

AVANCES

El retraso de crecimiento intrauterino no es sólo un problema obstétrico

J.M. Lailla y M.D. Gómez-Roig

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por salud el conjunto de circunstancias que producen en la persona el bienestar físico, psíquico, social y emocional, que permite un desarrollo amplio de su vida, de acuerdo con sus necesidades y deseos. La medicina es la parte de la ciencia que debe permitir el desarrollo de la salud, mediante sus aportaciones en el campo de la epidemiología, prevención, diagnóstico y tratamiento. Este objetivo, cuando lo aplicamos al embrión y al feto, constituye una de las misiones más apasionantes para el profesional de la medicina que ha elegido la obstetricia como especialidad.

La medicina en general y la obstetricia en particular han evolucionado mucho en los últimos años y, actualmente, se puede afirmar que el interés en lograr una eficaz asistencia durante el embarazo y el parto en general forma parte de todos los planes de salud, pero no sólo con el objetivo de obtener un recién nacido sano, sino que debe prevalecer el concepto de salud que contempla a una persona que tiene ante sí un futuro y porvenir que debemos cuidar desde su fase intrauterina.

Con esta idea y la necesidad de cuantificar al máximo el estado del feto a lo largo de la gestación y parto, y posibilitar así un tratamiento adecuado ante las situaciones de riesgo de pérdida del bienestar fetal, hemos puesto en marcha en nuestro servicio una línea asistencial, docente e investigadora que denominamos medicina fetal, en la cual el estudio del crecimiento fetal constituye uno de los pilares fundamentales.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO FETAL

Entendemos por crecimiento el proceso mediante el cual se aumenta la masa de un ser vivo, gracias al incremento del número (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia) de sus células y de su matriz intercelular.

El desarrollo será el proceso mediante el cual los seres vivos logran progresivamente la adquisición de la capacidad funcional de sus sistemas y regulaciones fisiológicas.

Podemos decir que el término crecimiento se utiliza de forma preferente para indicar cambios anatómicos mensurables, mientras que su desarrollo se emplea para la descripción de la adquisición de las funciones fisiológicas específicas.

El crecimiento es un proceso continuo que se inicia con la fecundación y termina al final de la adolescencia. El crecimiento en el período prenatal tiene una gran proyección en la biología y patología del crecimiento, debido a la trascendencia biológica de lo que en él acontece, como es la transformación de una célula pluripotente e indiferenciada en un organismo tan complejo como el del recién nacido, o lo que es lo mismo el prototipo del ser humano adulto.

El feto desarrolla de forma conjunta el crecimiento y el desarrollo, y no lo hace de una forma uniforme ni paralela. La facilidad o dificultad en uno de estos procesos no implica forzosamente la alteración positiva o negativa en el otro.

Autores como Abdul-Karim y Beydoun¹, Love y Kinch² y Carreras³ coinciden en considerar este crecimiento y desarrollo fetal en 2 fases:

1. Una primera etapa, que alcanza las 24-26 semanas, en las que el crecimiento es exponencial y se produce a la vez que la diferenciación de órganos y sistemas.

2. Una segunda etapa, que se corresponde con la segunda mitad de la gestación, en la que el crecimiento es lineal y el desarrollo es fundamentalmente madurativo.

La velocidad y el ritmo de crecimiento fetal están regulados desde el inicio de la gestación por un regulador genético. Los genomas parentales marcan una huella genómica o «genoma imprinting» desde la ga-

metogénesis. Modelos basados en cálculos matemáticos consideran que los factores genéticos influyen en un 35-40% de las variaciones observadas en el peso al nacer, de los cuales la mayoría corresponde a las influencias del genotipo materno. Este regulador genético es modulado por otros reguladores de crecimiento externo: el regulador hormonal de naturaleza fetal y estimulante y el regulador ambiental de naturaleza materna y casi siempre restrictivo.

Control endocrino del crecimiento fetal

Las principales hormonas implicadas en el control del crecimiento fetal parecen ser diferentes a las relacionadas con el crecimiento posnatal. Actualmente, se conoce el control fetal en orden a 2 sistemas endocrinos: la insulina y el sistema de las *insuline-like growth factor* (IGF).

La insulina se ha estudiado ampliamente, y se conoce su papel permisivo en el crecimiento fetal. Casos experimentales de agenesia pancreática producen casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR) ante la ausencia de insulina, que no permite un correcto abastecimiento de glucosa y aminoácidos. Hijos de madres diabéticas tienen un mayor peso al nacer, debido a un aumento del transporte transplacentario de glucosa y a una hiperinsulinemia fetal. Datos recientes definen a la insulina como un factor promotor del crecimiento fetal a través de su influencia sobre los receptores de IGF-I, y como regulador directo de la secreción de IGF-I⁴.

La IGF-I es el principal factor endocrino-paracrino regulador del crecimiento fetal. El déficit homocigoto del gen de IGF-I y/o su receptor deriva en casos de marcado CIR. Cambios en el aporte de nutrientes en el feto influyen en la secreción de IGF-I, que disminuye sus valores en casos de desnutrición. La IGF-I influye en el transporte placentario de la glucosa a través de un aumento de la secreción de insulina. La insulina es el principal regulador de la IGF-I, y los valores de la hormona de crecimiento (GH) también regulan la IGF-I, aunque en menor medida. Se ha comprobado la síntesis placentaria de IGF-I e IGF-II, y la posibilidad de la utilización de estos factores por la placenta a partir de su abastecimiento de la circulación fetal, y existe una relación feto-placentaria en el control del crecimiento fetal⁵.

La IGF-II participa como inductor de la síntesis proteica, favoreciendo la mitogénesis y posterior crecimiento⁶. La IGF-II es un factor promotor del crecimiento local e intraútero, y su implicación en períodos preimplantatorios, etapas embrionarias y edades tempranas del embarazo es muy clara.

La GH no tiene un papel importante en la regulación del crecimiento fetal. Existe presencia de la GH y de sus receptores en el feto, pero en menor concentración que en los adultos. La acción de la GH fetal está limitada por una inmadurez de sus receptores que limitan su acción en el hígado y su influencia en la secreción de IGF-I. La GH prenatal tiene un predominante efecto lipolítico y antiinsulínico. Niños con déficit de GH tienen menor talla al nacer, pero muestran un mayor grado de fallo en su crecimiento posnatal.

El lactógeno placentario no se ha podido demostrar como factor de crecimiento fetal, a pesar de conocer su origen materno y mayor presencia en el compartimiento fetal. Embarazos con déficit del gen de lactógeno placentario tienen fetos con crecimiento normal.

La hormona tiroidea tampoco se ha podido relacionar directamente con el control del crecimiento fetal. Algunas especies animales con hipotiroidismo fetal tienen hijos con CIR, pero en otras especies y en humanos no se ha podido demostrar esta relación.

Una característica contemplada en casos de CIR es una alteración de la sensibilidad dentro de un amplio sistema endocrino, con una relativa resistencia a la insulina, IGF-I y GH⁷. La regulación de las proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) también parece estar alterada. El sistema de la IGFBP-I está en menor grado suprimido en casos de CIR, lo que influye en la biodisponibilidad de la IGF-I. Cierta grado de resistencia a la GH implica un posible fallo en el crecimiento posnatal entre algunos casos de CIR.

