

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA RETRASO EN EL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL
SAN JOSÉ DEL CALLAO, ENTRE JULIO 2014 Y JUNIO 2015**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

ANDRÉS HIDEKI KAWAY CÁCEDA

Dr. Jhony Alberto De la Cruz Vargas

DIRECTOR DE LA TESIS

Mg. Magdiel José Manuel Gonzales Menéndez

Mg. Michael Alexander Ayudant Ramos

ASESORES

LIMA – PERÚ

2016

AGRADECIMIENTOS

Mi sincero agradecimiento a los doctores Magdiel, Michael y Roberto, por acompañarme en este proyecto, por ser maestros, guías pero en especial, amigos. Espero poder llamarlos algún día pronto, colegas.

Asimismo, al personal de los departamentos de UADI y de Neonatología, por el apoyo brindado durante el proceso de investigación.

Finalmente a mis amigos, quienes durante este proceso me ayudaron a mantener la calma y poder finalizar adecuadamente este proyecto.

DEDICATORIA

Me gustaría dedicar el presente trabajo a mis padres por brindarme su apoyo incondicional durante este camino, una etapa culmina pero sé que seguirán apoyándome en las siguientes.

A mis amigos, unos con más tiempo que otros, que durante todo este tiempo demostraron que efectivamente los amigos forman parte de tu familia, esa parte que uno escoge.

RESUMEN

Introducción: Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) se define como supresión del potencial genético de crecimiento fetal e implica una restricción anormal del crecimiento en un individuo que tiene un potencial de desarrollo mayor. **Material y métodos:** Este trabajo intentó identificar la edad materna como un factor de riesgo para la incidencia de RCIU en la población de recién nacidos en el Hospital San José entre Julio 2014 a Junio 2015. Fue un trabajo de investigación tipo casos y controles, 2 grupos de casos: el grupo de madres de edad adolescente y el grupo de madres de edad avanzada, nuestro grupo control fue el grupo de madres de edad regular (entre 19 y 35 años). Recolectamos datos del libro de nacimientos del servicio de neonatología donde se indicaban los valores antropométricos: peso, talla, perímetro cefálico, así como la edad materna y otros factores de riesgo conocidos para RCIU; se utilizaron 2534 entradas. **Resultados:** la edad materna adolescente y la edad materna avanzada son factores de riesgo para la incidencia de RCIU en recién nacidos (OR = 1.55 y OR= 1.05). **Conclusiones:** la edad materna adolescente y avanzada pueden considerarse como factor de riesgo para la incidencia de RCIU en recién nacidos; 3 de cada 10 recién nacidos se encuentra en un grupo de riesgo, edad adolescente o edad avanzada; no se identificó la presencia de otros factores de riesgo durante el estudio.

Palabras clave: retraso en el crecimiento intrauterino, edad materna, madre adolescente, edad materna avanzada.

ABSTRACT

Introduction: Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as a suppression of the genetic potential of fetal growth, as a response to an insufficient substrate income, genetic or toxic aggressions or infections. In any case, IUGR implies an abnormal restriction of individual (fetal) growth with a greater developing potential. **Material and methods:** The present work tried to identify maternal age as a risk factor for IUGR in the newborns in Hospital San José between July 2014 and June 2015. We used a case-control type investigation, we had 2 “case” groups: early aged and advanced aged mothers, and a control group conform by mothers in regular age (between 19 and 35 years old). For the data input we used the birth book from the Neonatology service, it contains the anthropometric parameters we used (weight, height, cephalic perimeter), mother’s age and other risk factors for IUGR; we used 2534 inputs. **Results:** early mother’s age is a risk factor for IUGR (OR = 1.55), meanwhile advanced mother’s age performs as a protective factor for IUGR (OR = 1.05). **Conclusions:** early maternal age and advanced maternal age can be considered as risk factor for IUGR in newborns; 3 on every 10 newborns belong to a risk group, adolescent mother or advanced aged mother; there was no other risk factor spotted during the study.

Key words: intrauterine growth restriction (IUGR), mother’s age, adolescent mother, aged mother.

PRESENTACION

Existen problemas de salud altamente preocupantes, cuyas condiciones y características se precisan conocer a través de estudios que sirvan de base de acciones factibles a mayor escala. Es imperativo conocer las situaciones que determinan problemas, sus características locales, y luego regionales y nacionales, para poder proponer soluciones adecuadas.

Una actividad científica adecuada y encaminada puede proveer de soluciones o de nuevas interrogantes que pueden ayudar a próximas investigaciones o dar punto de inicio a investigaciones más profundas.

En nuestro país, aún mantenemos una tasa alta de mortalidad del recién nacido durante los primeros días de vida, como resultado de condiciones que trascurren durante el embarazo. Estos factores de riesgo están presentes, amenazan el futuro del niño, a veces llegan a tener un impacto severo. El bajo peso al nacer condiciona a una extrema sensibilidad frente a situaciones medio ambientales en los primeros días de nacido.

Este niño, desnutrido durante el embarazo, soporta de manera inadecuada el enfriamiento, el manejo inexperto de la alimentación, las agresiones bacterianas, y adaptaciones iniciales tanto biológicas como metabólicas, factores que pueden resultar fatales o, pueden limitar seriamente el potencial biológico e intelectual a largo plazo.

Resulta prioridad realizar estudios en nuestro país que nos permitan clasificar los factores de riesgo para el estado nutricional de recién nacidos y el presente estudio evaluara uno de aquellos factores, en este caso la edad materna.

ÍNDICE_Toc451757891

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1 Planteamiento del problema: general y específicos.....	8
1.2 Formulación del problema.....	9
1.3 Justificación de la investigación	9
1.4 Objetivos de la investigación	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	10
2.1 Bases teóricas-estadísticas.....	10
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	43
3.1 Hipótesis: general, específicas	43
3.2 Variables.....	44
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	45
4.1 Tipo de investigación	45
4.2 Método de investigación	45
4.3 Población y muestra.....	45
4.4 Grupos casos y grupo control	46
4.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	47
4.6 Recolección de datos	47
4.7 Técnica de procesamiento y análisis de datos.....	48
4.8 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	48
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	50
5.1 Resultados.....	50
Tabla 5: Características antropométricas de la población estudiada	55
5.2 Discusión de resultados	56
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	58
Conclusiones	58
Recomendaciones.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	62

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema: general y específicos

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) permanece como uno de los mayores problemas en la obstetricia, pues incrementa la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos independientemente de la edad gestacional al nacimiento y afectando hasta el 15% de los embarazos (Rodríguez Bosch MR, 2006) se estima que anualmente nacen en el mundo cerca de 30 millones de individuos con RCIU. La prevalencia en países desarrollados es del 6.9% y en países en desarrollo hasta el 23.8%; en países de América latina y el caribe se considera que es del 10% (Godoy Torales, 2008) los recién nacidos con RCIU tienen más probabilidades de tener alguna complicación como asfisia perinatal síndrome de aspiración meconial, hipoglicemia, hipocalcemia, enterocolitis necrotizante y policitemia (Kliegman R, 2000). Las consecuencias de una RCIU no terminan con el nacimiento o en la infancia temprana; estos individuos tienen riesgo de padecer lesión neurológica o retraso del desarrollo psicomotor y además de presentar secuelas durante la vida adulta. Se ha reportado una asociación entre el peso al nacer por debajo del percentil 10 y el desarrollo en la vida futura de HTA, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, deterioro de la tolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus. Por lo tanto el crecimiento fetal restringido representa una enorme carga tanto para el individuo afecto, como para su familia y la sociedad. El peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10 es el principal factor de riesgo para muerte fetal. Algunos estudios han demostrado que alrededor del 52% de los niños nacidos muertos se asocian con RCIU y el 10% de la mortalidad perinatal puede considerarse una consecuencia del RCIU. Hasta el 72% de las muertes fetales inexplicables están asociados con fetos con PFE por debajo del percentil 10.

1.2 Formulación del problema

¿Es la edad materna un factor de riesgo para retraso en el crecimiento intrauterino?

1.3 Justificación de la investigación

El retardo de crecimiento intrauterino es un problema de salud pública, ya que no se limita a complicaciones perinatales, sino que también se le ha relacionado con la aparición de enfermedades no transmisibles en la adolescencia y adultez.

El crecimiento intrauterino es un proceso continuo por el cual una célula se transforma en un individuo funcional, existen diversos factores que intervienen en este desarrollo, tanto maternos, fetales y ambientales.

Es por eso que la investigación de cualquier factor de riesgo para un desarrollo intrauterino anormal debería ser estudiada para prevenir, y preparar a la población afectada a las complicaciones que podrían aparecer no solo en el periodo neonatal sino también en edades futuras.

1.4 Objetivos de la investigación

Objetivo general

Evaluar la edad materna como factor de riesgo para el retraso en el crecimiento intrauterino en neonatos atendidos en el Hospital San José del Callao durante el período de estudio.

Objetivos específicos

- a) Determinar si la edad materna adolescente es un factor de riesgo para RCIU.
- b) Determinar si la edad materna avanzada es un factor de riesgo para RCIU.
- c) Identificar las características antropométricas de los recién nacidos durante el periodo de estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas-estadísticas

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en el cual a partir de una célula se forma un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados. Comprende 2 periodos: la embriogénesis que se extiende hasta las decimosegunda semana durante la cual se forman los diferentes órganos del feto y el periodo fetal en el que se prosigue su maduración funcional hasta alcanzar un grado compatible con la adaptación de la vida extrauterina. Se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por sus diferentes órganos y tejidos, con la particularidad de que el ritmo de maduración difiere de unos órganos a otros.¹

El aporte adecuado de nutrientes, su utilización óptima por el embrión y feto y la expresión génica correcta de factores de transcripción y de crecimiento tisular son fundamentales, como los mayores agentes reguladores. La secreción hormonal fetal sin ser un factor limitante del crecimiento fetal global regula el crecimiento y diferenciación de determinados órganos.

El estado de nutrición y bienestar materno junto al desarrollo placentario son agentes limitantes del potencial genético del crecimiento del feto. A través de la placenta difunden desde la madre los nutrientes y hacia esta los productos del metabolismo fetal. La secreción de hormonas placentarias con efectos anabólicos sobre el metabolismo materno es muy importante para compensar el coste energético que el embarazo y el crecimiento fetal representan.²

El retraso de crecimiento intrauterino es el resultado final de varias noxas que pueden actuar en diferentes etapas de la gestación. Sus efectos no se limitan al periodo fetal, sino que en algunos casos se prolongan más allá del nacimiento dando lugar a retraso del crecimiento en la infancia y adolescencia, a talla baja y trastornos metabólicos en la edad adulta.¹

El IMC adecuado para evaluar la adiposidad tanto en niños como en adultos, es uno de los más empleados para estimar la composición del organismo. Es utilizado también en gestantes para predecir el crecimiento fetal ya que se correlaciona significativamente con el peso de nacimiento, el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), el bajo peso de nacimiento, la prematuridad y el peso de la placenta.

