

Tratamiento con hormona de crecimiento en niños menores de 6 años de edad, con talla baja, nacidos pequeños para la edad gestacional

Growth hormone treatment in younger than six years of age short children born small for gestational age

Dr. Ignacio Bergadá^{ab}, Dr. Miguel Blanco^b, Dra. Ana Keselman^a,
Bioq. Horacio M. Domené^{ad} y Dr. César Bergadá^t

RESUMEN

Introducción. Un 10% de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional no presentan un crecimiento compensador y permanecen bajos. El tratamiento con hormona de crecimiento, aprobado en los países desarrollados, ha demostrado su eficacia en estos niños.

Objetivo. Determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento durante dos años en niños nacidos pequeños para la edad gestacional sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Material y métodos. Se trataron 14 niños menores de 6 años con hormona de crecimiento a 1,0 UI/kg/semana.

Resultados. Se observó un aumento significativo en la velocidad de crecimiento (media \pm DE) de 5,4 \pm 1,7 cm/año a 9,8 \pm 1,5 cm/año y 7,6 \pm 1,5 cm/año durante el primer y segundo años, respectivamente, ($p=0,00058$). Ello resultó en una mejoría significativa en el puntaje z de talla (media \pm DE) de -2,79 \pm 0,3 a -1,27 \pm 0,5 en 2 años ($p < 0,0001$).

Se observó un incremento significativo en las concentraciones de IGF-I y su proteína transportadora BP3 a los 12 y 24 meses del tratamiento. Las concentraciones de glucosa e insulina aumentaron significativamente durante el estudio (ANOVA, $p=0,0006$ y $p=0,036$, respectivamente). Dos de los índices de sensibilidad a la insulina utilizados revelaron una leve alteración en la sensibilidad a la insulina.

Conclusiones. El tratamiento durante 2 años con hormona del crecimiento produjo un aumento significativo de la talla de los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional y permitió alcanzar una talla dentro de los límites normales. No se informaron episodios adversos mayores durante el tratamiento.

Palabras clave: *pequeños para edad gestacional, hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulino-símil, sensibilidad a la insulina.*

SUMMARY

Introduction. Approximately 10% of children born small for gestational age (SGA) do not show spontaneous catch-up growth.

Objective. Our objective was to assess the efficacy and safety of 2 years growth hormone treatment in children younger than 6 years of age, born SGA.

Material and methods. Fourteen patients, mean

age 4.2 \pm 1.1 years were treated with growth hormone at 1.0 UI/kg/wk for two years.

Results. Growth velocity increased from a mean \pm SD of 5.4 \pm 1.7 cm/yr to 9.8 \pm 1.50 cm/yr and 7.6 \pm 1.5 cm/yr during the first year and second year, respectively ($p=0,00058$). Serum IGF-I and its binding protein BP3 increased significantly throughout treatment. Basal glucose and insulin levels increased significantly during treatment, $p=0,0006$ and $p=0,036$, respectively, without significant changes in postprandial glucose or insulin levels. A mild change in insulin sensitivity was observed along treatment.

Conclusion. Two years growth hormone treatment induced a significant growth acceleration in children born small for gestational age, allowing them to attain a normal height. No serious adverse events were reported.

Key words: *small for gestational age, growth hormone, insulin-like growth factor 1, insulin sensitivity.*

- a. Hospital de Niños "Dr. R Gutiérrez".
- b. Hospital Universitario Austral.

Conflicto de intereses:
Financiación: El estudio fue patrocinado por Bio Sidus S.A. que proveyó la medicación y financió los estudios complementarios realizados.

