



Jueves 13 de octubre de 2005

**Mesa Redonda:
"Retraso de crecimiento
intrauterino (RCIU): retos para
el pediatra de Atención Primaria"**

Moderador:

Ramón Ugarte Libano

Servicio Vasco de Salud-Osakidetza,
CS Aranbizkarra I, Vitoria-Gasteiz

■ **Indicación del tratamiento con hormona de crecimiento en el RCIU**

Jesús Argente

Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Pediatría y Director de la Unidad de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Gabriel Ángel Martos Moreno

Médico especialista en Pediatría. Investigador asociado. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

■ **Síndrome metabólico y RCIU**

Lourdes Ibáñez y Ángela Ferrer

Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona

■ **Seguimiento psicoevolutivo del niño con RCIU**

María José Álvarez Gómez

CS de Mendillorri, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez L, Ferrer Á. Síndrome metabólico y RCIU. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2005. Madrid: Exlibris Ediciones; 2005. p. 19-24.

Síndrome metabólico y RCIU

Lourdes Ibáñez y Ángela Ferrer

Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu.
Universidad de Barcelona.
libanez@hsjdbcn.org

RESUMEN

Se estima que entre el 3 y el 10% de los niños nacidos vivos son pequeños para su edad gestacional, es decir, presentan un peso y/o longitud al nacer inferior a -2 desviaciones estándar. Alrededor del 85-90% de los niños que sufren una restricción del crecimiento prenatal recuperan el peso y la talla en los primeros dos años de vida. A pesar de ello, el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) se ha relacionado con el desarrollo postnatal de alteraciones en diferentes órganos y sistemas, entre ellas: hiperinsulinismo, dislipidemia, adiposidad central (aun en ausencia de obesidad), adrenarquia exagerada y pubarquia precoz, pubertad adelantada rápidamente evolutiva, hiperandrogenismo ovárico (o síndrome del ovario poliquístico), aumento de las concentraciones de gonadotrofinas hipofisarias, reducción del tamaño uterino y ovárico, disfunción ovulatoria y alteración de marcadores riesgo para el desarrollo ulterior de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Diversos estudios parecen indicar que el evento patogénico primario y común a todos estos trastornos es la insulinoresistencia, que ya es detectable en los primeros años de vida, y el desarrollo de hiperinsulinismo compensador.

Recientemente, una de las primeras estrategias terapéuticas exploradas para revertir y prevenir estas alteraciones es la utilización de sensibilizantes de la insulina, con resultados, hasta la fecha, prometedores.

INTRODUCCIÓN

La fase más dinámica de crecimiento en el ser humano tiene lugar en el período prenatal. Aproximadamente hacia la mitad del embarazo, la velo-

cidad de crecimiento es unas diez veces superior a la del período puberal¹. En los años 60, Widdowson y McCance² realizaron en Cambridge una serie de estudios que indicaban que las alteraciones precoces que ocurren en marcos temporales críticos a menudo coinciden con episodios de rápido crecimiento, durante los cuales los tejidos afectados se hallan en una fase de plasticidad muy vulnerable. Por consiguiente, es lógico pensar que cualquier insulto que ocurra durante este período crítico, además de afectar al crecimiento longitudinal, puede tener repercusiones permanentes en diferentes órganos y sistemas.

A lo largo de los últimos doce años, esta teoría ha cobrado nueva vigencia, desde que se observó que la restricción del crecimiento intrauterino estaba relacionada con el desarrollo de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en la edad adulta^{3,4}. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios que demuestran que muchas de las alteraciones ligadas al síndrome metabólico son ya detectables en la infancia, y que pueden modificar precozmente la composición corporal, la adrenarquia, el desarrollo puberal, la función gonadal y la reproducción en los individuos con RCIU. La mayoría de estas alteraciones sólo ocurren en niños con crecimiento postnatal recuperador, mientras que otras se observan también en los que presentan talla baja persistente (Tabla 1).

En este artículo se resumen una serie de avances recientes en esta línea de investigación, centrados en los aspectos endocrino-metabólicos y reproductivos de niños, adolescentes y mujeres jóvenes que padecieron RCIU.

