

Riesgo cardiovascular y metabólico en la infancia y adolescencia en el RN pequeño para la edad gestacional

José I. Labarta, Antonio De Arriba, Itziar Serrano, Marta Ferrer, Marta Vara

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Unidad de Neonatal. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Los términos bajo peso neonatal, pequeño para la edad gestacional (PEG) y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) tienen significados distintos, aunque muchas veces se utilizan indistintamente. Bajo peso neonatal supone todo recién nacido (RN) que tiene un peso inferior a 2.500 g, sin considerar edad gestacional ni la etiología. RN PEG es aquél que no ha podido llegar a un umbral antropométrico específico y arbitrario, a una edad gestacional determinada. Es un concepto meramente estadístico, que es asignado, según autores, a niños con un peso y/o longitud al nacer que se sitúa por debajo de un umbral fijado, bien sea el percentil 10, percentil 3 o -2 desviaciones estándar. Es un concepto estático y transversal ya que es valorado en un momento determinado. Se cataloga a un RN con RCIU o crecimiento intrauterino retardado (CIR) como aquél que no ha alcanzado su potencial de desarrollo genético dentro del útero. El concepto de CIR, a diferencia del PEG, es un concepto dinámico, longitudinal que incluye a todo insulto capaz de limitar o restringir, en la fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto; por ello hoy se prefiere el concepto de crecimiento intrauterino restringido ya que lleva implícito el concepto de limitación del crecimiento prenatal. Es una entidad heterogénea que

reconoce multitud de etiologías y exige la presencia de una noxa que ha inhibido el crecimiento fetal intrauterino. Su detección exige un seguimiento longitudinal, que permita ver la desviación o caída de ese crecimiento durante el embarazo a lo largo de la evolución. El concepto de PEG no es siempre sinónimo de CIR; algunos niños pueden ser considerados como PEG sin haber sido objeto de restricción intrauterina, si su potencial genético y su percentil de crecimiento han estado durante toda la gestación en percentiles bajos. El término CIR debería calificar a aquellos fetos en los que existe clara una evidencia de que se ha restringido su crecimiento y estos puede que no hayan llegado a caer por debajo del límite establecido como patológico y no sean necesariamente 'pequeños para su edad gestacional'. En general se recomienda utilizar el término CIR para referirse a la etapa fetal, y recién nacido PEG una vez que se ha producido el parto; este último es equivalente al término anglosajón *small-for-gestational age* (SGA) ^(1,2).

La incidencia de niños PEG varía entre las diferentes poblaciones ⁽³⁾. Se estima que alrededor de 30 millones de niños nacen anualmente en el mundo con bajo peso para la edad gestacional y que el 90% de ellos nacen en los países en vías de desarrollo. En España se ha producido un aumento de la incidencia de nacimientos PEG en la última década atribuida a causas evitables como el tabaco, alcohol, drogas psicoactivas y a las malas condiciones laborales y a la edad materna, o muy avanzada o muy precoz. La incidencia de recién nacidos PEG en España se encuentra entre el 3 y el 7 % de los

Correspondencia:

José I. Labarta
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Unidad de Neonatal
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

recién nacidos con un aumento progresivo en la última década ^(3,4). Esta población constituye un grupo heterogéneo con una etiología multifactorial por lo que es fundamental identificar los factores etiológicos que conllevan a esta situación. Se distinguen factores maternos, placentarios y fetales ⁽⁵⁾. Hasta un 40% de los casos son de causa desconocida o idiopática.

En la década de los 80, Barker y Osmond postulan la teoría de que una deficiente nutrición en la primera infancia se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y/o síndrome metabólico (SM) en la edad adulta. En dicha teoría se proponía que el RCIU secundario a un deficiente aporte de nutrientes por insuficiencia placentaria se asociaba con una mayor prevalencia de ECV en la edad adulta ⁽⁴⁾.

