento⁶, basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país, y abarcando 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, disponible en <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/PI-E5/PI-E5-S127-A145.pdf>.

TALLA BAJA Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

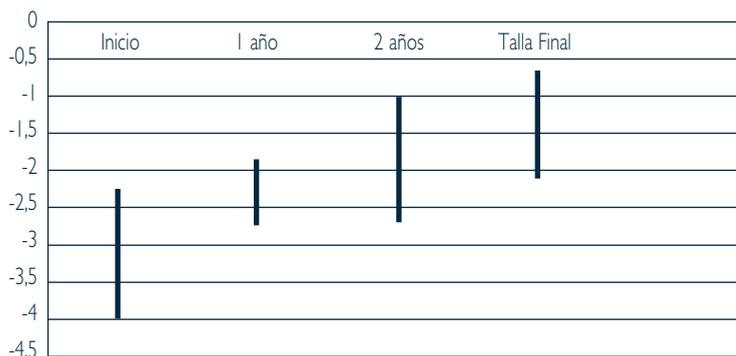
Los PEG suelen tener talla más baja durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla aproximadamente a -1 DE de la media^{7,8}. Pueden experimentar un crecimiento acelerado recuperador o *catch-up*, que tiene lugar en su mayor parte en los primeros doce meses de vida y está prácticamente completado a los dos años, alcanzando una talla superior a -2 DE en aproximadamente el 90% de los casos⁹. En el caso de los PEG prematuros el crecimiento recuperador puede retrasarse^{2,10}. Los PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente

con baja longitud al nacer, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal⁹.

El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rh-GH) en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo¹¹⁻¹⁴ (Fig. 1). En Europa, el tratamiento con rh-GH está aprobado en aquellos pacientes PEG que a los 4 años no hayan tenido un crecimiento recuperador o *catch-up*, y con talla inferior a -2,5 DE y menor de -1 DE ajustada a la talla diana. Es necesario tomar la presión arterial y realizar las siguientes determinaciones analíticas: T4 libre, IGF-I, IGFBP3, glucemia e insulinemia basales, glicohemoglobina y perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos).

La dosis de rh-GH recomendada es 0,035-0,067 mg/kg/día. Debe administrarse diariamente por la noche por vía subcutánea. El grado de respuesta depende de la dosis, la edad de inicio del tratamiento (mayor respuesta en más jóvenes) y del déficit de talla individual corregido por la talla diana, pero no tiene relación con la edad gestacional¹²⁻¹⁴. Por otra parte, el tratamiento con rh-GH también puede mejorar 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.

Figura 1. Evolución hasta talla final (expresada en DE) de 78 pacientes pequeños para la edad gestacional tratados con hormona de crecimiento recombinante



La talla en DE al inicio del tratamiento (edad: $7,2 \pm 2,8$ años) fue de $-3,1 \pm 0,8$ DE y la talla final se situó en $-1,4 \pm 0,7$ DE.

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^{15,16}.

En los varones, las concentraciones del marcador de la adrenarquia, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) pueden estar aumentadas precozmente en pacientes con ganancia rápida de peso postnatal¹⁷. El inicio y progresión de la pubertad son en general normales. Tienen mayor riesgo de presentar hipospadias y criptorquidia. Algunos estudios postulan la posibilidad de un incremento del riesgo futuro de cáncer de testículo en la edad adulta^{18,19}. Pueden verse afectadas la maduración y la función de las células de Sertoli y de Leydig.

Las niñas PEG que realizan un *catch-up* postnatal rápido y exagerado –sobre todo de peso– presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a adrenarquia precoz. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquía que se adelanta alrededor de 5-10 meses, lo que puede condicionar una talla final por debajo de la talla diana²⁰.

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 a la edad gestacional; asimismo, las pacientes PEG presentan menor frecuencia ovulatoria²¹.

En las niñas PEG existe mayor predisposición a exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones del patrón de adipoquinas, que son proteínas producidas por el tejido adiposo (disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina) y de marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR] ultrasensible). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina que, a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso posnatal²². En la adolescencia,

estas alteraciones pueden condicionar mayor riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico²³.

