

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION: LONG-TERM CONSEQUENCES

INT. MED. TOMÁS RYBERTT (1), DR. EMILIO AZUA (1), DR. FREDDIE RYBERTT (2)

(1) Interno de Medicina. Pontificia Universidad Católica. Santiago, Chile.

(2) Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: frybertt@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia a factores de riesgo maternos y a causas placentarias y dependientes del feto. La aparición de esta patología es de relevancia dado que se asocia en el corto plazo a morbilidad-mortalidad neonatal, así como en la incidencia en patologías crónicas de la vida adulta. Este artículo revisa principalmente las consecuencias a largo plazo de RCIU en cuanto al crecimiento post-natal, neurodesarrollo y describe cómo a través de la hipótesis de Barker se relaciona esta condición con enfermedad coronaria, diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Palabras clave: Retraso del crecimiento intrauterino, RCIU, hipótesis de Barker, consecuencias a largo plazo.

SUMMARY

Intrauterine growth retardation (IUGR) is associated with maternal risk factors, placental, and fetal dependent causes. The development of this disease is

important because it is associated with short-term neonatal morbidity and mortality as well as in the incidence of chronic diseases of adult life. This article mainly reviews the long-term consequences of IUGR in terms of post-natal growth, neurodevelopmental and describes how through the Barker hypothesis this condition is related to heart disease, diabetes mellitus and hypertension.

Key words: Intrauterine growth retardation, IUGR, Barker hypothesis, Long-Term consequences.

INTRODUCCIÓN

El Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) se define como crecimiento fetal menor al potencial debido a factores genéticos o ambientales (1). Dada la dificultad para la estimación del potencial genético de cada recién nacido, la definición de RCIU se basa en la disminución de la velocidad de incremento ponderal que se manifiesta en peso bajo el percentil 10 para la edad gestacional (2).

Las causas y factores de riesgo para el desarrollo de RCIU pueden ser de origen materno, placentario o fetal (Tabla 1). Cerca de un tercio de ellas son de origen genético y dos tercios están relacionadas al ambiente fetal (1). Las causas maternas corresponden a patologías o factores relacionados, no de forma exclusiva, con disminución del flujo feto-placentario y/o de la suplementación de oxígeno. De forma similar, placentas con alteraciones isquémicas o de malformaciones francas se puede manifestar en fetos con RCIU. Las causas de origen fetal son más amplias y se relacionan como anteriormente mencionado por alteraciones genéticas o cromosómicas en un tercio de los casos, tanto así como manifestación de infecciones TORCH (toxoplasma, Otros: sífilis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple) y gestaciones múltiples (3).

TABLA 1. ENUMERACIÓN DE LAS CAUSAS DE RCIU SEGÚN ORIGEN MATERNO, PLACENTARIO O FETAL

CAUSAS MATERNAS

- Edad materna, menores de 16 años o mayores de 35 años
- Vivir en altura
- Nivel socioeconómico bajo
- Consumo de tabaco, alcohol o drogas
- Medicamentos
- Talla materna baja
- Nulípara y grandes múltiparas
- Malnutrición durante el embarazo
- Mal control o sin control médico
- Enfermedades maternas, LES, síndrome antifosfolípido
- Patologías asociadas al embarazo.

CAUSAS PLACENTARIAS

- Infartos placentarios
- Inserción velamentosa de cordón
- Infecciones placentarias
- Disfunción placentarias
- Trombofilia

CAUSAS FETALES

- Alteraciones cromosómicas y genéticas
- Malformaciones congénitas
- Infecciones congénitas
- Enfermedades metabólicas
- Gestaciones múltiples

Cabe destacar que posterior a un estudio inicial solo en el 40% de los casos es identificable una causa concreta de RCIU (4).

De los pacientes en que se sospecha RCIU, descartadas las causas antes descritas y con la condición de crecimiento sobre percentil 5, simétricos, Doppler de arteria uterina y umbilical normal y que mantiene carril de crecimiento en ecografías seriadas; se puede plantear como feto pequeño constitucional. Éstos dan cuenta de dos tercios de los fetos bajo percentil 10 y son una expresión estadística de fetos pequeños, pero que no tendrán las manifestaciones patológicas de RCIU (5).

Fetos con RCIU pueden ser clasificados según severidad de la restricción de crecimiento, por las proporciones corporales y la edad gestacional al momento de la detección de la patología.