Estudios realizados en la década de los 90 evidencian una relación inversa entre mortalidad por enfermedad cardiovascular y peso neonatal, perímetro cefálico e índice ponderal; también se observó una relación inversa con la combinación de bajo peso neonatal y peso superior al percentil 50 al año de edad o con IMC superior al percentil 50 a los 7 años. Estos estudios suponían las bases para pensar en una relación entre las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto como la ECV y un ambiente nutricional desfavorable prenatal y postnatal ^(6,7). El peso neonatal presenta una asociación inversa con la mortalidad cardiovascular y positiva con la mortalidad por cáncer ⁽⁸⁾. La asociación inversa entre el peso al nacimiento y la morbilidad por ECV no es dependiente de la edad gestacional, clase social ni complicaciones del embarazo, sino que está en relación con el crecimiento prenatal ⁽⁹⁾. En un metaanálisis reciente de 135 estudios se observa como los RN con bajo peso tienen un riesgo superior a los RN con peso normal de presentar diabetes mellitus tipo 2, ECV e hipertensión arterial ⁽¹⁰⁾. La mayoría de los estudios encuentran una asociación negativa entre peso neonatal y riesgo de desarrollar SM con una *odd ratio* de 2,53. A su vez, los factores determinantes del SM, aisladamente considerados, también presentan una asociación negativa con el peso neonatal ⁽¹¹⁾. Estudios realizados en la edad adulta sobre la asociación entre morbilidad cardiovascular y metabólica y el crecimiento postnatal demuestran la influencia del crecimiento postnatal y demuestran que el riesgo está más en relación con el momento en que se produce la ganancia del IMC que con el IMC absoluto ya que los adultos con mayor riesgo son aquellos que tuvieron un menor peso al nacer y a los 2 años e incremento de IMC a partir de los 2 años ⁽¹²⁾. Una ganancia rápida de peso en los primeros 3 meses de la vida se asocia con factores de riesgo cardiovascular como mayor adiposidad central y perímetro de cintura, niveles de triglicéridos y del índice aterogénico y con

menor sensibilidad insulínica ^(13,14). En los últimos años muchos estudios han demostrado una relación entre el bajo peso neonatal y el desarrollo de resistencia a la insulina.

Origen perinatal de las enfermedades del adulto

El concepto de programación fetal o la hipótesis de un origen fetal de enfermedades del adulto sugiere que daños producidos durante un periodo crítico de desarrollo pueden modificar de forma permanente la estructura, fisiología o el metabolismo de algunos órganos, haciendo más vulnerables a los niños PEG a las influencias adversas del entorno de la vida adulta ⁽¹⁵⁾. Se ha observado que la secuencia de bajo peso al nacer seguida de una ganancia de peso rápida durante el periodo postnatal temprano se asocia con un mayor riesgo de desarrollar SM y ECV en la edad adulta. Los mecanismos responsables de esta programación fetal y/o postnatal temprana no son totalmente conocidos y se proponen diferentes teorías ⁽¹⁶⁾.

La exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo de tiempo crítico puede ocasionar una reprogramación endocrino-metabólica por parte del feto. Esta teoría sugiere que el feto se adapta a un ambiente intrauterino negativo mediante la redistribución de nutrientes (fenotipo ahorrador o *thrifty phenotype*) hacia órganos esenciales como el cerebro y miocardio a expensas de otros órganos como el páncreas, músculo, hígado, tejido graso y otros órganos, modificando y reprogramando el proceso de crecimiento fetal ^(17,18). Esta falta de nutrientes a nivel pancreático podría ocasionar cambios en la sensibilidad insulínica y una reducción de la masa de células beta, que aunque sería adecuada para mantener la homeostasis de la glucosa a corto plazo, conllevaría una predisposición a largo plazo a desarrollar un SM y ECV, sobre todo cuando se añadiera una sobrecarga de nutrientes ⁽¹⁹⁾. Esta teoría está apoyada por estudios epidemiológicos y se describen cambios a nivel hepático, disminución del número de nefronas y adaptaciones endocrino-metabólicas que afectan a otros ejes hormonales. Se postula que la insuficiencia nutricional intraútero produciría una mayor activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que llevaría a una reprogramación de los sistemas cardiovascular que podría relacionarse en el adulto con hipertensión arterial e insulinoresistencia ⁽²⁰⁾. Igualmente, el eje somatotrofo se readaptaría a costa de unos niveles más elevados de GH y disminuidos de IGF-I. Se ha descrito niveles más bajos de IGF-I en edades más tardías y en adultos se ha relacionado los niveles bajos de IGF-I con el riesgo de cardiopatía isquémica. La teoría del genotipo ahorrador o *thrifty genotype* sostiene la existencia

de genes relacionados con la secreción y acción de la insulina que facilitan la supervivencia del feto ante una situación desfavorable y en la edad postnatal promoverían la resistencia a la insulina y aumentaría la susceptibilidad a desarrollar un SM. Se ha observado en humanos una asociación entre variantes del gen de la insulina y bajo peso al nacer y a su vez, alteraciones monogénicas que alteran la secreción de insulina causan un retraso de crecimiento intraútero ⁽¹⁶⁾.