Interacción entre el eje somatotrópico y el aporte de nutrientes

La interacción entre el aporte de nutrientes y el eje endocrino somatotrópico (IGF-I, IGF-II, GH, insulina) es esencial en el control del crecimiento fetal⁸. Las concentraciones maternas y fetales de estas hormonas están reguladas por el aporte de nutrientes, al mismo tiempo que tienen influencia sobre el paso de nutrientes entre la placenta y el feto favoreciendo el crecimiento fetal. Estados de ayuno materno producen una disminución de IGF-I, aumento de IGFBP-I, y una mayor concentración de insulina, lo que regula en mayor medida el crecimiento fetal al final del embarazo⁹.

La infusión de IGF-I en fetos animales produce una disminución del catabolismo proteico, modifica la distribución de nutrientes, favoreciendo el paso de glucosa, y disminuye la producción de lactato en la placenta.

En déficit del crecimiento, la relación entre el eje endocrino y el aporte de nutrientes está alterada, así como su efecto sobre la función placentaria. Los me-

canismos de adaptación a situaciones restrictivas del entorno fracasan, dando lugar a casos de CIR.

CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

A partir de los conocimientos sobre crecimiento y desarrollo fetal, se ha sucedido una serie de términos para definir los fetos con defectos en su crecimiento.

El retraso de crecimiento intrauterino es una entidad cuyo nombre y definición han cambiado en los últimos años, sin dejar de ser una patología obstétrica con gran contribución en la morbilidad perinatal. El término de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) se ha modificado por crecimiento intrauterino restringido (CIR), con la finalidad de reflejar de mejor manera la fisiopatología de esta afección y evitar connotaciones emotivas y palabras como «retraso».

La definición de crecimiento normal precisa de criterios estadísticos que concreten la definición de «normalidad» en curvas poblacionales específicas. Actualmente, definimos como CIR al recién nacido cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. De acuerdo con esta definición, es esperable una incidencia de CIR del 10%, aunque en la práctica clínica ésta puede disminuir tras su corrección con el peso y fenotipo paternos¹⁰.

Algunos autores han sugerido como definitorio de CIR el percentil 3 y/o 5, a favor de una estricta definición con mayor influencia negativa en la morbilidad fetal y perinatal¹¹.

Karniski et al¹² definen como bajo peso para su edad gestacional (BPEG; *small for date* o *small for gestational age*, SGA), los recién nacidos por debajo del percentil 10 según edad gestacional, incluyendo a la mayoría de los que presentan un CIR. A nuestro entender, el BPEG y el CIR no son la misma entidad clínica ya que la diferencia entre el tamaño y el crecimiento es crucial. El crecimiento no puede estimarse sin un mínimo de 2 mediciones de tamaño separadas en el tiempo.

El concepto de BPEG es un concepto meramente estadístico, entendiendo que deben englobarse en este apartado todos los fetos con un peso en el nacimiento por debajo de los percentiles 10, 5 o 3 de la curva de normalidad peso-semanas de gestación de la población considerada normal. Esta definición no incluye las características del crecimiento, ya que es un término estático y transversal para un concepto dinámico y longitudinal. Es necesario diferenciar el feto con BPEG del CIR mediante un seguimiento continuado del crecimiento del feto durante las últimas se-

manas de gestación para comprobar el enlentecimiento o la detención de éste.

El National Institute of Child Health and Human Development ha considerado, con el objetivo de unificar criterios respecto a los fetos con CIR, a todos los fetos con un peso al nacer por debajo del percentil 10, según las curvas de peso establecida para la población normal. Esta definición presenta 2 limitaciones fundamentales: en primer lugar, precisa del peso fetal después del nacimiento para establecer un diagnóstico de certeza y, en segundo, no nos permite conocer a los fetos con CIR que han nacido con un peso adecuado según las curvas poblacionales.

Nos podríamos preguntar el porqué de nuestro interés en diferenciar estos 2 tipos de fetos y nuestra respuesta tiene que orientarse por los trabajos iniciales de Harvey et al¹³, que demuestran que el CIR se relacionaba con patología futura, no sólo del recién nacido, sino incluso del adolescente y del adulto. Los enlentecimientos que se producen antes de la semana 34 se asocian, según estos autores, a una reducción ponderostatural posnatal que se mantiene hasta los 4 años de edad, y los que se inician antes de la semana 26 presentan menor capacidad intelectual y habilidad motora hasta los 3-7 años.

En un intento de homogeneizar los estudios sobre CIR, actualmente realizamos una cuantificación de la severidad del déficit ponderal compensado para cada edad gestacional y población geográfica. Utilizamos múltiples de desviación estándar para la media de peso en una edad gestacional concreta y dentro de unas curvas de normalidad.

Las curvas de crecimiento antenatal se inician con los estudios de Lubchenco et al en 1963¹⁴, posteriormente mejoradas por Dubowitz et al en 1970¹⁵, hasta la introducción sistemática de la ecografía que nos permite medir y valorar el crecimiento fetal. Pero este crecimiento fetal se mide según semanas de gestación y no mediante estudios longitudinales que serían verdaderas curvas de crecimiento.

Las curvas de crecimiento fetal no son extrapolables de una población a otra, ya que factores genéticos, climáticos o socioeconómicos pueden establecer diferencias entre los rangos de normalidad. Por dicho motivo nosotros hemos utilizado, en los estudios de nuestro servicio, las curvas del Área Metropolitana de Barcelona, basadas en las descritas por el Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron, sobre una población de 6.622 niños nacidos en dicho centro durante los años 1992 y 1993¹⁶. Actualmente, el grupo de estudio del crecimiento intrauterino existente en nuestro hospital ha revisado las diferentes curvas de crecimiento poblacionales existentes. Consideramos como

útiles las curvas de Alexander et al¹⁷ y las establecidas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Ambas curvas disponen de un buen número de casos y se comportan de manera semejante a pesar de pertenecer a poblaciones diferentes.

Mecanismos etiopatogénicos del crecimiento intrauterino restringido

Existe una clara evidencia de que la regulación del crecimiento fetal difiere, en gran parte, del control del crecimiento posnatal. La regulación del crecimiento fetal es un proceso complejo, basado en la interacción existente entre factores genéticos y ambientales. Por dicho motivo, clasificamos los mecanismos etiopatogénicos del CIR en:

- Alteración de los factores genéticos, determinantes del crecimiento fetal, mayoritariamente en la primera fase gestacional (cromosomopatías, infecciones antenatales y agentes teratógenos).

- Alteración del mecanismo regulador del crecimiento fetal, secundario a una patología materna y/o patología placentaria. Pertenece a este apartado el CIR idiopático, en el que no se identifica la noxa causante de la afectación final.

En el 60-70% de los casos de CIR, no se conoce el agente causal, y únicamente en el 30-35% conocemos la etiología, predominando las patologías de afectación genética (10-15%).

En el período fetal es fundamental un correcto aporte de nutrientes al feto, basado en una cooperación maternoplacentaria que asegura las necesidades de oxígeno y sustratos al feto, junto a un correcto control endocrino (eje somatotrópico) que permite dicha cooperación¹⁸.

Ante una regulación incorrecta del crecimiento fetal, se producen casos de CIR en los que existe un aumento exponencial de la morbimortalidad fetal y/o perinatal respecto al grado del CIR. Un mejor conocimiento de la regulación del crecimiento fetal permitirá una mayor intervención en estos casos.

