

Consecuencias de nacer pequeño para la edad gestacional

Adin gestazionalerako txikiegia jaiotzearen ondorioak

J.I. Labarta Aizpún, A. de Arriba Muñoz

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Correspondencia: J.I. Labarta Aizpún.
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet.
Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza.

Los términos pequeño para la edad gestacional (PEG) y crecimiento intrauterino retardado (CIR) se utilizan como sinónimos siendo dos entidades claramente distintas. El crecimiento no puede estimarse sin un mínimo de dos mediciones de tamaño separadas en el tiempo. En la bibliografía actual se cataloga a un recién nacido con retraso del crecimiento intrauterino como aquel que no ha alcanzado su potencial de desarrollo genético dentro del útero. Por otro lado, se suele calificar a un recién nacido como PEG a aquel que no ha podido llegar a un umbral antropométrico específico y arbitrario, a una edad gestacional determinada. De ahí se deduce que el concepto de recién nacido PEG es un concepto meramente estadístico, que es asignado, según autores, a niños con un peso y/o longitud al nacer que se sitúa debajo de un umbral fijado de antemano, bien sea el P10, P5 o -2 desviaciones estándar. Es decir, discrimina a todos los recién nacidos que están debajo de un límite inferior de confianza de la curva de normalidad peso-longitud-semanas de gestación, en función de la "normalidad estadística" de su población. Este término no describe un tipo de crecimiento normal o patológico, sino un resultado del peso/longitud al final de la gestación. El crecimiento intrauterino retardado es un concepto dinámico, longitudinal y que engloba a todo proceso capaz de limitar o restringir, en la fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto. Es, por lo tanto, una entidad heterogénea que reconoce multitud de etiologías. Su detección exige un seguimiento longitudinal mediante ultrasonidos, que permita ver la desviación o caída de ese crecimiento durante las semanas del embarazo.

La incidencia de recién nacidos PEG se encuentra entre el 3 y el 7% de los recién nacidos. La causa de nacer PEG debe identificarse lo más precozmente posible, ya que el tratamiento precoz es fundamental. Esta población constituye un grupo heterogéneo con una etiología multifactorial en la mayoría de los casos, por lo que es fundamental identificar los factores etiológicos que conllevan a esta situación. Estos factores se pueden clasificar en intrínsecos y extrínsecos o en maternos, fetales o uteroplacentarios.

La reducción del tamaño neonatal está asociada con un riesgo exponencial de morbilidad perinatal, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Destacan la asfixia perinatal, aspiración meconial con distrés respiratorio, persistencia de circulación fetal, hipoglucemia, policitemia e hiperviscosidad, necrosis tubular aguda, enterocolitis necrotizante, encefalopatía postasfíctica o hemorragia intracraneal. Aproximadamente el 85-90% de los niños nacidos PEG experimentan un crecimiento recuperador (*catch-up growth*) de forma espontánea, alcanzando una talla por encima de -2 SDS. Suele producirse antes de los 2 años; en el 80% de los casos ocurre en los primeros 6 meses de vida. Sin embargo, el 10-15% de los niños nacidos PEG continúan con una talla por debajo de -2 SDS durante toda la infancia, adolescencia y edad adulta, con lo que actualmente se trata del grupo susceptible de ser tratados con hormona de crecimiento recombinante (rhGH).

Sin embargo, un *catch-up* rápido se ha asociado con posteriores cambios en la composición corporal como sobrepeso y obesidad, descrito en distintas revisiones sistemáticas. Estos hechos se asocian en la vida adulta con enfermedad cardiovascular y diabetes y, en su conjunto, dan lugar al síndrome metabólico. Las consecuencias del crecimiento fetal restringido sobre la composición corporal repercuten más allá de la infancia, observándose dichos hallazgos en la edad adulta. La ganancia de peso en la infancia es el mejor predictor de la composición corporal en la adolescencia y edad adulta, siendo menor el efecto de la longitud al nacimiento; en la práctica clínica, debemos evitar una ganancia de peso excesiva, especialmente en los niños con antecedente de haber nacido PEG.