Otros factores implicados en la relación entre bajo peso neonatal y SM y ECV en la edad adulta son el crecimiento recuperador postnatal, disfunción del tejido adiposo y modificaciones epigenéticas ⁽²¹⁾. Los RN con bajo peso al nacer presentan menos tejido adiposo que los nacidos con peso adecuado y esta relación se invierte en la edad adulta de manera que el tejido adiposo en los PEG está regulado de manera anómala; existiría una reprogramación anómala del tejido adiposo ^(16,19,22). Una rápida recuperación del crecimiento postnatal y el mayor acúmulo de tejido graso a nivel visceral y abdominal que ocurre por una sobrealimentación de nutrientes tras una situación de carencia, podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y el SM. Los cambios epigenéticos producidos por el ambiente intrauterino desfavorable puede ser otro factor que contribuya a la asociación entre restricción del crecimiento prenatal y enfermedades del adulto. La exposición del feto a determinados cambios en el entorno nutricional en periodos críticos del desarrollo puede alterar el patrón normal de metilación de ciertos genes y ocasionar efectos biológicos adversos en edades posteriores; estos cambios pueden ser permanentes o transitorios y se pueden transmitir de generación en generación. Otro factor implicado es el efecto de una hipoxia crónica prenatal mantenida que produciría una alteración de la función mitocondrial y un mayor estrés oxidativo y todo ello podría explicar una menor capacidad de regeneración tisular ante situaciones de mayor demanda. Es muy probable que el fenómeno de la reprogramación prenatal se explique por la suma de todos estos factores (Figura 1) ^(16,22).

Riesgo metabólico

La asociación entre bajo peso al nacer e hipertensión y diabetes tipo 2 fue descrita en adultos por Barker y colaboradores ⁽¹⁷⁾. Posteriormente, el hipocrecimiento fetal y el crecimiento rápido postnatal se han relacionado también con el desarrollo de enfermedad coronaria en la edad adulta y con otros componentes del denominado SM como intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertensión, aumento de los depósitos de grasa visceral de distribución central, con o sin obesidad, dislipemia y alteraciones de marcadores de inflamación e hígado

graso. Asimismo, los efectos adversos que tienen la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa sobre un adulto obeso, son mayores si presenta el antecedente de nacer PEG.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes que conforman el SM a los 22 años de edad entre los nacidos PEG y los nacidos adecuados para la edad gestacional ⁽²³⁾. En dicho estudio, el 2,3 % de los individuos nacidos PEG tenían un SM establecido, frente al 0,3 % de los nacidos adecuados para la edad gestacional. Además, la resistencia a la insulina se asociaba de forma estadísticamente significativa con otros indicadores del SM como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e hiperglucemia. En este estudio también se observó una relación entre insulinoresistencia y severidad del PEG. Igualmente, en niños y adolescentes con obesidad y/o sobrepeso, aquellos que tienen el antecedente PEG tienen una mayor prevalencia de SM que los nacidos AEG, evidenciando que la asociación de nacer PEG y obesidad infantojuvenil supone un riesgo importante para desarrollar un SM en edades posteriores ⁽²⁴⁾. Sin embargo, un estudio realizado en una población coreana no encuentra diferencias entre los diferentes componentes del SM en el adolescente en función del peso al nacimiento evidenciando la implicación de otros factores, posiblemente de carácter genético ⁽²⁵⁾.

La patogénesis del SM en el PEG no está del todo esclarecida. La resistencia a la insulina sería el mecanismo clave que llevaría al desarrollo del SM en los niños con bajo peso. La noxa prenatal produce una alteración de la respuesta a la insulina en el hígado, con la mayor gluconeogénesis hepática; además existe un incremento de los triglicéridos por el aumento de la síntesis de los ácidos grasos hepáticos y una disminución de la beta oxidación. También en el músculo se produce un mecanismo de resistencia a la insulina con menor captación de glucosa por el músculo. A nivel del tejido adiposo las alteraciones intraútero producen un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , interleuquina-6 (IL-6) que actúan en tejidos sensibles a la insulina determinando un estado de inflamación. En animales de experimentación, estos mecanismos parecen estar relacionados con una alteración en las vías de señalización del receptor de la insulina. En el humano se ha demostrado una asociación entre el RCIU y una menor captación de glucosa a nivel celular y una menor expresión de GLUT4 tanto a nivel muscular como adiposo ⁽²⁶⁾.