No debemos olvidar las posibles causas maternas de los fetos con CIR: hipertensión crónica, estado hipertensivo del embarazo, cardiopatía cianosante, diabetes, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, malnutrición, tabaco, abuso de sustancias tóxicas, malformaciones uterinas, trombofilia. Las posibles causas de origen placentario y/o cordón umbilical incluyen: gestación múltiple, transfusión fetofetal, inserción anormal de cordón, patología placentaria, placenta previa, *abruptio* crónico, anomalías de cordón.

La mayoría de estas causas imposibilitan un correcto intercambio de gas y nutrientes entre ambos compartimientos.

Perfil metabólico del crecimiento intrauterino restringido

Existen numerosos mecanismos por los cuales el feto se adapta a una disminución de oxígeno y/o sustratos suministrados desde la unidad maternoplacentaria. Ante una situación de hipoxia, el feto utiliza una mayor concentración de oxígeno de la hemoglobina fetal (proceso limitado), disminuye los movimientos respiratorios y realiza una redistribución de la circulación fetal, priorizando órganos como el sistema coronario, cerebro, glándulas adrenales y placenta. Estados de hipoglucemia fetal producen una acidosis metabólica secundaria a una mayor producción de lactato, un aumento del catabolismo y gluconeogenesis fetal, y un mayor paso de glucosa y aminoácidos del compartimiento fetal al placentario. Tenemos fetos hipercápicos, ante un fallo de eliminación de dióxido de carbono por la placenta y una inadecuada liberación de oxígeno. La presencia de más o menos hipoxemia, ante causas diferentes a las tóxicas o genéticas, refleja un mayor o menor grado de disfunción placentaria.

La relación fetoplacentaria existente es compleja. La placenta tiene prioridad en la utilización de sustratos para el correcto mantenimiento de su función. En casos de hipoglucemia extrema, la placenta utiliza la glucosa de la circulación fetal. El control de la placenta sobre el crecimiento fetal no se conoce todavía con detalle, a pesar de que recientes estudios la responsabilizan de la regulación del crecimiento fetal mediante factores como TGF-α, EGF, y hormona de crecimiento placentario que se encuentra disminuida en madres de hijos con CIR¹⁹.

La manera de aumentar el aporte de oxígeno y nutrientes en casos de CIR no se conoce actualmente.

LIMITACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

Durante la gestación se establece la sospecha clínica y ecográfica del CIR, pero el diagnóstico definitivo sólo puede realizarse después del nacimiento. La definición de esta patología se establece con el peso en el momento del parto, y una definición postparto no permite aplicar medidas correctoras en la morbimortalidad.

Se han postulado múltiples métodos de cribado gestacional del CIR, todos ellos con baja sensibilidad intrínseca. Las medidas morfométricas maternas obtienen una sensibilidad del 30-40%. La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica antenatal del CIR (especialmente la circunferencia abdominal [CA] y el peso estimado fetal [PEF]). Existen curvas de normalidad de dichas medidas, pero las tasas diagnósticas no superan el 50%. El estudio de parámetros individuales, como la CA, es necesario para identificar fetos con crecimiento asimétrico. Baschat y Weiner²⁰ asocian un bajo percentil de CA con una elevada sensibilidad (98,1%) para el diagnóstico de CIR (peso al nacer inferior al percentil 10). La sensibilidad del PEF para este diagnóstico es del 85,7%. Una CA para un percentil de peso menor a 2,5 tiene el menor valor predictivo positivo (VPP) (36,3%), mientras que este bajo PEF presenta un 50% de VPP.

El valor del volumen de líquido amniótico se ha estudiado por Chauhan et al²¹, que encuentran una incidencia de CIR del 19% si el índice de líquido amniótico (ILA) es < 5, que desciende al 9% si el ILA es > 5 (*odds ratio* [OR] = 2,13; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,10-4,16). Banks y Miller²² demuestran un aumento significativo de riesgo de CIR en el grupo con ILA < 10 respecto a los controles (el 13 frente al 3,6%; OR = 3,9; IC del 95%, 1,2-16,2). El diámetro máximo de líquido amniótico > 2 cm se asocia con una incidencia de CIR del 5%, que aumenta al 20% si este diámetro es < 2 cm, y al 39% si es < 1 cm. Chamberlain et al²³ concluyen que un ILA disminuido puede ser un buen predictor de disfunción placentaria. Esta conclusión todavía es válida hoy en día.

La monitorización ecográfica del crecimiento fetal permite una aproximación al contexto evolutivo del CIR, si bien algunos autores creen precisa su complementación con otras mediciones dinámicas como los flujos Doppler umbilicales y fetales. El estudio Doppler de la arteria umbilical y de la circulación fetal se ha impuesto como método de seguimiento de las gestaciones complicadas con fetos de bajo peso. Las alteraciones en las ondas de velocidad de flujo en estos territorios vasculares han mostrado una buena correlación con las diferentes fases de adaptación a la disminución de aporte, a la hipoxia o a la presencia de acidosis fetal. La monitorización de los fetos con bajo peso mediante Doppler de la arteria umbilical y de la arteria cerebral media ya ha demostrado incrementar la supervivencia y disminuir la morbimortalidad neonatal de estos recién nacidos. Esta monitorización mediante Doppler, de los fetos en que se estima un bajo peso, ha llevado a clasificarlos en 2 grupos:

los que en su evolución no presentan alteraciones del Doppler y que, por lo tanto, no presentan un deterioro hipóxico-isquémico (BPEG), y los que presentan alteraciones del Doppler y, por lo tanto, deterioro hipóxico-isquémico, que serían los propiamente denominados con CIR. Se postula que la morbimortalidad neonatal asociada a los recién nacidos de bajo peso quedaría restringida a los fetos que presentan alteraciones en el estudio Doppler de la arteria umbilical y/o la circulación fetal, los CIR. El estudio de la velocimetría Doppler ayuda en la identificación de fetos con riesgo de CIR, secundarios a una anormal invasión trofoblástica e inadecuados cambios en los flujos sanguíneos fetales y placentarios.

Baschat et al²⁴ estudian el papel del Doppler de arteria umbilical y su valor predictivo en fetos con CIR y peor resultado perinatal. Fong et al²⁵ aportan el valor del Doppler de la arteria cerebral media en este diagnóstico. Hershkovitz et al²⁶ corroboran en valores patológicos del Doppler de arteria cerebral media asociados a mayor prematuridad, CIR, cesáreas e ingresos neonatales.

Las arterias espirales del útero sufren una serie de modificaciones en el primer y segundo trimestres de la gestación aumentando el flujo sanguíneo uteroplacentario, así se asegura un aporte vascular suficiente en el mantenimiento de las necesidades fetales. Estos cambios de las arterias espirales se reflejan en la onda de velocidad de flujo (OVF) de las arterias uterinas, en concreto como una disminución de las resistencias vasculares y un aumento tanto de las velocidades sistólicas como diastólicas. Las gestaciones en las que no se detectan estos cambios en la OVF tienen mayor riesgo de desarrollar CIR y/o estado hipertensivo del embarazo (EHE). Diferentes estudios han demostrado la utilidad del estudio de la OVF en la detección precoz de CIR en el primer y segundo trimestres de la gestación. A pesar de esto, la sensibilidad para detectar esta patología sigue siendo baja, de un 30-50% para todos los casos con patología, si bien puede aumentar hasta un 80% en los casos más severos, que requieren finalización de la gestación en semanas más tempranas del embarazo, al combinar CIR y EHE. Se han estudiado múltiples formas de valorar la OVF de las arterias uterinas, tanto cuantitativas como cualitativas. Recientes estudios multicéntricos muestran que el parámetro que consigue mayor sensibilidad manteniendo una especificidad elevada es el índice de pulsosistividad medio²⁷.