I. INSULINORRESISTENCIA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

En individuos RCIU el número de fibras musculares se encuentra disminuido, y se acompaña de una resistencia insulínica específica a nivel de músculo esquelético que es sólo parcialmente reversible en la vida postnatal^{5,6}. La recuperación postnatal rápida de peso y talla, determina un déficit de la captación de glucosa a nivel de músculo esquelético y un aumento compensador del número de adipocitos, lo que, a su vez, favorecerá un acúmulo de masa grasa, de predominio central, y el desarrollo de hiperinsulinismo.

Esta secuencia de hechos parece confirmarse en diversos estudios realizados en diferentes grupos de edad. Por ejemplo, los recién nacidos con RCIU tienen una menor proporción de masa muscular que los recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional (AGA), valorada por la técnica de absorciometría de doble energía (DEXA)⁷. Entre el primer y el segundo año de vida, los lactantes con RCIU y recuperación completa de peso y talla ya presentan un cierto grado de insulinorresistencia⁸. A los 3 años de edad, las niñas RCIU presentan una menor cantidad de masa magra, y una mayor cantidad de masa grasa total y especialmente abdominal que las niñas AGA, aun cuando el peso corporal total es similar. Este desequilibrio se ve incrementado con el tiempo, y alrededor de los 8 años el grado de insulinorresistencia y la proporción de grasa abdominal en niños con sobrepeso y RCIU es el doble que en niños AGA con el mismo índice de masa corporal⁹. Lo mismo puede aplicarse a la adrenarquia fisio-

Tabla 1. Repercusiones endocrino-metabólicas en el retraso de crecimiento intrauterino

	Crecimiento recuperador espontáneo	
	+ (-90%)	- (-10%)
Insulino resistencia	✓	+/-
Pubarquia y PCOS	✓	-
Pubertad	✓	+/-

(PCOS = Síndrome de ovario poliquístico)

lógica (aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales que ocurre entre los 6-8 años de edad), que es mucho más exagerada en pacientes con RCIU y recuperación postnatal rápida y excesiva¹⁰.

Las adolescentes con antecedentes de RCIU presentan una prevalencia elevada de disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo ovárico subclínico. Estas alteraciones se asocian a un aumento de la grasa abdominal –en ausencia de obesidad–, a hiperinsulinismo y a niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DEAS), el marcador de la secreción de andrógenos suprarrenales, y son reversibles después de administrar sensibilizantes de la insulina, como la metformina¹¹.

2. PUBARQUIA PRECOZ (PP) E HIPERANDROGENISMO OVÁRICO

La PP, definida como la aparición precoz del vello pubiano en niñas antes de los 8 años de edad, es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de inicio prepu-

beral. En general, se debe a una secreción precoz de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz), y desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de vello pubiano, acompañado o no de vello axilar, acné, y cambios en el olor corporal¹². La PP constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia, fundamentalmente en aquellas pacientes que tuvieron un bajo peso al nacer y que presentaron un aumento rápido del índice de masa corporal en los primeros años de vida^{13,14}. Las niñas con PP presentan ya hiperinsulinismo, dislipemia, niveles bajos de la proteína transportadora del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGFBP-1) y aumento de los depósitos de grasa central al diagnóstico de la entidad^{12,15}. El seguimiento longitudinal de estas pacientes muestra que el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico clínico, que ocurre 2-3 años después de la menarquia, es precedido por un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, de LDL-colesterol y de los niveles medios de insulina en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa, considerados factores predictivos de riesgo cardio-

Figura 1. Reducción de la masa grasa abdominal y aumento de la masa magra en un grupo de 13 adolescentes (edad: $15,1 \pm 0,4$ años) con antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y ciclos anovulatorios, que recibieron metformina (850 mg/día) durante un período de 3 meses. Los cambios en la composición corporal [medida por absorciometría por energía dual (DEXA)] se acompañaron de una normalización de la frecuencia ovulatoria