El bajo peso al nacer no es el único factor clave en la génesis de las alteraciones que llevan a la aparición del SM. La combinación de bajo peso al nacer con un crecimiento recuperador exagerado postnatal, específicamente con una ganancia rápida de

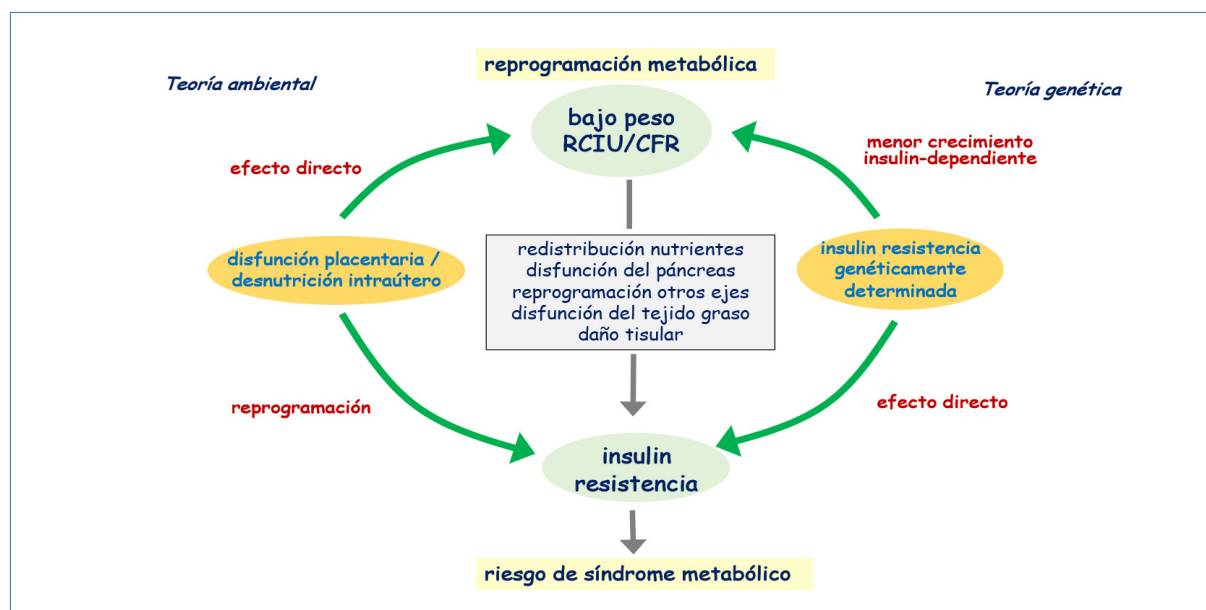


Figura 1. Esquema de la reprogramación metabólica en el niño con retraso de crecimiento intrauterino.

peso en los primeros meses de vida, parece ser el elemento fundamental que conlleva al desarrollo del SM en la edad adulta y a una mayor prevalencia de los factores determinantes del SM, ya en la infancia y adolescencia. Esta secuencia también se ha observado cuando se combina un peso al nacer dentro del rango adecuado para la edad gestacional con una ganancia rápida de peso y desarrollo ulterior de sobrepeso/obesidad.

Se ha sugerido que el hiperinsulinismo resultante del catch up sería el responsable de las alteraciones que componen el SM. Los niños PEG nacidos a término presentan al nacer insulinas más bajas que los niños con peso adecuado para la edad. Sin embargo, los niños PEG que han realizado un catch up tienen valores de insulina elevados al año de vida, en comparación con los niños de peso adecuado y los PEG no recuperadores ⁽²⁷⁾. Este mayor incremento de los niveles de insulina en los niños PEG con crecimiento recuperador persiste a los 3 años de edad y se relaciona con el rápido incremento de peso ⁽²⁸⁾. Los valores de IGF-I también son más bajos al nacer en niños PEG, lo que confirma el papel clave de la insulina y del IGF-I en el crecimiento fetal. Los niños PEG que experimentan un crecimiento rápido de peso presentan un aumento más rápido de IGF-I circulante entre el nacimiento y los 3 años comparados con los niños de peso adecuado ⁽²⁹⁾. Se ha observado que el catch-up que realizan durante los 3 primeros años de la vida se acompaña de un incremento de los niveles de insulina y de IGF-I a los 8 años de edad que se correlaciona positivamente con el IMC. El mayor grado de disminución de la sensibilidad insulínica se produce en los niños con bajo peso que además presentan un IMC elevado a los 8 años de edad ^(30,31).

