

INFLUENCIA DEL RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN EL SISTEMA RESPIRATORIO DE LA DESCENDENCIA

Hector Julio Piñera Castro

Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

hectorpinera18100@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el retardo del crecimiento intrauterino es una condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento. A él se asocian numerosas complicaciones posnatales, entre las que figuran ciertos trastornos del sistema respiratorio. **Objetivo:** explicar la influencia del retardo del crecimiento intrauterino en la aparición de trastornos pulmonares posnatales. **Material y métodos:** se realizó un estudio de revisión bibliográfica con el empleo de *Google Académico*, en español e inglés, y en el período 2000-2020. Luego de aplicar criterios de selección, se escogieron 18 artículos con la calidad científica requerida, a los cuales se adicionó un libro de forma manual. **Desarrollo:** el retardo del crecimiento intrauterino produce reducción del peso y la elasticidad pulmonares, trastornos de maduración de los neumocitos II, disminución de la concentración del surfactante pulmonar y alveolización defectuosa. Aumenta el riesgo a desarrollar displasia broncopulmonar, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros trastornos del sistema respiratorio. **Conclusiones:** el retardo del crecimiento intrauterino está asociado a una elevada morbimortalidad neonatal. Ejerce una deletérea influencia sobre el sistema respiratorio, lo cual se manifiesta con la aparición de trastornos morfofuncionales pulmonares durante la etapa posnatal del desarrollo ontogenético humano.

Palabras clave: retardo del crecimiento fetal; enfermedades pulmonares; desarrollo fetal.

INTRODUCCIÓN

El retardo o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento, como respuesta a una reducción del aporte de sustratos o, más infrecuentemente, por la acción de noxas genéticas, tóxicas o infecciosas. Las causas y factores de riesgo para el desarrollo del RCIU pueden ser maternos, placentarios o fetales. Cerca de un tercio de ellos son de origen genético; el resto están relacionados con el ambiente fetal.¹⁻³

El potencial genético de crecimiento fetal resulta difícil de estimar. Por ello, el RCIU engloba a los fetos con peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional (EG). Sin embargo, de la totalidad de fetos que cumplen con esta condición, entre el 70 % y el 80 % corresponde a los constitucionalmente pequeños. Se estima, por tanto, que la prevalencia real del RCIU es de entre el 3% y el 10% de los embarazos, lo que convierte a esta patología fetal en uno de los problemas obstétricos más frecuentes. Algunos autores han sugerido como definitorio del RCIU al percentil 3 y/o 5, en lugar del 10.^{1,2,4}

Las anteriores definiciones no establecen diferencias entre los fetos que no presentan un compromiso hipóxico-isquémico, y los que sí (con alteraciones del *Doppler*). Los que no experimentan este compromiso son fetos constitucionalmente pequeños para su EG, pero sin alteraciones anatómicas, con un líquido amniótico y una tasa de crecimiento normales. Por ello, se postula que la morbilidad neonatal, asociada a los recién nacidos de bajo peso, queda restringida a aquellos que presentan alteraciones en el estudio *Doppler* de la arteria umbilical y/o la circulación fetal.⁴

Una definición del RCIU que goza de gran aceptación porque unifica criterios de peso según curvas poblacionales y criterios de alteración del *Doppler*, plantea que se produce cuando un feto con peso estimado por debajo del percentil 10 para su EG según curvas poblacionales, presenta alteración en el *Doppler* de la arteria umbilical con un índice de pulsatilidad por encima del percentil 95; y/o cuando el feto, independientemente del estudio *Doppler*, presenta un peso estimado por debajo del percentil 3.⁴

Diversas complicaciones se asocian al RCIU: muerte intrauterina, prematuridad, morbimortalidad neonatal, alteraciones endocrino-metabólicas, aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, secuelas neurológicas a mediano y largo plazos, y trastornos del sistema respiratorios. Las publicaciones científicas con respecto a estos últimos son escasas, en comparación con las relativas al resto de las complicaciones que pueden caracterizar al RCIU.^{5,6}

Esto motiva al planteamiento del siguiente **problema científico**: ¿qué relación existe entre el RCIU y la aparición de trastornos del sistema respiratorio durante el período posnatal del desarrollo ontogenético de la descendencia?