Correspondencia:
Dr. Ignacio Bergadá
ibergada@cedie.org.ar

Recibido: 03-12-08
Aceptado: 26-06-09

INTRODUCCIÓN

El nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional (PEG) es más prevalente en los países en vías de desarrollo y se asocia a una significativa morbilidad postnatal. Los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la restricción del crecimiento son variados; su origen puede ser materno, fetal o placentario.¹⁻³ La mayoría de los niños nacidos PEG presentan, durante la vida postnatal, un crecimiento compensador que suele completarse a los 2 años de vida.^{4,5} Sin embargo, un 10-15% de estos niños permanecen por debajo del percentilo 3.⁵

La mayoría de los niños nacidos PEG presentan una secreción normal de hormona de crecimiento (GH, por su sigla en inglés) en respuesta a las pruebas de estímulo farmacológico, pero muchos muestran alteraciones

en el patrón de secreción espontánea nocturna, lo cual sugiere que el tratamiento con GH podría beneficiarlos.⁶

Varios estudios multicéntricos han demostrado que, en niños bajos nacidos PEG sin deficiencia de GH, el tratamiento con GH ha sido eficaz para normalizar la talla durante los primeros años de tratamiento.^{7,8} Más aun, la mayoría alcanza una talla final dentro del intervalo normal.⁹ La eficacia terapéutica, en general, se logra con una dosis de GH de 0,24-0,48 mg/kg/semana;¹⁰ pero la utilización de estas dosis ha generado cierta inquietud respecto de su seguridad, específicamente, sobre la glucemia y las concentraciones de IGF-1.¹¹

Dentro de los predictores de respuesta al tratamiento con GH en niños PEG, la edad de su inicio es un determinante mayor.^{12,13} Durante el desarrollo de esta investigación, el tratamiento con GH en niños nacidos PEG ha sido aprobado en la Comunidad Europea (EMEA) (julio de 2003, Res 3478/03) y en los Estados Unidos (FDA, 2001).

El objetivo primario del estudio fue determinar la eficacia del tratamiento con GH durante 2 años en niños bajos nacidos PEG, menores de 6 años de edad.

El objetivo secundario fue establecer la seguridad de este tratamiento mediante evaluación de las concentraciones de IGF-I e IGFBP3 y los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado.

PACIENTES Y MÉTODOS

La población del estudio fueron los pacientes prepuberales que consultaron por baja estatura en los servicios de Endocrinología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" y en el Hospital Austral. Criterios de inclusión: 1) peso o talla de nacimiento menor a -2 DE;¹⁴ 2) edad cronológica entre 2,0 y 5,9 años; 3) talla menor a -2,2 de acuerdo a referencias nacionales;¹⁵ 4) velocidad de crecimiento menor al percentilo 50; 5) secreción de GH normal (> 6 ng/ml) y 6) concentraciones séricas de glucemia e insulina basales y postprandiales normales.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes en tratamiento crónico con corticosteroides; 2) tratamiento previo con GH; 3) hipotiroidismo no tratado; 4) pacientes con enfermedades crónicas respiratorias, cardíacas, malabsortivas, hematológicas o renales; 5) pacientes con displasias esqueléticas.

El estudio fue aprobado por un Comité de Ética independiente para ensayos en Farmacología Clínica y la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), y se obtuvo el consentimiento informado escrito por parte de los padres.

DISEÑO

El protocolo fue diseñado como abierto, no controlado y prospectivo.

Se indicó somatropina, hormona de crecimiento humana biosintética (HHT^{NR}, Bio Sidus S.A.), a razón de 1.0 U.I. (0,33 mg)/kg de peso/semana subcutánea una vez al día entre las 19:00 y 23:00 h, 6 o 7 veces por semana, durante 2 años. Cada 3 meses la dosis fue ajustada de acuerdo al incremento de peso corporal.

Variables auxológicas

Cada 3 meses se evaluó: talla, peso, talla sentada y perímetro cefálico.

La talla (expresada en puntaje z para edad cronológica) fue medida en posición supina hasta los 4 años y luego de pie en un estadiómetro montado en la pared; se la registró como media de 3 mediciones consecutivas hasta el último milímetro completo realizadas por IB o MB. La velocidad de crecimiento fue informada en cm/año. La talla en posición sentada fue medida de acuerdo a Tanner y expresada en centímetros. Una balanza de precisión se empleó para evaluar el peso y el perímetro cefálico fue evaluado mediante una cinta metálica hasta el último milímetro completo. El índice de masa corporal (IMC) se expresó en puntaje z mediante las referencias de niños de los EE.UU. La edad ósea (EO) fue determinada por IB o MB de acuerdo a los manuales de Greulich y Pyle. Se evaluó la tensión arterial cada 3 meses mediante un tensiómetro anerode.