El estado de resistencia a la insulina está vinculado a una ganancia desproporcionada de masa grasa durante el catch up. Se ha descrito que ya entre los 2 y los 4 años los niños nacidos PEG que han realizado un crecimiento recuperador, a pesar de tener la misma ganancia de peso, acumulan más grasa abdominal y tienen más resistencia a la insulina, comparados con niños AEG ⁽³²⁾. Entre los 2 y los 6 años, los niños PEG que realizan un crecimiento recuperador espontáneo tienen concentraciones elevadas de insulina, IGF-I, aumento de grasa visceral y disminución de los niveles de adiponectina de alto peso molecular. En ausencia de obesidad y a igualdad de IMC, los niños PEG tienen en la prepubertad mayor predisposición a acumular grasa visceral que los niños AEG. Estudios hechos en adultos jóvenes encuentran que a igualdad de IMC, aquellos nacidos PEG tienen más grasa abdominal que los nacidos con peso adecuado a la edad gestacional. El acúmulo de grasa visceral en niños PEG sería el factor determinante para el desarrollo de resistencia a la insulina ⁽³³⁾.

El tejido adiposo parece jugar un papel fundamental en el desarrollo del SM en niños PEG. Actualmente se considera que el tejido adiposo es un órgano dinámico donde además de almacenarse el exceso de energía se sintetizan adipoquinas, que juegan un papel importante en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa ^(34,35). Las concentraciones de leptina y adiponectina circulantes en sujetos nacidos PEG son menores que las encontradas en nacidos adecuados para la edad gestacional, incluso tras la corrección con el IMC y sexo. Una deficiencia de adiponectina sería un factor determinante para el desarrollo del síndrome metabólico observado en adolescentes y adultos con antece-

dente de recién nacido PEG. Se han estudiado los niveles de adipocinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, resistina y visfagina sin resultados concluyentes, pero sí se está de acuerdo en la existencia de una disregulación del tejido adiposo.

Riesgo cardiovascular

El ambiente desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y/o bajo peso al nacer, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares en el adulto ⁽³⁶⁾. La disfunción endotelial es considerada como un evento precoz de la formación de la placa de ateroma que precede a la enfermedad cardiovascular y estudios realizados sobre el índice íntima-media carotídea en niños y adultos PEG han llevado a resultados contradictorios probablemente por la heterogeneidad de los grupos estudiados ⁽³⁷⁾.

Estudios recientes demuestran que los niños PEG ya sufren alteraciones cardiovasculares en la vida intrauterina. El mecanismo fisiopatológico sería la adaptación cardiocirculatoria del feto a la hipoxia que produciría una remodelación cardíaca y vascular en los fetos PEG. También existe evidencia bioquímica de daño miocárdico subclínico como lo demuestran los niveles aumentados de péptido natriurético atrial y de troponina en sangre de cordón ^(38,39). En modelos de animales de experimentación con CIR se han descrito la presencia de alteraciones vasculares estructurales como remodelación de la aorta, alteración de la estructura del lecho vascular, disminución de la angiogénesis y aumento de la tensión arterial. Estudios realizados en niños PEG confirman la existencia de signos de disfunción endotelial ya intraútero, más marcados en aquellos fetos con alteración en los índices de pulsatilidad. Los neonatos PEG pueden presentar alteración de la morfología y función cardíaca y reducción de la distensibilidad arterial y mayor grosor de la íntima-media a nivel carotídeo y aórtico ⁽³⁶⁾. Sin embargo, es importante considerar que el aumento del espesor de la íntima-media no siempre es un indicador de daño endotelial ya que se ha visto que este engrosamiento aórtico puede ocurrir en recién nacidos sanos como parte de una adaptación estructural a la interrupción del flujo aórtico resultante del cese de la circulación umbilical y placentaria; este fenómeno sería transitorio. Esta reversibilidad del engrosamiento vascular explicaría la ausencia de asociación entre espesor de la íntima-media en el adulto y el bajo peso al nacer encontrada en algunos estudios y/o la mayor importancia de los factores dependientes del estilo de vida frente a los efectos de la programación fetal a nivel endotelial ⁽³⁷⁾.