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 menarquía, y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal²⁴.

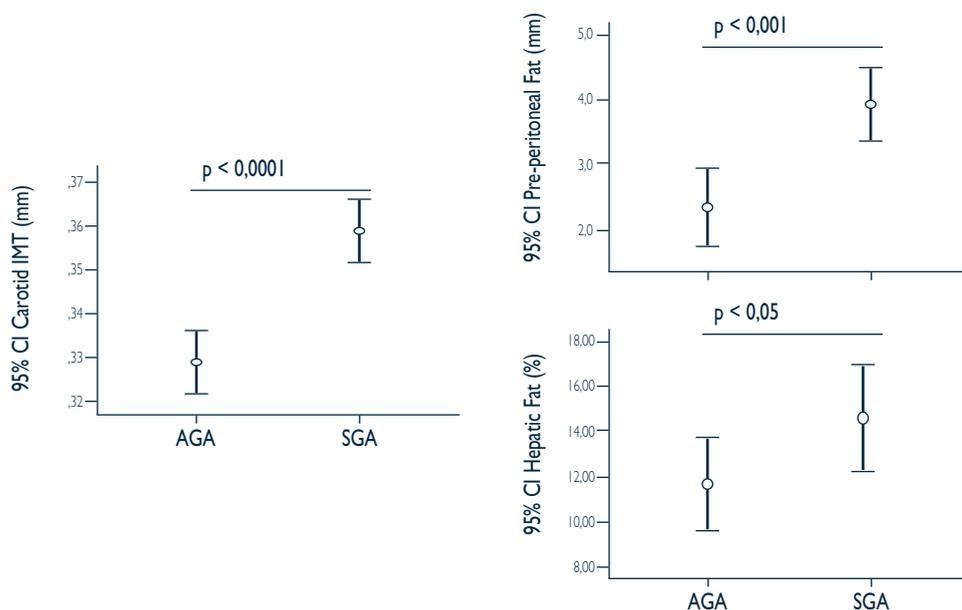
RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO

Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, se correlacionan de forma inversa con el peso a nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia seis veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer²⁵⁻²⁸. En adultos nacidos PEG se observa una prevalencia mayor de marcadores pro-inflamatorios frente a los nacidos con peso normal o alto²⁹. Puede comprobarse resistencia aumentada a la insulina desde el primer año de vida, siendo más acusada cuando existe rápida recuperación del peso³⁰.

En la composición corporal del adulto nacido PEG se constata disminución de masa magra. La adiposidad central (alto índice cintura/cadera) se asocia con mayor incremento de peso en los primeros años^{31,32}.

Estudios longitudinales demuestran que los PEG presentan mayor grosor de carótida a partir de los 3 años de edad, y más grasa hepática y visceral (preperitoneal) a los 6 años de edad, comparados con niños de la misma edad y similar índice de masa corporal (IMC) con peso adecuado para la edad gestacional³³ (Fig. 2).

Las medidas preventivas del desarrollo de patología cardiovascular y diabetes tipo 2 serán similares a las recomendadas para el resto de la población, si bien cabe reforzar su cumplimiento informando a la familia de los riesgos descritos en la edad adulta (Tabla 2).

Figura 2. Grosor de la íntima carotídea, grasa visceral (preperitoneal) y grasa hepática a la edad de 6 años³³

AGA: peso adecuado para la edad gestacional; SGA: pequeños para la edad gestacional.

