

Fisiología del feto y del recién nacido. Adaptación a la vida extrauterina

F. Gold, E. Saliba, V. Biran-Mucignat, D. Mitanchez-Mokhtari

Aunque, de manera empírica, la adaptación a la vida extrauterina parezca simple y evidente, no deja de ser compleja y en parte desconocida; en este artículo se aborda en tres partes sucesivas: fisiología fetal preparatoria para la transición del feto a recién nacido; adaptación respiratoria, circulatoria, térmica y glucémica, y el estrés del nacimiento. Su objetivo es el de proporcionar las bases fisiológicas actuales que permiten comprender, y por lo tanto tratar, las tres anomalías del comienzo de la vida que son la hipotrofia fetal, la asfixia perinatal y la prematuridad.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Feto; Recién nacido; Adaptación a la vida extrauterina; Fisiología; Crecimiento; Asfixia; Prematuro; Nacimiento; Reanimación neonatal; Sala de parto

Plan

■ Introducción	1
■ Fisiología de los intercambios gaseosos fetoplacentarios	1
Desarrollo placentario	1
Circulación placentaria y su regulación	2
Intercambios gaseosos y oxigenación fetal	3
Equilibrio acidobásico del feto	4
Valores del pH en el cordón	5
■ Desarrollo del pulmón y fisiología del surfactante pulmonar	5
Reseña sobre la morfogénesis pulmonar	5
Control genético e interacciones mesénquima- epitelio	5
Desarrollo y regulación vasomotora de la circulación pulmonar	6
Surfactante pulmonar: estructura y función	6
Regulación hormonal de la maduración pulmonar	7
Líquido pulmonar	8
■ Fisiología cardiovascular fetal	8
Retorno venoso	8
Flujos ventriculares y su distribución	8
Función miocárdica	8
Regulación de la circulación fetal en caso de hipoxia aguda y acidosis	9
■ Fisiología del crecimiento fetal	9
Factores de crecimiento y hormonas implicadas en el crecimiento fetal	9
Regulación materna del crecimiento fetal y función placentaria	10
Crecimiento intrauterino retardado	11
■ Adaptación a la vida extrauterina	12
Fenómenos respiratorios	12
Fenómenos circulatorios	13
Termorregulación	14
Regulación de la glucemia	15
■ El estrés del nacimiento	16
Preparación biológica al nacimiento	16
Nacimiento normal	17
Nacimientos anómalos	17
Asfixia neonatal	17

■ Introducción

En el ámbito, hoy día tan amplio, de la biología del desarrollo fetal y del nacimiento, los médicos han hecho una elección deliberada que consiste en centrarse en las funciones vitales del feto y del recién nacido, es decir, en las nociones que son indispensables para comprender los fenómenos que comprometen la vida y/o el crecimiento fetal, para asistir con eficacia en la sala de parto a un recién nacido a término en dificultades o para dominar las particularidades del nacimiento prematuro. Esto equivale a conocer las bases fisiológicas que permiten entender las tres grandes anomalías del comienzo de la vida: hipotrofia fetal y crecimiento intrauterino retardado (CIR), asfixia perinatal a término y prematuridad.

El tema se desarrolla en tres partes sucesivas:

- fisiología fetal: intercambios gaseosos fetoplacentarios, desarrollo pulmonar, sistema cardiovascular, crecimiento fetal;
- adaptación a la vida extrauterina: adaptación respiratoria, adaptación circulatoria, adaptación térmica, adaptación glucémica;
- el estrés del nacimiento.

■ Fisiología de los intercambios gaseosos fetoplacentarios

Desarrollo placentario

Formación de las vellosidades y las deciduas ^[1]

Las vellosidades se forman durante la tercera semana del desarrollo, a partir del trofoblasto. Las primeras vellosidades constan de un eje de citotrofoblasto rodeado de sincitiotrofoblasto. El mesénquima procedente de la somatopleura extraembrionaria penetra en el eje de estas vellosidades. Vasos sanguíneos embrionarios se abren paso por este eje mesenquimatoso, de forma que la sangre embrionaria puede circular desde el comienzo de la cuarta semana. Las vellosidades están amarradas al mesénquima de la placa corial y, por el lado periférico, se pegan a la decidua materna por medio de la concha citotrofoblástica externa. A lo largo de los meses siguientes, las vellosidades se ramifican, formando numerosas y

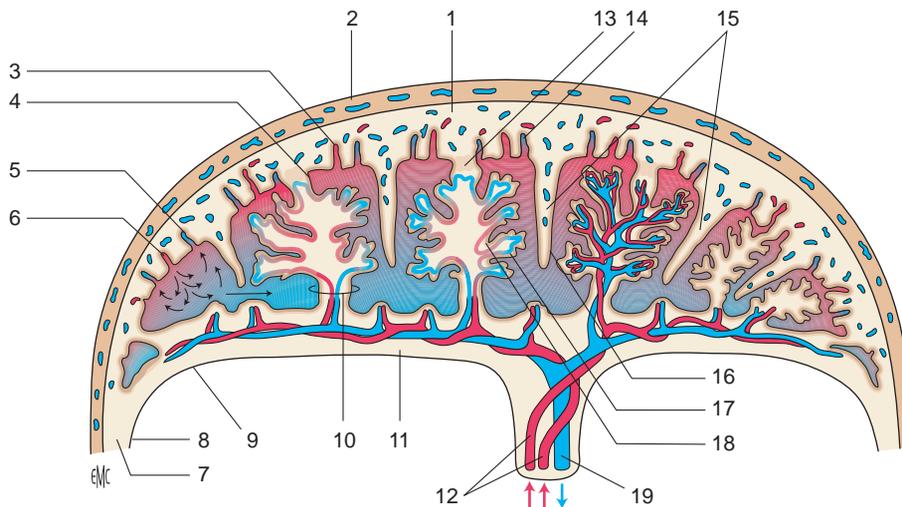


Figura 1. Representación de la placenta durante la segunda mitad del embarazo. Los espacios intervellositarios por los que circula la sangre materna están separados de la sangre fetal por la membrana placentaria formada por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto, el tejido conjuntivo y las paredes de los vasos fetales. 1. Placa decidual; 2. miometrio; 3. arteria espiral; 4. concha citotrofoblástica; 5. vena endometrial; 6. arteria espiral; 7. decidua parietal; 8. corion liso; 9. amnios; 10. tronco veloso; 11. placa corial; 12. arterias umbilicales; 13. vellosidad de anclaje; 14. vena endometrial; 15. septos maternos; 16. espacio intervellositario; 17. sincitiotrofoblasto; 18. citotrofoblasto; 19. vena umbilical.