En un intento de verificar que el CIR es una patología infradiagnosticada mediante las técnicas actuales, y que gran parte de los diagnósticos realizados al nacer, según las curvas poblacionales, son fetos con

BPEG sin riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), hemos realizado en nuestro servicio una revisión retrospectiva del diagnóstico ecográfico de esta patología. Realizamos una clasificación poblacional según el peso al nacimiento y nuestras curvas poblacionales en: controles, BPEG moderado-leve (< percentil 10), BPEG severo (< percentil 5). Estudiamos los BPEG según sus informes ecográficos, el tipo de parto y el posible RPBF. De un total de 4.137 partos, seleccionamos 287 (6,94%) BPEG (según su peso al nacer). Tenemos 96 casos de BPEG grave y 191 de BPEG moderado-leve. De estos BPEG, sólo 73 (25%) son diagnosticados por las curvas de peso estimado fetal de Hadlock; 139 (48,43%) son los diagnosticados si consideramos la desviación de las biometrías. Sólo 14 (4,87%) de ellos presentan alteraciones del Doppler (arteria umbilical y/o arteria cerebral media), es decir, se diagnostican de CIR. Presentan RPBF 56 casos (19,52%) de los BPEG al nacimiento. El RPBF aumenta de un 11,48 a un 28,06% si se realiza el diagnóstico intraútero. Asimismo, los partos eutópicos disminuyen del 54 al 38%, y las cesáreas aumentan del 24 al 43% si se realiza el diagnóstico intraútero de BPEG. Concluimos que la ecografía de tercer trimestre diagnostica una pequeña parte de la población que, al nacer, presenta un peso inferior al percentil 10. Una gran parte de estos niños, catalogados de CIR, son BPEG, ya que sólo un pequeño porcentaje presenta RPBF que condicionaría la conducta obstétrica en el momento del parto.

Un buen especialista debe diferenciar, en su diagnóstico prenatal, aquellos fetos con CIR debido a un ambiente intrauterino desfavorable de aquellos BPEG sin repercusión obstétrica, y evitar así una iatrogenia secundaria a una mala interpretación de una situación fisiológica. En las últimas revisiones realizadas se estima entre la población diagnosticada ecográficamente de CIR según biometrías fetales, únicamente un 40% con repercusión en la morbilidad fetal. Aproximadamente un 40% de los fetos con biometrías menores son BPEG sanos, sometidos a un mayor riesgo iatrogénico de prematuridad. De acuerdo con Burke et al²⁸, no existe un aumento de morbimortalidad en los BPEG.

COMPLICACIONES NEONATALES INMEDIATAS

Es conocido que los fetos con CIR presentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales que incluyen prematuridad, mayor número de inducciones, pérdida del bienestar fetal en el parto, mayor número de cesáreas, aumento de morbimortalidad fetal y neonatal.

Ante una reserva de nutrientes limitadas intraútero, el feto realiza una redistribución del flujo sanguíneo (*brain-sparing effect*) para asegurar el funcionamiento y desarrollo de órganos vitales como: cerebro, corazón, suprarrenales y placenta; con disminución del aporte sanguíneo en médula ósea, músculo, pulmones, tracto gastrointestinal y riñones.

Las complicaciones neonatales inmediatas en el grupo de recién nacidos con CIR son:

- Depresión perinatal ante un trabajo de parto mal tolerado, debido a una mala adaptación al estrés hipoxico de éste.
- Hipoglucemia, que ocurre en un 15% de neonatos con CIR.
- Hiperviscosidad y policitemia, secundarias a un aumento de eritropoyetina secundaria a estados hipoxicos, más frecuentes en este tipo de población.
- Aspiración de meconio.
- Hipertensión pulmonar persistente, secundaria a un engrosamiento en la musculatura de la arteria pulmonar tras estados de hipoxia fetal.
- Hipocalcemia.
- Inestabilidad térmica.
- Trombocitopenia.
- Enterocolitis necrosante.
- Fallo renal.
- Complicaciones derivadas de las situaciones previas descritas como inmediatas neonatales.

Se ha descrito un aumento del riesgo de muerte súbita en neonatos con CIR²⁹.

El *brain-sparing effect* se produce de manera diferente en distintos patrones de restricción del crecimiento. En 1977, Campbell y Thoms³⁰ introducen el concepto de crecimiento simétrico y asimétrico. De acuerdo con las características clínicas del recién nacido, se ha intentado establecer, históricamente, 2 grupos de CIR concordantes con la posible noxa causal y el momento de actuación. Esta clasificación discutida por algunos autores, es útil entre muchos neonatólogos y en la expectativa del crecimiento posnatal:

1. CIR simétrico de todos los órganos, que se inicia en fases tempranas del embarazo y coincide con etiologías cromosómicas e infecciosas. Restricción del crecimiento de la circunferencia cefálica, abdominal y longitud del fémur, asociado a una disminución en el número de células, junto a una restricción intrínseca de la capacidad de crecimiento. Este grupo de CIR se asocia posnatalmente con un menor *catch-up*, con menor recuperación del peso posnatal, en los primeros años de vida.

2. CIR asimétrico, es el grupo más numeroso, de inicio más tardío, y se debe a causas nutricionales y/o insuficiencia uteroplacentaria. En este grupo de crecimiento se objetiva una restricción predominante de la circunferencia abdominal y tejidos de partes blandas, sin afectación, o menor afectación, de la circunferencia cefálica y longitud femoral. Se trata de un grupo con un potencial mayor de reversibilidad, que muestra un mayor *catch-up* posterior en los primeros años de vida.

Entre todos los neonatos con CIR, la incidencia de CIR simétricos es del 25%, mientras que de CIR asimétricos es del 75%.

A pesar de esta clasificación, existen casos de CIR intermedio que no se ajustan a un patrón definido y que comparten causas diferentes. Numerosas publicaciones³¹ discrepan con esta clasificación, al no correlacionar la evolución neonatal y los mecanismos etiopatogénicos propuestos. Actualmente, se acepta que un CIR asimétrico, en etapas tempranas, puede derivar en un CIR simétrico en etapas tardías del embarazo.

En neonatos, tras conocer el peso fetal, y conocer la afectación de restricción del crecimiento fetal, derivando un crecimiento simétrico o asimétrico, se inicia la evaluación posnatal de éste. Se debe estudiar la madurez física del neonato mediante observación de piel, lanugo, pliegue plantar, cartílago auricular, ocular, mamario y desarrollo genital. Es importante valorar la madurez neuromuscular mediante el examen de Dubowitz y Ballard³², y observar, al mismo tiempo, el grado de actividad, de alerta y de ingesta. El estudio del crecimiento fetal y nutricional se complementa con las medidas de longitud, circunferencia cefálica, índice peso-altura, y grosor de pliegues cutáneos.

Es importante una máxima aproximación a la causa etiopatogénica del CIR para una mejor evaluación posnatal, especialmente en casos de afectación cromosómica, malformaciones congénitas e infecciones prenatales.