Sin embargo, la mayoría de los trabajos proponen para la evaluación de mujeres embarazadas valores de IMC preconceptionales. En este sentido el Instituto de Guías Médicas de los EEUU recomienda 19.8 de IMC como valor de punto de corte. Esto es próximo al 15° percentil o -1 DS en mujeres adultas no embarazadas. Pero si consideramos que el IMC varía con la edad cronológica, al evaluarlo durante el embarazo debe tomarse en cuenta la edad gestacional para estimar el valor del punto de corte, el cual se modificará según las semanas de amenorrea de la paciente.²

Por otra parte, el grupo materno adolescente (10-19 años) es considerado de riesgo obstétrico y perinatal, particularmente el retardo de crecimiento intrauterino. Ello es apoyado por estadísticas que muestran en las adolescentes mayores tasas de morbilidad perinatal que las mujeres adultas, aumentando el riesgo de bajo peso al nacer y de RCIU. Sin embargo, estudios controlados no parecen sugerir evidencias que aseguren una asociación entre adolescencia y la mayoría de las complicaciones perinatales y si, en cambio, una dependencia entre estado nutricional, reflejado por indicadores antropométricos como el IMC y el riesgo aumentado de RCIU.²

El crecimiento fetal depende de una serie de interacciones que se llevan a cabo entre la madre (placenta), el feto y el medio ambiente que les rodea. Estos factores pueden generar un feto con crecimiento óptimo para las condiciones de su entorno, o un feto con crecimiento subóptimo por causas de diversa índole. Una de estas causas es la alteración en el proceso de implantación placentaria, con cambios de significativos en el área de intercambio en la placenta para oxígeno y nutrientes entre la madre y el feto,

cuyo desenlace es la hipoxia intrauterina, que a su vez puede potencialmente producir consecuencias serias para la madre (preclamsia) y/o para el feto (restricción del crecimiento intrauterino). El parámetro usualmente empleado para valorar el crecimiento fetal es el peso; sin embargo, el parámetro óptimo para determinar el crecimiento de un feto de acuerdo a las condiciones o factores que potencialmente pueden afectar su desarrollo (maternas, paternas y medioambientales), es la comparación del peso fetal estimado con estándares de peso fetal para condiciones similares a esa gestación (curvas personalizadas de peso fetal).¹⁶

El término pequeño para la edad gestacional (PEG) se refiere al feto que falló en alcanzar algún parámetro biométrico o un valor de peso fetal estimado para alguna edad gestacional determinada. Diversos valores (percentiles 2.5, 3, 5, 10, 15 y 25; o desviaciones estándares: 1.0, 1.5 y 2) han sido sugeridos para definir el límite normal bajo. Estos diversos puntos de corte han generado en la práctica clínica cotidiana confusión y discrepancia en la identificación y manejo de los fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento. El punto de corte más utilizado para establecer el límite normal bajo es el percentil 10 tanto para el peso fetal como para la circunferencia abdominal.²

Hasta hace poco tiempo se consideraba que un feto tenía restricción en el crecimiento en base a curvas rígidas de crecimiento (generalmente construidas mediante datos de peso obtenidos en el periodo postnatal) donde se establecía el peso esperado para la edad gestacional y se incluían indistintamente a todos los fetos que estaban por debajo del percentil 10 respecto del crecimiento esperado. En la actualidad, se define RCIU como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento, estadísticamente se estima cuando el peso y/o circunferencia abdominal es inferior al percentil 10 de los rangos de referencia en percentiles correspondientes para su edad gestacional, o aquellos quienes crecieron en un percentil normal y caen 2 desviación estándar respecto a su tendencia de crecimiento previa. En cambio, el feto pequeño para su edad gestacional es aquel que presenta un peso insuficiente para la edad gestacional que le

corresponde de acuerdo a normas estadísticas definidas para cada población.³

La identificación de fetos con un crecimiento subóptimo es esencial para establecer una estrategia de vigilancia prenatal “individualizada” y acorde para cada caso, es bien conocida la relación que existe de este trastorno con otras patologías placentarias y que potencialmente pueden provocar un nacimiento pre término, desprendimiento placentario prematuro, complicaciones durante el trabajo de parto y hasta la muerte fetal. Después del nacimiento, la RCIU se asocia con un incremento de la morbimortalidad neonatal. Así pues, el padecimiento es responsable de secuelas a corto y mediano plazo como: la parálisis infantil, neurodesarrollo subóptimo, y a largo plazo (concepto conocido como origen fetal de la enfermedad adulta). Por estos motivos es necesario realizar una evaluación lo más precisa posible del concepto de “crecimiento normal” (definido como el potencial de crecimiento de cada feto) considerando algunos factores:

a) La fecha exacta de la edad gestacional es un prerrequisito para establecer con la mayor precisión posible un estándar de crecimiento. Se considera que la ecografía es más exacta que la fecha de la última menstruación.

b) Los estándares de crecimiento deben individualizarse y ajustarse de acuerdo a factores fisiológicos conocidos que afectan el crecimiento y el peso al nacer, como la estatura materna, peso fetal en embarazos previos, la paridad, el grupo étnico, el sexo fetal y otros. La estatura paterna también juega un papel pero se considera menor.

c) Se debe tener en cuenta patologías maternas y/o fetales que son conocidas por afectar el crecimiento fetal como: la diabetes, hipertensión arterial, cromosomopatías, malformaciones congénitas, tabaquismo, etc.

d) El peso óptimo será evaluado con una curva de crecimiento individualizada derivada de una curva de crecimiento in útero. Como existe un gran número de variables que intervienen en el crecimiento

óptimo de cada feto, cada población debería tener una curva ajustada, según las variables que determinan el peso óptimo. Una alternativa de consulta para determinar el potencial de peso de cada individuo es el programa de software GROW (Gestation Related Optimal Weight) disponible en www.gestation.net

Cada feto tiene un potencial de crecimiento genéticamente predeterminado que será modulado tanto por la salud del feto, de la madre y la función placentaria; en condiciones ideales, el feto logrará alcanzar su potencial de crecimiento; sin embargo, cualquier alteración de una de estas variables llevará al feto a cambios en su crecimiento y si son de magnitud suficiente al desarrollo de restricción de crecimiento intrauterino.⁴

Se sabe que el embarazo y el parto son procesos naturales, pero en determinadas condiciones la mujer gestante tiene mayores riesgos de complicaciones que dan lugar a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, desde hace algún tiempo es cada vez menos frecuente el embarazo de mujeres mayores de 40 años, factor que se considera de alto riesgo para la mujer y su hijo, así como asociándose también a un mayor riesgo de defectos en el desarrollo y crecimiento de los niños. Por eso la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) define la “edad materna avanzada” cuando la mujer es mayor de 35 años, y entre otros factores plantea una serie de enfermedades asociadas a la edad avanzada como: “trastornos hipertensivos y diabetes durante la gestación, dado que estos problemas de salud en la mujer dan lugar al retraso en el crecimiento intrauterino, la prematuridad y el nacimiento por cesárea; por otro lado, también estos niños suelen tener una puntuación baja de APGAR y riesgo de fallecer.⁷

La gestación normal dura un promedio de 40 semanas y el recién nacido tiene un peso promedio de 3.500 gramos y una longitud de 50 cm. Discretas

diferencias entre ambos sexos han sido descritas. En promedio las niñas pesan 150 gramos y miden 0.65 cm menos que los niños al nacimiento.¹

El período de embriogénesis se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por el inicio de fenómenos precisos y poco conocidos que permiten una expresión génica diferenciada en determinados grupos celulares que tendrán como consecuencia la morfogénesis de los diversos órganos fetales. Durante la primera semana gestacional la proliferación celular es muy intensa, sin que permitan apreciarse estructuras diferenciadas.

Durante la segunda semana la masa celular se diferencia en dos capas: el ectodermo y el endodermo. Durante la tercera aparece una nueva capa, el mesodermo. Durante la cuarta semana aparecen los somitas y se inicia la diferenciación de los órganos fetales, teniendo el feto hacia la octava semana la apariencia humana. Desde la octava a la doceava semana se completa la embriogénesis. El número estimado de células hacia las 8va-9na semanas de edad gestacional es del orden de $1,3 \times 10^9$.

En el curso de estos últimos años se han identificado un gran número de factores de transcripción, así como sus genes. Estos factores regulan la diferenciación de células madre pluripotenciales hacia células con capacidad fenotípica y funcional bien definida. Actúan como iniciadores de una cascada de eventos que llevan a la diferenciación celular y a la formación de órganos y tejidos.

Los mecanismos exactos por los que actúan no son aún bien conocidos así como tampoco la regulación de su expresión celular y tisular. Los genes homeobox constituyen una familia de genes ampliamente distribuidos en todas las especies desde los metazoos hasta los seres vertebrados que desempeñan un papel regulador en la diferenciación del esqueleto axial, en la morfogénesis de las extremidades, en el desarrollo de los sistemas reproductivo y digestivo, en el desarrollo del cráneo y en el del sistema hematopoyético. En el hombre se han identificado asociados en grupos en diversos cromosomas 2, 7, 12 y 17 o dispersos en el genoma. Regulan la

síntesis de factores de transcripción y sus mutaciones son responsables de diversas malformaciones fetales y tipos de leucemia y rhabdomiomas. Factores de transcripción como el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA 1, el SOX9 regulan la diferenciación de una única célula mesenquimatosa pluripotencial común en adipocito, miocito, osteoblasto y condrocito, receptivamente. Su expresión no se limita únicamente a un solo tejido, sino que también lo hacen en otros como timocitos, hígado, testículos donde se cree que regulan la expresión de otros genes.

Por ejemplo el factor de transcripción SOX9 no sólo regula la condrogénesis (mutaciones de su gen son responsables de la displasia campomiélica), sino que también es fundamental en la diferenciación sexual e incluso se cree que en la neurogénesis ya que está ampliamente expresado en los tejidos neuronales. Los factores hipofisarios de transcripción (Prop-1, Pit-1, Lhx3, Hesx1) regulan la diferenciación de la adenohipófisis. La expresión de ARNm para IGFs y para sus receptores ha sido objetivada ya en estadios muy precoces del desarrollo embrionario. Otros factores de transcripción que determinan la diferenciación sexual, la morfogénesis cardíaca e incluso la asimetría de los órganos internos embrionarios, así como mutaciones de sus genes están siendo recientemente identificados.¹

El desarrollo embrionario es autónomo, dependiendo fundamentalmente de la propia carga genética y de un aporte adecuado de nutrientes. Experimentos recientes han mostrado la sensibilidad de éste período a ciertos agentes exógenos y su repercusión sobre el desarrollo fetal posterior. Estos experimentos se han realizado en modelos animales y sus datos se han comparado con la clínica humana. La desnutrición materna y la manipulación de embriones previamente a su implantación han sido dos de los factores más estudiados. La desnutrición materna en el período de pre implantación placentaria puede condicionar no sólo un ritmo de crecimiento fetal y expresión de IGFs disminuidos. El ritmo de crecimiento de los embriones previamente a su implantación puede ser manipulado por el aporte de nutrientes y de factores de crecimiento al medio de cultivo en el que estos se

desarrollan y tener repercusiones posteriores sobre el crecimiento fetal cuando éstos son implantados. Así se ha comprobado que el cultivo, previo a su implantación, de embriones de oveja con cantidades crecientes de suero fetal condiciona un aumento del peso del feto al nacimiento.¹

Por el contrario el cultivo de embriones de ratón en medios pobres en factores de crecimiento y/o en factores nutricionales resulta en un retraso de crecimiento posterior cuando estos son implantados y en un peso bajo al nacer. Si un fenómeno similar puede ocurrir con los embriones humanos cultivados y posteriormente implantados en los programas de fertilización in vitro, es una cuestión a considerar, y el seguimiento posterior de estos recién nacidos deberá realizarse. Un estudio muy reciente de seguimiento durante los primeros 18 meses de vida de recién nacidos procedentes del programa de fertilización in vitro de Suecia ha mostrado que el peso y la longitud al nacimiento y durante los meses de seguimiento, así como la tasa de malformaciones congénitas son similares a las que presenta el grupo recién nacidos concebidos por técnicas naturales. Las malformaciones fetales observadas en los hijos de madre diabética, cuando ésta está mal controlado y el embrión expuesto a altas concentraciones de glucosa, así como todo el conjunto de malformaciones fetales representan ejemplos de la sensibilidad del período embrionario a agentes externos.⁵

Durante el período fetal, prosigue el ritmo de multiplicación celular pero de una forma mucho menos intensa que durante el período previo aunque mayor que durante el desarrollo postnatal. El número estimado de células en un recién nacido a término es del orden de 2×10^{12} .