pequeñas ramas, algunas de las cuales quedan flotantes en los espacios lagunares o intervellositarios: son las vellosidades libres; otras están ancladas en la cara materna: son las vellosidades de anclaje. Alrededor del comienzo del cuarto mes las células citotrofoblásticas desaparecen, igual que una parte de las células conjuntivas axiales: las circulaciones materna y fetal ya sólo están separadas por el sincitio y por la pared endotelial de los vasos sanguíneos (Fig.1).

En el curso de las primeras semanas, las vellosidades cubren toda la superficie del corion. Más adelante, las vellosidades degeneran en el polo antiembrionario del huevo (corion liso). Las vellosidades restantes siguen proliferando en la zona del polo embrionario (corion veloso o frondoso) y forman la placenta, ya individualizada en el tercer mes. Esta diferencia entre los polos embrionario y antiembrionario del corion se observa también en la estructura de la decidua, capa funcional del endometrio que se desprende en el parto. Debido al desarrollo del huevo, se distinguen tres zonas de decidua: la decidua ovular, por delante del polo antiembrionario, que se distiende con el aumento del volumen del huevo y después degenera; la decidua basilar, por delante del corion veloso (a este nivel se forma la placenta), y la decidua parietal, por delante del resto del corion liso, que tapiza el lado opuesto al útero. La decidua parietal y el corion se fusionan, obliterando de esta forma la cavidad uterina. La única porción funcional del corion es el corion veloso, que con la decidua basilar constituye la placenta. De igual forma, el amnios y el corion liso se fusionan para formar la membrana amniocoriónica, que se rompe durante el trabajo de parto.

Estructura de la placenta

Al final del cuarto mes, la placenta está formada por dos elementos: una porción fetal formada por el corion veloso y una porción materna constituida por la decidua basilar. La cara fetal de la placenta está limitada por la placa corial, mientras que la cara materna lo está por la decidua basal cuya capa compacta, o placa decidual, está incorporada a la placenta. Entre la placa corial y la placa decidual se encuentran los espacios intervellositarios, que están llenos de sangre materna y tapizados de sincitio de origen fetal. Durante los meses cuarto y quinto la decidua basilar forma tabiques, los tabiques o septos intercotiledóneos, que protruyen en los espacios intervellositarios pero sin alcanzar la placa corial, por lo que estos espacios permanecen comunicados. Los septos constan de un eje mesenquimatoso de origen materno y su superficie está tapizada de sincitiotrofoblasto. Al final, la placenta tiene la forma de un disco redondo u ovalado de 15-25 cm de diámetro y 2,5 cm de grosor. Pesa entre 450 y 550 g, lo que más o menos corresponde

a la sexta parte del peso del feto a término. En la cara materna de la placenta se observan 15-20 cotiledones, que son abultamientos formados por una hoja delgada de decidua basilar que cubre la concha citotrofoblástica. Los surcos que separan los cotiledones corresponden a los septos intercotiledóneos. La cara fetal de la placenta es lisa. Está cubierta por la placa corial, por la cual circulan grandes vasos arteriales y venosos que convergen hacia el cordón umbilical. Esta placa corial está cubierta por el amnios.

Circulación placentaria y su regulación [2, 3]

Los cotiledones reciben su vascularización de las arterias espirales que atraviesan la placa basal y penetran en los espacios intervellositarios. La sangre oxigenada penetra en dichos espacios a fuerte presión, y de esta forma baña el conjunto de las ramas del tronco veloso. La sangre venosa es captada después por la circulación materna, gracias a la bajada de las presiones diastólicas en los espacios intervellositarios, a través de los orificios de las venas endometriales que tapizan la placa decidual. Los intercambios maternofetales se efectúan en las vellosidades, cuyos vasos están en contacto con la membrana sincitial que los tapiza. El sincitio presenta además un borde en cepillo que aumenta de manera considerable la superficie de intercambio.

La circulación placentaria se caracteriza por una baja resistencia vascular y por un flujo sanguíneo elevado. Se trata de un sistema vascular que consta de una circulación uteroplacentaria de origen materno y de una circulación placentoumbilical de origen fetal. La placenta humana recibe al final el equivalente del 20% del gasto cardíaco materno y del 50% del gasto cardíaco fetal. En la oveja gestante, el flujo equivale al 50% del gasto cardíaco materno en la mitad de la gestación, y desciende al 40% a término. En ese momento, la placenta contiene alrededor del 20% del volumen sanguíneo fetal. La importancia de la circulación placentaria se debe al papel esencial de la placenta en la «respiración» del feto, así como en el transporte de sustratos hacia este último. La circulación uteroplacentaria aumenta durante el embarazo pero, en relación con el peso fetal, el flujo placentario es más elevado hacia la mitad de la gestación que a término. En la oveja gestante, el aumento del flujo en la vena umbilical entre los días 90 y 115 (la gestación normal de la oveja es de 147 días) se debe sobre todo a la caída de las resistencias vasculares y, entre los días 115 y 120, a un aumento de la presión arterial fetal. En el feto humano, el flujo sanguíneo en la vena umbilical también aumenta con la gestación.

