



## Revisión

# Función gonadal en niños y adolescentes nacidos con restricción del crecimiento intrauterino



Alicia Martínez<sup>a,h</sup>, Titania Pasqualini<sup>b,h</sup>, Viviana Bengolea<sup>c,h</sup>, Miriam Azaretzky<sup>d,h</sup>,  
 Florencia Kuspiel<sup>b,h</sup>, Elisa Vaiani<sup>e,h</sup>, Susana Campeni<sup>f,h</sup>, Viviana Pipman<sup>g,h</sup>  
 y Martha Suárez<sup>d,h,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA, Argentina

<sup>b</sup> Hospital Italiano, CABA, Argentina

<sup>c</sup> Hospital Juan A. Fernández, CABA, Argentina

<sup>d</sup> Hospital T. Álvarez, CABA, Argentina

<sup>e</sup> Hospital Juan P. Garrahan, CABA, Argentina

<sup>f</sup> Hospital de Clínicas J. de San Martín, UBA, CABA, Argentina

<sup>g</sup> Hospital E. Tornú, CABA, Argentina

<sup>h</sup> Departamento Infanto-juvenil de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2017

Aceptado el 7 de septiembre de 2017

On-line el 2 de noviembre de 2017

### Palabras clave:

Restricción del crecimiento intrauterino

Pequeño para la edad gestacional

Función gonadal

Pubertad temprana

Hipospadias

## R E S U M E N

Los niños con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentan en la vida posnatal una serie de alteraciones metabólicas y hormonales, y tienen predisposición al desarrollo de obesidad, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La exposición a un ambiente intrauterino desfavorable en fases críticas del desarrollo puede tener un efecto deletéreo sobre la gónada en formación.

Se realizó una revisión bibliográfica y puesta al día sobre la posible asociación entre RCIU y alteraciones de la función gonadal en niños y adolescentes de ambos sexos. Para facilitar la actualización, se dividió por etapas en: 1, prenatal; 2, posnatal y prepuberal; 3, puberal, y 4, adulta.

La mayoría de los niños que nacen muy prematuros o con muy bajo peso al nacer hacen una transición sin obstáculos desde la infancia a la edad adulta con respecto a la salud reproductiva. Sin embargo, en los varones se puede observar criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular y menor fertilidad, y en las niñas, pubertad y menarca temprana, hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. Existen datos controvertidos y se necesitan más estudios para aclarar la relación entre el RCIU y la función hipotálamo-hipofiso-gonadal.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [masuarez11@gmail.com.ar](mailto:masuarez11@gmail.com.ar) (M. Suárez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.09.001>

0326-4610/© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Gonadal function in children and adolescents born with restriction of intrauterine growth

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Intrauterine growth restriction  
Small for gestational age  
Gonadal function  
Early puberty  
Hypospadias

Low birth weight due to intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with an increased risk of obesity, hypertension, cardiovascular disease, insulin resistance, and type 2 diabetes during postnatal life. Exposure to an unfavourable intrauterine environment in critical phases of development may have a deleterious effect on the forming gonad.

The objective was to carry out a bibliographic review and update on the possible association between IUGR and alterations of gonadal function in children and adolescents of both sexes. To facilitate the update, this was divided into stages: 1, prenatal; 2, postnatal and pre-pubertal; 3, puberal, and 4, adult.

Most children born preterm or with low birth weight make a normal transition from childhood to adulthood with respect to reproductive health. However, cryptorchidism, hypospadias, testicular cancer and lower fertility could be observed in boys, and early puberty and menarche, hyperandrogenism and polycystic ovarian syndrome in girls. However, the data are controversial, and further studies are needed to clarify the relationship between IUGR and pituitary gonadal function.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Se define a un niño con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), o pequeño para la edad gestacional, como aquel que nace con un peso y/o una longitud corporal igual o menor a 2 desvíos estándar (DE) por debajo de la media, de acuerdo a la edad gestacional. Algunos autores definen RCIU como aquellos niños que nacen con un peso menor al percentil 10 corregido para la edad gestacional o con menos de 2.500 g para los nacidos a término. Otros sugieren restringir el uso del término RCIU, aplicándolo solamente si en el curso de la gestación se ha verificado un retardo de crecimiento de los distintos parámetros utilizados por medio de un seguimiento ecográfico longitudinal<sup>1,2</sup>. En esta revisión los términos se aceptan como similares.