En niños nacidos PEG se han detectado alteraciones de riesgo cardiovascular en la edad prepuberal como ventrículos más globulares, aumento de la tensión arterial y engrosamiento de la íntima-media de la carótida. La resistencia a la insulina secundaria a catch up exagerado tiene un papel fundamental en la patogénesis de la disfunción endotelial conllevando un mayor riesgo cardiovascular en niños PEG. El hiperinsulinismo compensatorio estimularía la proliferación y migración de las células espumosas produciendo disfunción endotelial y por tanto favorecería una condición proaterogénica. A los 3 y 6 años los PEG con crecimiento recuperador tienen mayor grosor de la íntima media, tanto a nivel de la arteria carotídea como aórtica, ambos marcadores precoces de riesgo cardiovascular. Los niños nacidos PEG presentan un incremento de la rigidez aórtica y carotídea, que también es factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular. Nacer PEG es un factor de riesgo similar al tabaco para la disfunción endotelial. Dicho daño endotelial se debe a una restricción proteica en la época fetal, hecho que conduce a una disminución de la síntesis de elastina en las paredes vasculares, ocasionando una disminución de la elasticidad que además, tras el nacimiento, puede empeorar si existe una recuperación rápida de peso. La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento. El ambiente intrauterino desfavorable produciría un mecanismo adaptativo cardiovascular del feto con la consecuente disfunción subclínica cardíaca y vascular, que sería ya evidente en la edad prepuberal ⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾.

La revisión de los diferentes estudios indica en general, pero no de manera uniforme, la idea de que los niños con crecimiento fetal restringido desarrollan precozmente un engrosamiento del espesor de la capa íntima-media a nivel de la aorta y de la carótida. A ello habría que considerar otros factores maternos durante la gestación que pueden contribuir a estos hallazgos como los efectos adversos del tabaquismo materno, la dislipemia o de la deficiente nutrición materna. Igualmente se ha observado una correlación entre el crecimiento fetal restringido y el espesor de la íntima media a nivel de la carótida en adultos ^(36,37,46). Existe una asociación entre nacer PEG y disfunción endotelial, si bien los resultados son contradictorios debido a la variabilidad en cuanto a metodología, segmentos de la arteria carótida utilizados, poblaciones utilizadas, distintas edades o diferentes criterios de inclusión. Recopilando todos los datos existentes, y una vez excluidos el bajo peso asociado a la prematuridad, el hallazgo más común es que la restricción del crecimiento fetal se asocia con una disfunción endotelial en humanos. Nacer PEG tiene como consecuencia la presencia de disfunción endotelial en niños y adultos, independientemente de otros factores de riesgo.

De la misma manera que existe una reprogramación metabólica se propone la existencia de una reprogramación cardiovascular que modificaría la forma, el tamaño y la función del corazón y del endotelio ^(47,48). Esta remodelación sería reversible en las primeras fases, pero en función de la severidad y de la duración del insulto conllevaría la aparición de una disfunción cardiovascular permanente. El niño con crecimiento prenatal restringido nacería con una disfunción subclínica y para desarrollar una enfermedad cardiovascular clínicamente relevante necesitaría la existencia de un 'second hit' o segundo insulto. Este segundo insulto se produciría en la época postnatal y estaría motivado por los factores de riesgo ambientales como obesidad, dieta rica en grasas saturadas, sedentarismo, estrés y tabaco entre otros. Esta teoría del segundo insulto ofrece una ventana de oportunidad de manera que si se evitan o atenúan todos estos factores desencadenantes mediante un control del estilo de vida y educación nutricional para la salud el niño PEG no desarrollaría los eventos clínicos propios del SM ⁽⁴⁸⁾.

Prevención

Los riesgos cardiovascular y metabólico descritos en los niños nacidos PEG pueden ser modulados desde el nacimiento y para ello es necesario evitar todos los factores desencadenantes ⁽⁴⁹⁾. Para ello se pretende que el RN PEG haga un crecimiento recuperador equilibrado evitando el crecimiento rápido postnatal de peso (Figura 2) ⁽⁵⁰⁾. Se han realizado muchas especulaciones sobre cuál es el crecimiento recuperador ideal en el niño PEG considerando

que tanto el catch up acelerado como la ausencia de catch up se asocia con una determinada patología como es el mayor riesgo metabólico y cardiovascular en el primer caso y la talla baja y el mayor riesgo de disminución neurocognitiva en el segundo. Se ha establecido como crecimiento recuperador ideal para la salud del niño PEG aquel que consigue una recuperación inicial en los primeros 4 meses situando el peso en el percentil 30 y posteriormente mantiene una recuperación sostenida para alcanzar el percentil 50 a los 7 años de edad ⁽⁵¹⁾.