Se ha descrito una adrenarquia adelantada sobre todo en los que sufren un aumento de peso más rápido en los primeros 4 años de vida. Las niñas nacidas PEG que realizan un *catch-up* postnatal rápido y exagerado (sobre todo de peso) presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a adrenarquia precoz marcada. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquia que se adelanta alrededor

de 5- 10 meses, lo que puede condicionar una talla final entre 4-5 cm por debajo de la talla diana. Las niñas nacidas PEG presentan unos genitales internos más pequeños y una menor tasa de ovulación, con adelanto de la menarquia, tanto las que presentan pubarquia precoz como aquellas con inicio puberal normal o temprano. En las niñas PEG existe una mayor predisposición a un exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de las adipoquinas y de marcadores de inflamación (aumento de PCR ultrasensible, disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina, entre otros). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que a su vez parece tener un papel importante en el desencadenamiento, tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso postnatal. Diferentes estudios han mostrado que la modulación de la resistencia a la insulina durante el período peripuberal y puberal mediante la administración de metformina, puede normalizar el *timing* puberal, retrasar la edad de la menarquia y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal. Tanto en la adolescencia como en la edad adulta, las mujeres nacidas PEG padecen con más frecuencia síndrome de ovario poliquístico y ciclos anovulatorios.

El crecimiento postnatal también es importante. Muchos de los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial y *diabetes mellitus* tipo 2 en la edad adulta es mayor en hombres y mujeres nacidos PEG que desarrollan posteriormente una obesidad. Esto ha dado lugar al concepto de que un individuo que precisa adaptarse durante la época fetal para convertirse en un "ahorrador" puede ser incapaz de mantener una homeostasis correcta cuando se expone a una sobrenutrición en la vida postfetal, denominado como "*adaptación-desadaptación*".

Nacer PEG es una condición que en sí misma puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. Un porcentaje importante de los niños tienen problemas de concentración, pudiendo llegar a aparecer un trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Esta situación se hace más evidente al aumentar la exigencia de los cursos académicos, conduciendo, a menudo, a un fracaso escolar. Por ello, son niños que requieren un control a largo plazo. El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes de nacer PEG. Estos niños muestran una disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. Aproximadamente el 22% de esta población tendrá valores de CI por debajo de -2 SDS que empeoran progresivamente con la edad y, en algunos casos (alrededor del 10%), puede llegar a instaurarse un retraso mental severo.

Muchos autores han investigado sobre la existencia de una programación temprana, durante el período fetal. Actualmente se acepta que el entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y a bajo peso y/o longitud al nacer, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y diabetes en el adulto. Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, correlacionan de forma inversa con el peso al nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia 6 veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer. Este aumento de riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y *diabetes mellitus* tipo 2 en la vida adulta parece ser mayor entre aquellos niños que presentan un crecimiento recuperador espontáneo que en los tratados con rhGH. Además, el tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG mejora la composición

corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico. En adultos, el efecto del bajo peso al nacimiento parece tener la misma influencia sobre el endotelio vascular que la provocada por el tabaco. La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento. El tratamiento con rhGH mejora tanto los valores de índice íntima-media carotídeo como la función endotelial por acciones directas propias de la hormona sobre el endotelio arterial, como por el efecto beneficioso de sus acciones indirectas.

Es muy importante establecer programas para la prevención del retraso de crecimiento intrauterino y que eviten el nacimiento de niños PEG por la gran problemática que conlleva esta situación clínica, tanto a corto como largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Arriba Muñoz A. Síndrome metabólico y disfunción endotelial en una población infanto-juvenil nacida pequeña para la edad gestacional: influencia del crecimiento espontáneo y del tratamiento con hormona de crecimiento [tesis doctoral]. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza; 2011.
2. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76: 104.e1-e7.
3. Ibañez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess alter spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 925-8.
4. Ibañez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, Casano P, de Zegher F. Abdominal fat partitioning and high-molecular-weight adiponectin in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1049-52.
5. Puga B, Gil P, de Arriba A, Labarta JI, Romo A, Mayayo E, et al. Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012; 9: 716-26.