El RCIU es, en la actualidad, un problema al cual el sistema de salud cubano presta atención priorizada, pues ha sido asociado a una mayor morbimortalidad perinatal, causada por los cambios fisiopatológicos que determina esta condición, así como la prematuridad que a ella está asociada. Además, existe evidencia científica que asocia al RCIU con importantes alteraciones morfofuncionales durante la vida adulta.^{1,2} Esto justifica por qué resulta de gran interés científico darle respuesta a la interrogante planteada.

OBJETIVO

Explicar la influencia del retardo del crecimiento intrauterino en la aparición de trastornos pulmonares posnatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio de revisión bibliográfica con el empleo del motor de búsqueda *Google Académico*, en los idiomas español e inglés, y en el período 2000-2020. Se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: ("CIUR" OR "RCIU" OR "retardo del crecimiento fetal" OR "desarrollo fetal") AND ("pulmón" OR "sistema respiratorio" OR "enfermedades pulmonares"). Se descartaron artículos que no habían sido revisados por pares, o en los que no se precisaba la metodología empleada. Fueron finalmente seleccionados 18 artículos (que incluyeron revisiones bibliográficas, artículos originales y una tesis doctoral) con la calidad científica requerida e información relevante para el estudio. De forma manual, fue agregado un libro. Los datos procedentes de estas fuentes fueron sometidos a un proceso analítico-sintético.

DESARROLLO

Diversos estudios epidemiológicos realizados en recién nacidos, niños y adultos indican que las alteraciones prenatales que restringen el crecimiento fetoplacentario y causan RCIU afectan el desarrollo y funcionamiento de ciertos órganos durante la vida posnatal.⁸

Se describen como causas maternas las patologías o factores relacionados, no de forma exclusiva, con una disminución del flujo fetoplacentario y/o de la suplementación de oxígeno. De forma similar, placentas con alteraciones isquémicas o malformaciones se pueden manifestar en fetos con RCIU. Las causas de origen fetal son más amplias y se relacionan con alteraciones genéticas o cromosómicas en un tercio de los casos, así como con infecciones (toxoplasma, sífilis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple) y gestaciones múltiples.³

Sobre los efectos de la programación fetal en el desarrollo de los pulmones existe aún muy escasa información. Se conoce, no obstante, que el RCIU incrementa el riesgo de trastornos del sistema respiratorios durante la etapa posnatal de la vida del individuo. Aunque los mecanismos moleculares responsables de tales alteraciones no han sido completamente establecidos, sí se han demostrado los siguientes efectos: reducción del peso pulmonar, disminución de las concentraciones de surfactante pulmonar, trastornos en la maduración de los neumocitos II y defectos alveolares (disminución de su número, estrechamiento de su luz y engrosamiento de sus paredes).⁸

El RCIU es comúnmente causado por una insuficiencia placentaria que ocasiona hipoxemia crónica. Según Orgeig *et al.*, este hecho podría tener un efecto inhibitorio sobre la maduración del surfactante pulmonar, lo cual eleva el riesgo de complicaciones respiratorias, especialmente si el nacimiento se produce de forma prematura.⁹

El normal desarrollo alveolar depende de la expresión y procesamiento de la elastina, así como de la formación y deposición de las fibras elásticas. Joss-Moore y colaboradores concluyeron que el RCIU disminuye la transcripción de los genes que codifican la síntesis de las fibras elásticas antes y durante la alveolización, lo cual conlleva a una menor densidad de estas fibras y a una mayor rigidez del pulmón

maduro. Esto lo determinaron en un modelo de RCIU (provocado por la ligadura de la arteria uterina) que evaluaron en el momento del nacimiento y en el día 21 después de este.¹⁰

Virender K. Rehan *et al.* determinaron, en un modelo similar al de Joss-Moore *et al.*, una afectación de las proteínas de la matriz extracelular, como la elastina y la actina alfa (del músculo liso), lo cual contribuye a explicar el deterioro prolongado de la función pulmonar en la descendencia con RCIU.⁸