El concepto de *catch growth* es un término acuñado por Prader et al en 1963³³ y hace referencia a la inusual velocidad de crecimiento físico (*catch-up* o *catch-down*) que experimentan algunos recién nacidos que han presentado una restricción del crecimiento intrauterino, y que tiene una gran importancia en el pronóstico del recién nacido. En este sentido, Latal-Hajnal et al³⁴ han demostrado que la restricción del crecimiento fetal es un signo predictivo de la situación posterior del recién nacido. Los CIR que muestran un *catch-up growth* con adecuación del peso antes de los 2 años de vida, tienen un menor desarrollo motor que los niños que nacieron con un peso y crecimiento adecuados. Los CIR que tienen un *catch-down*

growth mantenido a los 2 años de vida no sólo tienen un pobre desarrollo motor, sino también un menor desarrollo cognitivo y psicofísico.

Hindmarsh et al³⁵, mediante análisis retrospectivos y datos históricos, han establecido el grupo de estudio Fetal Origins of Adult Disease. Estos autores establecen unos denominados fenotipos de crecimiento (*growth phenotypes*), que permiten determinar un grupo de alto riesgo, en el cual se realice un mayor estudio a partir de la semana 20 de gestación, y corregir así los factores que puedan influir negativamente en este crecimiento. Los resultados de que se disponen aún no son definitivos.

Es importante el seguimiento posterior de estos niños, con monitorización de su crecimiento y conocer así el tipo de *catch-up* que desarrollan con sus posibles implicaciones en la edad adulta.

El desarrollo neurológico también se debe monitorear, principalmente en los primeros años de vida, y especialmente en los CIR simétricos, para diagnosticar precozmente fallos de desarrollo y tratamiento precoz de ellos. Éstos tienen un menor número de células cerebrales, peor *catch-up* en los primeros años de vida y peor pronóstico. El grado de inteligencia de estos niños es menor, y especialmente en niños prematuros y de muy bajo peso. Presentan más frecuentemente alteraciones de aprendizaje y comportamiento. Zubrick et al, en Australia, demostraron que niños nacidos por debajo del percentil 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas mentales (OR = 2,9; IC del 95%, 1,18-7,12), limitaciones académicas (OR = 6,0; IC del 95%, 2,25-16,06) y menor salud en general (OR = 5,1; IC del 95%, 1,69-15,52)³⁶.

CONSECUENCIAS EN LA EDAD ADULTA

Actualmente, se conoce que la exposición de condiciones ambientales desfavorables, en un relativo pero crítico período, perjudica la interrelación entre sistemas endocrinos, metabólicos y mecanismos de homeostasis cardiovascular. Dicha afectación tiene consecuencias a largo plazo en el feto y ampliables posnatalmente. La denominación de este proceso recibe el nombre de *programming* y sus consecuencias determinarán un posible fallo de crecimiento posnatal, y ya en edad adulta, cierta predisposición a desarrollar enfermedad hipertensiva (HTA), enfermedad cardiovascular, estados de hiperfibrinogenemia, diabetes mellitus tipo 2 (DMNID), y síndrome X (HTA, DMNID e hiperlipidemia). Hay múltiples estudios que contribuyen al concepto de *programming*^{37,38}. Osmond et al³⁹ afirman que en estas enfermedades de la edad adulta, esta programación intrauterina tiene una

implicación etiológica tan decisiva como el estilo de vida, la obesidad, el estado socioeconómico o la nutrición en la vida adulta. Chatelain⁴⁰ considera a los recién nacidos que no presentan un *catch growth* como más propensos a presentar aquellas enfermedades.

A pesar de que muchos efectos de la nutrición se basan en consecuencias directas de la disponibilidad de sustratos, otro número considerable se debe a alteraciones directas sobre el sistema endocrino-hormonal del feto, produciendo cambios en la secreción de hormonas o en la sensibilidad hormonal en diferentes tejidos fetales.

Crecimiento fetal y enfermedad coronaria

Es conocido el papel de los factores relacionados con el estilo de vida en la edad adulta y el riesgo cardiovascular. Paradójicamente, influencias adversas en etapas tempranas de la vida también pueden condicionar un papel importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Esta hipótesis se inició con Rose, quien observó que los pacientes con enfermedad coronaria presentaban el antecedente de mayor índice de mortalidad fetal y neonatal que los controles, debido a un déficit constitucional previo⁴¹. Áreas geográficas con elevada mortalidad neonatal y posnatal presentan al mismo tiempo mayor mortalidad atribuida a enfermedad coronaria en edad adulta.

Estudios epidemiológicos han analizado a poblaciones con registro de sus medidas corporales en el nacimiento, en etapas diferentes de sus vidas hasta la edad adulta. En el Reino Unido, se ha visto que las personas con bajo peso al nacer tienen mayor índice de mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria³⁹. En 15.726 personas nacidas entre 1911 y 1930, dicha incidencia disminuyó significativamente a medida que aumentaban los pesos en el nacimiento. Otro estudio de 1.586 varones durante 1907-1925 demostró que dicho riesgo se atribuía más a bajos pesos secundarios a una restricción del crecimiento fetal, y no a casos de prematuridad⁴².

Posteriormente, diferentes estudios realizados en otros países, confirman la hipótesis anterior: 70.297 recién nacidos en Estados Unidos⁴³, 1.200 varones en Caerphilly (Sur de Escocia)⁴⁴, 517 varones de Mysore (India)⁴⁵. En este último estudio, la prevalencia de enfermedad coronaria en varones y mujeres de más de 45 años de edad es del 15% entre los que pesaron menos de 2.500 g al nacimiento, y del 4% entre los que pesaron más de 3.200 g.

La correlación existente entre el CIR y la enfermedad cardíaca coronaria es semejante a la atribuida a los factores de riesgo clásicos ya en la edad adulta.

Hipertensión arterial

Una revisión de 34 estudios sobre la relación existente entre el peso fetal en el nacimiento y la presión arterial, en diferentes poblaciones del mundo, muestra una fuerte asociación entre CIR y HTA en niños prepuberales y adultos⁴⁶. Al igual que en la enfermedad cardiovascular, esta correlación es mayor en personas con el antecedente de CIR para su edad gestacional que de prematuridad. Estudios prospectivos de personas con medidas antropométricas registradas en el momento del nacimiento muestran mayor tendencia a la HTA en edad adulta entre aquellos con un fenotipo asimétrico-desproporcionado (delgado o bajo). Esta asociación existente entre CIR prenatal y HTA en edad adulta es independiente de influencias conocidas como el tabaco, ingesta de alcohol y obesidad en la edad adulta⁴⁷.