La RCIU se debe a múltiples etiologías, desde anomalías cromosómicas a alteraciones causadas por factores maternos, placentarios, ambientales o genéticos, por lo que este grupo de pacientes es muy heterogéneo, siendo una de las causas más frecuentes de patología del crecimiento posnatal<sup>3</sup> (tabla 1).

La incidencia global de esta patología, según la OMS, es del 17%<sup>4</sup>, y según la UNICEF, del 14%<sup>5</sup> de todos los nacimientos, siendo mayor en los países en desarrollo; en la Argentina está alrededor del 9%<sup>6</sup>.

Aproximadamente el 87% de los niños nacidos con RCIU recuperan su peso/estatura antes de los dos años de edad, y un menor porcentaje lo hace hasta los 5 años. Alrededor del 13% no desarrollan este crecimiento compensador<sup>7</sup> y un 7% quedan con una estatura adulta definitiva por debajo de 2 DE de la media poblacional. Entre un 20 y un 25% de las personas adultas con talla menor a 2 DE nacieron con RCIU<sup>8</sup>.

Los niños con este antecedente presentan en la vida posnatal una serie de alteraciones metabólicas y hormonales, teniendo predisposición al desarrollo de obesidad,

hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La programación de los ejes endocrinos tiene lugar durante fases críticas del desarrollo fetal, por lo que puede ser afectado por la RCIU. El efecto deletéreo sobre la gónada en formación puede producir criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular y menor fertilidad en los varones e hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico en las niñas. Aunque la mayoría de los individuos que nacen muy prematuros o con muy bajo peso hacen una transición sin obstáculos desde la infancia a la edad adulta con respecto a la salud reproductiva<sup>9</sup>, se observa en ambos sexos que la prematuridad y la RCIU pueden afectar la probabilidad de reproducción.

Se sugiere que en la malnutrición generalizada del feto hay un desarrollo anormal de los órganos abdominales causado, al menos en parte, por un mayor flujo sanguíneo preferencial hacia el cerebro y el corazón, privando a otros órganos como el hígado, el páncreas y el riñón, resultando así en un pobre desarrollo de ellos<sup>10</sup>. Anatómicamente las gónadas se originan cercanas al riñón y su desarrollo, por lo tanto, puede ser afectado negativamente por la RCIU. Hay poca evidencia bibliográfica sobre RCIU y afectación de la función reproductiva en el sexo masculino, y algunos autores sugieren falla testicular primaria<sup>11</sup>. Con respecto al sexo femenino, hay publicaciones que refieren menor volumen ovárico, mayor número de ciclos anovulatorios y niveles hormonales disminuidos con menor reserva folicular<sup>12</sup>, mientras otros concluyen que esta última no está comprometida<sup>13</sup>.

## Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica y puesta al día sobre la posible asociación entre RCIU y alteraciones de la función gonadal en niños y adolescentes de ambos sexos.

**Tabla 1 – Causas de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**

Maternas	Placentarias	Fetales
1. Sociodemográficos: –Edad < 15; > 35años –Bajo nivel socioeconómico –Bajo nivel educativo	1. Invasión trofoblástica anormal 2. Infartos placentarios múltiples 3. Anomalías umbilico-placentarias 4. Inserción anormal del cordón	1. Anomalías cromosómicas 2. Malformaciones congénitas 3. Gestaciones múltiples 4. Infecciones fetales
2. Ambientales: –Altitud sobre el nivel del mar –Estrés físico –Estrés emocional –Disruptores	5. Placenta previa 6. Placenta circunvalata 7. Corioangioma	
3. Nutricionales: –Bajo IMC –Pobre aumento de peso durante la gestación –Bypass ileoyeyunal; gástrico –Enfermedades inflamatorias intestinales		
4. Vasculares –HTA crónica –Preeclampsia –DBT mellitus		
5. Hematológicas		
6. Hipoxias por enfermedades respiratorias, cardíacas		
7. Renales		
8. Abuso de sustancias		
9. Medicaciones		
10. Anticuerpos antifosfolípidicos		
11. Historia obstétrica previa: –Abortos recurrentes –Mortinatos previos –Nacimientos previos de niños con RCIU –Prematuros previos		

## Metodología

Se efectuó una búsqueda con las siguientes palabras clave: retardo/restricción de crecimiento intrauterino, bajo peso para edad gestacional, función gonadal, ovárica y testicular, en las bases de datos bibliográficos PUBMED, LILACS, SCIELO, incluyendo los trabajos publicados entre los años 2000-2016.