Tabla 2. Recomendaciones para prevenir el riesgo cardiovascular en el niño PEG

Fomentar la lactancia materna. Individualizar el uso de fórmulas o dietas reforzadas

Seguimiento de la evolución ponderal mediante gráficas apropiadas para la población

Control de hábitos nutricionales centrado en los PEG con rápida recuperación ponderal

Fomento del ejercicio y dieta normocalórica en los PEG con rebote adiposo precoz (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

Determinar 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 dislipemia según las recomendaciones generales para la población de riesgo

Vigilar tolerancia a hidratos de carbono especialmente en PEG con sobrepeso y con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y en aquéllos que reciban tratamientos potencialmente hiperglucemiantes, como hormona de crecimiento o corticoides

DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

Nacer PEG es una condición que, en sí misma, puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. Los recién nacidos PEG presentan un volumen cerebral disminuido que podría estar en relación con el deterioro cognitivo³⁴; en este sentido, estudios morfológicos realizados mediante resonancia magnética muestran disminución del volumen cortical, ya presente al nacimiento³⁵. El compromiso del crecimiento cerebral afecta sobre todo al área del hipocampo, zona relacionada íntimamente con la memoria, y también a la densidad neuronal, el espesor y a la mielinización³⁶.

Estos problemas son observables desde la primera infancia, ya que son niños que presentan perímetro cefálico en los límites inferiores de la normalidad o por debajo³⁷; caminan o hablan algo más tarde que la población general; muestran con mayor frecuencia problemas neurológicos entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)³⁸. La influencia de la alimentación temprana y del *catch-up* sobre el desarrollo neurocognitivo no está bien determinada³⁹.

Mediante la realización de tests de desarrollo neurológico adecuados a cada edad se puede saber qué áreas se afectan más en cada momento⁴⁰. Así, entre los 3 y los 24 meses de edad, el área 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 50-60% de los niños tienen problemas de concentración, pudiendo llegar a surgir el TDAH. Esta situación se hace evidente al aumentar la exigencia de los cursos académicos, conduciendo, a menudo, a fracaso escolar. Por ello, son niños que requieren control exhaustivo a largo plazo, y en algunos casos, tratamientos farmacológicos.

El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes que puede aparecer en el niño PEG. Un porcentaje de niños PEG muestran disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. Un porcentaje de esta

población tendrá valores de CI inferior a -2 DE que empeoran progresivamente con la edad; en algunos casos, pueden desarrollar retraso mental grave⁴⁰.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL PEG

Proteoma sérico

Estudios de carácter transversal demuestran alteraciones en el perfil proteómico en cordón umbilical y líquido amniótico de PEG, que afectan a proteínas relacionadas con el crecimiento, la coagulación, la respuesta inmune, la tensión arterial, y la homeostasis del cobre y del hierro⁴¹. Un estudio prospectivo longitudinal ha demostrado que la condición PEG altera la expresión de proteínas relacionadas con transporte, coagulación, respuesta inmune, citoesqueleto, proteólisis, metabolismo y respuesta antioxidante⁴². En el futuro, la caracterización del perfil proteómico en PEG podría identificar pacientes con 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 más riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y adiposidad en la infancia, que puede favorecer la evolución a diabetes tipo 2. La alimentación precoz con fórmulas artificiales enriquecidas en proteínas parece favorecer esta secuencia⁴³, que podría estar mediada por incretinas como el *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), que influencia la programación hipotalámica del apetito y del gasto energético en el neonato. En este sentido, se ha demostrado que las concentraciones de GLP-1 son más elevadas en lactantes PEG alimentados con fórmulas enriquecidas en proteínas que en aquellos alimentados con lactancia materna, lo que sugiere resistencia a la acción de esta incretina⁴⁴. Las concentraciones elevadas de GLP-1 en etapas precoces de la vida podrían influenciar negativamente el control de la homeostasis energética en el hipotálamo, con consecuencias metabólicas a largo plazo.

