

Retardo de crecimiento intrauterino y su relación con el síndrome metabólico

Jeannette Doig Turkowsky

En los últimos años se han planteado algunas hipótesis acerca de la asociación del retardo de crecimiento intrauterino fetal, el pequeño para su edad gestacional y el bajo peso al nacer (tres conceptos que no necesariamente son sinónimos) con enfermedades tardías en el adulto que conforman el Síndrome metabólico ^(1,2,3) como: hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente, enfermedad cardíaca coronaria, hipertrigliceridemia, tolerancia disminuída de glucosa, obesidad y gordura abdominal entre otras.

El alto riesgo de patología cardiovascular podría ser reversible en sus etapas tempranas, lo importante sería conocer el origen y la causa ⁽³⁾. Existen interrogantes que no han sido definidas. ¿en qué momento al inicio de la vida se producen los acontecimientos patológicos que originan el Síndrome metabólico? ¿qué parte juega el ambiente materno? Existen problemas de definición de términos como el «retardo de crecimiento intrauterino» (RCIU), «bajo peso al nacer», y «pequeño para su edad gestacional» (PEG) y asimismo de interpretación de diferentes tablas de pesos de fetos y recién nacidos basadas en sistemas de clasificación variados.

El objetivo debe ser tratar de estandarizar conceptos entre todos los especialistas para identificar cuál es la población de recién nacidos con antecedente de retraso en el crecimiento intrauterino que son llamados pequeños para su edad gestacional al nacer que se asocia con enfermedades tardías en el adulto.

Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)

Es un término que implica que el crecimiento fetal está siendo inhibido por factores fetales, maternos y placentarios que actúan en forma aislada o combinada y que es reconocido por una alteración de la biometría fetal ecográfica o por test obstétricos que valoran la función placentaria. Si se afecta la nutrición y

oxigenación de un feto potencialmente sano se le conoce como RCIU extrínseco o dismaduro y si se debe a una alteración en el potencial de crecimiento del feto se considera como RCIU intrínseco. El retardo de crecimiento intrauterino se clasifica también en base a la valoración ecográfica en simétrico cuando el perímetro abdominal fetal (peso), longitud de fémur (talla) y diámetro biparietal (perímetro cefálico) se encuentran por debajo del percentilo 10 para su edad gestacional y asimétrico cuando solo el perímetro abdominal fetal (peso) se encuentra por debajo del percentilo 10 para su edad gestacional.

Recién nacido de bajo peso

Al nacer se denomina como bajo peso al recién nacido menor de 2500 g, sin tener en cuenta su edad gestacional, término muy amplio que incluye a los prematuros y a los pequeños para su edad gestacional.

Recién nacido pequeño para su edad gestacional (PEG)

Es aquel cuyo peso está por debajo del percentil 10° en relación a su edad gestacional y así lo consideran las tablas de Lubchenco, Brenner (EEUU), IMPROMI (Perú), Juez y Ventura (Chile); otros consideran un límite de menos 2 desviaciones estándar (debajo del percentil 2.5 aproximadamente) como las Tablas de la US National Center for Health and Statistics (NCHS).

Sin embargo el término pequeño para su edad gestacional (PEG) puede no ser sinónimo de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), como son los casos aislados de recién nacidos cuyas madres poseen talla corta en los que el recién nacido puede tener una de las tallas más bajas de la distribución normal ⁽⁴⁾ o si es hijo de una mujer que tiene tendencia a repetir similares pesos para edad gestacional como si estuviera «programada» ⁽⁵⁾

* Médico Pediatra, Neonatóloga, Jefe del Servicio de Intermedios del Departamento de Neonatología del Instituto Materno Perinatal

Asimismo, un recién nacido con RCIU asimétrico no es sinónimo de recién nacido pequeño para su edad gestacional (PEG), los primeros se caracterizan por ser delgados (el peso está por debajo del percentil 10º para su edad gestacional) y tienen talla y perímetro cefálico normales.