Se seleccionaron las publicaciones que trataban sobre función gonadal en niños y adultos jóvenes de ambos sexos con el antecedente de RCIU.

Se excluyeron las publicaciones de pacientes con anomalías cromosómicas o genéticas o con genitales ambiguos de etiología no atribuible a la RCIU.

Para facilitar la actualización, se dividió por etapas en: 1, prenatal; 2, posnatal y prepuberal; 3, puberal, y 4, adulta.

### Etapa prenatal

La diferenciación de las estructuras fetales precursoras de los órganos genitales internos y externos en sentido masculino o femenino depende de la presencia o ausencia de las hormonas secretadas por el testículo fetal. Alrededor de la semana 8 de gestación, las células del intersticio testicular se diferencian en células de Leydig que tienen capacidad esteroideogénica. Su actividad depende del estímulo gonadotrófico proporcionado por la gonadotropina coriónica humana (hCG) en los primeros seis meses de vida intrauterina y de la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis fetal en el último trimestre. La testosterona

secretada por estas células produce la estabilización del conducto de Wolff y la diferenciación del epidídimo, del deferente y de parte de las vesículas seminales. A su vez, la dihidrotestosterona (DHT), principal metabolito de la testosterona, es sintetizada por acción de la enzima 5-alfa-reductasa en los tejidos blanco<sup>14</sup>. La DHT es la responsable de la virilización del seno urogenital y de los genitales externos. Estos procesos se dan en forma secuencial y en un tiempo preciso del desarrollo llamado ventana biológica que ocurre entre las 8 y las 14 semanas de gestación. Cualquier interrupción en este periodo, por factores hormonales o ambientales, incluyendo cualquier etiología de la RCIU subyacente, puede ser causa de hipospadias<sup>15</sup>. Luego de la semana 16 se completa el descenso testicular y el agrandamiento del pene<sup>14</sup>.

Nemec et al.<sup>16</sup> analizaron la asociación entre RCIU y anomalías genitales, particularmente micropene y criptorquidia, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) en fetos entre 20 y 35 semanas, hallando una relación entre la severidad de la RCIU y la presencia de aquellas.

En el sexo femenino la falta de andrógenos resulta en regresión de los conductos de Wolff y en feminización de los genitales externos<sup>14</sup>. Durante este periodo, en las niñas con RCIU no se encontraron alteraciones en el desarrollo ovárico en relación con su volumen, el tamaño y la distribución de folículos y ovogonias. Este hallazgo podría explicarse por un flujo preferencial hacia el ovario para mantener la capacidad reproductiva, o porque el gasto energético necesario para su desarrollo es relativamente bajo<sup>10</sup>.

### Etapa posnatal y prepuberal

En la población masculina en general, la prevalencia de anomalías genitales, excluyendo la criptorquidia, es de 4,6/1.000 recién nacidos (RN), siendo la más frecuente el hipospadias (73% de las anomalías)<sup>17,18</sup>, con una incidencia de 3/1.000 RN<sup>19</sup>. La forma más severa es la proximal y representa el 20% de todos los hipospadias.

Un estudio de cohorte retrospectivo encontró una mayor tasa de hipospadias en niños RCIU, con peso, longitud y circunferencia craneana igualmente afectados al nacimiento. La alteración combinada de las tres mediciones es sugestiva de restricción del crecimiento en la gestación temprana<sup>20</sup>. En un estudio danés se halló asociación entre RCIU, criptorquidia e hipospadias, con fuerte interacción con el grado de premadurez<sup>21</sup>. Contrariamente a informes anteriores, el peso al nacer fue el único que se asoció con anomalías urogenitales. Estudios en gemelos monocigóticos discordantes para el hipospadias mostraron que el gemelo con menor peso es el más frecuentemente afectado<sup>22-24</sup>. Como etiología se propuso la hipótesis de que los factores que causan RCIU son los mismos que determinan la presencia de anomalías urogenitales en estos<sup>19</sup>, postulándose que la insuficiencia placentaria en el primer trimestre de embarazo puede causar una entrega deficiente de hCG, con la resultante producción inadecuada de testosterona y DHT necesaria para inducir la virilización completa<sup>22-24</sup>. Otros autores hipotetizan que podría ser consecuencia de un retraso o una alteración en la cronología de la maduración global que incluiría el desarrollo genital<sup>25</sup>.