Los órganos fetales adquieren la madurez propia para permitirles adaptarse a la vida extrauterina, a un ritmo que difiere de unos a otros. Así mientras el sistema cardiocirculatorio, pulmón y en gran medida el sistema endocrino alcanzan un grado de madurez compatible con las necesidades de adaptación a la vida extrauterina, otros como el sistema nervioso, el sistema inmunitario, sistema digestivo y riñón, aún presentan importantes grados de inmadurez,

madurez que se completará durante el desarrollo postnatal y proseguirá a ritmos también diferentes durante la infancia y adolescencia hasta llegar a la edad adulta.

a) Valoración del crecimiento intrauterino

a.1. Patrones de normalidad

a.1.1. Parámetros antropométricos

El peso, la longitud y el perímetro craneal al nacimiento son los parámetros antropométricos comúnmente usados para valorar el crecimiento fetal, habiéndose confeccionado diversas tablas en función de la edad gestacional del recién nacido. Las de Lubchenco, elaboradas en Denver, fueron pioneras y su uso se generalizó, aunque fueron criticadas en función de la altitud de la región en la que habían sido obtenidos los datos. Posteriormente otras elaboradas con recién nacidos en diferentes altitudes fueron también publicadas tanto en Estados Unidos como en Europa. Estos datos han mostrado que el tercer trimestre del embarazo es el período en el cual se produce un mayor incremento en el peso fetal y que existen diferencias entre ellas, aunque no muy importantes, que aconsejan utilizar las de poblaciones similares como patrones de referencia de normalidad.⁷

a.1.2. Técnicas no invasivas: ecografía fetal

La ecografía fetal permite valorar datos antropométricos que informan sobre la edad gestacional y el crecimiento fetal; datos morfológicos que informan sobre la presencia o no de malformaciones fetales, sobre las características anatómicas e implantación placentaria y sobre el volumen del líquido amniótico; y datos funcionales midiendo los flujos de la circulación placentaria y fetal, movimientos fetales, tono fetal, movimientos respiratorios fetales y frecuencia y ritmo cardiaco, que informan sobre el grado de bienestar fetal. El conjunto de estos datos proporciona información sobre el crecimiento y maduración fetal siendo extremadamente útiles no sólo en condiciones fisiológicas sino también en condiciones patológicas y particularmente en la valoración del retraso de crecimiento intrauterino.

b) Regulación del crecimiento intrauterino

El crecimiento intrauterino tiene unas características diferenciales respecto al crecimiento extrauterino. El aporte de nutrientes depende del estado nutricional y de la salud materna, del desarrollo de la placenta y del flujo feto placentario. Los nutrientes no precisan ser digeridos, ni absorbidos y existe una gran demanda como consecuencia de la tasa rápida de crecimiento. Los mecanismos homeostáticos encargados del mantenimiento del medio pericelular tampoco son autónomos. Las funciones respiratoria, renal y hepática no están totalmente desarrolladas, siendo la placenta quien regula la transferencia de los productos del metabolismo fetal a la circulación materna. La regulación de la multiplicación y diferenciación celular se realiza a través de mecanismos de tipo autocrinos/paracrinos. Se expresan los factores de transcripción y se sintetizan gran cantidad de factores tisulares de crecimiento que actúan localmente, sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el crecimiento postnatal. La expresión génica diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos. Y finalmente el ambiente en el cual se desarrolla, el lecho materno, a través del tamaño uterino y de su propio estado de salud también condiciona el crecimiento fetal.

b.1. Factores genéticos

Los factores genéticos tanto maternos como fetales influyen en el crecimiento intrauterino. Modelos matemáticos han estimado que los factores genéticos pueden explicar hasta un 38 % de las variaciones observadas en el peso al nacer. De este 38 %, un 53 % sería debido al genotipo materno, un 39 % al genotipo fetal y un 5 % al sexo fetal. El peso al nacimiento muestra variaciones étnicas y raciales.

En el Reino Unido, los recién nacidos hijos de madres irlandesas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres inglesas. En Singapur los recién nacidos de madres europeas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres chinas y el de éstos es superior al de los recién nacidos de madres indias. En Estados Unidos existen diferencias entre blancos y negros de similar situación económica. En general los recién nacidos varones tienen 150 gramos y 0,65 centímetros más que las niñas. Hasta un 10 % de los casos de retraso de crecimiento intrauterino tienen anomalías génicas

específicas y errores congénitos del metabolismo. Las anomalías cromosómicas pueden originar: *a)* interrupción del embarazo; *b)* retraso de crecimiento intrauterino: trisomías 15, 18, 21 y síndrome de Turner; y *c)* exceso de crecimiento: duplicación del brazo corto del cromosoma 11, síndrome de Beckwith-Wiedman.¹

b.2. Factores nutricionales

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes energéticos (glúcidos, lípidos), plásticos (aminoácidos, lípidos estructurales), vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno. El aporte se hace por difusión previamente al desarrollo de la placenta y posteriormente a través de la circulación útero-placentaria-fetal y depende directamente de la ingesta y reservas maternas.

Las necesidades nutricionales fetales dependen del ritmo de acreción tisular o síntesis de novo, y de la tasa de utilización de nutrientes para obtener energía. El estado nutricional del feto puede regular la expresión de genes específicos de los transportadores y de las enzimas involucradas en las vías metabólicas.

Las necesidades energéticas fetales se han estimado en unas 100 Kcal día y las necesidades energéticas extras maternas para mantener el embarazo en unas 136 Kcal/día. El resultado final son unas necesidades promedio de 240 Kcal/día, es decir unas 80.000 Kcal para todo el embarazo⁶.

La malnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a condicionar alteraciones a nivel placentario, con disminución de las vellosidades y consecuente carencia fetal de substratos energéticos y no energéticos durante el período de máxima multiplicación celular teniendo como resultado carencias fetales importantes. Si la malnutrición ocurre durante el tercer trimestre, cuando el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, fundamentalmente tendrá repercusiones sobre el depósito de grasa corporal. Los datos obtenidos en la población holandesa durante el período de hambre de los años 1944-1945, correspondiente a la segunda guerra mundial, mostraron que el grado de malnutrición materna tenía que ser

muy severo para afectar el crecimiento fetal, indicando estos datos una redistribución de los substratos energéticos y plásticos de la madre hacia el feto con objeto de mantener prioritariamente el crecimiento y bienestar fetal. De una forma opuesta, la suplementación calórica durante el tercer trimestre de embarazo en poblaciones de Java con poca ingesta calórica mostró un efecto beneficioso sobre el peso al nacimiento.

La glucosa es el mayor substrato energético utilizado por el feto, y su aporte está directamente relacionado con las concentraciones maternas. Otro importante substrato energético fetal es el lactato sintetizado por la placenta. El hígado fetal es también capaz de almacenar glucosa y un acumulo hepático de glucógeno ocurre en el tercer trimestre del embarazo. Los aminoácidos prácticamente no son oxidados al ser vitales para el alto grado de síntesis proteica relacionada con las altas tasas de multiplicación y diferenciación celular. Los lípidos son utilizados por el feto de tres formas: los oxida, los almacena como reserva energética, y los utiliza formando parte de las membranas celulares y de la grasa estructural del sistema nervioso y retina. Los triglicéridos maternos son hidrolizados en la placenta a ácidos grasos y glicerol a través de una lipoproteinlipasa placentaria, aunque también pueden atravesar directamente la placenta. La función principal de éstos no sería la de ser oxidados, sino la de formar parte de las reservas energéticas fetales. Estas se constituyen fundamentalmente en el tercer trimestre. Un feto de 28 semanas tiene unas reservas grasas de 47,3 gramos para un peso total de unos 1.000 gramos. Un feto a término tiene unas reservas grasas de 525 gramos para un peso total de 3.500 gramos, siendo el 85 % de estas de distribución subcutánea. El peso total se ha multiplicado por 3,5 y el contenido graso por 11. La composición en ácidos grasos del tejido graso fetal está influenciada por la ingesta materna.¹⁰

Otro aspecto en la nutrición fetal lo constituye el aporte de minerales y oligoelementos. La importancia de un aporte cálcico para la correcta mineralización del esqueleto y para constituir las reservas necesarias para el período neonatal inmediato, es evidente. Un aporte constante de calcio y fósforo es necesario para la correcta mineralización ósea del esqueleto fetal.

El esqueleto del recién nacido contiene 30 gramos de calcio y 17 gramos de fósforo. La aposición se realiza fundamentalmente durante el tercer trimestre a un ritmo de unos 150-200 mg de calcio/día. En los recién nacidos prematuros el riesgo de hipocalcemia es evidente al no haberse constituido las reservas.⁷

La alimentación materna, la vitamina D, y sus depósitos esqueléticos de calcio constituyen la fuente de este aporte hacia el feto. La nutrición fetal es un factor regulador del crecimiento fetal. La malnutrición materna no sólo es un factor limitante de la potencialidad de crecimiento fetal, sino que puede estar en origen de anomalías en el desarrollo fetal que pueden ser la causa de patología en la vida adulta.

En este sentido los estudios de Barker la han asociado con la aparición en el adulto del llamado síndrome metabólico.

b.3. Factores placentarios

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular útero placentario constituyen un aspecto muy importante para el crecimiento fetal. Múltiples son las funciones placentarias en relación con el crecimiento fetal. Inmunológicas en relación con la tolerancia materna del feto.

Nutricionales: difusión de nutrientes. Homeostáticas: difusión de productos del metabolismo fetal. Hormonales con efectos sobre la madre, sobre el feto y sobre la propia placenta: síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. La placenta crece durante toda la gestación incluso de una forma mucho más rápida que el feto hasta la semana 33, existiendo una clara asociación entre peso placentario y peso fetal. La placenta contribuye al crecimiento fetal al menos desde tres aspectos diferentes: aportando nutrientes y oxígeno, regulando la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal y actuando como un auténtico órgano endocrino con repercusiones sobre el metabolismo materno y fetal.

En la transferencia de nutrientes, oxígeno, macromoléculas y productos del metabolismo fetal intervienen procesos de difusión pasiva, transporte activo y endocitosis a nivel de las microvellosidades del sincitoblasto. Estos fenómenos están directamente relacionados con el tamaño placentario. La

carunclectomía experimental en ovejas claramente ha conducido a un retraso de crecimiento intrauterino en el que la hipoxia, la reducción del aporte fetal de nutrientes y de la transferencia de productos del metabolismo fetal y la deficiencia en la síntesis de hormonas placentarias, desempeñan un papel combinado.⁸

La disminución del flujo placentario, directamente relacionado con el flujo uterino y con la volemia materna puede conducir a situaciones similares, tal como se observa en la clínica humana en ciertos casos de retraso de crecimiento intrauterino. La oxigenación *in útero* es esencial para el desarrollo fetal y está directamente relacionada con la capacidad de difusión del oxígeno y con el flujo placentario. La reducción del aporte de oxígeno en el feto condiciona una limitación en su capacidad genética de crecimiento, así como alteraciones de la secreción hormonal estando la síntesis de hormonas esteroideas, triyodotironina, e IGF I disminuidas junto a un incremento en el cortisol plasmático.

b.4. La placenta como órgano endocrino

La placenta es un auténtico órgano endocrino que sintetiza hormonas específicas como el lactógeno placentario y la gonadotrofina coriónica, y que duplica la síntesis de otras hormonas tanto maternas como fetales. La placenta sintetiza factores hipotalámicos liberadores de hormona de crecimiento, de gonadotrofinas, de ACTH y de TSH; hormonas hipofisarias: (hormona de crecimiento y ACTH) y hormonas sistémicas (esteroides). Además la placenta sintetiza diversos factores de crecimiento y citosinas relacionadas con la regulación del propio crecimiento placentario y la tolerancia inmunológica fetal.