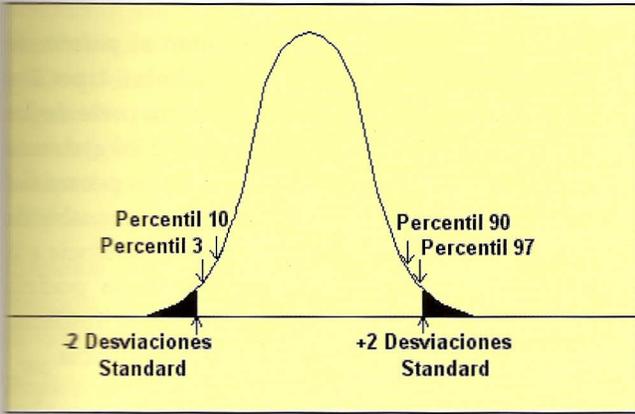
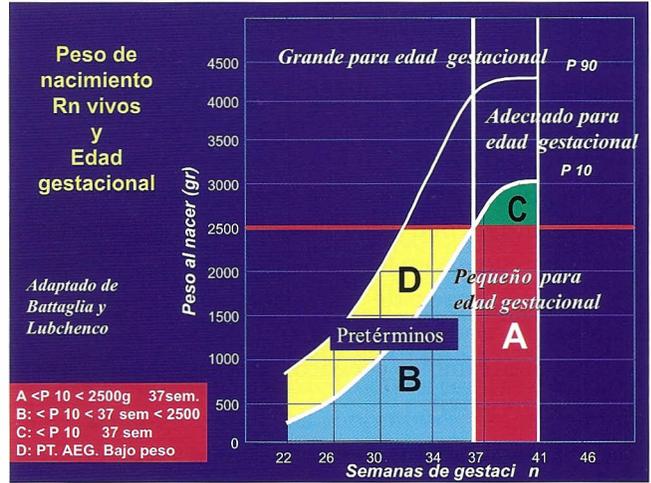


Figura N° 1.- La valoración postnatal del crecimiento de un neonato es a través del método de los percentilos y de la desviación estándar, siendo obtenidas las curvas a partir de valores de peso, talla, perímetro cefálico de determinada población y cuyo punto de corte varían de acuerdo al autor: $<P10$, $<P2.5$ ($-2DS$).

La población de neonatos que podrían estar en riesgo al ser adultos para desarrollar el Síndrome metabólico puede ser agrupada en cuatro grupos: (Cuadro N° 1 y figura N° 2).

- (A) Recién nacidos a término (edad gestacional entre 37-41 semanas); bajo peso (peso menor de 2500 g) y pequeños para su edad gestacional (peso por debajo del percentilo 10 para su edad gestacional). En los países en vías de desarrollo (6) el bajo peso tiene estas características.
- (B) Recién nacidos pretérminos (edad gestacional menor de 37 semanas), bajo peso, y PEG

FIGURA N° 2



- (C) Recién nacidos a término y pequeños para su edad gestacional (peso por debajo del percentilo 10 para su edad gestacional). En este grupo el indicador morbilidad va a desplazar al indicador de mortalidad, sobretodo en el primer año de vida.
- (D) Recién nacidos pretérmino, bajo peso. En los países desarrollados el bajo peso se debe a la prematuridad.

La valoración nutricional no sólo debe hacerse sobre la base de parámetros antropométricos: masa global (peso, longitud e índices derivados de ellos), sino también sobre la base de aquellos que valoran los compartimentos graso y proteico.

Jack Metcoff estableció un método práctico para identificar a los recién nacidos que aun teniendo peso, talla y perímetro cefálico adecuados para su edad gestacional son desnutridos (5.5%) (7). Este podría ser otro grupo a estudiar en la edad adulta: aquellos que al nacer no fueron considerados con retardo de crecimiento intrauterino, pero si con evidencia de desnutrición en los compartimentos graso y proteico.

Cuadro N°1

A	PEG (<10 P)	RNT (37-41 SEM)	BAJO PESO (<2500 g)
B	PEG (<10 P)	RNPT (< 37 SEM)	BAJO PESO (<2500 g)
C	PEG (<10 P)	RNT (37-41 SEM)	
D	AEG (P10- P90)	RNPT (< 37 SEM)	BAJO PESO (<2500 g)

POSIBLES MECANISMOS QUE EXPLICAN LA ASOCIACION ENTRE EL RCIU Y ENFERMEDADES TARDIAS EN EL ADULTO.

HIPÓTESIS DEL GENOTIPO ECONÓMICO (thrifty genotype)

En 1962, Neel⁽⁸⁾ propone una hipótesis respecto a que desde la antigüedad existiría una tendencia genética a almacenar energía en forma de grasa en previsión para épocas de escasez de alimentos. Esta adaptación metabólica producto de las situaciones ambientales determinaron cambios genéticos que permitió a la especie humana sobrevivir.

En la época moderna se hace evidente la predisposición humana hacia la obesidad y resistencia a la insulina., y se ve acentuada por el sedentarismo y la comida rica en carbohidratos y grasas.