Parámetros bioquímicos

Antes del tratamiento se evaluó la secreción de GH bajo estímulo con arginina endovenosa. Si la respuesta máxima de GH era menor a 6 ng/ml, se realizaba una segunda prueba de estímulo con clonidina para confirmar la suficiencia en la secreción de GH. Se determinaron en forma basal las concentraciones de cortisol, TSH, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa.

En condiciones basales y cada 6 meses se determinó hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, urea, creatinina, colesterol, colesterol HDL, triglicéridos, transaminasas, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, IGF-I e IGFBP-3 y orina completa.

Evaluación del metabolismo hidrocarbonado

Se evaluaron la glucemia y la insulina (basal y 2 h postprandial) antes del estudio y cada 6 meses.

Se emplearon los siguientes subrogantes de sensibilidad insulínica:¹⁶

Índices de sensibilidad a la insulina:

- Cociente glucosa (mg/dl)/insulina (pmol/l).
- Índice de resistencia a la insulina derivado del modelo homeostático (HOMA IR). [Glucosa (mmol/l) x insulina (μ U/ml)/22,5]
- Índice de sensibilidad cuantitativa a la insulina (QUICKI) ($1/\log$ [insulina basal] + \log [glucosa basal], en μ U/ml y mg/dl, respectivamente).
- Índice de función de la célula β derivado del modelo homeostático (HOMA % β). ($20 \times$ insulina basal / (glucosa basal - 3.5), en μ U/ml y mmol/l), respectivamente.

Los niveles de IGF-I, IGFBP-3, glucosa e insulina basal y postprandial se midieron a los 3-5 meses de finalizado el tratamiento.

Estudios de laboratorio

La TSH, T4 libre, anticuerpos antiperoxidasa, cortisol e insulina se midieron por electroquimioluminiscencia (ECLIA, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La IGF-I se midió por un análisis inmunoradiométrico (IRMA-DSL, Webster, TX, EE.UU.) previa extracción; el CV intraanálisis fue de 1,5-3,4% y el interanálisis de 3,7-8,2%. La IGFBP-3 sérica se midió mediante análisis inmunoradiométrico (IRMA-DSL, Webster, TX, EE.UU.). EL CV intraanálisis fue de 1,8-3,9% y el interanálisis fue de 2,5-6,5%.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como medias \pm desvío estándar (DE). La variable tiempo de tratamiento fue analizada mediante un análisis de perfiles multifactoriales, con el estadístico Lambda de Wilks (Λ). En los casos en que dicho efecto resultó significativo al nivel del 5%, la comparación entre tiempos se efectuó mediante intervalos de confianza simultáneos del 95%, para determinar en qué momentos se produjeron esas diferencias.

Las variables velocidad de crecimiento estimada por el método de predicción al primer y segundo años¹⁷ y velocidad de crecimiento observada al primer y segundo años fueron comparadas mediante el estadístico "t de Student". Todo el análisis se realizó con: *R Development Core Team*.¹⁸ Se consideró significativa una p menor a 0,05.

Episodios adversos

En cada visita se investigó por interrogatorio la presencia de episodios adversos. Se los informó en un formulario de registro de datos clínicos, confeccionado para tal fin.

RESULTADOS

Clínica, auxología y edad ósea

En el período comprendido entre el 1/01/2002 y el 31/12/2006 se evaluaron 17 pacientes pre-puberales (15 varones) que consultaron por baja estatura. Tres pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión, dos por presentar una secreción de hormona de crecimiento subnormal y uno por presentar una concentración plasmática de cortisol matinal menor a 8 μ g/dl debido a tratamiento crónico con corticosteroides inhalados. Catorce niños menores de 6 años nacidos PEG fueron incluidos en el presente estudio. Dos de los 14 pacientes tenían antecedentes de gemelaridad. Los 14 pacientes presentaban una edad cronológica de $4,2 \pm 1,1$ años, con una edad ósea de $2,4 \pm 1,0$ años. Los datos auxológicos basales se muestran en la *Tabla 1*. Dos pacientes abandonaron el estudio a los 15 y 21 meses del tratamiento sin causa específica y se perdieron del seguimiento.