La implantación, mantenimiento y parto dependen un complejo sistema hormonal en el que interaccionan madre, placenta y feto, formando una única unidad funcional.

La primera señal endocrina necesaria para la implantación es la secreción de gonadotrofina coriónica por el trofoblasto, siendo éste a su vez es una fuente importante de citoquinas y factores de crecimiento. El soporte hormonal de la gestación se transfiere progresivamente desde el cuerpo lúteo a la

placenta ya desarrollada. Hacia finales del primer trimestre de la gestación la placenta asume la responsabilidad de la secreción de estrógenos, progesterona y gonadotropina coriónica. Durante el segundo y tercer trimestres la placenta es la única fuente de producción hormonal al haber desaparecido completamente el cuerpo lúteo.

b.4.1. Lactógeno placentario

El lactógeno placentario humano (LPh) es una hormona peptídica, relacionada con la hormona de crecimiento que es sintetizada exclusivamente por la placenta. El gen del lactógeno placentario pertenece a la familia del gen de la hormona de crecimiento. La síntesis de lactógeno placentario puede ser detectada en el sincitotrofoblasto tan temprano como entre el 5to y 10mo día post implantación.

En la sangre materna sus niveles se incrementan con el desarrollo del embarazo, siendo detectable desde la 6ta semana.

La mayor parte circula en la madre siendo en el feto las concentraciones 100 veces inferiores. En la madre actúa como una hormona anabólica: incrementa la secreción de insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, favorece la retención de nitrógeno y ha sido relacionada con el aumento en las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Su objetivo sería incrementar la cantidad de glucosa y aminoácidos disponibles en la circulación materna para ser transferidos a la circulación fetal, es decir aumentar la biodisponibilidad de nutrientes para el feto. Además tiene una acción lipolítica en la madre que facilitaría la utilización de sus reservas grasas y un menor consumo de glucosa y aminoácidos durante el ayuno, con el consiguiente incremento en la oferta de éstos al feto. En resumen es una hormona con efectos anabólicos en la madre que tiene como objetivo final incrementar la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación placentaria y fetal. Se han descrito receptores y acciones biológicas en diversos tejidos fetales donde estimula la glucogenogénesis hepática, la captación de aminoácidos por parte de los tejidos fetales, la proliferación de mioblastos y fibroblastos. Se ha comprobado un efecto directo sobre condrocitos fetales humanos en cultivo en el sentido de estimular la síntesis de ADN.⁹

En resumen el lactógeno placentario sería una hormona con acciones anabolizantes a nivel materno y fetal, y con posibles acciones directas sobre diversos tejidos fetales, entre ellos el cartílago de crecimiento. Regularía el crecimiento fetal de una forma global incrementando la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación materna y fetal, facilitando su captación por las células fetales. Además de esta acción global sobre el crecimiento un posible efecto directo sobre el crecimiento del sistema esquelético también ha de contemplarse a raíz de sus efectos sobre síntesis de ADN en el cartílago epifisial. Sin embargo, se han descrito delecciones de su gen que no han condicionado retraso de crecimiento intrauterino y han dado lugar a recién nacidos normales.⁹

b.4.2. Hormona de crecimiento placentaria

En las células del sincitotrofoblasto placentario se expresa el gen de la hormona de crecimiento (GH2), sintetizándose hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento placentaria difiere de la hormona de crecimiento hipofisaria en 13 aminoácidos y es más básica. Es sintetizada en dos formas una glucosilada de 25 kDa y otra no glucosilada de 22 kDa. Se han obtenido anticuerpos monoclonales específicos que permiten diferenciarla en los radio inmuno-ensayos de la hormona hipofisaria.

Sus niveles en plasma materno comienzan a incrementarse a partir de la decimoquinta a vigésima semana de gestación. Hasta ese momento la única hormona de crecimiento detectable en plasma materno es de origen hipofisario, mostrando el patrón típico de secreción en forma pulsátil. A partir de estas semanas de gestación, los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento placentaria comienzan a aumentar progresivamente, disminuyendo al mismo tiempo los de la hormona hipofisaria hasta su desaparición total. El incremento en los niveles de hormona placentaria conlleva un incremento paralelo de IGF-I plasmático materno. Al inicio de trabajo del parto los niveles plasmáticos comienzan a disminuir hasta su total desaparición tras éste. No se han detectado niveles circulantes en la sangre del cordón ni en la circulación fetal.¹

Los efectos biológicos de la hormona de crecimiento placentaria no son aún bien conocidos. Es capaz de unirse a las proteínas de transporte de la hormona hipofisaria, así como a sus receptores y sus concentraciones en plasma guardan buena relación con las de IGF-I materno.

Una función anabolizante en la madre en el sentido de permitir la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación feto-placentaria y regular de esta forma el crecimiento fetal ha sido sugerida. Los factores que controlan su secreción son igualmente desconocidos y un efecto directo sobre los tejidos fetales no ha sido demostrado, tal como sugiere el hecho de que no esté presente en la circulación fetal. Sin embargo, el hecho de que sea sintetizada por la placenta y que ésta exprese receptores para la hormona de crecimiento, sugiere que podría estar implicada también en la regulación del crecimiento placentario.

Sus efectos irían en el mismo sentido que el lactógeno placentario actuando como hormona anabólica a nivel materno con objeto de facilitar la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación fetal, aparte de poder estar involucrada también en la regulación autocrina/paracrina de crecimiento placentario.³

b.4.3. Gonadotrofina coriónica

Las células del cuerpo lúteo y del sincitotrofoblasto sintetizan gonadotrofina coriónica, hormona estructuralmente similar a la hormona luteotropa hipofisaria, que circula en el compartimento materno y en el fetal. Entre sus funciones están: mantener el cuerpo lúteo durante el primer trimestre, particularmente durante las primeras 4 a 6 semanas, regulando la síntesis de estrógenos y progesterona.

Su síntesis estaría regulada por el factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas sintetizado por las células del citotrofoblasto. Sus niveles en la circulación materna se incrementan progresivamente alcanzando un pico máximo hacia los 120 días de gestación, este valor no se modifica hasta el parto. En el feto regula la síntesis testicular de testosterona y contribuye a la diferenciación sexual. Concentraciones plasmáticas elevadas se han encontrado en embarazos con trisomía 21.

b.4.4. Esteroides placentarios

La placenta sintetiza progesterona a partir del colesterol, siendo parte de ésta utilizada por la glándula suprarrenal fetal y el resto eliminada por la madre. La placenta expresa también las actividades enzimáticas 16 alfa-hidroxilasa y sulfotransferasa. A través de ellas metaboliza la mayor parte de la DHA sintetizada por la glándula suprarrenal fetal en un estrógeno biológicamente inactivo, el estriol y cuya cuantificación en la clínica es un índice de actividad placentaria.

La placenta también expresa las actividades enzimáticas sulfatasa y P-450-AROM, sintetizando grandes cantidades de estrona y estradiol a partir del sulfato de DHA; así como la actividad 11-beta-hydroxisteroidehidrogenasa tipo 2 metabolizando el cortisol a corticosterona.

Estos esteroides estarían implicados en la regulación del crecimiento uterino y del flujo sanguíneo placentario y consecuentemente en el crecimiento fetal.⁵

b.4.5. Factores de crecimiento placentarios

La placenta sintetiza varios factores de crecimiento, que están implicados mediante un mecanismo de acción autocrino/paracrino en el crecimiento y diferenciación de las células del sincitotrofoblasto. Entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), los factores transformadores de crecimiento- beta (TGF-beta), el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son los mejor caracterizados. La placenta no sólo sintetiza estos factores sino que también expresa sus receptores sugiriendo estos datos que su mecanismo de acción es autocrino/paracrino. Estos factores regulan el crecimiento de la placenta, sus interacciones con el endometrio materno, y de una manera indirecta el crecimiento del feto.⁷

Los receptores para el EGF se incrementan a lo largo de la gestación y su expresión guarda relación con la diferenciación de los citotrofbastos en sincitotrofbastos en experimentos in vitro. Además una alteración en la expresión de los receptores del EGF ha sido encontrada en placentas de

recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino. Estos datos sugieren la importancia del EGF en la regulación del crecimiento placentario y secundariamente en la del crecimiento fetal. Los IGFs actuarían localmente y estarían implicados en la regulación autocrina/paracrina del crecimiento placentario, no considerándose que influyeran los niveles de la circulación materna ni fetal.

c) Factores maternos

Al menos por tres mecanismos diferentes los factores maternos regulan el crecimiento fetal. 1) Provee el oxígeno y los nutrientes plásticos, energéticos y no energéticos necesarios para el crecimiento fetal y elimina los productos del metabolismo fetal a través de sus propios sistemas homeostáticos: hígado, pulmón y riñón fundamentalmente. 2) Aparecen nuevas hormonas en su sangre: lactógeno placentario y hormona de crecimiento placentaria; se incrementa la tasa de secreción de insulina; y 3) aumentan significativamente los niveles de IGF-I y de su proteína de transporte IGFBP-3. Todos estos cambios tienen un marcado carácter anabolizante con objeto de retener los nutrientes y proveer el gasto energético necesario para el crecimiento de la unidad feto-placentaria. Es interesante señalar el trabajo de Reece, en el que se estudiaron simultáneamente durante la gestación (21-40 semanas) las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3, en plasma materno, en plasma fetal (obtenido por funiculocentesis) y en líquido amniótico. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGFBP-3 aumentan significativamente en la circulación materna durante la gestación al igual que lo hacen sus concentraciones en líquido amniótico y en plasma fetal. Sin embargo los valores maternos son mucho más elevados que los encontrados en sangre fetal y en líquido amniótico. Los valores de estos dos últimos compartimentos son similares. Estos datos indican que la síntesis de IGF-I es regulada independientemente en la madre y en el feto, no existiendo transferencia entre ambas circulaciones, y al mismo tiempo que las concentraciones en líquido amniótico reflejan las concentraciones fetales. 3) Durante el embarazo el tamaño uterino aumenta progresivamente y de una forma especial durante el tercer trimestre,

siendo éste un factor limitante del crecimiento fetal, tal como ha sido comprobado en embarazos múltiples.¹⁰