En este mismo sentido, se ha publicado un informe financiado por el Development and Research Training in Human Reproduction WHO, en el cual se confirma la hipótesis sugerida por Martyn et al⁴⁸, en referencia a la hipertensión arterial esencial y su origen en una alteración del crecimiento, asociación de presión arterial sistólica (PAS) en niños hasta los 6 años sometidos a una restricción de crecimiento en su vida fetal. Seidman et al⁴⁹ comunican también una asociación significativa entre la presión arterial del niño a los 9 años con los parámetros antropométricos al nacimiento. Nieto et al⁵⁰ y Lever y Harrap⁵¹ demuestran que la elevación de la PAS del niño hasta los 9 años de vida se asocia significativamente con los valores de GH y de IGF-I que actúan produciendo una hipertrofia e hiperplasia de la pared vascular, que condicionará esta hipertensión a lo largo de su vida. Los niños con déficit ponderal tienen valores bajos, en sangre de cordón, de IGF-I y GH, por debajo de los valores de normalidad y semejantes a los que presentan los recién nacidos acromegálicos, en quienes la hipertensión es frecuente. Los conocimientos actuales nos permiten explicar el mecanismo etiopatogénico por el cual valores bajos y mantenidos de IGF-I y GH producen una disminución de receptores insulínicos y del número total de células pancreáticas, junto con un efecto cortisolíco que podría explicar la tendencia a la enfermedad cardiovascular y a la hipertensión⁵².

Se ha argumentado que fetos con un ambiente intrauterino desfavorable desencadenante de CIR siguen expuestos posnatalmente, en la infancia y en la edad adulta, a estos factores desfavorables, y estos últimos son causales de los efectos atribuidos al *programming* intraútero. Actualmente, existe insuficiente evidencia de apoyo a esta hipótesis.

Diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina

La asociación entre CIR y alteraciones en el metabolismo de la glucosa se ha demostrado en 9 estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Australia⁵³⁻⁵⁵. En la mayoría de las poblaciones, la incidencia de diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa es mayor entre las personas de bajo peso al nacer respecto a los de mayor peso. Esta correlación existente es independiente, al igual que en la HTA, de los factores de riesgo para esta enfermedad en la edad adulta.

La obesidad en el adulto se añade como factor de riesgo al de un ambiente desfavorable intrauterino, y es mayor la incidencia de diabetes tipo 2 en personas nacidas con bajo peso y obesidad adulta⁵⁶.

Existe evidencia de que fetos con CIR desarrollan menor número de células beta-pancreáticas, con una menor capacidad de secretar insulina y una peor adaptación al estrés de una obesidad en edad adulta. Estudios más complejos demuestran, en la población de bajo peso, menor concentración de glucólisis y producción glucolítica de ATP en la edad adulta, junto a un menor contenido lipídico en tejidos como el muscular⁵⁷.

Existe la hipótesis de que el estado de resistencia a la insulina en estos pacientes puede reflejar la persistencia en edad adulta de la adaptación fetal «conservadora de glucosa». En la vida fetal, el eje glucosa-insulina-*insulin-like factor I* es determinante en la división celular. Estados de resistencia a la insulina en determinados tejidos, incluido el músculo esquelético, permiten conservar glucosa mediante la restricción del crecimiento junto a una menor masa muscular y mayor delgadez al nacimiento. En la edad adulta, la persistencia de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético implica una alteración metabólica en la edad adulta con una importante asociación con el CIR prenatal.

Metabolismo del colesterol y coagulación

Estudios de diferentes grupos de adultos, varones y mujeres, en el Reino Unido, muestran una fuerte correlación de una restricción del crecimiento fetal y valores séricos elevados de colesterol total, LDL, apolipoproteína B, fibrinógeno, y factor VII en la edad adulta. Esta correlación es mayor entre los que presentaron una restricción asimétrica. Valores registrados de menor circunferencia abdominal son predictores de valores elevados de colesterol LDL y fibrinógeno en la edad adulta. Las diferencias en los valores de colesterol respecto a la circunferencia abdominal son importantes, y se les atribuye un aumento del 30% en la mortalidad por enfermedad cardiovascular⁵⁸.

Una asimetría con menor talla respecto a la circunferencia cefálica resulta de una adaptación fetal, con una mayor distribución de sangre oxigenada que permite el metabolismo cerebral, a expensas de un limitado desarrollo abdominal y hepático influyente en alteraciones de la regulación del colesterol y factores de la coagulación⁵⁹.

Síndrome de ovario poliquístico

Las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) presentan una clínica y endocrinología heterogéneas, incluidas mujeres de peso normal con valores elevados de hormona luteinizante (LH) y mujeres con sobrepeso y androgenización con valores elevados de LH y testosterona. Estudios experimentales en ratas han demostrado que el perfil gonadotrófico del hipotálamo puede estar influido por la concentración de andrógenos en etapas tempranas del desarrollo. Ratas femeninas expuestas a concentraciones altas de andrógenos presentan cambios persistentes en su fisiología reproductiva, incluyendo ciclos anovulatorios, esterilidad y ovarios poliquísticos⁶⁰.

Un estudio de 235 mujeres entre 40 y 42 años, nacidas en Sheffield (Reino Unido), sugiere 2 formas comunes de SOPQ con origen diferente en la vida intrauterina. Mujeres con SOPQ y un peso corporal medio normal o inferior, que tienen un antecedente más frecuente de nacimiento postérmino, junto a una permanente alteración del eje hipotalámico y secreción de LH. Obesas e hirsutas con SOPQ, y elevada secreción androgénica predominan entre mujeres nacidas con mayor peso y con madres de mayor índice de masa corporal en el embarazo⁶¹. Estas observaciones sugieren patrones de secreción hormonal y sensibilidad tisular establecidos intraútero, y determinantes en trastornos endocrinos posteriores en la edad adulta.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO Y SU REPERCUSIÓN POSNATAL

La problemática que presenta la restricción del crecimiento fetal es la dificultad de disponer de un diagnóstico cierto, no sólo del grado de retraso de crecimiento, sino del verdadero estado del feto, a pesar de marcadores biofísicos-ecográficos de control y pronóstico, como son el estudio de los flujos Doppler. Por dicho motivo, consideramos que los estudios bioquímicos implicados en el crecimiento fetal pueden

aportarnos una valoración cuantitativa de la situación fetal.

Son múltiples los estudios que intentan demostrar marcadores bioquímicos relacionados con el estado nutricional fetal, capaces de discernir de forma más precoz qué fetos presentarán en un futuro una situación más comprometida. Estudios fisiopatogénicos, clínicos y experimentales demuestran la influencia autocrina y paracrina del contexto plurihormonal en el correcto aprovechamiento de la oferta de nutrientes. En nuestro centro hospitalario existen líneas de investigación realizadas sobre la IGF-I, IGFBP-I y la leptina y su correlación con el peso neonatal en el momento del nacimiento:

– FIS 95/1365. Motivo de la tesis doctoral: evaluación de las concentraciones en líquido amniótico de IGF-I e IGFBP-I en fetos afectados de retraso de crecimiento intrauterino. Realizada por el Dr. Jordi Poncet Sebastià.

– FIS 99/0611. Valoración del valor amniótico de IGF-I e IGFBP-I a las 14-18 semanas de gestación, como marcador precoz de retraso de crecimiento intrauterino. Prof. Lailla Vicens.

– Beca Fin de Residencia del Hospital Universitari Sant Joan de Déu, 1998/1999: evaluación de los valores de leptina en líquido amniótico a las 16 semanas de gestación, como marcador precoz de retraso de crecimiento intrauterino. M. Dolores Gómez Roig.

– Tesis doctoral: diagnóstico prenatal del retraso de crecimiento intrauterino mediante marcadores bioquímicos: IGF-I, IGFBP-I, leptina y AFP. Realizada por la Dra. M. Dolores Gómez Roig.

Como fruto de estos estudios, hemos avanzado en conocimientos sobre marcadores bioquímicos y su papel en el diagnóstico prenatal del CIR.