La prevención de la ECV y SM es la base del tratamiento. Evitar la ganancia excesiva de peso durante la primera infancia es el primer objetivo. Estudios experimentales han demostrado que una sobrealimentación postnatal se asocia con una elevación de los niveles de insulina, IGF-I, glucemia y leptina que, a nivel hipotalámico y durante periodos críticos del desarrollo y ante una vulnerabilidad previa, modificarían la expresión de genes relacionados con el control de la ingesta y el balance energético y que finalmente conllevarían una disregulación hipotalámica permanente que modificaría el apetito y conduciría a una mayor predisposición hacia el sobrepeso y la obesidad ^(52,53). Por ello se debe fomentar la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de la vida y evitar fórmulas artificiales y/o fortificantes en estos niños, salvo que sea estrictamente necesario por otras causas añadidas. Se debería vigilar la evolución de peso y talla estimulando hábitos saludables de vida fomentando el ejercicio físico aeróbico y la nutrición equilibrada. El ejercicio físico permanente ha demostrado tener

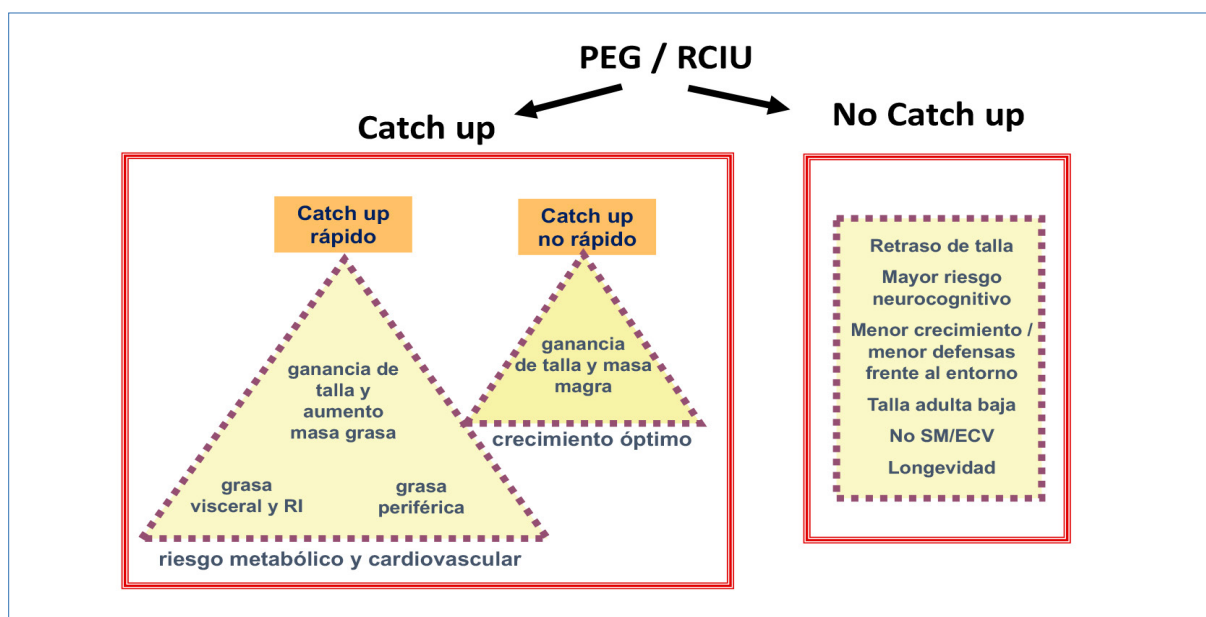


Figura 2. Crecimiento recuperador y no recuperador en el niño pequeño para la edad gestacional / retraso de crecimiento intrauterino.

una capacidad significativa para atenuar los efectos del bajo peso neonatal sobre la sensibilidad insulínica en la edad de la adolescencia ⁽⁵⁴⁾. Se deberá controlar la tensión arterial dentro del programa del niño sano y se tendrá especial control del metabolismo hidrocarbonado y lipídico en aquellos niños con antecedentes familiares de ECV y SM. El tratamiento con rhGH en niños PEG con talla baja no se asocia a largo plazo con un mayor riesgo de presentar SM ⁽⁵⁵⁾. En definitiva, se debe buscar la salud integral del niño PEG haciendo hincapié en una buena coordinación entre todos las partes que conforman su cuidado, como son la familia, los pediatras de atención primaria y los pediatras endocrinos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