Los factores maternos son tan importantes que su disfunción no sólo puede alterar el crecimiento uterino sino cambiar la llamada programación genética fetal en el sentido de producir alteraciones funcionales en el feto que posteriormente pueden tener repercusiones sobre la expresión de patología durante la infancia, adolescencia y edad adulta. En este sentido se ha señalado la asociación de retraso de crecimiento intrauterino con retraso de crecimiento postnatal, con insulinoresistencia en la infancia y adolescencia, con el síndrome X (insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial) en el adulto. Por el contrario el sobrepeso fetal se ha asociado con hipoglucemia neonatal y con el desarrollo de poliquistosis ovárica y obesidad en la edad adulta.⁷

d) Hormonas y factores de crecimiento fetales

Ya desde las primeras divisiones celulares, más tarde durante la embriogénesis y posteriormente durante el desarrollo fetal se expresa la síntesis de múltiples factores de crecimiento que de una forma autocrina/paracrina van a regular la multiplicación y diferenciación celular. Al mismo tiempo, en sangre fetal comienzan a detectarse secreciones hormonales como consecuencia de la diferenciación del sistema hipotálamo-hipofisario-órgano periférico. De estas secreciones hormonales algunas son fundamentales para el crecimiento y diferenciación de sus órganos diana, tal es el caso de la testosterona, de las hormonas tiroideas, del ACTH, del cortisol y de la insulina. Otras hormonas como la hormona de crecimiento tienen un papel más discutido en relación con el crecimiento global fetal. Finalmente los niveles en sangre de ciertos factores de crecimiento como el IGF-I y el IGF-II son detectables y se modifican durante la gestación en relación con el tamaño fetal.³

d.1. Hormona de crecimiento (GH)

El papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal es materia de discusión. Está presente en la hipófisis fetal a partir de la

decimosegunda semana de gestación, pasando a la circulación sanguínea y alcanzando valores tan elevados como 100 ng/ml hacia la mitad de la gestación para ir disminuyendo posteriormente. Sin embargo, hacia el final de la gestación y durante el período neonatal inmediato las concentraciones plasmáticas de hormona de crecimiento siguen siendo aún elevadas no alcanzándose las concentraciones propias del niño prepuberal hasta el segundo mes de vida. Se ha especulado que durante el desarrollo fetal existe una resistencia periférica a la acción de la GH. Sin embargo es curioso señalar que las concentraciones plasmáticas más elevadas de hormona de crecimiento se corresponden con la época del desarrollo fetal en la que el incremento en longitud es mayor.

Receptores para la hormona de crecimiento han sido identificados en células precursoras de la médula ósea durante la embriogénesis y en diversos tejidos fetales humanos. Igualmente las proteínas de transporte de la hormona de crecimiento están presentes en sangre fetal.

Acciones biológicas estimulando la síntesis de ADN han sido demostrados en sistemas *in vitro* de cultivo hepatocitos fetales humanos, en células de la corteza cerebral (neuronas y células de la glía). Una acción directa sobre las células beta pancreáticas estimulando la replicación de ADN también ha sido observada en fetos de ratas. Esta acción es también sugerida por el hecho de que en los fetos anencefálicos hijos de madres diabéticas mal controladas no se produce la hiperplasia de las células beta ni la hiperinsulinemia fetal.⁹

Estos datos indican que el feto produce cantidades elevadas de hormona de crecimiento, que sus proteínas de transporte están presentes en sangre fetal, que en los tejidos fetales existen receptores para esta hormona, y que ejerce efectos biológicos sobre la multiplicación celular en varios tejidos fetales. Sin embargo, los datos clínicos obtenidos en recién nacidos con hipopituitarismo congénito y aplasia pituitaria, mostrando una longitud y peso normales al nacimiento hicieron dudar del papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal, aunque es preciso señalar que este tipo de patología no presupone una deficiencia total de hormona de crecimiento. Más recientemente el análisis de la longitud al nacimiento en recién nacidos

con deleciones del gen de la hormona de crecimiento, en el síndrome de resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento, e incluso en otras series con déficit congénito idiopático de hormona de crecimiento ha mostrado que estos recién nacidos presentan una longitud inferior a la de los recién nacidos normales, replanteándose el efecto de la hormona de crecimiento en el crecimiento fetal global y en el crecimiento del esqueleto óseo. Se ha observado talla baja al nacer en algunos pacientes con mutaciones del gen de la GH, GH1. Tal como discutiremos más adelante el crecimiento fetal es el resultado de múltiples factores, la ausencia o deficiencia de uno de ellos puede ser compensado por los otros. Esta es la razón por la cual los modelos clínicos de deficiencias hormonales fetales reguladoras del crecimiento no se expresan de la misma manera que durante el crecimiento postnatal, durante el cual su regulación depende de una forma mucho más directa de la GH. Durante el desarrollo fetal la nutrición y factores tisulares de crecimiento sus principales agentes reguladores y la deficiencia de GH pueden ser compensados por otros factores.⁴

d.2. Factores de crecimiento con acción similar a la insulina: IGF-I e IGF-II

A diferencia de lo que ocurre durante el crecimiento postnatal donde el IGF-I es sintetizado fundamentalmente en el hígado y en menor grado en otros tejidos, durante el desarrollo fetal prácticamente todos los tejidos tienen la capacidad de sintetizar IGF-I e IGF II y sus proteínas de transporte. En animales de experimentación IGF II y su receptor son expresados ya en estadios de desarrollo tan precoces como en el de dos células y los receptores de IGF I e insulina en el estadio de ocho células. El IGF II sería el principal factor de crecimiento durante el desarrollo previo a la implantación y ejercería sus efectos tanto a través del receptor de IGF I como el suyo propio. En estadios posteriores del desarrollo embrionario y fetal se expresaría de manera mucho más importante el IGF I y éste sería el principal factor regulador del crecimiento estimulando la síntesis de proteínas y la multiplicación celular. Sus efectos serían ejercidos a través de su propio receptor.⁶

Niveles de ARNm para el IGF-I han sido detectados ya en el primer trimestre de gestación y aumentan considerablemente en el segundo y tercer trimestre, expresándose su gen en los tejidos conectivos y células de origen mesenquimatoso. No todos los tejidos expresan ARNm para IGF-I de manera similar. Los niveles más elevados se han detectado en intestino, piel, riñón y pulmón. Niveles menores se han detectado en cerebro e hígado. Algo similar ocurre para el IGF-II, expresándose en cartílago, hígado, riñón, músculo, suprarrenal, corteza cerebral y pulmón. Los niveles de expresión tisular del ARNm para IGF II, a diferencia de lo que ocurre para el IGF I, disminuyen al incrementarse la edad fetal en todos los tejidos excepto en el cerebro donde se expresan de una forma predominante a nivel de las células gliales, leptomeninges y plexos coroideos.⁴

La importancia de IGF-I e IGF-II en la regulación del crecimiento fetal ha sido de una forma brillante puesta de manifiesto al valorarlo en modelos animales en los que se ha manipulado la expresión génica de estos factores y la de sus receptores. La manipulación genética del gen de IGF-II ha permitido demostrar que aquellos ratones que expresan el gen de IGF-II una diez veces menos que los ratones normales, presentan un retraso de crecimiento fetal y placentario de un 40 % en relación a los que expresan completamente el gen para IGF-II. Algo parecido ocurre cuando la expresión del gen para IGF-I es bloqueada.

El bloqueo de la expresión génica del gen de IGF-I y el de su receptor conduce a un severo retraso de crecimiento prenatal y postnatal, con afectación importante del crecimiento del esqueleto óseo y del tejido muscular. Los experimentos de bloqueo combinado de genes para IGF-I, IGF-II y de sus receptores han permitido establecer que los efectos biológicos de IGF-I e IGF-II están mediados fundamentalmente a través del receptor para IGF-I, que en el ratón IGF-II es esencial para el crecimiento del embrión, y que IGF-I regularía el desarrollo de estadios fetales posteriores. En resumen la limitación de la expresión génica de IGF-I e IGF-II y del receptor de IGF-I tiene como consecuencia un severo retraso de crecimiento intrauterino. Además también se han observado diferencias en el patrón de crecimiento en relación

a la cantidad de IGF-I sintetizada. Así cuando los embriones de ratones genéticamente seleccionados para expresar niveles altos y bajos de IGF-I son trasplantados en un ratón normal, aquellos embriones que expresan niveles elevados de IGF-I crecen más que los que expresan niveles bajos de IGF-I.⁸

La reciente descripción de un paciente con una delección parcial del gen de IGF I ha permitido comprobar en clínica humana la importancia del IGF I tanto en el crecimiento intrauterino como en el postnatal, así como el papel relevante de IGF I en la diferenciación y crecimiento de órganos fetales. El paciente tenía un severo retraso de crecimiento intrauterino con una longitud de 37,8 cm (-5,4 DE), un peso de 1.360 gramos (-3,9 DE) y un perímetro craneal de 27 cm (-4,9 DE) al nacer tras 37 semanas de gestación. Además asociaba malformaciones como micrognatia, microcefalia, sordera sensorial, clinodactilia bilateral y línea palmar única. El retraso de crecimiento se acentuó de forma severa durante el desarrollo postnatal.¹

Más recientemente se ha sugerido también una relación entre polimorfismos del gen del IGF I y retraso de crecimiento intrauterino.

IGF-I e IGF-II tienen receptores específicos en múltiples tejidos fetales, donde actúan por un mecanismo autocrino/paracrino regulando la multiplicación y diferenciación celular. La expresión del receptor tipo I, para el que IGF-I presenta mayor afinidad es esencial para la aparición de los efectos promotores del crecimiento y ya se expresa tan tempranamente como en la embriogénesis.

La expresión del receptor tipo II, para el cual IGF-II tiene más afinidad, es más precoz que la del IGF I y disminuye de forma paralela a la expresión de ARNm para IGF-II a lo largo de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGF-II son muy bajas durante el desarrollo fetal y se incrementan progresivamente en relación con el tamaño del feto. Estos datos sugieren que la síntesis tisular y la acción local mediante un mecanismo autocrino/paracrino son sin duda los hechos más importantes durante el desarrollo fetal, confirmando poca relevancia a un posible mecanismo de acción endocrino tanto en la regulación de su síntesis, como para su mecanismo de

acción. Concentraciones plasmáticas bajas de IGF I e IGF II corresponden al período de desarrollo fetal en el cual el incremento en longitud es mayor (semanas 16-26). Sin embargo estas concentraciones, y particularmente las de IGF I se incrementan de forma paralela al ritmo de incremento ponderal fetal. Estos datos sugerirían que a medida que aumenta la diferenciación y la hiperplasia celular (reflejadas mejor por el incremento en peso que por el incremento en longitud) a lo largo de la gestación, cantidades mayores de IGFs tisulares serían sintetizadas, ejercerían su acción localmente y pasarían a la circulación sanguínea. IGF-I e IGF-II circulan en plasma unidos a proteínas específicas de transporte de las que se han identificado seis tipos. Niveles detectables de los tipos 1, 2 y 3 se han cuantificado en el suero fetal.⁸

Los niveles de IGFBP 3 parecen no cambiar a partir de la 25 semana de edad gestacional hasta el nacimiento. Su significación biológica durante el desarrollo fetal no es conocida. Sin embargo, niveles disminuidos de IGFBP 3 en sangre del cordón se han descrito en recién nacidos a término con retraso de crecimiento intrauterino en relación a los que presentan los recién nacidos a término con crecimiento normal y en éstos, a su vez, los valores de IGFBP 3 también son inferiores a los que presentan los recién nacidos a término con sobrepeso. Es interesante destacar que en estos tres grupos de recién nacidos los niveles de IGFBP 1 tienen un patrón contrario: son mayores en los retrasos de crecimiento intrauterino que en los que tienen un crecimiento normal y a su vez en éstos son mayores que en los nacidos con sobrepeso, en relación con la regulación de sus niveles de forma opuesta por la secreción de insulina.⁷

En el cartílago epifiseal fetal, tal como posiblemente ocurra también en otros tejidos, el IGF-I, el IGF-II y sus proteínas de transporte IGFBP-3 e IGFBP-4 son sintetizadas localmente y ejercen efectos biológicos tal como se ha comprobado sirviéndonos de un modelo in vitro de cultivo de condrocitos fetales humanos.⁶