Rozance y colaboradores sostienen que los fetos con RCIU se caracterizan por un crecimiento alveolar y vascular disminuido, así como por disfunción *in vitro* de las células endoteliales de la arteria pulmonar, lo cual puede incrementar el riesgo de displasia broncopulmonar y otras complicaciones respiratorias.¹¹

Gorodner *et al.* determinaron la existencia de una interrelación estrecha entre el desarrollo alveolar y los elementos mesenquimáticos, en especial las fibras elásticas, que en la última fase de la etapa prenatal, así como en la etapa neonatal, proporcionan una guía para el desarrollo epitelial y la formación de los alvéolos. En hámsteres, ratas y pollos se ha demostrado que el proceso de alveolización posnatal del parénquima del pulmón implica la diferenciación fibroblástica y la elastogénesis intersticial. La síntesis de la elastina en el pulmón en vías de desarrollo puede ser influenciada por varios factores: hipoxia, corticoesteroides, factores de crecimiento, ácido retinoico, y restricción nutricional.¹²

Los recién nacidos con RCIU muestran un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y manifiestan una función pulmonar reducida. Los neonatos con un extremadamente bajo peso al nacer, que inicialmente no mostraron ninguna afección pulmonar o solo experimentaron un leve síndrome de *distress* respiratorio, pueden experimentar un episodio de hipertensión pulmonar aguda. Además, una momentánea afectación perinatal de la circulación pulmonar puede predisponer, en etapas posteriores de la vida, al padecimiento de vasoconstricción pulmonar.¹³⁻¹⁶

Ying Lv *et al.* develaron que el microARN es un regulador epigenético clave en numerosas funciones involucradas en la evolución del RCIU, incluyendo una incrementada actividad, proliferación y apoptosis celulares. Este estudio provee

evidencias *in vivo* e *in vitro* de que la sobreexpresión del microARN-206 en ratas con RCIU incrementa la presión sistólica ventricular derecha y acelera la proliferación de las células de la musculatura lisa de las arterias pulmonares, luego de una hipoxia crónica. En conjunto, tales hallazgos sostienen el desarrollo de estrategias clínicas aplicables para inhibir al microARN-206, a fin de ofrecer una opción terapéutica para la hipertensión arterial pulmonar y la hipoxia crónica, provocadas por RCIU.¹⁷

Otro estudio mostró que las crías de ratas con RCIU por hipoxia inducida sufren de alteraciones en la función cardiopulmonar en etapas posteriores de su vida, lo cual resulta en una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y una hipertensión arterial pulmonar. El RCIU inducido por un ambiente intrauterino adverso puede causar varios grados de hipertensión arterial pulmonar y remodelación vascular pulmonar.¹³

Huang y colaboradores, al realizar un estudio en un modelo de RCIU en ratas, inducido por insuficiencia útero-placentaria provocada por ligadura uterina bilateral, demostraron un incremento en la expresión e inmunorreactividad del receptor del ácido retinoico beta (RAR- β) con relación a los demás RAR, lo cual ocasionó un incremento significativo del espacio aéreo alveolar y una disminución considerable de las paredes alveolares; o sea, resultó en una alveolización defectuosa durante el desarrollo pulmonar de las ratas recién nacidas expuestas a la insuficiencia útero-placentaria.¹⁸

El RCIU también puede interferir en el desarrollo pulmonar mediante el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- γ), factor de transcripción conocido por regular cambios epigenéticos, particularmente de enzimas modificadoras de cromatina. En un modelo de RCIU en ratas, la suplementación materna de ácido docosahexaenoico incrementó los niveles de PPAR- γ y desencadenó un desarrollo pulmonar fetal anómalo.¹⁹

Existen aún controversias en torno a si el RCIU está asociado a un incremento o disminución de las tasas de síndrome de *distress* respiratorio durante la infancia. Hay una cada vez más evidencia de que el RCIU origina un decremento en la función pulmonar durante la niñez y en etapas posteriores de la vida.¹⁹

Numerosas investigaciones avalan la idea de que el RCIU está asociado a un incremento de la morbilidad a largo plazo. El reto radica en prevenir esta condición.¹⁹