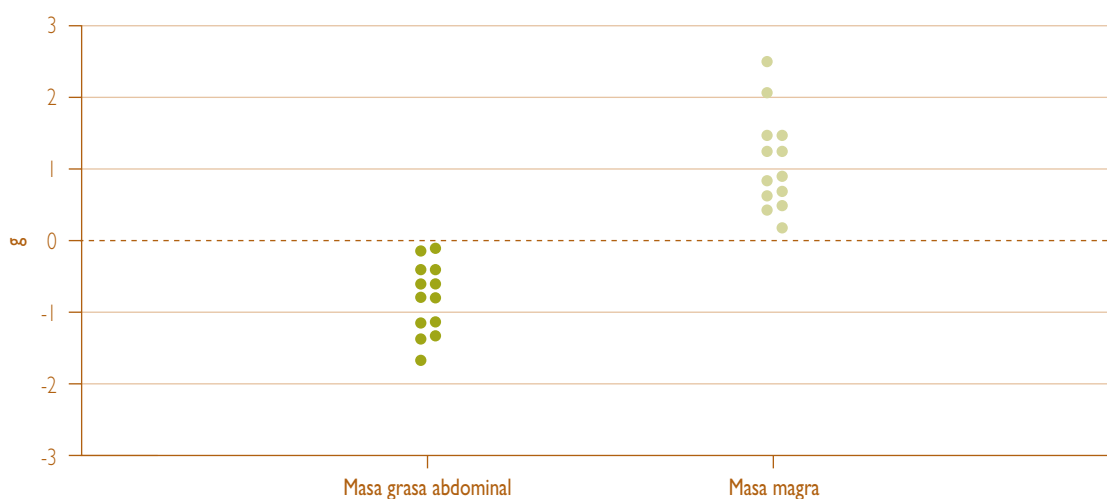
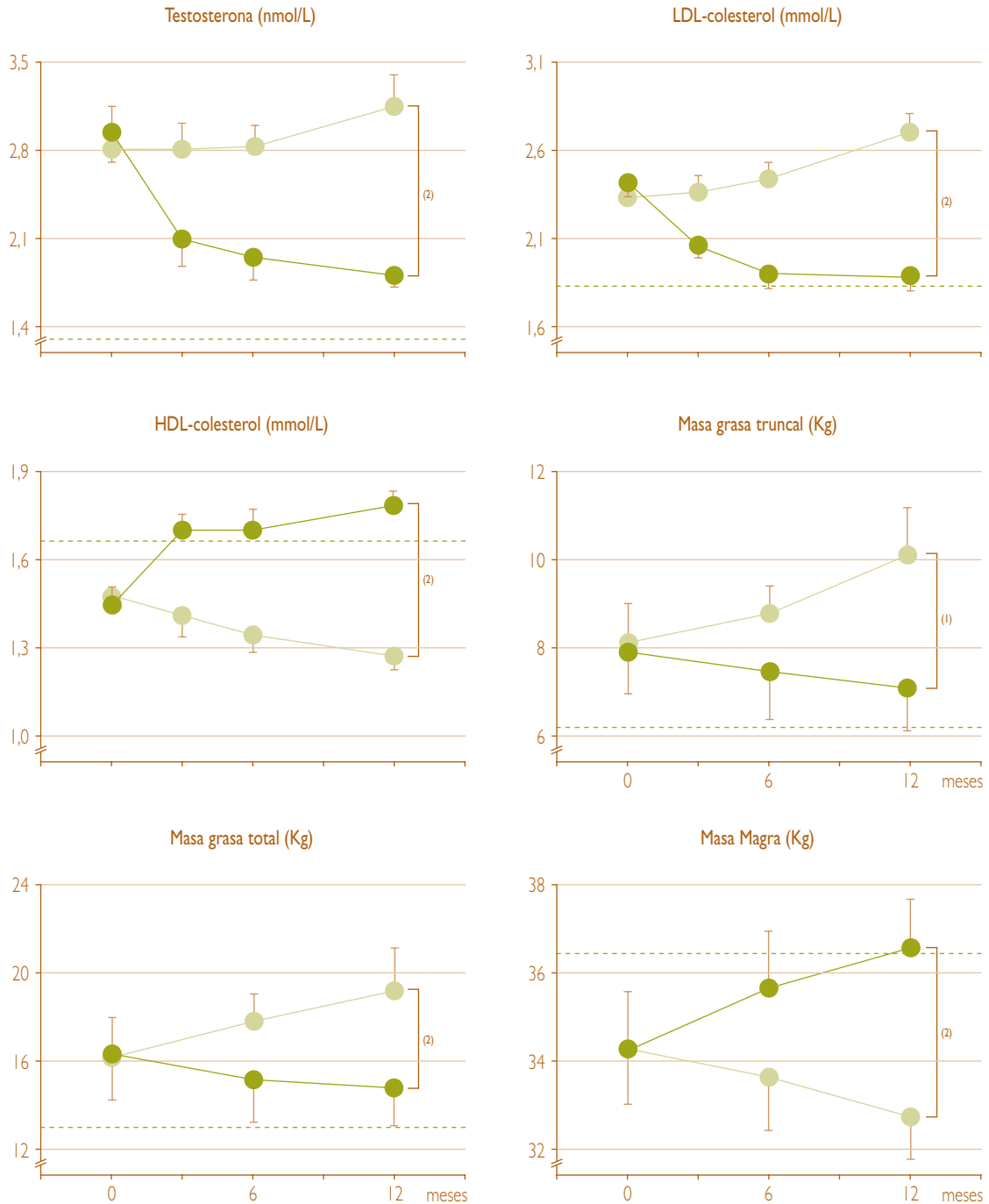