HIPÓTESIS DEL FENOTIPO ECONÓMICO (thrifty phenotype)

Esta hipótesis sugiere que la nutrición (entre otros factores) a la que un sujeto se ve expuesto cuando era feto y al principio de su vida hace que se presente un crecimiento reducido antes y después de nacer y aumente el riesgo de enfermedades crónicas que puede padecer más tarde en la vida adulta ^(9,10).

El defensor de esta hipótesis es David Barker del Reino Unido y suele llamarse la «hipótesis de Barker» o de «origenes fetales» o de «programación».(figura N° 3)

El individuo que padeció malnutrición temprana se está preparando para una escasez de alimentos y para la actividad física más adelante en la vida. Si estas circunstancias cambian, la adaptación deja de ser útil y es más bien una desventaja, generando diabetes, tolerancia alterada a la glucosa y otras enfermedades no contagiosas.

Muchos datos en el mundo relacionan al patrón de crecimiento intrauterino en la diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria cardíaca. La tercera parte de los recién nacidos indios nace con bajo peso (<2500 g) debida a la deficiente nutrición materna, una de las peores del mundo. Este fenotipo económico sería el responsable de la epidemia en la India del Síndrome de Resistencia a la Insulina, el cual en una edad temprana podría predisponer a la diabetes, anormalidades lipídicas, hipertensión y enfermedades coronarias cardiacas ⁽¹¹⁾.

ESTUDIOS SOBRE LA MALNUTRICIÓN TEMPRANA Y LA OBESIDAD EN EL ADULTO

La exposición a la hambruna durante la etapa prenatal o al comienzo de la vida acarrea mayor riesgo de obesidad en la edad adulta. En 1976, Ravelli⁽¹²⁾ y sus colaboradores examinaron retrospectivamente la prevalencia de la obesidad en un grupo de varones concebidos durante diversos períodos de la hambruna de Holanda de 1944-1945. La exposición del feto a los efectos de la hambruna durante los 2 primeros trimestres del embarazo se asoció a un aumento significativo de las tasas de obesidad al ingresar al ejército a los 19 años

FIGURA N° 3



Una exposición comparable, durante el tercer trimestre o los primeros meses de vida posnatal se asoció por el contrario a una reducción significativa de la prevalencia de la obesidad en la edad adulta. No se hicieron estudios en mujeres.

Estudios de Barker en 1994 ⁽¹³⁾ concluyen que la desnutrición temprana durante el desarrollo hipotalámico (4to- 5to mes de gestación) podrían tener efectos desfavorables permanentes en los centros de regulación del apetito y del consumo de alimentos; el aumento de la grasa corporal en el adulto se debería a la hiperfagia. Otro factor sería el crecimiento de las células adiposas en la niñez.

Estudios complementarios evidencian que existe una relación entre la malnutrición en los primeros años de la vida y la obesidad en el adulto.

Popkin et al ⁽¹⁴⁾ halló una relación significativa entre el retraso del crecimiento y el peso excesivo, definido como un puntaje z de peso para la estatura caracterizado por 2 DS por encima del valor de referencia de las curvas de la NCHS.

Trowbridge et al ⁽¹⁵⁾ empleó una dilución de isótopos estables de H₂O para examinar la gordura y la distribución de grasa en 139 niños en edad preescolar con retardo de crecimiento pero gordos, y encontraron que el espesor de los pliegues de la piel y el área de la grasa eran menores, pero que la concentración total de agua corporal en esos niños era mayor que los valores de referencia. En estos casos los niños serían aparentemente obesos de baja estatura pero sí podrían estar expuestos a ser obesos en la edad adulta.

En conclusión la malnutrición temprana no debe ser evaluada solamente con los valores antropométricos de peso, talla y los indicadores derivados de ellos sino también es importante valorar los compartimientos de grasa y proteico.

En el recién nacido esta evaluación se hace con el test de Metcalf y en los niños más grandes con las medidas de los pliegues de la piel de varios sitios.