Es posible que cada uno de estos factores ejerza efectos diferentes según el grado de diferenciación celular. Poco se conoce sobre los factores que

regulan la síntesis de IGF-I e IGF-II durante la vida fetal. A diferencia de lo que ocurre en el desarrollo postnatal donde la hormona de crecimiento y el aporte de nutrientes regulan los niveles plasmáticos de IGF-I, y en consecuencia la expresión tisular de su ARNm y posiblemente también sus efectos biológicos, las bajas concentraciones plasmáticas de IGF-I observadas durante el desarrollo fetal poco tienen que ver con las elevadas concentraciones de hormona de crecimiento de este período. Otra cuestión diferente y aún por resolver es, si a nivel tisular y concretamente a nivel del cartílago epifiseal, la hormona de crecimiento puede regular la expresión de ARNm para IGF-I y/o alguna de sus proteínas transportadoras. El aporte de nutrientes y el estado nutricional del feto parecen ser los mayores agentes reguladores de los IGFs y al menos de dos de sus proteínas de transporte IGFBP 1 e IGFBP 3. En efecto niveles bajos de IGF I, IGF II e IGFBP3 se han observado en la sangre de cordón de recién nacidos a término con bajo peso al nacer y valores elevados de estas mismas hormonas en los recién nacidos a término con sobrepeso, en relación con los valores que presentan los recién nacidos a término con peso normal. Interesantemente, en estos mismos grupos de recién nacidos los niveles de insulina en sangre de cordón estaban disminuidos en aquellos que presentaban retraso de crecimiento intrauterino y eran elevados en los recién nacidos con sobrepeso. Una evolución inversa siguieron los valores de IGFBP1.

Todos estos datos indican la estrecha relación que existe entre aporte de nutrientes al feto, expresividad de IGFs, de IGFBPs, insulinemia y crecimiento fetal. Al mismo tiempo que señalan a la nutrición fetal como uno de los agentes más importantes en la regulación del crecimiento fetal. Durante el desarrollo fetal parece ser que la disponibilidad tisular de nutrientes, y particularmente de glucosa desempeñarían un papel en la regulación de la síntesis de IGF-I. Poco se conoce sobre los factores que regularían la síntesis de IGF II. Sin embargo, los datos clínicos sugieren que los factores nutricionales posiblemente desempeñen el papel más importante en la expresión de los niveles tisulares de IGF I e IGF II, al asociarse sus concentraciones

plasmáticas más elevadas, particularmente para el IGF-II, con las épocas del desarrollo fetal en las que el incremento ponderal es mayor.⁸

d.3. Insulina

La insulina es considerada como una hormona clave en la regulación del crecimiento fetal. Regulación que realiza a través de sus efectos promotores del anabolismo tisular.

Estimula la síntesis proteica, la síntesis de glucógeno y regula la lipólisis durante el desarrollo fetal. Además durante el desarrollo embrionario estimula la síntesis de ADN, efecto que no es retenido durante el desarrollo fetal a concentraciones fisiológicas. Numerosos datos clínicos avalan la importancia de la insulina en la regulación del crecimiento fetal, a diferencia de lo que ocurre con otras hormonas, como la hormona de crecimiento. Estos datos apoyan la idea de que el crecimiento fetal es regulado fundamentalmente por el aporte nutricional a unas células con gran capacidad de multiplicación y diferenciación, y que los mecanismos hormonales de regulación endocrina del crecimiento se instauran durante la vida extrauterina.

Efectivamente, en situaciones de hipoinsulinemia crónica que comportan una mala utilización de los nutrientes aportados al feto, un retraso de crecimiento evidente se ha observado, tal como ocurre en la agenesia de páncreas, en el leprechaunismo y en los recién nacidos con diabetes neonatal transitoria. Lo contrario ocurre en las situaciones de hiperinsulinemia fetal crónica. Un exceso de crecimiento relacionado fundamentalmente con incremento del tejido adiposo se ha observado en hijos de madre diabética mal controlados y en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los niveles de insulinemia y de IGFBP 1 en la sangre de cordón de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino, con peso normal y con sobrepeso, ya comentados, añaden nuevos datos al papel relevante de la insulina en el crecimiento, así como a su regulación por el aporte de nutrientes al feto.⁶

d.4. Esteroides gonadales

La síntesis de testosterona por el testículo fetal es fundamental para el desarrollo correcto de genitales internos y externos masculinos. El efecto de

la testosterona sobre el crecimiento global del feto no se cree que sea importante. Sin embargo, es posible que ciertos grupos celulares, como el conducto de Wolf, el seno urogenital, el músculo y el cartílago epifiseal humano sean órganos diana para la acción androgénica durante el desarrollo fetal.

Concretamente en un modelo in vitro de cultivo de condrocitos, se observó la metabolización de testosterona a dihidrotestosterona y la presencia de receptores y efectos biológicos para la dihidrotestosterona, efectos que tenían una intensidad diferente según el sexo fetal, es decir según el ambiente previo de exposición fetal a la testosterona. La significación de estos datos no es bien conocida, aunque sugieren que las células del cartílago epifiseal poseen los mecanismos necesarios y son capaces de responder a concentraciones de andrógenos circulantes en la sangre fetal.

El feto se encuentra así mismo expuesto a concentraciones de estradiol durante la gestación. El útero y glándulas mamarias fetales son capaces de responder al estradiol y posiblemente éste regule su crecimiento al ser órganos diana. Otra cuestión diferente es si el estradiol regula el crecimiento fetal global. Tal como ya se comentó los niveles de estradiol materno regulan el crecimiento fetal al regular el crecimiento y flujo plasmático uterino. Sin embargo poco se conoce sobre los efectos del estradiol fetal sobre los tejidos fetales. A nivel del cartílago de crecimiento, se vió en condrocitos fetales humanos cultivados un efecto inhibitor del estradiol sobre la síntesis de ADN junto a un efecto estimulador de parámetros relacionados con la mineralización de la matriz extracelular. Estos datos sugieren que el estradiol estimularía la mineralización del cartílago fundamentalmente, dato que está en concordancia con las observaciones clínicas relativas a los efectos de estradiol sobre el cartílago de crecimiento en la vida postnatal. Sin embargo, su significación en el contexto de la regulación del proceso de osificación endocondral durante el desarrollo fetal es desconocida, aunque parece ser claro que el cartílago epifiseal sería un órgano diana para la acción del estradiol durante el desarrollo prenatal al igual que ocurre durante el desarrollo postnatal.¹⁰

d.5. Hormonas tiroideas

El feto es considerado autónomo desde el punto de vista de su función tiroidea a partir de la segunda mitad de la gestación. La falta de hormonas tiroideas no influye en la longitud del feto aunque sí y de una manera importante en la mineralización del esqueleto óseo y el desarrollo del sistema nervioso central. En condrocitos fetales en cultivo, se ha demostrado la presencia de receptores para la hormona T₃, así como efectos biológicos de esta hormona.

Concentraciones plasmáticas fetales de T₃ estimulan parámetros relacionados con la mineralización del cartílago y no tienen efectos sobre la síntesis de ADN.

Estos datos experimentales concuerdan con las observaciones clínicas en el hipotiroidismo congénito.¹

d.6. Otros factores de crecimiento

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) ya ha sido comentado en relación a su importancia en el desarrollo de la placenta. Igualmente parece desempeñar un papel importante en el desarrollo fetal. Muchos tejidos fetales lo sintetizan y expresan su receptor, habiéndose implicado en la diferenciación de estructuras epiteliales del feto. Se ha localizado en las glándulas del estómago, píloro, duodeno, en el epitelio traqueal, en los túbulos renales y en la hipófisis. Estimula la maduración pulmonar, promueve el desarrollo del paladar y además estimula la secreción de gonadotropina coriónica y lactógeno placentario.

La familia de los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-beta) constituyen un grupo de factores de crecimiento que tanto ellos como sus receptores son ampliamente expresados en todos los tejidos embrionarios y fetales. Se ha sugerido que estos factores junto con los retinoides, oncogenes y otros genes supresores constituirían un sistema de información utilizado por la célula para regular su proliferación y diferenciación. Son factores que influyen en el desarrollo de una amplia gama de tejidos como el músculo, cartílago, hueso, sistema inmunitario, ovario, testículos, intestino, suprarrenal, hígado, capilares sanguíneos, células de la glia, y neuronas. El factor de

crecimiento de los queratinocitos ha sido implicado en la maduración del tejido pulmonar y su expresión tisular es regulada por los glucocorticoides.¹

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y sus receptores son expresados también por los tejidos fetales, siendo particularmente importantes en la diferenciación del cartílago y del hueso. Es interesante señalar que existen tres tipos de receptores y que mutaciones en cada uno de sus genes se han asociado con diversas malformaciones del esqueleto como craneosinostosis, acondroplasia y enanismo tanatofórico tipo I. Otros factores de crecimiento como el plaquetario, el factor estimulador de granulocitos, el factor de crecimiento de los endotelios, el factor de crecimiento nervioso, son también expresados por los tejidos fetales y desempeñan sin duda un papel singular en la regulación de su crecimiento mediante mecanismos de acción autocrinos/paracrinos.

d.7. Leptina

El feto humano sintetiza leptina y diversas investigaciones han mostrado que está presente en el líquido amniótico y en el plasma de cordón de gestaciones a término, que la placenta expresa receptores y sintetiza leptina y que los valores de leptina fetal son independientes de los valores de leptina materna, considerándose a los tejidos fetales y a la placenta como órganos productores de leptina. En un reciente estudio, valorando los niveles de leptina en el cordón de 126 recién nacidos de peso adecuado entre 26 y 42 semanas de edad gestacional, y en 256 niños y niñas de edades comprendidas entre 1-20 años de edad, se evidenció que la leptina se encuentra presente en el cordón de edades gestacionales tan tempranas como la vigésimo sexta semana, y cuyos valores se incrementan progresivamente con la edad gestacional y con el peso fetal, también existe un dimorfismo sexual siendo los valores de leptina superiores en las niñas que en los niños y que los valores de leptina al final de la gestación son tan altos como en el adulto, cayendo durante el primer mes de vida a valores del orden del 50 %, valores que permanecen estables hasta el inicio del desarrollo puberal, momento en el que se produce un incremento particularmente en las adolescentes. El crecimiento del tejido adiposo fetal se realiza durante el tercer trimestre y una

estrecha relación se ha observado entre éste y los niveles de leptina en el cordón fetal. Estos datos sugieren que la leptina del cordón podría reflejar la síntesis por el tejido adiposo fetal y estar directamente implicada en la regulación de su crecimiento, de forma similar a como ha sido sugerido que puede ocurrir durante la infancia, adolescencia y vida adulta.¹

Sin embargo, los altos valores de leptina alcanzados al final de la gestación, sugieren que o bien otros tejidos fetales diferentes del adiposo contribuyen al pool circulante de leptina, o que el tejido adiposo sintetiza leptina de una forma cuantitativamente mucho más importante que durante el desarrollo postnatal. Esta segunda posibilidad a su vez, podría indicar que existiría un cierto grado de resistencia periférica a la acción de la leptina durante el desarrollo fetal ligada a una inmadurez funcional de sus receptores en el sistema nervioso central, o que la actividad del adipocito fetal es mucho más intensa que durante la vida postnatal. Sean estas u otras las interpretaciones de este hecho, lo cierto es que la leptina es sintetizada durante el desarrollo fetal y que sus niveles circulantes guardan relación con el crecimiento fetal global, y con el crecimiento del tejido adiposo fetal. Otro hecho a señalar es que el dimorfismo sexual en los niveles circulantes de leptina que tan claramente se observan en la edad adulta, están ya presentes durante el desarrollo fetal. En fetos a término con retraso de crecimiento intrauterino los valores de leptina en el cordón están disminuidos siendo del orden del 50 % de los valores de los recién nacidos con crecimiento intrauterino normal.¹²

Edad materna

El embarazo en los extremos de la edad fértil es un factor de riesgo de morbimortalidad materna, perinatal e infantil. Estudios realizados en otros países han comprobado esta asociación. Las investigaciones extranjeras que evalúan el pronóstico reproductivo en mujeres de 40 o más años señalan el mayor riesgo de muerte materna, perinatal e infantil. En países desarrollados, las mejores expectativas para la mujer hacen que la reproducción se desplace a edades maternas mayores.