El tratamiento indujo un significativo aumento en la velocidad de crecimiento de $5,4 \pm 1,7$ cm/año a $9,8 \pm 1,5$ cm/año y $7,6 \pm 1,5$ cm/año durante el primer y segundo años de tratamiento, respectivamente, ($\Lambda = 0,162$, $p = 0,00058$), (*Tabla 2*). El incremento de talla produjo una ganancia media de 1,5 DE (intervalo 1,0 a 2,1 DE), lo cual logró que todos los pacientes, excepto uno, alcanzaran una talla dentro de lo normal. El paciente que finalizó con una talla a -2,17 DE tuvo una ganancia total de 1,17 DE. El análisis de Lambda mostró que las mayores diferencias en la ganancia de talla ocurrieron durante el primer año de tratamiento.

No hubo diferencias entre la velocidad de crecimiento observada contra la velocidad de crecimiento esperada de acuerdo al modelo de predicción, tanto durante el primer año, $9,7 \pm 0,4$ cm/año contra $9,8 \pm 1,5$ cm/año ($t = 0,08$, $p = 0,93$) como durante el segundo año de tratamiento, $7,6 \pm 1,5$ cm/año contra $7,8 \pm 0,2$ cm/año ($t = -0,33$, $p = 0,74$).

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Masculino/Femenino	11/3
Edad cronológica (años)	$4,2 \pm 1,1$ (2,4-5,9)
Edad ósea (años)	$2,2 \pm 0,9$ (1,0-4,0)
Peso de nacimiento (gramos)	1.872 ± 726 (750-3.000)
Edad gestacional (semanas)	$36,2 \pm 2,8$ (31-40)
Talla (SDS)	$-2,73 \pm 0,3$ (-2,2 a -3,33)
Talla diana (SDS)	$-0,59 \pm 0,6$ (-1,7 a +0,4)

Media \pm DE (intervalo). SDS: puntaje z

Se observó un aumento significativo en el peso y el perímetro cefálico durante el tratamiento, mientras que no hubo cambios significativos en el IMC (Tabla 2).

La edad ósea avanzó significativamente durante los 2 años de tratamiento con una relación Eo/Ec de 1,0 (Tabla 2).

No se observaron diferencias significativas en los valores de tensión arterial sistólica y diastólica durante el tratamiento (Tabla 2).

Laboratorio

Las concentraciones de creatinina, urea, TSH, T4 libre, hemoglobina, hematócrito, eritrocitos, leucocitos y plaquetas en sangre periférica, así como las concentraciones urinarias de proteínas y

glucosuria permanecieron dentro de valores normales. Se observó un descenso significativo del colesterol total, sin cambios en el colesterol HDL y triglicéridos (Tabla 3).

IGF-I e IGFBP-3

Durante el tratamiento se observó un incremento significativo en las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3 (p <0,0001) (Tabla 3).

Las concentraciones de IGF-I excedieron los 2 DE por encima de la media en 28%, 35%, 46% y 41% de los pacientes, a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento, respectivamente. Luego de la suspensión del tratamiento con GH sólo el 10% de los pacientes presentaron concentraciones de IGF-I por encima de 2 DE. Durante el tratamiento

TABLA 2. Resultados auxológicos, tensión arterial y edad ósea de los pacientes durante el tratamiento

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	p
Talla (SDS)	-2,70 ± 0,3	-2,06 ± 0,3	-1,71 ± 0,4	-1,42 ± 0,5	-1,30 ± 0,5	0,00132
Vc (cm/año)	5,4 ± 1,7	11,2 ± 2,3	9,8 ± 1,5	8,7 ± 1,5	7,6 ± 1,5	0,00058
Pvc (cm/año)			9,74 ± 0,4		7,78 ± 0,2	NS
Peso (kg)	12,0 ± 2,2	13,4 ± 2,2	14,5 ± 2,4	16,3 ± 2,9	17,4 ± 2,9	< 0,001
IMC (kg/talla ²)	14,3 ± 1,1	14,2 ± 1,2	14,0 ± 1,1	14,4 ± 1,3	14,4 ± 1,2	NS
TA Sistólica (mmHg)	88,4 ± 11,9	92,6 ± 12,1	92,1 ± 9,7	93,3 ± 9,7	96,0 ± 9,3	NS
TA Diastólica (mmHg)	56,2 ± 8,0	56,5 ± 6,5	54,2 ± 7,8	58,1 ± 8,5	58,5 ± 4,1	NS
PC (cm)	48,3 ± 2,6	48,9 ± 2,5	49,3 ± 2,5	49,8 ± 2,6	50,1 ± 2,6	0,0005
Edad ósea (años)	2,43 ± 1,0		3,4 ± 1,2		4,70 ± 1,7	0,00005