Un análisis reciente del registro *International Disorders of Sex Development* (IDSD) mostró que el 23% de pacientes con trastornos del desarrollo sexual (*disorders of sex development* [DSD]) masculino eran RCIU<sup>26</sup>. La prematuridad y la RCIU fueron más frecuentes en niños con hipospadias proximal acompañado de criptorquidia comparado con aquellos con hipospadias aislado<sup>27</sup>. Por otro lado, se ha hallado que aquellos DSD de causa idiopática presentaban peso y longitud al nacer más bajos comparados con los DSD de causa conocida, y que el peso era menor en los niños menos virilizados<sup>28,29</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual la incidencia de hipospadias es mayor en estos niños, y algunos autores proponen la asignación de una categoría específica al hipospadias asociado con RCIU<sup>25</sup>. La evidencia actual recomienda que los pacientes con hipospadias sean evaluados de acuerdo a los protocolos establecidos para el estudio de DSD, independientemente del peso al nacer<sup>19</sup>.

Durante la etapa posnatal temprana Ibáñez et al.<sup>30</sup> observaron niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) mayores en niñas y varones con RCIU, evaluados a una edad media de 4 meses, con respecto a controles con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG). El mecanismo no se conoce, pero podría estar relacionado con subsecuente infertilidad<sup>30</sup>. Sir-Petermann et al.<sup>31</sup> encontraron niveles aumentados de hormona anti-mülleriana (AMH) y una mayor respuesta del estradiol a la prueba de estímulo con leuprolide en niñas con RCIU, lo que podría sugerir una alteración del desarrollo folicular. Contrariamente, en 119 niñas prepuberales nacidas con RCIU, Kerkhof et al.<sup>13</sup> encontraron niveles de AMH semejantes a los controles de la misma edad, concluyendo que la reserva folicular no estaba comprometida.

### Adrenarca

El desarrollo de pubarca precoz y la secreción exagerada de andrógenos adrenales han sido asociados a la historia de RCIU. Se define pubarca a la aparición de vello pubiano considerada normal cuando ocurre después de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los varones. Se debe a la maduración de la zona reticulada de la glándula adrenal que produce incremento de la secreción de esteroides sexuales con aparición de sudoración, vello pubiano y axilar.

El bajo peso de nacimiento, la ganancia rápida de peso posnatal y el mayor tamaño corporal a los 8 años, independientemente, predicen niveles más altos de andrógenos adrenales en ambos sexos<sup>12,32-35</sup>, que pueden asociarse a pubarca precoz en individuos susceptibles<sup>11</sup>. Neville y Walker<sup>36</sup> encontraron que ser RCIU es un factor independiente de riesgo de presentar pubarca precoz, como lo son la prematuridad, el sobrepeso y la obesidad.

A pesar de algunos datos contradictorios, la mayoría de los autores concuerdan como causas posibles de pubarca precoz o exagerada, la adiposidad central, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el aumento del *insulin growth factor-I* (IGF-I)<sup>37,38</sup>. Tanto la insulina como el IGF-I estimulan la producción de andrógenos por las células teca intersticiales e incrementan la esteroidogénesis y la respuesta de adenocorticotrofina (ACTH) en células de la corteza adrenal<sup>39</sup>. Además, la insulina y el IGF-I aumentan la fosforilación del citocromo P450 ligado a la 17-hidroxilasa (P450c17) y elevan, por lo tanto, la actividad 17,20-liasa estimulando la síntesis de andrógenos adrenales<sup>40</sup>.

Algunos autores sugieren que el aumento prepuberal de los andrógenos adrenales desaparecería en la adultez temprana (20 años)<sup>41</sup>.

### Etapa puberal

En la RCIU los datos actuales acerca del inicio y la duración de la pubertad son limitados y difíciles de comparar.

Diferentes estudios epidemiológicos en Europa han demostrado que la pubertad se produce en los límites de las edades habituales para la población de referencia, pero relativamente temprano y con una talla algo menor<sup>42,43</sup>.