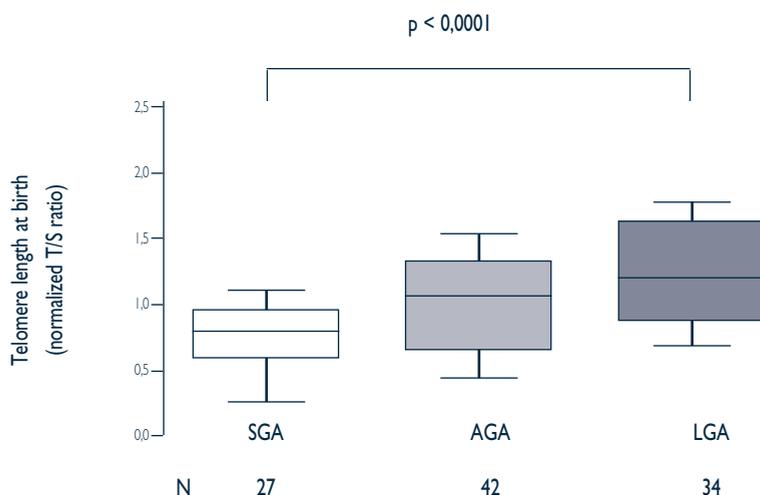
Longitud de los telómeros

Los telómeros –situados en los extremos de los cromosomas– están compuestos por repeticiones en tándem TTAGGG. Los telómeros cortos se han asociado a cáncer, riesgo cardiovascular y diabetes⁴⁵. La longitud de los telómeros al nacer determina mayormente la longitud telomérica a lo largo de la vida. Los recién nacidos con más peso al nacer tienen telómeros más largos, siendo en los PEG un 25% más cortos que en recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional⁴⁶ (Fig. 3). A los 12 meses de vida, los recién nacidos con telómeros más largos tienen una composición corporal y un perfil metabólico más saludables⁴⁶. Por tanto, la longitud de los telómeros podría condicionar 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.

SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El pediatra de Atención Primaria tiene una función fundamental en el seguimiento de los PEG⁴⁷. En párrafos anteriores se han expuesto los principales problemas de este grupo de pacientes. El pediatra debe conocer muy bien estos problemas y sus signos de alarma, realizar una detección precoz y poner las medidas necesarias para su prevención o corrección. Estas incluyen desde la educación sanitaria hasta la derivación a las consultas de subespecialidades pediátricas. Es muy importante que exista una comunicación adecuada entre Atención Primaria y hospitalaria para optimizar las intervenciones sobre estos niños, máxime cuando se sabe que frecuentemente son aquellos con peor evolución los que más abandonan los programas de seguimiento⁴⁸.

Figura 3. Longitud telomérica [expresada como ratio T/S normalizada] en 103 PEG⁴⁶



AGA: peso adecuado para la edad gestacional; LGA: peso elevado para la edad gestacional; SGA: pequeños para la edad gestacional.

Las barras verticales representan los percentiles 10 y 90.

Crecimiento y nutrición

Se debe controlar el peso, longitud/talla, IMC, perímetro craneal y velocidad de crecimiento, y compararlos con las tablas de referencia. La recuperación ponderoestatural debe ser lenta y progresiva, ya que incrementos rápidos en el peso y la talla en los primeros 3-4 años de vida pueden favorecer la aparición de acumulo de grasa visceral, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y sus consecuencias cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta⁴⁹, y a la aparición precoz de caracteres sexuales secundarios¹⁵. Por otro lado, la ganancia de peso insuficiente en este rango de edad, se puede asociar a un peor desarrollo cognitivo⁵⁰. Se debe favorecer en la medida de lo posible, la lactancia materna al menos durante los 6 primeros meses. Si es preciso utilizar fórmulas artificiales, individualizar la fórmula según la curva de ganancia ponderal. Se recomienda introducir la alimentación complementaria siguiendo el patrón de los niños nacidos con peso adecuado para la edad gestacional⁴⁷. Después de los 2 primeros años de vida, la dieta debe ser lo más equilibrada y saludable posible.

Se debe monitorizar el crecimiento, porque el 10% de los niños PEG no realizarán el crecimiento recuperador a los 2 años, estando indicado en algunos de ellos el tratamiento con rh-GH. Por esto, se deben remitir a los servicios de endocrinología pediátrica todos los niños PEG que a los 4 años tengan una talla por debajo de -2 DE⁹, o antes si el crecimiento es patológico.

Pubertad

Las niñas PEG que realizan *catch-up* posnatal rápido y exagerado presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz. La pubertad suele iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquía adelantada, lo que puede condicionar una talla final inferior a la talla diana⁵¹. Se debe vigilar la aparición de signos puberales tempranos, y remitir a los servicios de endocrinología pediátrica a los niños menores de 10 años en los que aumente el volumen testicular por encima de 4 ml, y a las niñas menores de 9 años con inicio de telarquia, así como también deben ser evaluados los niños menores de 9 años o niñas menores de 8 años en caso de aparición de vello púbico.