Según Severidad de RCIU

El uso de tablas de peso para la edad gestacional permite identificar la severidad de la RCIU (6):

- *Severo*: Peso menor al percentil 3
- *Moderado*: Peso entre los percentiles 3 y 5
- *Leve*: Peso entre los percentiles 5 y 10

Según Proporciones Corporales

El feto con RCIU simétrico se caracteriza por disminución de forma proporcionada de sus segmentos corporales. Se asocia a inicio precoz en la gestación por lo que tiene menor cantidad total celular. Su origen es principalmente de factores intrínsecos como infecciones congénitas o anomalías cromosómicas/genéticas.

En casos de RCIU asimétrico, éste aparece en el segundo y tercer trimestre y ocurre por reducción de nutrientes fetales que limitan el almacenamiento de glicógeno y grasa, por lo que habitualmente su perímetro abdominal es menor a fetos con EG similar, pero otras variables corporales son similares. Se caracteriza por número celular normal, pero de menor tamaño.

Una última forma de presentación es el RCIU mixto en que hay disminución de células y de su tamaño, y es la consecuencia de la suma de RCIU precoz más insuficiencia placentaria (7).

Según Edad Gestacional al momento de aparición de RCIU

Se clasifica como Precoz cuando se inicia antes de las 28 semanas y Tardío posterior a aquella edad gestacional. Su importancia radica en que representa dos fenotipos

distintos de enfermedad, siendo la forma Precoz la que se relaciona estrechamente con formas severas de RCIU (8).

Las consecuencias de la aparición de RCIU se clasifican en aquellas de aparición inmediata (morbilidad perinatal), a mediano y a largo plazo (9). Es en relación a estas últimas que se plantea la **“Hipótesis de Barker”**: alteraciones causadas por patologías maternas, placentarias o del feto que se manifiestan en el periodo intrauterino y cuya expresión clínica es el RCIU, denotan la adaptación del feto al déficit de nutrientes fundamentales (10). Esto genera cambios en la función cardiovascular, endocrinológica y metabólica con el consiguiente aumento del riesgo de dislipidemia (10), hipertensión (11) y diabetes mellitus tipo 2 (12).

El presente artículo tiene por objetivo la revisión de algunas consecuencias de la Restricción del Crecimiento Intrauterino en cuanto al crecimiento post-natal, neurodesarrollo y la programación fetal en algunas enfermedades crónicas del adulto.

CRECIMIENTO POST-NATAL

El crecimiento post-natal en recién nacidos con antecedente de RCIU está determinado por la patología causal del mal incremento ponderal durante el embarazo, en el momento en que éste ocurre, a la nutrición post-natal y al nivel socio-económico (13).

En neonatos con RCIU simétrico, el mal incremento ponderal ocurre de forma precoz dado que la etiología desencadenante se relaciona con trastornos genéticos o cromosómicos. Es por este motivo que en el periodo post-natal su crecimiento habitualmente se encuentra en los percentiles inferiores. En cambio, la presentación tardía de RCIU es secundaria a insuficiencia de nutrientes, por lo que en un ambiente post-natal en que presenta adecuada estimulación y aporte calórico desarrolla *“catch up”* o crecimiento acelerado hasta la curva de incremento ponderal según su potencial genético (1, 14).

Diferentes estudios han evaluado el crecimiento a largo plazo de neonatos con RCIU. Por ejemplo, Chaudhari et al (15, 16) evaluó el crecimiento y la maduración sexual a los 12 y 18 años de edad para lo cual fueron evaluados dos cohortes de pacientes con RCIU. En estos grupos logró determinar que pacientes prematuros con RCIU tenían a los 12 años menor talla, peso y circunferencia craneana. Posteriormente a los 18 años, la talla era aun significativamente menor en pacientes prematuros con RCIU.

NEURODESARROLLO

Estudios sistemáticos de evidencia demuestran que a los 6 meses posteriores al nacimiento, neonatos con RCIU presentan diferencias significativas en el desarrollo psicomotor, aunque el grado de retraso del desarrollo psicomotor era leve. Estas diferencias se mantienen posteriormente en las evaluaciones al año y dos años de edad. Sin embargo, se advierte en la metodología el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la importancia no completamente ponderada de la edad gestacional al momento del nacimiento (2).

Efectos de RCIU en la adolescencia tardía y adultez temprana han sido descritos por Pryor et al (17) hasta los 18 años y Strauss et al (18) a los 26 años. En el primero se describe que a los 13 años presentan puntajes menores en pruebas cognitivas, mientras que a los 15 años presentan mayores problemas de comportamiento. En el segundo estudio se describe que en adultos que presentaron RCIU hay una diferencia significativa en el desarrollo académico y menores ingresos.

PROGRAMACIÓN FETAL DE ENFERMEDADES DEL ADULTO.