En un grupo de 76 niños con peso de nacimiento menor a 2 DE (RCIU) y 52 con peso adecuado (PAEG) controlados hasta que completaron la pubertad, Lazar et al.<sup>44</sup> observaron que, aunque la edad de inicio puberal era normal, el 20% de las niñas RCIU iniciaron pubertad entre los 8-9,5 años y el 13% de los varones entre los 9 y 10,5 años, en contraste con solo el 3% de las niñas y el 5% de los varones con PAEG. El único predictor prepuberal de la edad de inicio puberal fue el DE de peso al nacer; otros, como la edad gestacional, el índice de masa corporal (IMC) y la edad ósea retrasada con respecto a la cronológica, no correlacionaron con la edad de inicio puberal.

Otros estudios refieren un adelanto en la edad de menarca<sup>43</sup>, hecho que es más frecuente si se asocia a un elevado ritmo de crecimiento entre los 0-6 meses de vida<sup>45</sup>.

Por otra parte, al comparar niveles de estradiol, AMH, LH, FSH y su respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) entre adolescentes RCIU y PAEG no se encontraron diferencias significativas; por lo tanto, no hay una base para

sospechar una reserva ovárica limitada en este grupo de pacientes<sup>32,46</sup>.

Evaluaciones longitudinales mediante ecografías ginecológicas revelaron un incremento del tamaño uterino en la adolescencia tardía, que era menos evidente en RCIU que en las niñas PAEG. La recopilación longitudinal y los resultados transversales a los 18 años de edad corroboraron la persistente reducción en el tamaño del útero de las niñas RCIU (aproximadamente en un 20%) y de su volumen ovárico (aproximadamente en un 40%)<sup>47</sup>.

En un estudio poblacional chino<sup>48</sup>, el bajo peso para gestación no se asoció con la edad del inicio puberal tanto en varones como en niñas, no pudiendo determinarse su influencia sobre el *timing* de progresión de la misma.

Según Van Weissenbruch y Delemarre-van de Waal<sup>49</sup>, la RCIU suele asociarse a un riesgo aumentado de adrenarca prematura, pubertad temprana, poliquistosis ovárica y trastornos en la fertilidad. Basados en que la pubertad, definida como el inicio de interacción entre la unidad neuroendocrina y las gónadas<sup>49</sup>, tiene su origen en el período fetal cuando el sistema endocrino ya está activo, se postula que el proceso de maduración de este sistema podría estar influido por la programación fetal. El concepto de programación fetal se basa en la presencia de cambios ejercidos en un sistema dado, cuando este se encuentra en un período crítico del desarrollo<sup>50</sup>. Es decir, el sistema regulatorio implicado en la fisiología sexual es plástico y puede ser permanentemente cambiado durante un período crítico de ventana. Luego de este período crítico, los cambios inducidos persisten debido a la pérdida de esta plasticidad.

En un estudio con animales se observó que los nacidos RCIU con ganancia acelerada de peso y mayor exposición a la insulina pueden asociarse con secreción precoz y exagerada de LH, que conlleva un desarrollo puberal temprano<sup>51</sup>. Por otro lado, estudios en humanos<sup>39</sup> marcan diferencias significativas entre niñas RCIU según hayan presentado o no *catch-up* en su crecimiento lineal, concluyendo que el inicio y la progresión de la pubertad son complejos y muchos factores, aun posnatales, han sido identificados como responsables directos o indirectos de la producción o secreción del GnRH<sup>39</sup>.

Al evaluar el empuje puberal en niños pequeños para la edad gestacional, Verkauskienė et al.<sup>40</sup> observaron un modesto retardo de la edad ósea con respecto a la cronológica al comienzo puberal y un avance más rápido de la maduración ósea durante la pubertad comparado con los controles; el pico de la velocidad de crecimiento se alcanza en un estadio puberal más temprano y es de menor duración, estas diferencias podrían contribuir a una menor talla adulta. No se conoce el mecanismo fisiopatológico que causa estos hallazgos, y no parece estar relacionados solamente con el peso de nacimiento, edad de gestación, adiposidad u obesidad, sino más bien con una ganancia rápida de peso en la infancia temprana y el inicio puberal<sup>7,40</sup>. Por lo tanto, aunque el crecimiento puberal total es similar en niños PAEG y RCIU, indicando una etapa de crecimiento suficiente en estos últimos<sup>52</sup>, hay evidencia de que la ganancia de talla en la pubertad puede ser menor que la esperada, debido a un inicio temprano de la pubertad y a una maduración ósea acelerada con fusión de los cartilagos de crecimiento<sup>32</sup>.