El embarazo adolescente es aquella condición de gestación que ocurre en la edad de la adolescencia (mujeres hasta 19 años de edad) independiente de la edad ginecológica. Es una condición que mundialmente se encuentra en aumento principalmente en edades más precoces, debido a que cada vez con más frecuencia la proporción de adolescentes sexualmente activas es mayor, dado fundamentalmente por el inicio precoz de la actividad sexual.

El embarazo en los extremos de la edad fértil se ha convertido en un problema de salud pública, debido básicamente a que las condiciones socioculturales han determinado un aumento considerable en su prevalencia, aconteciendo con mayor frecuencia en sectores socioeconómicos más disminuidos, aunque se presenta en todos los estratos económicos de la sociedad.

Se estima que en países en desarrollo aproximadamente del 20% al 60% de los embarazos son no deseados. En unos casos, las mujeres en edad adolescente tienen generalmente escasa información sobre el correcto uso de medidas anticonceptivas y sobre la fertilidad; en otros casos, las mujeres de edad avanzada prefieren no continuar con métodos anticonceptivos por razones sociales o culturales. Estas situaciones constituyen puntos de partida para nuevas condiciones sociales: mayor desempleo, rupturas familiares, educación incompleta, lo que reinicia el ciclo.

Stain y cols. , demostró que el riesgo obstétrico en las adolescentes mayores estaba asociado a factores sociales como pobreza más que con la simple edad materna. En contraste, los resultados obstétricos y perinatales, en menores de 16 años, son dependientes de la edad materna por sí misma. Algunos autores concluyen que las pacientes adolescentes embarazadas que reciben un adecuado control prenatal no presentarían mayor riesgo obstétrico que una embarazada adulta de similar nivel socioeconómico.¹¹

Con respecto al peso de los recién nacidos de madres de estas características, en la mayoría de los estudios se encuentra una frecuencia mayor de recién nacidos de bajo peso de nacimiento, pareciendo ser el

principal riesgo del recién nacido de estas madres (aproximadamente 18%). Si bien la mayoría de los estudios demuestran una frecuencia aumentada, este aumento no siempre es estadísticamente significativo.

Una patología que es frecuente asociar a la edad materna es la diabetes gestacional cuya incidencia va en aumento proporcionalmente con la edad, siendo condicional para factores como la macrosomía, embarazo prolongado, trabajo de parto disfuncional. La mayoría de los autores concuerdan en que se debe mejorar el ambiente social de las mujeres en edad fértil si se pretende prevenir el embarazo, lo que debe ser promovido por los sistemas de salud a nivel de la población.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis: general, específicas

General:

La edad materna, adolescente o avanzada, es un factor de riesgo para la incidencia de retraso en el crecimiento intrauterino en recién nacidos entre julio 2014 y junio 2015 en el Hospital San José del Callao.

Específicas:

- La edad materna adolescente aumenta el riesgo de incidencia de RCIU en recién nacidos
- La edad materna avanzada aumenta el riesgo de incidencia de RCIU en recién nacidos
- La incidencia de RCIU en la población de recién nacidos se distribuye de acuerdo a lo indicado en la bibliografía.

3.2 Variables

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional
Edad materna	Edad cronológica de la gestante al momento de la concepción	Edad materna adolescente: De 10 a 19 años Edad materna regular: De 19 a 35 años, Edad materna avanzada: >35 años
Diagnóstico de crecimiento	Peso, Talla o biometría por debajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento o 2 desviaciones estándar	Valores antropométricos por debajo del percentil 10 esperado para el grado de madurez del neonato según Capurro

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo de investigación

El presente es un trabajo de investigación analítico, retrospectivo, transversal de modalidad casos y controles no apareados.

4.2 Método de investigación

Se utilizaron los datos instados en el libro de nacimientos del Servicio de Neonatología del Hospital San José del Callao, junto con las historias perinatales de los pacientes seleccionados durante la digitalización de datos.

4.3 Población y muestra

Universo

Recién nacidos atendidos en el Hospital San José entre 1° de julio 2014 y el 30 de junio del 2015.

Población

Recién nacidos vivos entre 1° de julio 2014 y el 30 de junio del 2015 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes cuyo parto haya sido atendido en el hospital San José
- Pacientes cuya madre tengan como único factor de riesgo para RCIU su edad.

Criterios de exclusión

- Pacientes con RCIU que hayan sido diagnosticados en otro centro de salud
- Pacientes cuyo registro fue incompleto, ilegible o incoherente

Muestra

Para evitar el sesgo por muestreo se decidió no seleccionar una muestra de la población y que se tomó el total, y se le separó en grupo de casos y controles.

4.4 Grupos casos y grupo control

Para el desarrollo de la investigación, se separó la población dentro de 3 grupos, 2 grupos que constituyen nuestros casos y 1 que constituyen los controles. Cada paciente podrá ser diagnosticado como RCIU o NO RCIU según las fórmulas estadísticas definidas anteriormente (valores antropométricos debajo del percentil 10 o 2 desviaciones estándar hacia la izquierda).

Grupo control

El grupo control lo conformaron los pacientes nacidos hijos de madres de edad regular. Este grupo contó con los datos con los cuales fueron comparados con los datos de los grupos correspondientes a los casos.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos hijos de madres mayores de 19 años.
- Recién nacidos hijos de madres menores de 35 años.

Grupo casos 1

Este grupo lo conformaron los pacientes nacidos hijos de madres de edad adolescente. Este grupo contuvo datos que serán comparados con los del grupo control.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos hijos de madres de 10 a 19 años.

Grupo Casos 2

Este grupo estuvo conformado por los pacientes nacidos de madres de edad avanzada. Los datos de este grupo también fueron comparados con los del grupo control.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos hijos de madres de 35 años o mayores.

4.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Procedimiento de recolección de datos

Se procedió a solicitar los permisos correspondientes para recaudar información constatada en los libros de nacimiento del servicio de neonatología, edad gestacional, peso, talla, y otros parámetros biofísicos y compararlos con el esperado según las tablas de un trabajo de investigación con población nacional similar.

Si estos datos se encuentran por debajo del percentil 10 o 2 desviaciones estándar a la izquierda, se procederá a diagnosticar al paciente con RCIU. De lo contrario se le calificara como NO RCIU. Esta clasificación se dará dentro de cada grupo de casos y el grupo control.

Instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de datos

Utilizamos las tablas descritas por Ticona y Huanco¹⁰ como comparación porque describen una población similar a la nuestra, a nivel nacional. Esta tabla cuenta con los parámetros antropométricos detallados en el libro de nacimientos del servicio de neonatología. Los datos serán recolectados y filtrados usando los programas MS Excel e IBM SPSS.

4.6 Recolección de datos

Se utilizó una ficha de recolección de datos donde los siguientes datos fueron tomados: edad materna, peso y talla al nacimiento, perímetro cefálico y torácico y otros factores de riesgo para RCIU conocidos escritos en la historia clínica perinatal. Un ejemplo de este instrumento se encuentra en la sección de anexos (anexo 2).

Durante el proceso de recolección de datos se intentó recolectar otros diagnósticos de causas de RCIU conocidas; sin embargo, dicha información no se encontraba escrita en los libros de nacimientos, y aquellos

diagnosticados con RCIU no se describen en la historia clínica perinatal otros factores de riesgo conocidos.

4.7 Técnica de procesamiento y análisis de datos

Se utilizaron los programas de MS Excel e IBM SPSS para el procesamiento y análisis de datos.

Durante la recolección de datos se recolectaron 2756 entradas, de las cuales luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron sólo 2536, luego se procedió a separar los pacientes en los grupos, quedando sólo 2 entradas no incluidas en ningún grupo.

Después de separar los grupos de casos y el grupo control, se procedió a compararlos, usando tablas y luego la fórmula estadística Odds Ratio, sugerida para el método de estudio tipo casos y controles, utilizando la siguiente mecánica:

	Expuestos	No expuestos
Presente	a	b
Ausente	c	d

$$\text{Odds Ratio: } (a \times d) / (b \times c)$$

4.8 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

Durante la recolección de información no se interactuó con ningún paciente ni familiar cercano, se solicitaron los permisos requeridos para recabar información del libro de nacimientos del servicio de neonatología y de las historias clínicas seleccionadas. Se hizo énfasis en la privacidad de los datos obtenidos. La ficha de recolección de datos fue manejada únicamente por el investigador y su uso fue restringido al presente trabajo. Se garantiza el uso responsable y confidencial de los datos obtenidos. Después de su uso, los

datos fueron archivados y guardados, no serán difundidas por ningún motivo ni mediante ningún medio.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

Tabla 1: Recién nacidos según edad materna

Grupo	Recién nacidos (n°)	Recién nacidos (%)
Casos 1	456	18.1
Control	1771	67.5
Casos 2	307	14.4

De las 2534 entradas, 456 (18.1%) fueron recién nacidos de madres adolescentes, 1771 (67.5%) madres de edad regular y 307 (14.4%) de madres de edad avanzada.

Grafico 1: Recién nacidos según diagnóstico de crecimiento

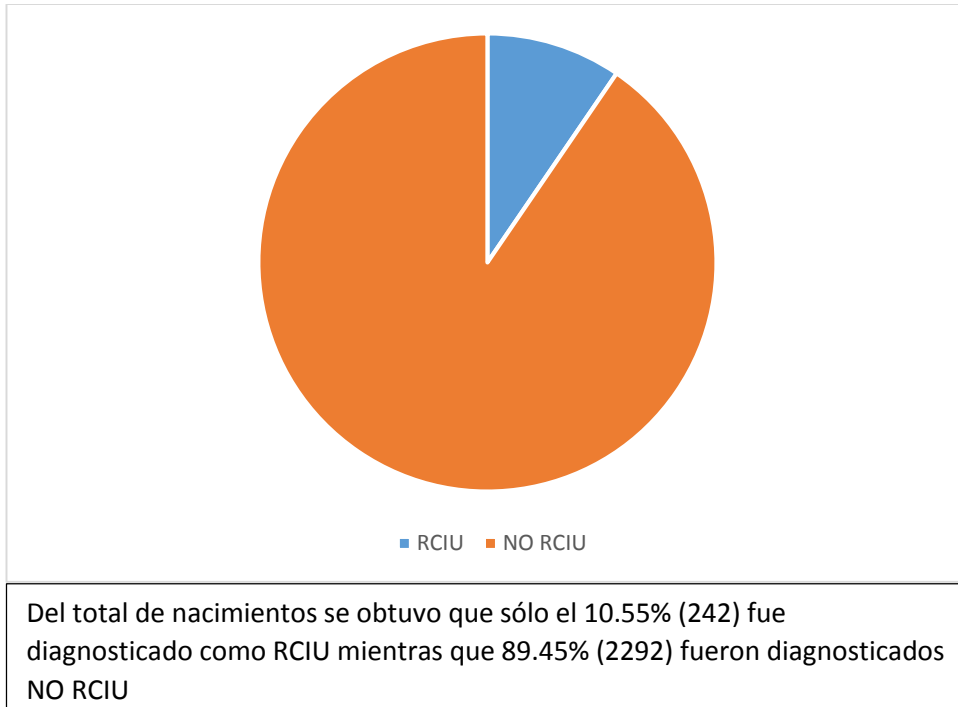


Tabla 2: Recién nacidos según edad materna y diagnóstico de crecimiento

	RCIU	NO RCIU
Casos 1	59	397
Control	155	1616
Casos 2	28	279

En esta tabla podemos observar la distribución de diagnósticos según los grupos ya sean casos o controles.