Figura 2. Parámetros endocrino-metabólicos y de composición corporal [medida por absorciometría por energía dual (DEXA)] en 24 adolescentes post-menárquicas (edad: $12,4 \pm 0,2$ años), con antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y pubarquia precoz (PP). Un grupo recibió tratamiento con metformina (850 mg/d; n = 12, círculos negros) y otro grupo no recibió tratamiento (n = 12; círculos blancos). Las líneas discontinuas indican los valores promedio de la población control de igual edad y sexo



(1) $p < 0,005$; (2) $p < 0,0001$

vascular y diabetes tipo 2^{12,13}. La metformina en monoterapia es efectiva en la prevención del desarrollo de hiperandrogenismo ovárico clínico en adolescentes y niñas prepúberales con historia de PP y RCIU^{16,17}.

La administración de dosis bajas (425 mg/día en prepúberales y 850 mg/día en adolescentes) mejora el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal, los marcadores de riesgo cardiovascular (adiponectina, interleuquina-6, recuento elevado de neutrófilos), y evita el desarrollo de hiperandrogenismo clínico, apoyando la hipótesis de que el hiperinsulinismo es un factor clave en el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico^{16,18}.

3. PUBERTAD ADELANTADA

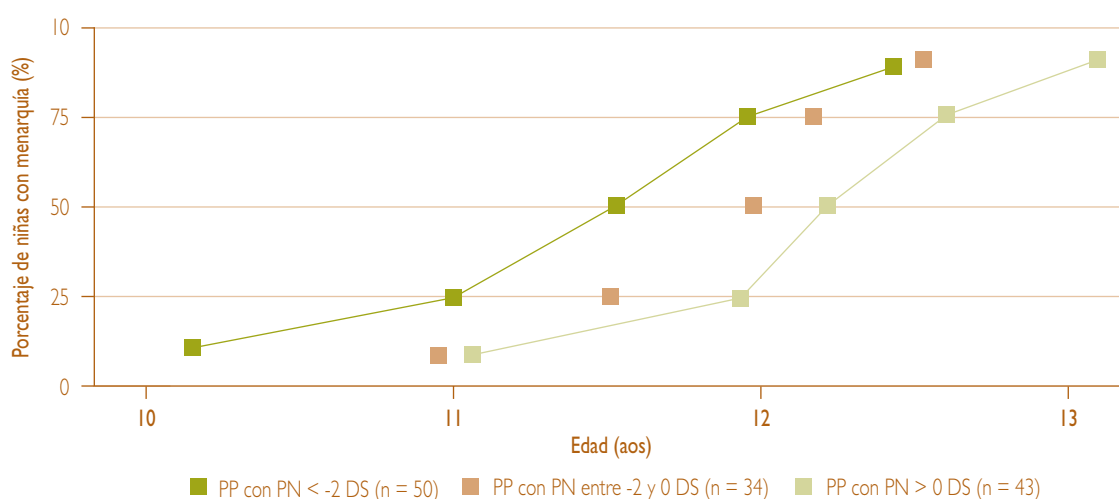
Las niñas con PP inician la pubertad a una edad un poco más temprana que la media poblacional, y la talla final alcanzada suele encontrarse dentro del rango familiar^{12,19}. Sin embargo, si existen antecedentes de RCIU, la menarquia suele adelantarse entre 8-10 meses, y la talla final se sitúa como promedio una desviación estándar (aproximadamente 5 cm) por debajo de la esperada¹⁹.