El flujo placentoumbilical varía en determinadas circunstancias. Aumenta durante los movimientos activos y los movimientos «respiratorios» del feto. En la oveja, el flujo placentoumbilical aumenta de manera transitoria durante la hipoxia prolongada experimental. Este flujo disminuye considerablemente en caso de que aparezca una acidemia fetal, que refleja la gravedad de la hipoxia.

Los vasos umbilicales no poseen inervación. El control de las resistencias placentarias depende de factores fetales locales, hormonales y sistémicos.

Factores locales

De los factores sintetizados localmente, las prostaglandinas (PG) y el monóxido de nitrógeno (NO) parecen tener un papel importante. Las PGE₂ son vasodilatadoras en la circulación uterina y vasoconstrictoras en la circulación umbilical. Las PGE₂, por esta diferencia de sus efectos, tendrían una función de autorregulación, que consistiría en que una disminución de la circulación placentoumbilical se acompaña de un aumento de la circulación uteroplacentaria, con el fin de mantener un transporte adecuado de oxígeno hacia el feto. Las prostaciclina son sustancias vasodilatadoras que aumentan durante el embarazo. Los tromboxanos son sustancias vasoconstrictoras y su concentración se eleva durante los embarazos que presentan hipertensión arterial. Estos dos prostanoideos de origen placentario parecen estar implicados en la modulación de las resistencias vasculares sistémicas y uterinas durante los embarazos normales o complicados por una hipertensión arterial. El NO, vasodilatador no prostanoide, intervendría modulando la adaptación cardiovascular durante los embarazos normotensos. En la oveja gestante, la administración de inhibidores de la NO sintasa (NOS) induce una hipertensión arterial con una caída del 50% del flujo sanguíneo umbilical. Por otro lado, la placenta expresa una NOS: de esta forma, el NO contribuiría a regular la perfusión placentoumbilical.

Factores hormonales

La placenta es un órgano que produce una cantidad muy importante de hormonas, en especial estrógenos y progesterona. En la oveja gestante, el estrógeno dilata los vasos uterinos, con lo que aumenta el flujo entre un 40 y un 50%. La progesterona tendría un efecto antagonista del estrógeno. De esta forma, las dos hormonas ejercen una función reguladora del flujo sanguíneo uteroplacentario actuando sobre los receptores adrenérgicos y cálcicos de los músculos lisos vasculares. Recientemente se ha demostrado que el estrógeno aumenta la síntesis de guanosinmonofosfato (GMP) cíclico mediante la producción de NO. La interacción del estrógeno con el NO explicaría los efectos vasodilatadores del primero, así como su capacidad para atenuar la respuesta a múltiples sustancias vasoconstrictoras.

Factores sistémicos fetales

El papel de los quimiorreflejos y los barorreflejos del feto se ha estudiado fundamentalmente en la hipoxia fetal. Los resultados de estos estudios han mostrado que los quimiorreceptores carotídeos y aórticos intervienen en la redistribución de los flujos regionales durante la hipoxia fetal y también en la circulación fetoplacentaria.

Intercambios gaseosos y oxigenación fetal ^[4, 5]

La oxigenación fetal es un factor fundamental para el desarrollo prenatal y, cuando es deficiente, puede provocar la muerte intrauterina o secuelas físicas y mentales. La posibilidad de realizar directamente tomas intrauterinas de sangre fetal y de medir la hemodinámica fetal de forma no invasiva ha contribuido a entender mejor la homeostasis de la oxigenación durante el desarrollo.

Transferencia maternofetal del oxígeno

La transferencia de oxígeno al feto se produce tras un conjunto de procesos: la difusión del oxígeno procedente de la

madre a través de la barrera placentaria por un mecanismo de gradiente fisicoquímico y el transporte de oxígeno hasta los tejidos fetales por el sistema cardiovascular del feto. Son tres los factores que intervienen en la capacidad de transferencia transplacentaria del oxígeno: la diferencia entre las concentraciones del oxígeno disuelto (PO₂) en las sangres materna y fetal, la superficie de intercambio placentario y la permeabilidad de la placenta al oxígeno (que no constituye un factor limitante). Una de las características del sistema de oxigenación fetal es el bajo valor de la PO₂ en la sangre del feto. La PO₂ arterial (PaO₂) del feto de cordero es igual al 20% del valor de la PaO₂ materna, y existe una diferencia de 15-20 mmHg entre la PO₂ de la arteria umbilical (PaO₂ = 20 mmHg) y la PO₂ en la vena umbilical (PvO₂ = 35 mmHg) que contiene la sangre más oxigenada del feto. En el feto humano, la PO₂ en la vena umbilical a las 35 semanas de gestación es de 30 mmHg. Así, si se compara con el recién nacido, el feto presenta una «hipoxemia fisiológica». La permeabilidad placentaria al oxígeno es elevada, y no explica la diferencia entre las PO₂ de las sangres fetal y materna. Dos mecanismos, al menos, parecen ser el origen de la baja PO₂ del feto:

- un consumo importante de oxígeno por parte de la propia placenta (tejido con un metabolismo muy activo), que sobrepasa al del feto (consumo placentario de oxígeno: VO₂ = 1.750 μmol/min/kg; este valor corresponde al 50% del consumo uteroplacentario total);
- la configuración del intercambiador placentario humano, que funciona como un equilibrador venoso.

Este sistema equivale a dos tubos separados por una membrana semipermeable. La sangre arterial materna penetra en el intercambiador con una PO₂ superior a la PO₂ de la sangre arterial fetal. Esto establece a la entrada del sistema un gradiente maternofetal que favorece la difusión del oxígeno a través de la membrana. A medida que la corriente sanguínea se dirige hacia el terreno venoso, la PO₂ de la sangre materna disminuye, mientras que la PO₂ de la sangre fetal aumenta. A la salida del sistema, las sangres materna y fetal tienen, en las mejores condiciones, la misma PO₂. Como la transferencia de oxígeno se realiza sobre todo por difusión, la PO₂ de la vena umbilical nunca puede superar la de la vena uterina.