- García-Dihinx J, Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Esp Pediatr* 2002;57: 582-94.
- García-Dihinx Villanova J. Curvas de peso, longitud y perímetro cefálico según edad gestacional y sexo, de recién nacidos vivos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza; 2002.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 219-51.
- Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002; 52: 263-8.
- Ibañez Toda L, Marcos Salas MV. El niño pequeño para su edad gestacional. En: Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. López Sigüero JP, García Cuartero B, editores. Madrid, Editorial Panamericana. 2013; 21-30. ISBN: 978-84-9835-676-2. DL: M-3238-2013.
- Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-6.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
- Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 647-661.
- Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GA, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born 1950s. Findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112: 1414-1418.
- Knop MR, Geng TT, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, Huang T. Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and hypertension in adults: a meta-analysis of 7646267 participants from 135 studies. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008870.
- Freitas da Silveira V, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2008; 42: 1-8.
- Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1802-9.
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865-75.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009; 301: 2234-2242.
- Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 107-30.
- Giorgia Sebastiani. Repercusiones endocrino-metabólicas del bajo peso al nacer: influencia de la alimentación precoz y del crecimiento

- postnatal. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona; 2016.
17. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
 18. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997; 14: 189-95.
 19. Ariadna Campos Martorell. Crecimiento en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento desde edad prepuberal hasta talla adulta. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona; 2016.
 20. Matthews SG. Early programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 373-80.
 21. Zambrano E. Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *Rev Invest Clin* 2009; 61(1): 41-52.
 22. Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies ? *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3: 123-130.
 23. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005; 48: 849-55.
 24. Reinehr T, Keber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 579-584.
 25. Cho WK, Jung IA, Suh BK. Current growth status and metabolic parameters of Korean adolescents born small for gestational age: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES). *Pediatr Internet* 2014; 56: 344-348.
 26. Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose tolerance transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3266-3271.
 27. Soto N, Bazaes RA, Peña V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3645-50.
 28. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational age children. *Diabetologia* 2005; 48: 2609-2614.
 29. Iñiguez G, Ong KK, Bazaes R, A, et al. Longitudinal changes in IGF-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4645-4649.
 30. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D. Circulating IGF-1 levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1041-44.
 31. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004; 47: 1064-1070.
 32. Ibañez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance alter catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153-8.
 33. Ibañez L, Suarez L, Lopez Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 925-928.
 34. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(1): 83-7.
 35. Ibañez L, López Bermejo A, Diaz M, Angulo M, Sebastiani G, de Zegher F. High molecular weight adiponectin in children born small or appropriate for gestational age. *J Pediatr* 2009; 155: 740-742.
 36. Antonio de Arriba Muñoz. Síndrome metabólico y disfunción endotelial en una población infanto-juvenil nacida pequeña para la edad gestacional: influencia del crecimiento espontáneo y del tratamiento con hormona de crecimiento. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza; 2010.

37. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1165-72.
38. Crispi F, Hernández Andrade E, Pelsers M, Plascencia W. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 254.e.1-8.
39. Comas M, Crispi F, Cruz Martínez R, Figueras F, Gratacos E. Tissue doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(1): 57.e.1-6.
40. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr* 2013; 163: 1296-1300.
41. Faienza MF, Brunetti G, Delvecchio M, et al. Vascular function and myocardial performance indices in children born small for gestational age. *Circ J* 2016; 80: 958-963.
42. Crispi F, Bijnens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121: 2427-2436.
43. Bradley TJ, Potts JE, Lee SK, Potts MT, De Souza A, Sandor GGS. Early changes in the biophysical properties of the aorta in pre-adolescent children born small for gestational age. *J Pediatr* 2010; 156: 388-392.
44. Sebastiani G, Diaz M, Bassols J, et al. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes* 2015; 11: 251-7.
45. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Gorissen WHM, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2014; 14: 8-16.
46. Rondo P, Lemos J, Pereira J, Oliveira J, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(10): 317-26.
47. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev* 2018; 126: 23-27.
48. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S):S869-S879.
49. Guía Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Aula Médica. ISBN: 978-84-7885-604-6. DL: M-21593-2016.
50. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 30-34.
51. Lei X, Chen Y, Ye J, Ouyang F, Jian F, Zhang J. The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2015; 166: 54-8.
52. Plagemann A, Harder T, Brunn M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 2009; 587: 4963-4976.
53. Schellong K, Neumann U, Rancourt RC, Plagemann A. Increase of long-term "diabesity" risk, hyperphagia, and altered hypothalamic neuropeptide expression in neonatally overnourished "small for gestational age" (SGA) rats. *PLOS One* 2013; 8: e78799.
54. Ortega FB, Ruiz JR, Hurtig-Wenlof A, et al. Physical activity attenuates the effect of low birth weight on insulin resistance in adolescents. Findings from two observational studies. *Diabetes* 2011; 60: 2295-2299.
55. Dunger D, Darendeliler F, Kandemir N, Harris M, Rabbani A, Kappelgaard AM. What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(1): 53-70. .