Media ± DE, SDS = puntaje z. VC: velocidad de crecimiento. Pvc: predicción de velocidad de crecimiento.

IMC: índice de masa corporal. TA: tensión arterial. PC: perímetro craneano.

TABLA 3. Datos bioquímicos de los pacientes durante el tratamiento

	Basal	12 meses	24 meses	p
IGF-I (SDS)	-1,28 ± 1,2	1,41 ± 2,4	1,41 ± 2,1	<0,0001
IGFBP-3 (SDS)	0,58 ± 1,7	2,98 ± 1,6	2,68 ± 1,8	<0,0001
Glucemia basal (mg/dl)	76,4 ± 8,1	85,7 ± 9,4	86,0 ± 14,8	0,007
Glucemia postprandial (mg/dl)	91,8 ± 16,1	99,6 ± 16,9	95,5 ± 22,2	NS
Insulina basal (μU/ml)	3,0 ± 0,05	4,7 ± 2,9	3,9 ± 1,2	0,036
Insulina postprandial (μU/ml)	22,1 ± 23	27,1 ± 24	25,5 ± 19,4	NS
Colesterol total (mg/dl)	178,5 ± 44,0	164,0 ± 17,4	169,4 ± 28,2	0,007
Triglicéridos (mg/dl)	66,2 ± 25,9	58,2 ± 16,3	64,0 ± 21,1	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	55,1 ± 14,0	51,9 ± 9,8	56,7 ± 14,2	NS
Glucosa/Insulina	22,7 ± 6,8	20,4 ± 7,3	21,9 ± 8,0	NS
HOMA IR	0,59 ± 0,12	1,13 ± 0,80	1,04 ± 0,80	0,01
QUICKI	3,92 ± 0,14	3,59 ± 0,42	3,67 ± 0,41	0,04
HOMA% β	194 ± 285	85,7 ± 40	54,7 ± 48	NS

Media ± DE, SDS = puntaje z.

2 pacientes presentaron concentraciones de IGF-I persistentemente por encima de 2 DE. En uno de ellos ya se encontraba elevada previo al inicio del tratamiento (+2,24 DE).

Episodios adversos

Ningún paciente presentó episodio adverso grave alguno. Durante el tratamiento se registraron 120 episodios adversos, siendo la mayoría cuadros de otitis, faringitis y tos, no relacionados con el fármaco.

Metabolismo hidrocarbonado

Se observó un incremento significativo en las concentraciones basales de glucemia ($p=0,007$) e insulina ($p=0,036$) durante el tratamiento (Tabla 3). Sin embargo, no hubo cambios significativos en sus concentraciones postprandiales. Los índices subrogantes de insulinosensibilidad mostraron un incremento significativo en el HOMA y una disminución en el QUICKI durante el tratamiento ($p=0,01$ y $0,04$, respectivamente), (Tabla 3). No se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de glucemia, insulina o los subrogantes de insulinosensibilidad en relación a los cambios en el peso corporal o el IMC.