Sin embargo, este sistema teórico no funciona al máximo de su capacidad, ya que la PO₂ de la vena umbilical es siempre inferior a la de la vena uterina. Esta diferencia se explica por:

- la existencia de cortocircuitos anatómicos (la parte del flujo sanguíneo uterino que no irriga la placenta se dirige hacia el miometrio y el endometrio) y fisiológicos (cortocircuitos difusionales en las microcirculaciones materna y fetal);
- una perfusión no homogénea de la placenta, como sucede con la perfusión pulmonar (desigualdad ventilación/perfusión), puesto que algunos cotiledones están peor perfundidos que otros;
- una capacidad de difusión placentaria del oxígeno cuyo valor depende de la superficie y del grosor de la placenta: este último parámetro es importante para comprender ciertos aspectos patológicos, en especial el CIR que, en la oveja gestante, se acompaña de un valor muy bajo de la PO₂ en la vena umbilical, secundario a una alteración de la capacidad de difusión de la placenta.

Transporte y consumo de oxígeno en el feto

La PO₂ no refleja por sí sola el estado de oxigenación del feto. Es necesario tener en cuenta otras variables importantes, como el transporte de oxígeno hasta el feto (TO₂) y el consumo fetal de oxígeno (VO₂). El Cuadro I muestra los valores importantes para determinar el TO₂ y el VO₂ fetales.

Aunque la PO₂ sea muy baja, la saturación y el contenido de oxígeno en la vena umbilical del feto son ligeramente más bajos que en el adulto. Son dos los factores que explican estas observaciones:

- una concentración elevada de hemoglobina en el feto, que incrementa la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre fetal;

Cuadro I.

Variabes importantes para la determinación del transporte y del consumo de oxígeno. Los datos se obtienen a partir de la sangre de la vena umbilical en el feto de cordero y de la aorta en la oveja adulta [5].

Variabes	Feto	Adulto
PO ₂ (mmHg)	35	95
Saturación de O ₂ (%)	85	95
Hemoglobina (g/100 ml)	12	9
Contenido de O ₂ (mM)	5,5	6,8
Flujo (ml/min/kg) ^a	200	96
Transporte de O ₂ : TO ₂ (μmol/min/kg) ^b	1.100	650
Consumo de O ₂ : VO ₂ (μmol/min/kg) ^b	340	195
Extracción de O ₂ (%)	31	43

^a El flujo corresponde al de la arteria umbilical en el feto y al flujo cardíaco en el adulto.

^b TO₂ = Qc × CaO₂ y VO₂ = Qc × (CaO₂ - CvO₂) en los que Qc = flujo cardíaco y CaO₂ = concentración arterial de oxígeno (medida o calculada con la fórmula: CaO₂ = 0,003 × PaO₂ [mmHg] + 1,39 × Hb × SaO₂).

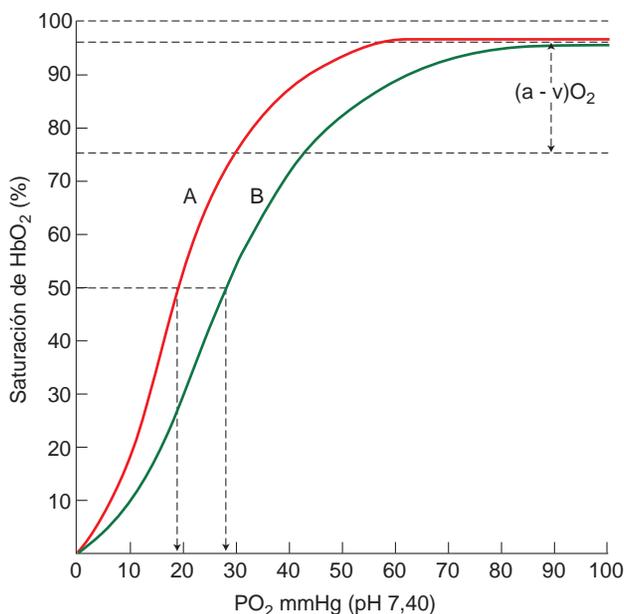


Figura 2. Curva de disociación de la oxihemoglobina (HbO₂) en el recién nacido (A) y en el adulto (B). Para una determinada saturación de oxígeno (por ejemplo, SaO₂ al 50%: P₅₀), la PaO₂ es más baja en el recién nacido por la mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno (desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación).

- una elevada afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno, con desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina; esta gran afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno no es un factor que limite la liberación del mismo a los tejidos, por la porción abrupta de la pendiente de la curva de disociación: una leve caída de la PO₂ se acompaña de una importante caída de la saturación de oxígeno (Fig. 2).

La PO₂, la saturación y el contenido de oxígeno en la sangre arterial sistémica fetal son más bajos que los valores hallados en la vena umbilical. Debido al flujo preferencial de la sangre de la vena umbilical hacia la aorta ascendente, tanto la PO₂ como la saturación y el contenido de oxígeno a este nivel son entre un 10 y un 20% más elevados que en la aorta descendente, pero con un contenido arterial de oxígeno significativamente más bajo que en el adulto. A pesar de todo esto, el TO₂ hasta los tejidos sigue siendo similar al del adulto: el principal mecanismo de compensación que mantiene un transporte de oxígeno adecuado es el aumento del flujo sanguíneo.

La producción de dióxido de carbono (CO₂) por parte del feto es equivalente al consumo de oxígeno. Para mantener la homeostasis, la concentración de CO₂ producida por el feto debe ser igual a la eliminada por la madre. De la misma forma que con el oxígeno, la permeabilidad de la placenta para el CO₂ es elevada. La PCO₂ en la vena umbilical es 4 mmHg superior a la de las venas uterinas. Esta diferencia maternofetal se explica, como en el caso del gradiente maternofetal de PO₂, por las desigualdades de perfusión placentaria, así como por la producción de CO₂ por la placenta. La PCO₂ fetal depende de la PaCO₂ materna y del flujo sanguíneo uteroplacentario. Durante el embarazo, debido a una hiperventilación, la PCO₂ materna es de 31 mmHg aproximadamente. Esta alcalosis fisiológica está compensada por un aumento de la secreción renal de bicarbonatos: la reserva alcalina de la mujer gestante es de 18-22 mmol/l.