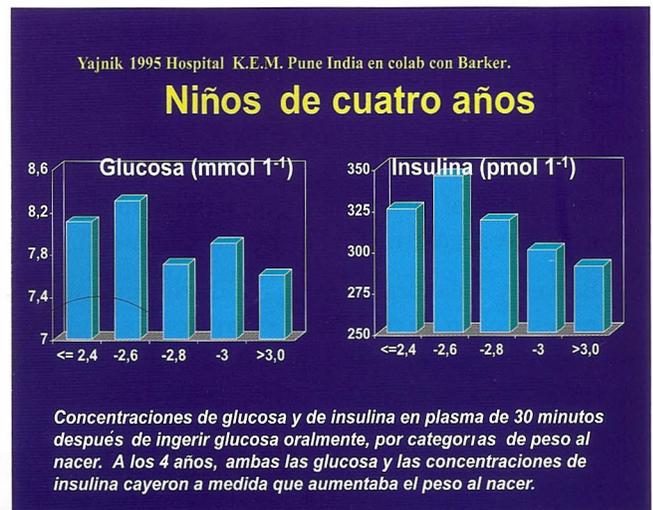
ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO DEL PESO AL NACIMIENTO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL ADULTO

1. Hales en 1991 ⁽¹⁶⁾ encuentra que el peso al nacimiento guarda una relación inversa con la deficiencia de la tolerancia a la glucosa o la diabetes en adultos varones entre los 59-70 años de edad

en Hertfordshire. Hales también menciona los estudios en Preston donde midieron la longitud y el peso en el momento de nacer, y resalta el hecho de que son los bebés especialmente largos y delgados los que tienen más riesgo de desarrollar diabetes del tipo 2. Se refería a los RCIU asimétricos, los cuales solo tienen disminuido el peso.

2. Yajnik ⁽¹⁷⁾ en colaboración con Barker estudió en 1995 en el Hospital K.E.M. en Pune. Se tituló «Concentraciones de glucosa e insulina en plasma 30 minutos después de ingerir glucosa oralmente». Se estudiaron niños de 4 años de edad y se concluyó que la glucosa y las concentraciones de insulina cayeron a medida que aumentaba el peso al nacer. (figura N° 4). Esta es la edad más temprana en la que se detecta una relación entre el crecimiento intrauterino pobre y el metabolismo de la glucosa y la insulina.

FIGURA N° 4



ESTUDIOS SOBRE LA DEFICIENCIA DE CRECIMIENTO FETAL Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1. Fall ⁽¹⁸⁾ estudió 500 individuos en 1996 en el Holdsworth Memorial Hospital en Mysorey. Concluyó que la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria era más alta en los que nacieron con pequeño tamaño (peso, estatura y circunferencia cefálica), se trataba de RCIU simétricos.
- 2.- El Profesor Hales ⁽¹⁹⁾ hace una revisión en 1998 de los estudios realizados en colaboración con Barker en la Unidad de Investigación Médica en Southampton, Inglaterra.

En este trabajo se reunió documentos de medidas de recién nacidos de diferentes lugares de Inglaterra de hace 70 años los que demostraron lo siguiente:

- Las personas que tenían un menor tamaño al nacer tenían también una mayor tendencia a padecer presión sanguínea alta o de morir a causa de ataques al corazón más tarde en la vida.
 - Los niños que eran de menor tamaño desde el nacimiento hasta cumplir el año tenían entre 6 y 8 veces más probabilidades de tener diabetes del tipo 2 o tolerancia alterada de glucosa que aquellos que pesaban más en el momento de nacer.
 - Se encontró una relación más estrecha entre tener menor tamaño en el momento de nacer y padecer la combinación de diabetes del tipo 2 y TAG con un aumento de la presión sanguínea y de grasa en el flujo sanguíneo lo que aumenta el riesgo de tener un ataque al corazón. El riesgo era 18 veces más en los de menos peso.
- 3.- Fall CHD en 1998 estudia en la India la asociación entre peso bajo y el «síndrome de resistencia a la insulina», cuyos componentes metabólicos como son la alta circulación de triglicéridos y el bajo nivel del colesterol de alta densidad aumentan el riesgo de padecer enfermedad coronaria cardíaca ⁽²⁰⁾.
- 4.- Barker y colaboradores ⁽²¹⁾ realizaron un estudio retrospectivo de cohortes y rastrearon los registros de nacimiento de más de 15000 hombres y mujeres

nacidos en Hertfordshire, Reino Unido observando una relación entre el aumento de la tasa de defunción por cardiopatía coronaria y el reducido peso al nacer de esa población. (Figura N° 5)