No hubo cambios significativos en las glucemias e insulinas basales y postprandiales así como en los índices de sensibilidad a la insulina al suspender el tratamiento con GH en comparación con las muestras obtenidas a los 24 meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

El retardo de crecimiento intrauterino es de origen multifactorial. En la mayoría de los casos, factores maternos o placentarios llevan a un pobre aporte nutricional o de oxigenación durante etapas críticas del crecimiento fetal, pero en un menor número los causales son de origen fetal.^{2,19} Durante la etapa postnatal la mayoría de los niños nacidos PEG recuperan su crecimiento y alcanzan una talla normal durante los primeros 2-3 años de vida;⁴ sin embargo, aproximadamente un 10% permanecen bajos.⁵

Los primeros estudios con hormona de crecimiento en niños PEG sólo aplicaban la hormona 2-3 veces por semana con resultados sobre el crecimiento poco favorables en dosis aproximadamente de 0,5 U7kg/semana.²⁰ Posteriormente, en estudios controlados en los que la hormona se indicó en forma diaria y en dosis mayores, la efectividad clínica del tratamiento resultó significativa.^{7,8}

En la Argentina no existen aún datos que revelen la eficacia del tratamiento con GH en niños nacidos PEG. Sólo se ha publicado el tratamiento con GH en un modelo de rata con retardo de crecimiento intrauterino.²¹

El tratamiento con GH durante 2 años fue eficaz para incrementar significativamente la velocidad de crecimiento. Los pacientes presentaron una respuesta al tratamiento con GH en concordancia con la respuesta teórica de acuerdo al modelo matemático de predicción elaborado para el primer y segundo años de tratamiento.¹⁷

El hallazgo más importante de nuestro trabajo fue el incremento medio de 1,5 DE en la talla alcanzada al cabo de 2 años. Esto concuerda con informes previos y utilizando diferentes dosis.²² Al año de tratamiento, once de los pacientes ya habían alcanzado una talla normal. Al finalizar los 2 años de tratamiento todos los pacientes, excepto uno, alcanzaron una talla dentro de lo normal. La GH es un potente estimulador de la síntesis y secreción de IGF-I y de IGFBP-3. En concordancia con ello, la excelente respuesta observada en el crecimiento, trajo aparejado un significativo aumento en la concentración sérica de IGF-I, como ha sido descrito previamente.²³ El incremento de IGF-I sérico se encuentra directamente relacionado con la dosis de GH aplicada.^{7,23} También observamos un significativo incremento en las concentraciones séricas de IGFBP-3. Sin embargo, durante el tratamiento varios de nuestros pacientes presentaron concentraciones séricas de IGF-I por encima de lo normal (>2 DE), en concordancia con lo publicado previamente.^{7,24} En dos pacientes estos niveles se mantuvieron elevados a lo largo del tratamiento, mientras que en los otros fluctuaron entre valores supranormales y normales. Es conocida la heterogeneidad que presentan los niños PEG, no sólo en su etiopatogenia sino también en las alteraciones observadas en el eje GH/IGF. Es posible que la marcada elevación en las concentraciones de IGF-I durante el tratamiento sea secundaria a una resistencia periférica a ella; sin embargo, esta posibilidad es aún especulativa. El incremento de IGF-I refleja la acción de la GH administrada, pero otro aspecto del efecto biológico de este factor de crecimiento estaría vinculado a la seguridad, específicamente en referencia a los posibles efectos indeseables que pudiera ocasionar la persistencia de elevadas concentraciones séricas de IGF-I.²⁵ Recientemente, estudios epidemiológicos en adultos, referentes al riesgo de cáncer de mama, colon y próstata revelaron que niveles de IGF-I en el quintilo su-

perior se asociaban con un incremento en el riesgo de cáncer.^{26,27} Si bien estos datos no pueden ser extrapolados a lo que ocurre en la infancia, es recomendable evaluar las concentraciones séricas de IGF-I en los niños tratados con GH e intentar disminuir la dosis si ellas se encuentran persistentemente por encima de los valores de referencia normales para su edad.

Otros aspectos vinculados a la seguridad a largo plazo con este tratamiento han sido publicados por Dunger y Ong.²⁸ Estos autores remarcan, basados en estudios epidemiológicos, la asociación encontrada entre el peso al nacer y el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares durante la vida adulta.²⁹