Hipoxemia e hipoxia fetales

Por definición, la hipoxemia corresponde a una disminución en la concentración de oxígeno en la sangre arterial, mientras que la hipoxia corresponde a una disminución del consumo tisular de oxígeno secundaria a una reducción en el transporte de oxígeno. La asfixia corresponde a una disminución de la concentración de oxígeno y a una acumulación de CO₂ asociada a una acidemia. El feto presenta una hipoxemia fisiológica, en relación con las normas del recién nacido (cf supra). La causa principal de hipoxia fetal es la disminución del flujo sanguíneo uterino y/o umbilical. Esta hipoxia puede aparecer en el momento del trabajo de parto e inducir una asfixia fetal aguda. La hipoxia fetal también puede ser crónica como en el caso, por ejemplo, de una hipertensión arterial gravídica.

Durante la hipoxia aguda (de 1 a 2 horas), se ha observado tanto en modelos animales como en el feto humano (con muestras de sangre fetal y medidas Doppler) una disminución de los movimientos corporales y respiratorios, y una redistribución asociada de los flujos sanguíneos hacia el cerebro, el corazón y las suprarrenales, a expensas de los otros órganos. Si la hipoxia es intensa, se observa una desviación del metabolismo oxidativo hacia la vía anaerobia, que conduce a la acumulación de ácido láctico que, a su vez, al desviar hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina, contribuye a reducir aún más el contenido de oxígeno pero aumentando la distribución tisular del mismo. El aumento en la extracción de oxígeno por los tejidos es posible mientras la disminución del transporte de oxígeno no supere el 50% del valor fisiológico.

La hipoxia crónica (de varios días a semanas), aunque a menudo menos intensa (disminución del transporte de oxígeno inferior al 50%) se puede observar durante los embarazos que presentan hipertensión arterial gravídica y CIR. En este caso, puede existir un flujo preferencial hacia el cerebro y el miocardio, pero no se observa una disminución en la perfusión del resto de los órganos. Los movimientos «respiratorios» y corporales están conservados. La secreción de eritropoyetina fetal aumenta en las hipoxias crónicas e induce una elevación de las concentraciones de hemoglobina y del hematocrito y, por lo tanto, del contenido sanguíneo de oxígeno. La extracción tisular de oxígeno también aumenta para compensar la caída del TO₂, pero puede resultar insuficiente durante el trabajo de parto.

Equilibrio acidobásico del feto [6]

El metabolismo normal del feto conduce a la producción de ácidos orgánicos y ácido carbónico. Estos ácidos son tamponados para mantener el pH fetal dentro de los límites normales. Estos límites son estrechos, ya que una modificación del pH de 0,1 unidades puede tener consecuencias nefastas para el feto. El equilibrio acidobásico del feto también depende del de la madre: una alcalosis respiratoria materna durante el trabajo de parto (por hiperventilación) provoca una vasoconstricción uteroplacentaria que puede resultar perjudicial para el feto. En condiciones normales, los valores del pH fetal y materno difieren de 0,05 a 0,10 unidades. El ácido carbónico es un ácido volátil producido por el metabolismo de la glucosa y de los

ácidos grasos. En la práctica, la producción de ácido carbónico es equivalente a la de CO₂, el cual difunde con facilidad a través de la placenta. Los otros ácidos, como el ácido láctico, se producen en el metabolismo anaerobio. El riñón del feto no es capaz de excretar estos productos, que por lo tanto deben ser depurados por la placenta. A diferencia de lo que ocurre con el CO₂, la eliminación de estos ácidos por la placenta es lenta, y existe el riesgo de que se acumulen. Las capacidades tampón del feto (bicarbonato, hemoglobina) son limitadas, y éste está protegido de las modificaciones del pH materno (acidosis metabólica) por el *pool* placentario de bicarbonato.

Factores que afectan al equilibrio acidobásico del feto

Acidosis respiratoria

En el feto, la acidosis respiratoria se acompaña a menudo de una bajada de la PO₂. La causa más frecuente es una disminución aguda de la perfusión placentaria o umbilical: compresión umbilical, placenta previa, hipercinesis uterina. Si es prolongada, la acidosis respiratoria puede hacerse mixta.

Acidosis metabólica

Las etiologías pueden ser fetales o maternas. El CIR de origen placentario puede acompañarse de una acidosis fetal secundaria a una hipoperfusión y a un metabolismo anaerobio. Una acidosis materna también puede inducir una acidosis fetal.

Valores del pH en el cordón

En el cordón, el valor más ilustrativo del pH es el que se mide en la arteria umbilical, ya que la sangre de esta arteria es la que vuelve del feto hacia la placenta. El valor medio del pH arterial umbilical es de 7,28 y el del pH venoso umbilical es de 7,32-7,35. Se considera que un pH arterial umbilical inferior a 7,20 es patológico (acidosis fetal). Un pH umbilical inferior a 7 se asocia de manera significativa a una morbilidad elevada (asfisia fetal).

■ Desarrollo del pulmón y fisiología del surfactante pulmonar

Reseña sobre la morfogénesis pulmonar

La estructura de base, origen del pulmón, es un divertículo endodérmico del intestino embrionario rodeado de mesénquima. La yema epitelial primitiva está individualizada a partir de los 24 días de desarrollo. La totalidad del futuro epitelio respiratorio (vías respiratorias y alvéolos) es de origen endodérmico. Las células epiteliales, alveolares o neumocitos son de dos tipos (cada uno de ellos representa más o menos la mitad del número total de células):

- los neumocitos tipo II son células cuboides que cubren tan solo el 3-5% de la superficie alveolar; sintetizan el factor surfactante pulmonar;
- los neumocitos tipo I son células aplanadas que cubren el 95-97% de la superficie alveolar; se encargan de los intercambios gaseosos alveolocapilares; son incapaces de dividirse y proceden de los neumocitos II por transdiferenciación.