## Etapa adulta

Mientras la mayoría de los estudios no hallaron disfunción testicular en adolescentes y adultos jóvenes en relación con el peso al nacer<sup>33,34</sup>, otros encontraron alteraciones del eje hipofiso-gonadal con reducción del volumen testicular, menores niveles de testosterona e inhibina B y mayor nivel de LH, especialmente en los niños sin *catch up* completo<sup>11</sup>. Dado que el volumen testicular refleja la función de los túbulos seminíferos/Sértoli y los niveles de inhibina B reflejan la actividad espermatogénica, estos hallazgos sugerirían una reducida espermatogénesis que podría ser responsable de la subfertilidad en varones adultos. En este sentido, fue descripta menor tasa de reproducción en varones RCIU que empeora a medida que envejecen<sup>53</sup>. Por otro lado, Allvin et al.<sup>54</sup> hallaron que los RCIU con talla normal presentaban mayores niveles de estradiol, DHT e inhibina B que los controles, sugiriendo que la actividad aromataza, calculada en base a la relación estradiol/testosterona, y la actividad 5-alfa-reductasa, calculada por la relación DHT/testosterona, se correlacionan negativamente con el peso al nacer.

Con respecto a las mujeres, las niñas que tuvieron pubarca precoz<sup>12,51</sup> tendieron a presentar un índice de ovulación reducido en la adolescencia<sup>55</sup>. Durante la tercera década de la vida el riesgo de desarrollar ovario poliquístico fue dos veces más alto, aun cuando fue ajustado por IMC, resistencia a la insulina, paridad y antecedentes de tabaquismo materno, demostrando que el bajo peso es un factor independiente para el síndrome de ovario poliquístico en la vida adulta. Las niñas RCIU con adrenarca precoz tuvieron diez veces más posibilidades de tener ovarios poliquísticos. En este grupo de pacientes se observó una respuesta exagerada de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) al estímulo con ACTH<sup>39</sup>.

Otros estudios<sup>56,57</sup> no encontraron asociación significativa entre el bajo peso al nacer y las anomalías reproductivas y metabólicas de mujeres con ovario poliquístico. Un factor crítico de los trabajos es la inclusión de recién nacidos pretérmino<sup>57,58</sup>, ya que la maduración funcional de los órganos y tejidos del recién nacido prematuro puede ser completada durante la vida posnatal y, por lo tanto, ser influenciada por el medio ambiente extrauterino<sup>59</sup>. Otro factor es que ciertos estudios han evaluado síntomas como hiperandrogenismo clínico o irregularidad menstrual solamente no incluyendo todos los posibles fenotipos del síndrome de ovario poliquístico<sup>57</sup>, hecho que puede llevar a la exclusión de algunos de ellos y a una posible subestimación de su real prevalencia.

En relación con la reproducción esto es más problemático de evaluar, por los múltiples factores involucrados; hasta el momento no hay datos suficientes como para confirmar la presencia de alteración ovárica que se evidencie en una menor fertilidad o una menopausia precoz<sup>13</sup>. Kerkhof et al.<sup>13</sup> analizaron los datos de 279 mujeres jóvenes entre 18-24 años buscando la posible relación entre edad gestacional, talla y peso de nacimiento y los niveles de AMH, concluyendo que tanto las nacidas pretérmino como las RCIU no tenían una reducción de la reserva folicular. Otro estudio realizado en Suecia, con una importante población de ambos sexos, encontró asociación entre bajo peso al nacer

**Tabla 2 – Hallazgos relacionados con la presencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**

Etapa	Varones	Mujeres
Prenatal	Micropene Criptorquidia	
Posnatal y prepuberal	Hipospadias Criptorquidia Aumento de FSH	Aumento de FSH Aumento de AMH Aumento de respuesta de estradiol al leuprolide
Adrenarca	Pubarca precoz Aumento de andrógenos adrenales	Pubarca precoz Aumento de andrógenos adrenales
Puberal	Pubertad temprana Empuje puberal menor y de menor duración	Pubertad temprana Empuje puberal menor y de menor duración Menarca temprana
Adulta	Reducción del volumen testicular Menores niveles de testosterona e inhibina B y mayor nivel de LH ¿Subfertilidad?	PCO PCO ¿Subfertilidad?