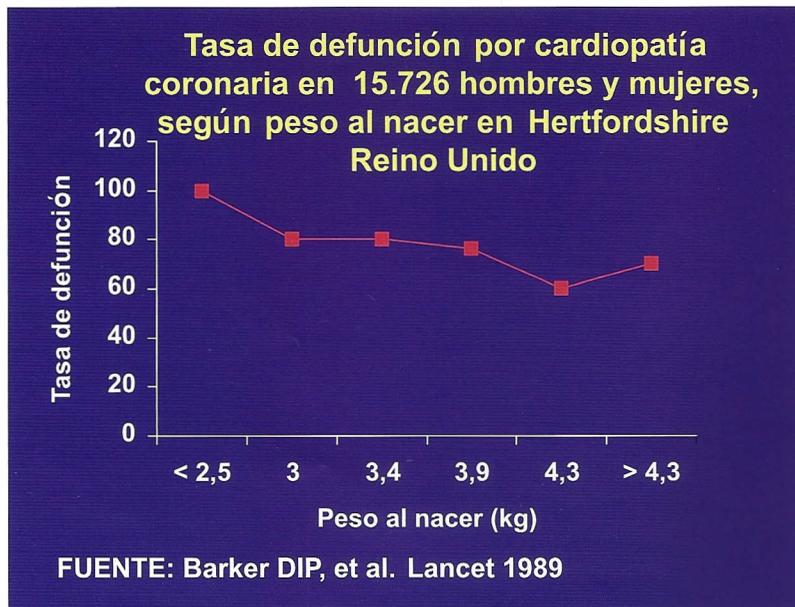
INVESTIGACIONES SOBRE EL EFECTO DEL PESO AL NACIMIENTO Y LA HIPERTENSION ARTERIAL EN EL ADULTO

Es la asociación mejor estudiada entre el crecimiento fetal y las características fisiológicas tardías. Los estudios mas conocidos son:

- Law y Shiell, en 1996 revisaron 32 trabajos en los que claramente se muestra que en todas las edades con la posible excepción de la pubertad hay una tendencia a incrementar la presión arterial como el peso de nacimiento va disminuyendo ⁽²²⁾.
- Hanssens en 1996 estudio el peso de nacimiento de 1822 embarazadas entre 1988-1993 y encontró que el riesgo de pre-eclampsia o hipertensión inducida por el embarazo se relacionaba inversamente con su peso del nacimiento. ⁽²³⁾

En conclusión existen múltiples evidencias de la relación entre el Retardo de crecimiento intrauterino y el Síndrome metabólico, lo que sí es importante precisar y diferenciar en cada patología del adulto ¿cuál es el antecedente en cada caso: RCIU simétrico o asimétrico, bajo peso, recién nacido a término, pretérmino, a término?

FIGURA N° 5



BIBLIOGRAFIA

1. Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetología* 1996; 39: 1119-22.
2. Eriksson U.J. Lifelong consequences of metabolic adaptations in utero?. *Diabetología* 1996; 39:1123-25.
3. Zubiato Toledo. Síndrome metabólico. *Diagnóstico* 2001; 40:157-166.
4. Altman DG & Hytten FE. Intrauterine growth retardation: lets be clear about it. 1989.
5. Bakketeig, LS Hoffman HJ. The tendency to repeat gestational age at birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 135: 1086-1103.
6. Villar & Belizán JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1982; 143: 793-798.
7. Metcalf J. Clinical assessment of nutritional status at birth. *Pediatr Clin NA.* 1994; 41:875-91.
8. Neel JV . Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet.* 1962; 14: 353-362.
9. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in Great Britain in Sweden. Some general regularities and their significance. *Lancet* 1934: 698-703.
10. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?. *Br J Prev Soc Med.* 1977; 31:91-95.
11. Reaven G M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
12. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N England J Med* 1976; 295: 349-353.
13. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: British Medical Journal Books; 1994.
14. Popkin BM et al. Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *J Nutr* 1996; 126:3009-3016.
15. Trowbridge FL et al. Body composition of Peruvian children with short stature and high weight-for height as an indicator of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 411-418
16. Hales CN, Barker DJP. Type 2 non insulin dependent diabetes the thrifty phenotype hypothesis . *Diabetología* 1992; 35: 595-601.
17. Yajnik CS. Diabetes and Insulin Resistance in Indians. *Bulletin of the Nutrition Foundation of India* 1995; 16:1-5.
18. Stein CE, Fall CHD et al : Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996; 348: 1269-1273.
19. Hales CN et al. El retraso en el crecimiento temprano predispone a la aparición de la diabetes en la madurez. *IDF Bulletin* 1998; Volumen 43 N° 2.
20. Fall CHD, Stein et al. Size at birth, maternal weight and Type 2 diabetes in South India. *Diabetic Medicine* 1998.
21. Barker DJP, Winter PD, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 577-580.
22. Law Cm, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight?. The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 306:24-27.
23. Hanssens M, et al. Birth weight related to risk of pre-eclampsia in later life. *J Soc Gynecol Invest.* 1996; 3: 303.


 UPCH-BIBLIOTECA