Del mesénquima derivan el tejido intersticial, los vasos, los cartílagos y los músculos lisos. Este mesénquima juega un papel importante en los procesos de morfogénesis ramificada y de diferenciación epitelial. El Cuadro II resume los diferentes estadios del desarrollo pulmonar. La articulación entre período canalicular y período sacular (de 22 a 24 semanas de amenorrea [SA]) representa el límite biológico de viabilidad extrauterina; los grandes prematuros (menos de 28 SA) nacen al comienzo del período sacular: el riesgo de enfermedad de las membranas hialinas por déficit de surfactante pulmonar existe en todos los grandes prematuros (menos de 33 SA), que nacen antes del comienzo de la fase alveolar (de 32 a 34 SA).

Cuadro II.

Diferentes estadios del desarrollo pulmonar.

Estadio	Período	Resultados
Embrionario	0-7 semanas	Aparición del germen pulmonar Primeras ramificaciones bronquiales Adquisición de la asimetría derecha-izquierda Nacimiento de los grandes vasos (arteria y vena pulmonares)
Seudoglandular	8-16 semanas	Formación del árbol bronquial por segmentaciones sucesivas Desarrollo paralelo del árbol vascular
Canalicular	16-27 semanas	Formación de los acini, últimas divisiones terminales Diferenciación de los epitelios proximal y distal Diferenciación de los neumocitos I y II Adelgazamiento del parénquima Formación de una barrera «primitiva» de intercambios
Sacular	28-25 semanas	Formación de los sáculos, expansión de los espacios aéreos Acumulación de las inclusiones lamelares Capilares en contacto con la membrana basal
Alveolar	Término a los 3 años	Formación de los alvéolos por tabicación secundaria Fusión de los capilares, paso a un sólo sistema capilar Último adelgazamiento de la barrera de intercambio

Control genético e interacciones mesénquima-epitelio [7-9]

Son varios los genes del desarrollo que intervienen durante la morfogénesis pulmonar. Como ejemplo, NKX2.1, HNF-3β y GATA tienen un papel importante en la individualización del esbozo traqueal. En el animal, una invalidación de los genes homeóticos de la familia *Hox* (*Hoxa-3* y *Hoxa-5*) es letal por insuficiencia respiratoria. *Lefty-1* es importante para la adquisición de la asimetría pulmonar. Otros genes también son importantes: *bmp4* y FGF-10 en las ramificaciones bronquiales; *Shh* en la separación tráquea-esófago; factores de la familia del factor de crecimiento transformante (TGF) β: la invalidación del gen TGF-β3 se asocia a una interrupción del desarrollo pulmonar en el estadio pseudoglandular; y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, cuya invalidación provoca la interrupción tardía del desarrollo en el estadio de alveolización.

Desde el período embrionario, el mesénquima juega un papel inductor fundamental en los procesos de ramificación y diferenciación epitelial. Un injerto de mesénquima distal en epitelio de la tráquea induce una ramificación y la expresión de marcadores alveolares. Un injerto de mesénquima traqueal en epitelio distal inhibe la ramificación e induce la expresión de un epitelio mucociliar. Numerosos componentes de la matriz extracelular (colágeno, lamininas, proteoglicanos, fibronectinas) tienen un papel fundamental en la morfogénesis pulmonar. Estas moléculas reconocen a las integrinas, que son receptores de membrana. La invalidación del gen que codifica para una de las subunidades de la integrina 3 anula la unión con la laminina 5 y altera el proceso de ramificación. La aparición de nuevas yemas bronquiales implica un remodelado de la matriz extracelular en los puntos de ramificación, un equilibrio entre la síntesis epitelial de metaloproteasas y un control por parte del mesénquima de la actividad de estas enzimas de degradación; este

Cuadro III.

Mediadores vasoactivos endoteliales que intervienen en la regulación del tono vasomotor de la circulación pulmonar perinatal.

Función	Mediadores	Mecanismo
Vasodilatación	Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)	AMPc
	Prostaciclina (PGI ₂)	AMPc
	Acetilcolina	NO
	Bradicinina	NO
	Histamina	NO
	Monóxido de nitrógeno	GMPC
Vasoconstricción	Leucotrienos	DAG-PKG-IP3
	Tromboxano A ₂	DAG-PKG-IP3
	Endotelina 1 (ET-1)	DAG-PKG-IP3

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; NO: monóxido de nitrógeno; GMPC: guanosinmonofosfato cíclico; DAG: diacilglicerofosfato; PKG: proteína cinasa G; IP3: inositol trifosfato.

control se lleva a cabo por medio de la síntesis de inhibidores titulares de las metaloproteasas.

Desarrollo y regulación vasomotora de la circulación pulmonar

El pulmón se caracteriza por una doble circulación, pulmonar y bronquial. Las arterias pulmonares nacen del sexto arco branquial o faríngeo durante la quinta semana del desarrollo. Las arterias extraacinares siguen el desarrollo de los bronquios hasta la 16.^a semana, y después sólo crecen en diámetro y en longitud. Las arterias intraacinares se desarrollan al mismo tiempo que los sáculos, y entre la 20.^a y 40.^a semana multiplican su número por diez. Las venas pulmonares nacen de la aurícula izquierda, y su desarrollo es paralelo al de las arterias pulmonares. Las grandes arterias pulmonares (más de 1.700 µm de diámetro) son elásticas; las arterias de diámetro comprendido entre 180 y 1.700 µm son musculares; las arterias de diámetro comprendido entre 100 y 180 µm sólo poseen una capa muscular circular, y las arterias de diámetro inferior a 100 µm no son musculares. En el feto, las arterias pulmonares no son musculares a partir de los bronquiolos respiratorios.