En niñas sin PP y pubertad adelantada (inicio del desarrollo mamario entre los 8 y los 9 años) ocurre un fenómeno parecido. En un estudio retrospectivo realizado en nuestro centro se observó que en las niñas con pubertad adelantada y antecedentes de RCIU la menarquia se producía como promedio 1,6 años antes que en las niñas con peso adecuado para la edad gestacional, y la talla final se reducía, como término medio, en 5 cm²⁰. Estos hallazgos han sido corroborados en otro estudio prospectivo más reciente²¹, y parecen estar íntimamente relacionados con el desarrollo de insulinoresistencia.

CONCLUSIÓN

La restricción transitoria del crecimiento intrauterino puede tener consecuencias endocrino-metabólicas y reproductivas permanentes, que parecen tener como base un estado de resistencia insulínica, considerado uno de los elementos fundamentales del síndrome metabólico, y que es ya detectable desde etapas muy precoces²². Estudios longitudinales preliminares parecen indicar que la utilización de insulinosensibilizadores, como la metformina, puede modificar y/o revertir el desarrollo completo de síndrome metabólico.

Figura 3. Distribución de la edad de la menarquia en niñas con pubarquia precoz (PP) en función del peso al nacer (PN). Las niñas con PP y PN inferior a -2 desviaciones estándar (DS) para la edad gestacional son las que presentan una menarquia más precoz ($p < 0,001$ vs las niñas con PN > 0 DS).



Bibliografía

1. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med.* 2003;349:2184-2186.
2. Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res.* 1975;9:154-156.
3. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:364-368.
4. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl):S1344-1352.
5. Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL, et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2003;177:235-2341.
6. Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. *Diabetologia.* 2005;48:547-552.
7. Lapillonne A, Brailon P, Claris O, Chatelain P, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:196-200.
8. Soto N, Bazaes RA, Peña V, 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 study cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3645-3650.
9. Cettour-Rose P, Samec S, Russell AP, et al. Redistribution of glucose from skeletal muscle to adipose tissue during catch-up fat. A link between catch-up growth and later metabolic syndrome. *Diabetes.* 2005;54:751-756.
10. Ong K, Potau N, Petry CJ, et al. Adrenarche is paradoxically modulated by prenatal and postnatal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2647-2651.
11. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorheic, non-obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5702-5705.
12. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21:671-696.
13. Ibáñez L, de Zegher F, Francois I, Potau N. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3558-3662.
14. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90:258-261.
15. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Río L, Dunger D. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from pre-puberty to post-menarche. *Clin Endocrinol.* 2003;58:372-379.
16. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early post-menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:23-29.
17. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4331-4337.
18. Ibáñez L, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. High neutrophil count in small-for-gestational-age children: contrasting effects of metformin and growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3435-3439.
19. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2005 (en prensa).
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 birthweight. *Pediatrics.* 2000;106:e72.
21. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Mol Hum Genet.* 2005 (en prensa).
22. Cook S. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr.* 2004;145:427-430.