Las IGF se sintetizan en múltiples tejidos como factores endocrinos, paracrinos y/o autocrinos. En sangre fetal, el papel predictivo de estos factores respecto al CIR se discute en el primer trimestre, y su correlación es más clara en la segunda mitad del embarazo. En casos de CIR, la IGF-I disminuye⁶² y la IGFBP-I se eleva en sangre de cordón⁶³. Estudios realizados en nuestro servicio demuestran, de acuerdo con la bibliografía, una correlación en sangre de cordón umbilical en el momento del parto, directa para la IGF-I e indirecta para la IGFBP-I, con el peso fetal al nacimiento. No se demuestra la relación de la IGF-I ni de la IGFBP-I con la severidad del CIR al nacer en líquido amniótico de diagnóstico prenatal, en las 14-18 semanas de embarazo. La falta de estudios prospectivos permite pensar en la modificación de estos factores una vez ya se ha establecido la patología

(afectación fetal), y no son buenos marcadores en etapas previas, cuando afectaciones del sistema endocrino-nutricional no han comprometido todavía al feto.

La IGF-I en la etapa posnatal está implicada, junto a la GH, en la determinación de la masa muscular. Ratones transgénicos con superexpresión de IGF-I desarrollan un exceso de masa muscular. Estados de catabolismo y malnutrición tienen concentraciones séricas disminuidas de IGF-I. Estudios experimentales proponen la IGF-I como tratamiento genético de enfermedades musculares. Una isoforma de la IGF-I, (IGF-Iec) denominada propiamente *mecano growth factor* (MGF), actúa mediante activación de la síntesis proteica, proliferación y diferenciación celular muscular⁶⁴.

Concentraciones en sangre de IGF-I, en niños de 5 años de edad que presentaron CIR, presentan una correlación directa con su peso y altura en dicha edad, pero una correlación inversa con el peso del nacimiento. Estas concentraciones se relacionan con la composición corporal de estos niños, representativa de la masa no grasa, al contrario que la leptina y la IGF II, y éstas son reflejo de la masa grasa del niño. La IGF-I en esta edad también refleja el crecimiento realizado durante el período de 0-2 años (*catch-up*), y en estos niños con recuperación del crecimiento respecto a los niños con peso adecuado al nacer, las concentraciones son mayores⁶⁵.

Un 10% de los niños con CIR permanecen pequeños tras el nacimiento, y la causa de esto se desconoce actualmente. Estudios recientes atribuyen esta posibilidad a trastornos genéticos como alteraciones en el gen del receptor de la IGF-I (IGF-IR). Se intenta relacionar alteraciones genotípicas con afectación fenotípica del CIR (simétricos y/o asimétricos)⁶⁶.

Respecto a la leptina, es evidente su papel como factor implicado en el crecimiento y desarrollo fetales. La leptina, en sangre de cordón del nacimiento, muestra una correlación directa con el peso fetal⁶⁷. En líquido amniótico, los únicos trabajos publicados sobre la leptina estudian gestaciones a término, y existe una correlación positiva entre sus valores y el peso del recién nacido. Estudios realizados en nuestro servicio no demuestran correlación entre la severidad del CIR y los valores de leptina en líquido amniótico del segundo trimestre. Se considera a la leptina representativa de los valores de reserva de grasa fetal y de su regulación nutricional, una vez instaurado el CIR en etapas posteriores del embarazo.

A nivel posnatal, valores elevados de leptina se relacionan con estados de resistencia a ésta, asociados con obesidad, adiposidad abdominal y resistencia a la insulina. Estados de *catch-up* también se relacionan

con obesidad, adiposidad central, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Tratamientos experimentales con leptina en situaciones de restricción calórica favorecen el crecimiento, independientemente de la IGF-I periférica. La IGF-I en situaciones de ayuno, desciende en suero de manera significativa⁶⁸.

Niños con RCIU, que presentan al nacer un aumento del peso ante un ambiente nutricional favorable, presentan en las 2 primeras semanas de vida valores aumentados de leptina y GH, y valores disminuidos de IGF-I. Más tarde muestran un aumento de la insulina. Dicho crecimiento posnatal es de predominio adiposo, y es mínimo el crecimiento muscular y óseo⁶⁹.

El conocimiento de correlación de la IGF-I y la leptina con el estado nutricional fetal en el momento del nacimiento impulsa a seguir estudiando estos fetos afectados de CIR, de sus concentraciones hormonales y su posible correlación con el crecimiento posnatal. No existen estudios sobre las concentraciones hormonales estudiadas y el tipo de CIR, simétrico o asimétrico, ni tipo de noxa causal de éste. No existen suficientes estudios sobre estos factores y el tipo de respuesta neonatal ante un ambiente favorable.

Los tipos de CIR simétricos y asimétricos difieren del tipo de composición corporal. Los simétricos presentan una composición similar a los de peso adecuado para su edad gestacional con menor *catch-up* posterior, y los asimétricos una menor grasa corporal y mayor *catch-up* posnatal. Los valores de IGF-I y leptina en sangre de cordón podrían correlacionarse con la composición corporal al nacimiento al igual que en el desarrollo posnatal.

Los niños con CIR presentan, en sus primeras 48 h, un aumento de sensibilidad a la insulina para la utilización de glucosa hasta los primeros 12 meses de vida, y posteriormente, una disminución de sensibilidad a la insulina con un aumento de adiposidad central. Valores de leptina e IGF-I pueden mostrar correlación con los cambios de crecimiento en las diferentes etapas posnatales.

El análisis de composición corporal mediante técnica de absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) es un método que permite evaluar el estado nutricional del recién nacido, y que podría estar relacionado con los valores en sangre fetal de IGF-I y leptina. Por dicho motivo, líneas futuras de investigación en nuestro hospital están encaminadas a estudiar la correlación existente entre la IGF-I y la leptina en sangre de cordón umbilical en 3 grupos de recién nacidos, adecuados para su edad gestacional (AEG), BPEG simétricos, BPEG asimétricos, y su crecimiento posnatal, y a estudiar la correlación existente entre

la IGF-I y la leptina con el tipo de composición corporal posnatal a los 10 días de vida, y a los 12 y 24 meses del nacimiento (mediante DEXA).