Los recientes avances en biología vascular han permitido demostrar la importancia de la célula endotelial en la regulación del tono vasomotor. Los canales iónicos de las células musculares lisas también contribuyen a dicha regulación.

La regulación del tono vasomotor pulmonar en período perinatal deriva de un equilibrio entre mediadores vasodiladores y mediadores vasoconstrictores liberados por la célula endotelial. La lista de estos mediadores figura en el Cuadro III. Entre estas sustancias, el NO y la endotelina 1 (ET-1) juegan un papel fundamental.

La biosíntesis de NO depende de una familia de enzimas, las NOS, de las que existen al menos tres isoformas. Las isoformas presentes en las células endoteliales (eNOS o NOS-9) pertenecen a la familia de las NOS constitutivas, generalmente presentes en estado fisiológico. En cambio, la isoforma NOS inductible (iNOS o NOS-2) sólo se expresaría en estados patológicos como el shock séptico inducido por endotoxinas bacterianas y por la liberación de citocinas. La NOS constitutiva de origen endotelial (NOS-3) está presente de manera precoz durante el desarrollo en las células endoteliales pulmonares. Todavía no se ha establecido del todo su papel en la regulación fisiológica del tono vasomotor pulmonar del feto. La invalidación en la rata del gen de NOS-3 induce una hipertensión arterial pulmonar y una mayor vasoconstricción pulmonar como respuesta a la hipoxia. Además de sus efectos sobre el tono vasomotor, el NO favorecería la proliferación de las células endoteliales y la angiogénesis por un mecanismo en el que interviene el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

El ácido ribonucleico mensajero de la ET-1 está expresado en el pulmón fetal. En un medio sin oxígeno, las células endoteliales en cultivo expresan actividades NOS y ET-1 inversas, con

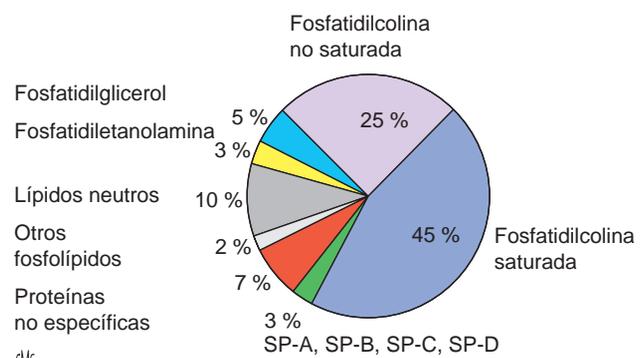


Figura 3. Composición del surfactante pulmonar. SP: proteína del surfactante.

Cuadro IV.

Funciones del surfactante pulmonar.

Propiedades mecánicas	Disminución de la tensión de superficie alveolar Aumento de la distensibilidad y del volumen máximo Disminución de la presión de apertura Mantenimiento de una capacidad residual funcional Estabilización de los alvéolos y de los bronquiolos terminales Disminución del trabajo respiratorio Efecto beneficioso sobre el equilibrio de los fluidos intraalveolares («efecto antiedema»)
Defensa contra las infecciones	Efecto bacteriostático Modulación de las funciones macrofágicas (quimiotactismo, opsonización)
Otras propiedades	Efecto citoprotector y antioxidante Efecto contra la evaporación y la desecación Efecto sobre el aclaramiento mucociliar

liberación reducida de NO y aumentada de ET-1. La ET-1 también posee propiedades mitógenas sobre la célula endotelial y la célula muscular lisa vascular.

La hipoxia contribuiría a la elevación de las resistencias vasculares pulmonares, actuando de forma directa sobre los canales de potasio de la célula muscular lisa. En el feto, el bloqueo de los canales de potasio dependientes del ión calcio inhibe la vasodilatación pulmonar inducida por el aumento de la PaO₂. En el adulto, los canales iónicos sensibles a las variaciones de la PaO₂ parecen ser los canales de potasio dependientes de voltaje. En las células musculares lisas fetales se produce una maduración funcional de sus canales de potasio: los canales de potasio dependientes del ión calcio predominan durante la vida fetal, y los canales de potasio dependientes de voltaje lo hacen a partir del nacimiento y durante la edad adulta.

Surfactante pulmonar: estructura y función [10, 11]

El surfactante pulmonar es un complejo multimolecular sintetizado por el neumocito de tipo II, y está constituido fundamentalmente por fosfolípidos, lípidos neutros y apoproteínas específicas (Fig. 3). Sus funciones principales aparecen resumidas en el Cuadro IV. Los dos componentes esenciales del surfactante pulmonar son los fosfolípidos, soporte bioquímico de las propiedades tensioactivas de este complejo, y las proteínas específicas (SP), cuya principal función es la de participar en