Diabetes mellitus

La Insulinorresistencia y la aparición de diabetes mellitus (DM) en el individuo adulto que cursa RCIU de forma intrauterina ha sido demostrado, sin embargo su mecanismo es aún de debate. En estudios diseñados para disminuir el riesgo de sesgo-sin diferencias significativas en cuanto a historia familiar de DM y otros comorbilidades-, se logró determinar que estos individuos presentan mayor insulinorresistencia a nivel hepático y muscular, y a su vez presentan menor número de células beta en el páncreas. Esto no se correlaciona con menor cantidad de insulina secretada (19).

La aparición de DM en la edad adulta responde no solo a la insulinorresistencia sino que principalmente a la insuficiente secreción de insulina pancreática frente a crecientes niveles de resistencia a la insulina. Es por este motivo que actualmente se postula a RCIU como determinante de un *“fenotipo diabético”* en donde convive insulinorresistencia de forma temprana junto con menor cantidad de células beta pancreáticas (19), que sumado a factores ambientales favorecerá la aparición de DM.

Estudios posteriores describen que la sobrenutrición posnatal en un recién nacido con RCIU puede relacionarse al desarrollo de obesidad y DM (20).

Función renal

La reprogramación de las funciones celulares planteadas en la "Hipótesis de Barker" que tienen por efecto proteger la función cerebral presumía potenciales alteraciones a nivel renal. Paulatinamente se ha descrito que neonatos que cursan con RCIU presentan menor número de nefrones y sus riñones son de menor tamaño proporcional al peso corporal (20, 21).

El menor tiempo de nefrogénesis activa (en prematuros) asociado al menor número de nefrones da cuenta de una menor superficie de filtración glomerular. Para compensar y mantener una velocidad de filtración glomerular en rango normal se induce hiperfiltración glomerular (22). Brenner et al. detalla las consecuencias en la "Hipótesis de hiperfiltración", que postula que este aumento de la filtración glomerular genera hipertensión e hipertrofia glomerular que resulta en hipertensión arterial sistémica, con aumento de la reabsorción de sodio y daño glomerular que a su vez resulta en albuminuria y glomeruloesclerosis (23).

De esto se puede concluir que el daño renal extrínseco no es prerrequisito para el inicio y desarrollo del daño renal, y que existen razones prenatales que pueden contribuir a un deterioro de la función renal a medida que aumenta la edad.

Hipertensión arterial (HTA)

La asociación entre retardo de crecimiento intrauterino e hipertensión arterial está ampliamente demostrada. Trabajos como los de Law y Lenfant (11, 24) en que se realizó una revisión sistemática de la literatura con más de 66000 pacientes evaluados, se determinó que a menor peso de nacimiento, la presión arterial sistólica es mayor en la infancia y en la vida adulta, y aumenta con la edad.

En pacientes con RCIU, el riesgo de HTA se ve favorecido por los siguientes factores: primero, el crecimiento acelerado en etapa posnatal tanto en peso como talla, se asocia a mayor riesgo de hipertensión y diabetes tipo 2. Segundo, mayor actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona induce mayor HTA y daño renal. Por último, la hipoxia crónica puede producir un aumento de la actividad simpática de forma intrauterina con producción de catecolaminas y proliferación de las células juxta-glomerulares, que a su vez gatilla un aumento de la producción de renina (20).

Enfermedad Coronaria

La sospecha de una relación entre RCIU y enfermedad coronaria se basa en estudios de Barker realizados en el

norte de Inglaterra a principios del siglo 20, en una época en que el porcentaje de bajo peso de nacimiento era muy alto y constituía la principal causa de mortalidad neonatal. Se demostró que al evaluar la población sobreviviente en la edad adulta, estos tenían una mayor prevalencia de mortalidad por enfermedad coronaria. Esta observación llevó a la hipótesis de que los recién nacidos de bajo peso que sobreviven tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria en edad adulta (25).

El aumento del riesgo coronario en el adulto con RCIU durante la gestación es la suma de determinantes intrauterinos que actuaron en la etapa crítica del desarrollo y factores de riesgo ambientales secundario a los hábitos del sujeto.

CONCLUSIONES

La reprogramación fetal que ocurre en fetos sometidos restricción del crecimiento, determina consecuencias que se expresan de forma perinatal, mediano y largo plazo. En el neurodesarrollo infantil se ha evidenciado diferencias significativas en el DSM, resultados de pruebas cognitivas y comportamiento. En las comorbilidades del adulto se ha descrito mayor prevalencia de HTA, injuria renal, DM tipo II y, en suma, mayor riesgo cardiovascular.