Insistiendo en el diagnóstico prenatal del CIR de manera precoz, previo a la instauración de la afectación fetal, otra línea de estudio que se ha propuesto en nuestro servicio es el estudio de factores de crecimiento: *vascular endothelial growth factor* (VEGF) y *placental growth factor* (PLGF), junto a la determinación del Doppler de las arterias uterinas, respecto a la aparición posterior de CIR y/o EHE. Estos factores de crecimiento son 2 factores proteicos de la familia de los factores de crecimiento, derivados de las plaquetas, implicados en la vasculogénesis. El VEGF se expresa en multitud de órganos, mientras que el PLGF se expresa principalmente en la placenta, concretamente en el trofoblasto. Estos 2 factores de crecimiento endotelial se han relacionado con la regulación de las modificaciones vasculares producidas en útero y placenta durante la gestación a pesar de que su mecanismo de acción, regulación y alteración en estados patológicos no está aún del todo aclarada. Se ha demostrado también una elevación de los valores plasmáticos de estos 2 factores de crecimiento vascular durante la gestación. Diferentes estudios recientes encuentran valores plasmáticos significativamente inferiores en el segundo trimestre en las gestaciones que posteriormente desarrollan CIR y/o EHE. Los estudios realizados en el primer y el tercer trimestres de la gestación ofrecen, por el momento, resultados contradictorios.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul-Karim RW, Beydoun SN. Growth of the human fetus. Clin Obstet Gynecol 1974;17:37-52.
- Love EJ, Kinch RA. Factors influencing the birth weight in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1965;91:342-9.
- Carreras JM. Crecimiento fetal normal y fisiológico. Barcelona: Masson, 1997.
- Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Basset N. Fetal growth in late gestation. A constrained pattern of growth. Acta Paediatr Scand Suppl 1990;367:105-10.
- Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S, et al. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. Acta Paediatr Suppl 1996;417:3-6.
- Guevara-Aguirre J. Insulin-like growth factor I –an important intrauterine growth factor. N Engl J Med 1996;335: 1389-91.
- Chatelain PG, Nicolino M, Claris O, Salle B, Chaussain J. Multiple hormone resistance in short children born with intrauterine growth retardation? [review]. Horm Res 1998; 49(Suppl 2):20-2.
- Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic

- maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotropic axis and postnatal growth. *J Endocrinol* 1996;150:231-42.
9. Lee WH, Gaylord TD, Bowsher RR, Heating M, Mooehead H, Liechty EA. Nutritional regulation of circulating insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins in the ovine fetus. *Endocr J* 1997;44:163-73.
 10. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customized antenatal growth charts. *Lancet* 1992;339:283-90.
 11. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
 12. Karniski W, Blair C, Vitucci JS. The illusion of catch-up growth in premature infants. Use of the growth index and age correction. *Am J Dis Child* 1987;141:520-6.
 13. Harvey D, Prince J, Bunton W, et al. Abilities of children who were small for gestational age babies. *Pediatrics* 1982;69:296-300.
 14. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *E. Pediatrics* 1963;32:793-800.
 15. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970;77:1-10.
 16. González Bosquet E, Cerqueira MJ, Pérez Quintana M, Cuerda M, Cabero LL. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Materno Infantil del Valle de Hebrón. *Prog Obstet Ginecol* 1995;38:162-167.
 17. Alexander GR, Himes JJ, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. US National reference Fetal Growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:2:163-8.
 18. Oliver MH, Bloomfield FH, Harding JE, Breier BH, Bassett NS, Gluckman PD. The maternal, fetal and postnatal somatotrophic axes in intrauterine growth retardation [review]. *Biochem Soc Trans* 1999;27:69-73.
 19. Alsat E, Marcotte C, Gabriel R, Iogut A, Frankenne F, Hennen G, et al. Molecular approach to intrauterine growth retardation: an overview of recent data [review]. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:1457-64.
 20. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:154-8.
 21. Chauhan SP, Scardo JA, Hendrix NW. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. *J Reprod Med* 1999;44:969-73.
 22. Banks EH, Miller DA. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1461-3.
 23. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I. Ultrasound evaluation of amniotic fluid. Vol. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:245-9.
 24. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000;96:162-6.
 25. Fong KW, Ohlsson A, Hannah ME. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. *Radiology* 1999;213:681-9.
 26. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:209-12.
 27. Baschat AA, Gembruch V, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564.
 28. Burke G, Stuart B, Crowley P. Is intrauterine growth retardation with normal umbilical artery blood flow a benign condition? *BMJ* 1990;300:1044-5.
 29. Oyen N, Skjaerven R, Little R, Wilcox A. Fetal growth retardation in sudden infant death syndrome babies and their siblings. *Am J Epidemiol* 1995;142:84-90.
 30. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:165-74.
 31. Vik T, Vatten L, Jacobsen G, Bakkeiteig LS. Prenatal growth in symmetric and asymmetric small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 1997;48:167-76.
 32. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
 33. Prader A, Tanner JM, Von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr* 1963;62:646-59.
 34. Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70.
 35. Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002;52:263-8.
 36. Zubrick SR, Kurinczuk JJ, McDermott BM, McKelvey RS, Silburn SR, Davies LC. Fetal growth and subsequent mental health problems in children aged 4 to 13 years. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:14-20.
 37. Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life: The Mark Daniels lecture 1990. *J Royal Coll Phys (London)* 1991;25:129-33.
 38. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *BMJ* 1993;307:1524-7.
 39. Osmond C, Barker JD, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:1519-24.
 40. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul* 2000;34:33-6.
 41. Rose G. Familial patterns in ischaemic heart disease. *Br J Prev Soc Med* 1964;18:75-80.
 42. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306:422-6.
 43. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JAE, et al. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997;315:396-400.
 44. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Davey Smith G. Birth weight, body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996;348:1478-80.
 45. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996;348:1269-73.
 46. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birthweight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-41.
 47. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.

48. Martyn CN, Barker DJP, Jespersen S, et al. Growth in uterus, adult blood pressure and arterial compliance. *Br Heart J* 1995;73:116-21.
49. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Mashiach S, Danon YL. Birth weight, current body weight and blood pressure in late adolescence. *BMJ* 1991;302:1235-7.
50. Nieto A, Villar J, Patron C, Matorras R, Serra M. Presión arterial en el niño de 6 años con déficit ponderal y sus niveles fetales de IGF-I. *Ginecología Clínica y Quirúrgica* 2000; 1:15-9.
51. Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992;10: 101-20.
52. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
53. Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;39:1119-22.
54. McCance DR, Pettit DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birthweight and non-insulin dependent diabetes: 'thrifty genotype', 'thrifty phenotype', or 'surviving small baby genotype'? *BMJ* 1994;308:942-5.
55. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell U-B, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996;312:406-10.
56. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
57. Phillips DIW, Caddy S, Ilic V, et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a causative relationship. *Metabolism* 1996;45:947-50.
58. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJP. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth. *Br J Haematol* 1995; 89:142-6.
59. Rudolph AM. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 1984;6:11-9.
60. Vom Saal FS, Bronson FH. Sexual characteristics of adult female mice are correlated with their blood testosterone levels during prenatal development. *Science* 1980;208:597-9.
61. Cresswell JL, Barker DJP, Osmond C, Egger P, Phillips DIW, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-5.
62. Wiznitzer A, Reece EA, Homko C, Furman B, Mazor M, Levy J. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and fetal macrosomia in offspring of nondiabetic pregnant women. *Am J Perinatol* 1998;15:23-8.
63. Bhatia S, Faessen GH, Carland G, Balise RL, Gargosky SE, Druzin M, et al. A longitudinal analysis of maternal serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and total and nonphosphorylated IGF-binding protein-1 in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. A longitudinal analysis of maternal serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and total and nonphosphorylated IGF-binding protein-1 in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1864-70.
64. Harridge SD. Ageing and local growth factors in muscle. *Scan J Med Sci Sports* 2003;13:34-9.
65. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D, for the ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1041-4.
66. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, Gelander L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4805-10.
67. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003;102:535-43.
68. Gat-Yablonski G, Ben-Ari T, Shtaif B, Potievsky O, Moran O, Eshet R, et al. Leptin reverses the inhibitory effect of caloric restriction on longitudinal growth. *Endocrinology* 2004;145:343-50.
69. Greenwood PL, Bell AW. Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism and pathophysiology. *Reprod Suppl* 2003;61:195-206.