CONCLUSIONES

El RCIU está asociado a una elevada morbimortalidad neonatal. Ejerce una deletérea influencia sobre el sistema respiratorio, lo cual se manifiesta con la aparición de trastornos morfofuncionales en este sistema durante la etapa posnatal del desarrollo ontogenético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepúlveda SE, Crispi BF, Pons GA, Gratacos SE. Restricción de crecimiento intrauterino. Rev méd Clín Las Condes. 2014;25(6):958-963.
2. Candel PJ. Restricción del crecimiento intrauterino en recién nacidos pretérmino: impacto en el desarrollo neuropsicológico y endocrino-metabólico en edad preescolar [tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2014.
3. Donoso BB, Oyarzún EE. Restricción del crecimiento intrauterino. Medwave [Internet]. Jul 2012 [citado 3 Ago 2019];12(6):[aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/5433>
4. Rybertt T, Azua E, Rybertt F. Retardo de crecimiento intrauterino: consecuencias a largo plazo. Rev méd Clín Las Condes. 2016;27(4):509-513.
5. Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan. Placenta. 2013;34(10):841-845.
6. Ramírez R. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares. Rev Colomb Cardiol. 2013;20(1):23-32.
7. Díaz MCM, Rodríguez GA, Llanes IA, Sáez MM, Dueñas DD, Luaces CA. Aspectos relevantes de la restricción del crecimiento intrauterino. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2012;38(3):322-332.
8. Rehan VK, Sakurai R, Li Y, Karadag A, Corral J, Bellusci S, *et al.* Effects of maternal food restriction on fetal lung extracellular matrix deposition and long term pulmonary function in an experimental rat model. Pediatr Pulmonol. 2012;47(2):162-171.

9. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;(298):L575-L583.
10. Joss-Moore LA, Wang Y, Yu X, Campbell MS, Callaway CW, McKnight RA, *et al*. IUGR decreases elastin mRNA expression in the developing rat lung and alters elastin content and lung compliance in the mature rat lung. *Physiol Genomics*. 2011;(43):499-505.
11. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Glen J, *et al*. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;(301):L860-L871.
12. Gorodner OZ, De Godoy RR, De Schelover E, Romero SM, Vallejos RJ, Bonomo Alciaturi DM. Elastogénesis pulmonar prenatal y rol de las fibras elásticas en la formación de nuevos alvéolos. Cátedra II de Histología y Embriología - Facultad de Medicina. UNNE Sargento Cabral 2001- (3400) Corrientes - Argentina.
13. Xu X-F, Lv Y, Gu W-Z, Tang L-L, Wei J-K, Zhang L-Y, *et al*. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR. *Respiratory Research*. 2013;14(1):20.
14. Ronkainen E, Dunder T, Kaukola T, Marttila R, Hallman M. Intrauterine growth restriction predicts lower lung function at school age in children born very preterm. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(5):F412-F417.
15. Sasi A, Abraham V, Davies-Tuck M, Polglase GR, Jenkin G, Miller SL, *et al*. Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease. *Acta Pædiatrica*. 2015;104(12):e552-e556.
16. Harris C, Morris S, Lunt A, Greenough A, Peacock J. Intrauterine growth retardation and lung function in prematurely born young people. *European Respiratory Journal*. 2017;50 suppl 61:PA2076.
17. Lv Y, Fu L, Zhang Z, Gu W, Luo X, Zhong Y, *et al*. Increased Expression of MicroRNA-206 Inhibits Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 5 in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells and Is Related to Exaggerated Pulmonary Artery Hypertension Following Intrauterine Growth Retardation in Rats. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e010456.

18. Huang L-T, Chou H-C, Lin C-M, Chen C-M. Uteroplacental Insufficiency Alters the Retinoid Pathway and Lung Development in Newborn Rats. 2016;57(6):508-514.
19. Kallapur SG, Kotecha S. Perinatal Modifiers of Lung Structure and Function. En: Jobe AH, Whitsett J, Abman SH, editores. Fetal and Neonatal Lung Development: Clinical Correlates and Technologies for the Future. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. pp.187-204.