En nuestro trabajo evaluamos el metabolismo de los hidratos de carbono no sólo en condiciones basales sino también luego de la ingesta de alimentos. Observamos un incremento significativo en la glucemia basal a lo largo de los 2 años de tratamiento. Este aumento no condicionó la existencia de niveles glucémicos en ayunas mayores a 110 mg/dl en ningún paciente. Tampoco se observaron alteraciones en las concentraciones postprandiales de glucemia ni de insulina. Sin embargo, dos de tres índices de sensibilidad a la insulina utilizados, mostraron un cambio significativo durante el tratamiento, lo cual refleja una mayor resistencia insulínica. Esto constituye una respuesta esperable debido a las acciones fisiológicas de la GH y ya ha sido comunicado en otros trabajos con niños PEG.³⁰ Estudios previos con dosis altas de hormona de crecimiento en niños PEG, también han informado un incremento en la insulino-resistencia y cambios en la tolerancia a la glucosa.³¹ Sin embargo, no se han observado efectos a largo plazo en la prevalencia de diabetes de tipo 2.³² Además, los cambios observados en la sensibilidad a la insulina han demostrado ser reversibles.³³ En nuestro estudio, empero, unos meses luego de haber suspendido el tratamiento con GH los niveles de glucemia aún permanecían levemente elevados respecto de las concentraciones basales. Una posible explicación de este hallazgo podría ser que se necesita más tiempo de suspensión respecto de los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado en contraposición con la rápida normalización de las concentraciones de IGF-I e IGF-BP-3 observadas. De todas maneras, este tratamiento debería evaluarse con reparos en niños con antecedentes familiares floridos de diabetes.

Por otro lado se ha comunicado una mejoría en el perfil de lípidos y la presión arterial asociados

al síndrome metabólico en niños PEG que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento.³⁴

CONCLUSIONES

En niños nacidos pequeños para la edad gestacional que no completaron espontáneamente su crecimiento compensador en los primeros años de vida, el tratamiento con GH durante dos años en la edad preescolar produjo un incremento significativo en la talla. No se observaron episodios adversos mayores durante el tratamiento. El incremento de las concentraciones de IGF-I, de los niveles basales de glucemia e insulina y de los índices de sensibilidad a la insulina, indicó una leve insulino-resistencia. Se alcanzó, en un período breve, una talla dentro de los límites normales con un perfil aceptable de seguridad. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. de Onis M, Blösner N, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:S5-S15.
2. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. OPS/OMS. Boletín de Salud Perinatal 2000;18:7-9.
3. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:723-9, Rev.
4. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997;23(Suppl. 4):193-204.
5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-739.
6. de Waal WJ, Hoekken-Koelega AC, Stijnen T, et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:621-630.
7. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-3070.
8. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: a meta-analysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Act Paediatr* 1996;417(Suppl):27-31.
9. Dahlgren J, Wikland KA. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *Pediatr Res* 2005;57:216-22.
10. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endo Rev* 2007;28:219-251.
11. Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, et al. 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 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
12. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through 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.

13. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5 years of a randomized, double-blind, dose response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-3070.
14. Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Boyd R. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 wk of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
15. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr* 1987;85:209-222.
16. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144:47-55.
17. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):125-31.
18. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. (2006). ISBN 3-900051-07-0. [Acceso: 27-7-09]. Disponible en: <http://www.R-project.org>.
19. Gluckman PD, Harding JE. The Physiology and Pathophysiology of Intrauterine Growth Retardation. *Horm Res* 1997;48(Suppl 1):11-16.
20. Peter AL, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB. Growth and body composition in intrauterine growth retardation (IUGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism* 1974;23:913-919.
21. Guimarey LM, Quintero FA, Orden AB, et al. Catch-up in body weight of intrauterine growth retarded (IUGR) rats castrated and treated with growth hormone. *Growth Dev Aging* 2005;69:89-99.
22. 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:e458-462.
23. Job JC, Chaussain JL, Job B, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one year post treatment in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996;39:354-359.
24. van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, et al. High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1390-1396.
25. Shim M, Cohen P. 1999 IGFs and human cancer: implications regarding the risk of growth hormone therapy. *Horm Res* 1999;51(Suppl 3):42-51.
26. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-566.
27. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:620-625.
28. Dunger DB, Ong KK. Babies born small for gestational age: insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):58-65.
29. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989;ii:577-80.
30. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):149-154.
31. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: The US and KIGS Analysis. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):153-159.
32. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-613.
33. de Zegher F, Ong KK, van Helvoirt M, et al. High dose growth hormone treatment in non-GH deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-151.
34. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:347-353.