AMH: hormona anti-mülleriana; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PCO ovario poliquístico. Descripto por algunos estudios<sup>11,12,16,20,24,30,31,36,38-40,53</sup>.

y prematuridad, con probabilidad de una menor tasa de reproducción<sup>53</sup>.

Mishra et al.<sup>60</sup> estudiaron las consecuencias de algunos eventos vitales tempranos y su impacto sobre la menarca y la menopausia, encontrando que la malnutrición pre o posnatal temprana puede jugar un rol en determinar una menopausia temprana, pero la relación estricta con la RCIU no está claramente establecida.

## Conclusiones

- En varones se encontró una relación entre la severidad de la RCIU y la presencia de anomalías genitales, particularmente hipospadias y criptorquidia.
- Algunos estudios refieren niveles elevados de FSH en varones y mujeres.
- La mayoría de los autores concuerdan en la relación entre RCIU, pubarca o adrenarca precoz, con la ganancia de peso excesiva en la infancia que se asocia a adiposidad central y disminución de la sensibilidad a la insulina.
- Se refiere adelanto en la edad de comienzo puberal, con aceleración temprana de la edad ósea.
- Algunos estudios sugieren que la edad de menarca es similar a los controles, otros refieren edad de menarca más temprana.
- El riesgo de desarrollar ovario poliquístico es mayor.
- Estudios en adolescentes varones han descrito alteración del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal con volumen testicular disminuido sobre todo en aquellos que no realizaron crecimiento compensador, mientras que otros estudios no han apoyado estos hallazgos.

Existen datos controvertidos y se necesitan más estudios para aclarar la relación entre la RCIU y la función hipofiso-gonadal (tabla 2).

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. *Pediatrics*. 2001;107:1493.
2. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, Walenkamp MJ, Oostdijk W, Veen S. Confusion around the definition of small for gestational age. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;3:52-3.
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99:490-6.
4. Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief, OMS. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025\\_policybrief.lbw/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief.lbw/en/).
5. UNICEF. <http://www.unicef.org/spanish/specialsession/about/sgreport-pdf/15>.

6. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Serie 5 No 56, «Estadísticas Vitales. Información Básica 2012». Buenos Aires, Argentina 2013.
7. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res.* 2003;59:129.
8. 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.
9. Gäddlin PO, Finnström O, Sydsjö G, Leijon I. Most very low birth weight subjects do well as adults. *Acta Paediatr.* 2009;98:1513-20.
10. De Bruin JP, Nikkels PG, Bruinse HW, van Haaften M, Looman CW, Velde ER. Morphometry of human ovaries in normal and growth-restricted fetuses. *Early Hum Dev.* 2001;60:179-92.
11. Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr.* 2002;141:376-9.
12. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65:112-5.
13. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Visser JA, Laven JS, et al. Influence of preterm birth and small birth size on serum anti-Müllerian hormone levels in young adult women. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:937-44.
14. Rey R, Josso N, Racine C. Sexual differentiation. En: Degroot LJ, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, et al., editores. *Source Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-2016.
15. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol.* 2000;163:951-6.
16. Nemeč SF, Nemeč U, Brugger PC, Bettelheim D, Weber M, Graham JM Jr, et al. Male genital abnormalities in intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2012;32:427-33.
17. Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, Gilbert J, Youngson G, Chalmers J, et al. Prevalence of hypospadias and other genital anomalies among singleton births, 1988-1997, in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F149-51.
18. Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, Wilkinson JR, Jaffray B, McNally RJ. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child.* 2007;92:576-9.
19. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity. *J Urol.* 2012;188:2362-6.
20. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics.* 2002;109:473-8.
21. Ramsay MS, Wilcox AJ, Olsen J, Bonde JP, Thulstrup AM, Ramlau-Hansen CH, et al. Cryptorchidism and hypospadias in a cohort of 934,538 Danish boys: The role of birth weight, gestational age, body dimensions, and fetal growth. *Am J Epidemiol.* 2012;175:917-25.
22. Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjöld A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol.* 1998;160:2197-9.
23. Yinon Y, Kingdom JC, Proctor LK, Kelly EN, Salle JL, Wherrett D, et al. Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: The placental role in the embryogenesis of male external genitalia. *Am J Med Genet A.* 2010;152:75-83.
24. Chambers CD, Castilla EE, Orioli I, Jones KL. Intrauterine growth restriction in like-sex twins discordant for structural defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:246-8.
25. Audí L, Fernández-Cancio M. Etiopatogenia del hypospadias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5:53-68.
26. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, et al. Novel associations in disorders of sex development: Findings from the I-DSD Registry. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:348-55.
27. Sekaran P, O'Toole S, Flett M, Cascio S. Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes. *J Urol.* 2013;189:1892-6.
28. Francois I, van Helvoirt M, de Zegher F. Male pseudohermaphroditism related to complications at conception, in early pregnancy or in prenatal growth. *Horm Res.* 1999;51:91-5.
29. De Andrade Machado Neto F, Moreno Morcillo A, Trevas Maciel-Guerra A, Guerra-Junior G. Idiopathic male pseudohermaphroditism is associated with prenatal growth retardation. *Eur J Pediatr.* 2005;164:287-91.
30. Ibáñez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, de Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1986-8.
31. Sir-Petermann T, Márquez L, Cárcamo M, Hirschfeld C, Codner E, Maliqueo M, et al. Effects of birth weight on anti-müllerian hormone serum concentrations in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:903-10.
32. Sadrzadeh-Broer S, Kuijper EA, van Weissenbruch MM, Lambalk CB. Ovarian reserve in young women with low birth weight and normal puberty: A pilot case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:641-4.
33. Boonstra VH, Weber RF, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testis function in prepubertal boys and young men born small for gestational age. *Horm Res.* 2008;70:357-63.
34. Jensen RB, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Veldhuis J, Juul A. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1353-7.
35. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril.* 2011;96:220-3.
36. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90:258-61.
37. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia.* 2004;47:1064-70.
38. 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 Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3696-9.
39. Uçar A, Yackobovitch-Gavan M, Erol OB, Yekeler E, Saka N, Bas 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.
40. Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:69-77.
41. Todorova B, Salonen M, Jääskeläinen J, Tapio A, Jääskeläinen T, Palvimo J, et al. Adrenocortical hormonal activity in 20-year-old subjects born small or appropriate for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:298-304.
42. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: Consensus statement of the International Societies of

- Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;392:804–10.
43. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol.* 1999;150:747–55.
  44. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol.* 2003;149:425–32.
  45. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics.* 2001;107:59.
  46. Kuijper EA, Blankenstein MA, Luttikhof LJ, Roek SJ, Overbeek A, Hompes PG, et al. Frequency distribution of polymorphisms in the FSH receptor gene in infertility patients of different ethnicity. *Reprod Biomed.* 2010;20:588–93.
  47. Ibañez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod.* 2003;18:1565–9.
  48. Hui LL, Leung GM, Wong MY, Lam TH, Schooling CM. Small for gestational age and age at puberty: Evidence from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Am J Epidemiol.* 2012;176:785–93.
  49. Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res.* 2006;65:105–11.
  50. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998;95:115–28.
  51. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology.* 1998;123:733–9.
  52. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res.* 1998;43:808–12.
  53. De Keyser N, Josefsson A, Bladh M, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Premature birth and low birthweight are associated with a lower rate of reproduction in adulthood: A Swedish population-based registry study. *Hum Reprod.* 2012;27:1170–8.
  54. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Fors H, Dahlgren J. Elevated serum levels of estradiol, dihydrotestosterone, and inhibin B in adult males born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1464–9.
  55. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010;25:2124–31.
  56. Legro RS, Roller RL, Dodson WC, Stetter CM, Kunselman AR, Dunaif A. Associations of birthweight and gestational age with reproductive and metabolic phenotypes in women with polycystic ovarian syndrome and their first-degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:789–99.
  57. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:710–5.
  58. Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozone S, Barbonetti A, Colangeli MS, et al. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008;57:999–1004.
  59. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: Practical guidelines. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6133–9.
  60. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. *Womens Health.* 2009;5:175–90.