La alta prevalencia de RCIU asociado al incremento del factor de riesgo cardiovascular determina que estrategias individuales de prevención puedan ser adoptadas. Aunque a la fecha no se han publicado guías pediátricas respecto al seguimiento a largo plazo y no se han descrito experiencias nacionales. Teniendo en consideración que la aparición de RCIU está determinada por factores de riesgo dependiente de la madre, placentario o fetal, es rol de los controles prenatales la detección y manejo de antecedentes maternos (nivel socioeconómico, infecciones, consumo de medicamentos, drogas o tabaco; entre otros), tanto así como el diagnóstico precoz de signos sugerentes de RCIU -de causa fetal o placentaria- mediante el control ecográfico de rutina. En cuanto al manejo del adulto, la implementación de programas cardiovasculares centrados en factores de riesgo (entre ellos RCIU) determinará el manejo precoz de la patología cardiovascular (26).

El retardo de crecimiento intrauterino es un tema de salud pública, dado que lo que ocurre en la vida intrauterina va a tener consecuencias en la salud individual y poblacional. Es por este motivo que es fundamental un adecuado control obstétrico para su prevención, detección y manejo precoz.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murki, Srinivas; Sharma, Deepak. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article *J Neonatal Biol* 2014; 3:3.
2. Levine, Terry A; Grunau, Ruth E; McAuliffe, Fionnuala; Pinnamaneni, Raga; Foran, Adrienne; Alderdice, Fiona. Early Childhood Neurodevelopment After Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review *Pediatrics* 2015; 135(1):126-141.
3. Bernstein, Peter S; Divon, Michael Y. Etiologies of fetal growth restriction *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 723-729
4. Wollmann, H A. Intrauterine growth restriction: definition and etiology *Horm Res* 1998; 49(suppl 2): 1-6
5. Battaglia F C; Lubchenco L O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age *J Pediatr* 1967; 71(2): 159.
6. Maulik, D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2): 214-218.
7. Thureen, Patti; Anderson, Marianne; Hay, William. The Small-for-Gestational Age Infant *NeoReviews* 2001; 2(6): e139-e149.
8. Figueras F; Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 86-98.
9. Liu, J; Wang, X F; Wang Y; Wang H W; Liu Y. The incidence rate, high risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27): e210.
10. Barker, D J. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2): 270-283
11. Law, C M; Shiell, A W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature *J Hypertens* 1996; 14(8): 935-941.
12. Hales, C N; Barker, D J. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis *Diabetologia* 1992; 35(7): 595-601.
13. Hediger, M L. Growth of infants and young children born small or large for gestational age *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1225.
14. Hediger, M L; Overpeck, M D; McGlynn, A; Kuczmarski, R J; Maurer, K R; et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small or large for gestational age *Pediatrics* 1999; 104: e33.
15. Chaudhari, S; Otiv, M; Hoge, M; Pandit, A; Mote, A. Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence *Indian Pediatr* 2008; 54: 191-198.
16. Chaudhari S; Otiv, M; Khairnar B; Pandit, A; Hoge, M. Pune low birth weight study, growth from birth to adulthood *Indian Pediatr* 2012; 49: 727-732.
17. Pryor, J; Silva, P A; Brooke, M. Growth, development and behavior in adolescents born small for gestational age. *J Pediatr Child Health* 1995; 31: 403-407.
18. Strauss, R S. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty six year follow up of the 1970 British Birth Cohort *JAMA* 2000; 283: 625-632.
19. Simmons, R. Fetal Origins of Adult Disease: Concepts and Controversies *NeoReviews* 2005; 5(12): e511-e515.
20. Cosmi, E; Fanelli, T; Visentin, S; Trevisanuto, D; Zanardo, V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted *J Pregnancy* 2011; 2011: 6 pages.
21. Teeninga, N; Schreuder, F; Bökenkamp, A; Delemarre-van, H A; Van Wijk, J A E. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1615-1620.
22. Manalich, R; Reyes, L; Herrera, M; Fundadora, I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study *Kidney Int* 2000; 58(2): 770-773.
23. Brenner, B; Lawler, E; Mackenzie, H. The Hyperfiltration Theory: a paradigm shift in nephrology *Kidney Int* 1996; 49(6): 1774-1777.
24. Lanfant, C. Low Birth Weight and Blood Pressure *Metab Clin Exp* 2008; 14(8): s32-s35.
25. De Boo, H; Harding, J E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(1): 4-14.
26. Demicheva, E; Crispi, F. Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 143-153.