Desarrollo psicomotor

Los niños PEG tienen más riesgo de presentar problemas en el desarrollo neurocognitivo y TDAH. El tratamiento con rh-GH puede mejorar estos problemas en el grupo de no recuperadores. Se debe vigilar el desarrollo psicomotor de los niños PEG, prestando especial atención a la función motriz gruesa y fina en los 3 años primeros de vida y al cociente intelectual en los mayores de 3 años. Insistir en la estimulación precoz tanto en la familia, como en centros de Atención Temprana.

ANEXO 1

Información a los padres

Su hijo ha nacido pequeño para su edad gestacional. Este hecho puede conllevar la aparición de una serie de trastornos, que es necesario vigilar a lo largo de su vida, para poder instaurar en caso necesario, las medidas oportunas de prevención o tratamiento.

Por este motivo es necesario controlar:

- **Nutrición:** no es recomendable que su hijo recupere peso rápidamente, ya que el exceso calórico no mejora el pronóstico de talla, pero sí favorece el acumulo de grasa y sus consecuencias metabólicas.
- **Crecimiento:** su pediatra debe controlar la curva de talla, y si observa que su hijo no hace una recuperación adecuada, derivarle 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 pequeños para la edad gestacional 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.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol.* 2009;36:445-58.
2. Lee PA, Chernauskas SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61.
3. 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 (Barc).* 2012;76:104.e1-7.
4. Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:19-27.
5. Albertsson Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:64-70.
6. Ferrández A, Carrascosa A, Sánchez E. Estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000. Barcelona: Ed. Hercu; 2010.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 Suppl 3:113-9.
12. 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.
13. 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.
14. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al. Growth hormone treatment in small for gestational age children in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2017;86:249-54.
15. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:201-8.

16. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:243-9.
17. Ong KK, Pota N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2647-51.
18. Brown LM, Potters LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res*. 1986;46:4812-6.
19. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. 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.
20. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000;106:e72.
21. Hernández MI, Martínez A, Capurro T, Peña V, Trejo L, Avila A, et al. 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.
22. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Endocrinol Metab*. 2009;94:3696-9.
23. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;100:499-508.
24. Ibáñez L, Lopez-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.
25. 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.
26. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuveo T, Noeman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112:3430-6.
27. 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.
28. 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.
29. Pellanda LC, Duncan BB, Vigo A, Rose K, Folsom AR, Erlinger TP. Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: the ARIC study. *Int J Cardiol*. 2009;134:371-7.
30. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch up growth in small for gestational age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3645-50.
31. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutrition Soc*. 2007;66:423-34.
32. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.

33. 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*. 2016;11:251-7.
34. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;3:372-7.
35. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*. 2008;131:2028-41.
36. 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 Suppl 3:457-62.
37. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics*. 2006;117:e460-7.
38. 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.
39. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;106:1230-8.
40. Puga B, Gil P, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6 Suppl 3:358-70.
41. 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.
42. Ruis-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.
43. 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.
44. 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.
45. Masi S, D'Aiuto F, Martin-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.
46. De Zegher F, Díaz M, López-Bermejo A, Ibáñez L. Recognition of a sequence: more growth before birth, longer telomeres at birth, more lean mass after birth. *Pediatr Obes*. 2017;12:274-9.
47. Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017. [Fecha de acceso 1 dic 2017]. Disponible en www.se-neonatal.es

48. López Maestro M, Pallas Alonso CR, de la Cruz J, Pérez I, Gómez E, de Alba C. Abandonos en el seguimiento de recién nacidos de muy bajo peso y frecuencia de parálisis cerebral. *An Esp Pediatr.* 2002;57:354-60.
49. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol.* 2010;34:207-1.
50. Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very low preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Chil.* 2003;88:482-7.
51. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65:112-5.