Tabla 3: Grupo casos 1 vs grupo control

	RCIU	NO RCIU
Casos 1	59	397
Controles	155	1616

Usando la formula descrita de OR se calcula: $OR = 1.55$ (IC > 95%).

Tabla 4: grupo casos 2 vs grupo control

	RCIU	NO RCIU
Casos 2	28	337
Controles	155	1616

De esta tabla, al igual que la anterior se calcula el OR = 1.05 (IC > 95%)

Tabla 5: Características antropométricas de la población estudiada

semanas	Peso		Talla		Perímetro cefálico		Perímetro torácico	
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación estándar	Media	desviación estándar	Media	desviación estándar
30	2011.67	823.93	37.00	7.00	25.83	3.33	23.10	6.94
31*	1530.00	0	41.00	0	29.00	0	26.00	0
32	1392.50	293.45	42.50	7.78	28.50	2.83	25.00	0.71
33	1677.50	137.89	40.25	1.06	27.00	2.83	25.50	2.12
34	2325.00	664.20	44.42	3.07	31.47	2.44	29.73	3.02
35	2628.33	512.32	44.17	3.20	32.82	1.54	30.25	2.16
36	2731.56	482.81	46.17	2.27	33.31	1.69	31.06	3.15
37	2985.00	450.23	47.88	2.16	33.72	1.56	32.37	1.96
38	3241.99	429.97	48.97	2.27	34.22	1.48	33.63	1.74
39	3347.83	402.15	49.44	2.00	34.33	1.37	33.87	1.73
40	3451.11	408.53	49.85	1.97	34.61	1.32	34.22	1.61
41	3685.46	484.46	50.33	2.68	35.02	1.64	35.04	1.90
42	3696.09	301.55	50.52	1.07	34.77	1.09	35.49	1.46
43*	3560.00	0	51.50	0	34.00	0	34.00	0

***Al sólo contar con una entrada no se puede calcular la desviación estándar para los datos recolectados.**

Podemos observar los parámetros antropométricos recolectados para la población estudiada.

5.2 Discusión de resultados

Según los resultados obtenidos observamos que existe 18% de recién nacidos de madres adolescentes y un 12% de madres de edad avanzada. Algo similar presentan Díaz, Sanhueza y Yaksic¹⁴, recolectando que: En EEUU, 12.8% corresponden a embarazos adolescentes, en Chile 15.2%, en El Salvador 15.2% y en algunos países africanos 45%. En el último censo en Chile los embarazos adolescentes corresponden al 16.1% del total de embarazos¹⁴. Por otro lado, Donoso y Villarroel, presentan en su trabajo un aumento del embarazo en mujeres mayores de 35 años, del 18.7% hacia el 26.5% en un tiempo de 10 años¹⁵; Valenzo y Peña⁵ en su estudio, encontraron que sólo 8.8% de madres de edad avanzada pero que aun así aumenta considerablemente el riesgo obstétrico.

Según la población estudiada tendremos entonces un 30.11% (763 RN) de población que constituye nuestros Casos, divididos en los grupos casos 1 con 456 y casos 2 con 307, y 69.89% (1771 RN) nuestros controles. Esto implica que en nuestro estudio aproximadamente 3 de cada 10 recién nacidos están expuestos a un factor de riesgo, ya sea edad adolescente o edad avanzada y los consiguientes problemas que podrían afectarlos.

Como indican Carrascosa¹ y Moreno et cols⁴, entre el 11 y el 16% de los recién nacidos presentan RCIU sin mencionar la edad de la madre, y que en madres adolescentes y de edad avanzada estos valores podrían aumentar hasta el 25%, asimismo otras patologías perinatales como dificultad respiratoria, hipoglicemia, tienen una incidencia mayor en la población afectada. Durante el estudio se pudo encontrar que en la población estudiada la incidencia de RCIU es 10.55%, menor que en la población general descrita en la bibliografía. Esto podría indicar que existen otros factores protectores para RCIU, no estudiados, que están presentes en la población estudiada o que existe una mayor incidencia de factores de riesgo en la población general, cabe mencionar que no se indicó ningún factor de riesgo conocido para RCIU en los diagnósticos de las madres, en el libro de nacimientos, ni en las historias clínicas perinatales de los pacientes diagnosticados con RCIU.

Se puede demostrar según los datos obtenidos, en nuestra población hay una mayor proporción de recién nacidos con RCIU en las madres de edad adolescente 14.86%, frente al 9.59% que obtuvimos en nuestro grupo control, lo que se respalda con lo obtenido por Díaz et cols.¹⁴, quienes indican que existe un 12% de riesgo en madres adolescentes de presentar RCIU. Después de aplicar la fórmula estadística hallamos que la población estudiada la edad materna adolescente actúa como un factor de riesgo para la incidencia de RCIU (OR = 1.55).

Por otro lado, la incidencia de RCIU en neonatos de madres de edad avanzada, presentada por Donoso y Villarroel¹⁵ fue de 17%, en nuestro estudio, para el grupo casos 2, es menor, sólo 10.04%, lo que indicaría que existen otros factores que actúan como protección y no se tomaron dentro del estudio que modifican la distribución. Sin embargo, estadísticamente podríamos decir que la edad materna avanzada también constituye un factor de riesgo para la incidencia de RCIU en recién nacidos (OR = 1.05) dentro de la población estudiada.

Este estudio demuestra que la edad materna adolescente y avanzada, podrían corresponder a un mayor riesgo de presentar RCIU en los recién nacidos, sin embargo estos datos deberían respaldarse con estudios de mayor envergadura.

Finalmente según la comparación con los datos presentados por Ticona y Huanco¹⁰ los valores medidos, tanto en promedio como en desviación estándar (exceptuando aquellos valores únicos) no difieren estadísticamente; por lo que nuestra población estudiada es estadísticamente similar a la población nacional.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Primera. Las edades maternas adolescente y avanzada, constituyen un factor de riesgo (OR= 1.55 y OR= 1.05) para la incidencia de RCIU.

Segunda. En el Hospital San José, sólo el 10.55% de los recién nacidos presentan RCIU. Este valor representa una mejor distribución que en la población general descrita en la bibliografía.

Tercera. Los valores antropométricos de la población estudiada no difieren estadísticamente de los valores encontrados en la bibliografía, sin embargo la población resulta ser muy limitada para poder realizar mayor inducciones sobre el tema.

Recomendaciones

Si bien este trabajo arroja resultados dentro de lo esperado, una mejor planificación familiar, la adecuada instrucción a mujeres en edad reproductiva y una situación socioeconómica más estable, así como un mejor control de la antropometría antes del nacimiento podrían preparar a la población para situaciones de RCIU que podrían en el peor de los casos conllevar al fallecimiento del recién nacido o a secuelas limitantes tanto biológica como intelectualmente, para poder explotar todo el potencial tanto biológico como intelectual de los recién nacidos, tanto en la edad perinatal como en el resto de la vida.

Se recomienda que en futuras investigaciones se tomen en cuenta los nuevos métodos de diagnóstico de RCIU antes del parto, mediante técnicas complementarias de imágenes, en nuestro medio el que se encuentra a la mano es la ecografía y la ecografía doppler, que nos podrían indicar de antemano la presencia de RCIU y de otras patologías que pueden ser diagnosticadas desde antes del nacimiento.

Finalmente, para facilitar los trabajos posteriores, recomendamos la digitalización de los datos, así como una mayor descripción en la historia clínica perinatal, quizás próximos investigadores puedan dilucidar las dudas descritas anteriormente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento Intrauterino. En <http://www.analesdepediatria.org>. Mesa Redonda: retraso en el crecimiento intrauterino. Hospital infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona. 2011
2. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2010
3. Bolzán A, Guimarey L. relación entre el índice de masa corporal durante la gestación en embarazadas adolescentes y adultas, indicadores antropométricos de crecimiento fetal y retardo de crecimiento intrauterino. La Costa, Argentina, 2009. Archivos latinoamericanos de nutrición. ALAN v.51 n.2 Caracas, 2011
4. Diagnóstico y tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino: México: Secretaría de Salud, 2011.
5. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia. Segunda Edición. Ed. Ergón, Madrid 2011.
6. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res* 2007.
7. Valenzo E, Peña M. condición clínica al nacer de los niños de madres de edad avanzada. *Revista mexicana de pediatría*. Vol 81, num 5. Setiembre-octubre 2014.
8. Vidal-Puig, AJ. Nuevos aspectos moleculares de la obesidad. *An Es Pediatr* 2008.
9. Rodan GA, Harada S. The missing bone. *Cell* 2007.
10. Ticona M, Huanco D. Curvas de crecimiento intrauterino propias del Perú y su efecto en la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo nutricional. Ministerio de salud. Instituto nacional de salud. Centro de información y documentación científica.

11. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 2003.
12. Kaye PL, Bell KL, Beebe LF, Dunlison GF, Gardner HG, Harvey MB. Insulin and the insulin-like growth factors (IGFs) in preimplantation development. *Reprod Fertil Dev* 2012.
13. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 2005.
14. Díaz Angélica, Sanhueza R Pablo, Yaksic B Nicole. Riesgos obstétricos en el embarazo adolescente: estudio comparativo de resultados obstétricos y perinatales con pacientes embarazadas adultas. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* [internet]. 2012; 67(6): 481-487. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0717-75262002000600009&lng=es. <Http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262002000600009>.
15. Donoso S Enrique, Villarroel del P Luis. Edad materna avanzada y riesgo reproductivo. *Rev. Méd. Chile* [internet]. 2013 ene; 131(1): 55-59. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-98872003000100008&lng=es. <Http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872003000100008>.
16. Secretaría de Salud. Normas y Procedimientos en Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología. Benavides-Serralde JA. Guzmán-Huerta M. Normas de manejo para la Restricción del Crecimiento. INPer. 2010

ANEXOS

Anexo 1: operacionalización de variables

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición
Edad materna	Edad cronológica de la gestante al momento de la concepción	Edad materna adolescente: De 10 a 19 años Edad materna regular: De 19 a 35 años, Edad materna avanzada: >35 años	Independiente	Años cumplidos	De 10 a 19 años, de 19 años a 35 años, >35 años
Diagnóstico de crecimiento	Peso, Talla o biometría por debajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento o 2 desviaciones estándar	Valores antropométricos por debajo del percentil 10 esperado para el grado de madurez del neonato según Capurro	Dependiente	Peso, talla, perímetro cefálico.	RCIU, NO RCIU

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Fecha de nacimiento	HC	Peso al nacer	talla	pc	pt	Capurro	edad materna	otros factores de riesgo	Diagnostico Crecimiento