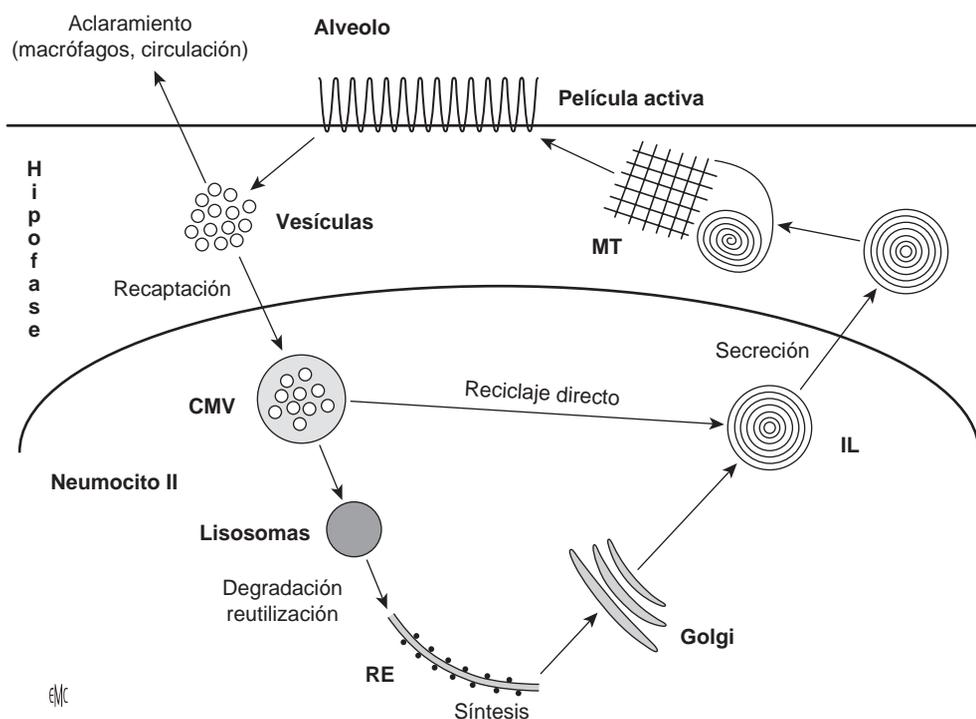


Figura 4. Metabolismo del surfactante pulmonar. CMV: cuerpos multivesiculares; IL: inclusiones lamelares; MT: mielina tubular; RE: retículo endoplasmático.

la elaboración de diversas formas funcionales del surfactante, así como dirigir y mantener en la interfase alveolar los fosfolípidos bajo una forma funcional eficaz, gracias a interacciones moleculares proteínas-fosfolípidos y proteínas-proteínas.

Los fosfolípidos representan alrededor del 85% del material tensoactivo. El grupo polar mayoritario es la colina. La dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) es el compuesto que se acumula en la interfase aire-líquido y disminuye las tensiones de superficie.

En la actualidad, se conocen cuatro proteínas específicas del surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. La proteína hidrófila SP-A es la más abundante de las proteínas del surfactante. Es una glucoproteína. En el ser humano existen dos genes funcionales para esta proteína, localizados en el cromosoma 10. SP-A favorece la agregación de los fosfolípidos en presencia de calcio y, sobre todo, participa en la formación de la mielina tubular en asociación con SP-B. SP-A contribuye menos a la elaboración de la película tensoactiva de surfactante que SP-B y SP-C. Sin embargo, *in vitro*, SP-A parece contrarrestar los efectos inhibidores que ejercen algunas proteínas séricas: esta propiedad explicaría el efecto favorable, en términos de poder tensoactivo, al añadir SP-A a una mezcla de fosfolípidos que contiene proteínas hidrófobas. Por otra parte, SP-A tiene un papel antiinfeccioso, ya que favorece el reconocimiento por los macrófagos de dominios antigénicos expresados por numerosos microorganismos. SP-B es una proteína hidrófoba, y su gen ha sido localizado en el cromosoma 2. La SP-B, en colaboración con la SP-A, es necesaria para la elaboración de la mielina tubular. Al añadir SP-B a una mezcla de fosfolípidos, se restituyen propiedades tensoactivas semejantes a las del surfactante natural. Estas propiedades tensoactivas del surfactante endógeno se alteran de manera importante en presencia de anticuerpos anti-SP-B. El déficit congénito de SP-B es una enfermedad autosómica recesiva que provoca una dificultad respiratoria grave de aparición neonatal; es secundario a una mutación del gen que codifica la SP-B, y la 121 ins 2 es la mutación más frecuente. La proteína SP-C es la más pequeña y la más hidrófoba de las proteínas del surfactante. Su gen está localizado en el cromosoma 8. SP-C favorece la adsorción y la distribución de los fosfolípidos *in vitro*, lo que *in vivo* se traduce por una mejoría de los efectos dinámicos del surfactante. Recientemente se han descrito déficit congénitos de SP-C en niños que pueden presentar dificultades respiratorias graves de expresión más variable que en los déficit de SP-B. La SP-D, proteína hidrófila, no entra en la composición de la mielina tubular, ni interviene en las propiedades tensoactivas del

surfactante. Sí interviene, en cambio, en la regulación del metabolismo y la renovación *turnover* del surfactante, como muestra la Figura 4.

Regulación hormonal de la maduración pulmonar

Glucocorticoides

La aceleración fisiológica de la maduración pulmonar durante las últimas semanas del período sacular está asociada a un incremento de la producción de cortisol en la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides contribuyen a la maduración normal del surfactante. Su administración prenatal a la madre, cuando existe el riesgo de parto prematuro, está asociada a una reducción significativa de la incidencia y de la gravedad de la enfermedad de las membranas hialinas. Los corticoides modifican también las propiedades biomecánicas del pulmón por vías independientes del metabolismo del surfactante: se modifica la arquitectura de los espacios alveolares y aumenta el volumen pulmonar. La fuga capilar posnatal en los espacios alveolares también disminuye de forma significativa. La síntesis fibroblástica de los componentes esenciales de la matriz extracelular (elastina) aumenta. La corticoterapia prenatal estimula así mismo la actividad de las enzimas antioxidantes y de los canales implicados en la reabsorción del líquido pulmonar. Además de acelerar la maduración pulmonar, la exposición prolongada y sobre todo repetida a los corticoides no deja de tener consecuencias sobre el crecimiento de este órgano: en el animal, se ha observado defecto de tabicación, alteración del tejido conjuntivo, disminución del número de alvéolos por unidad de volumen y una reducción prolongada del contenido pulmonar de ácido desoxirribonucleico.

Hormonas tiroideas

Se ha podido establecer, de forma experimental, el efecto de las hormonas tiroideas sobre la maduración pulmonar. Los pulmones de feto de conejo sometidos a un tratamiento con tiroxina tienen una mejor aeración, un mayor número de inclusiones lamelares y una maduración morfológica acelerada. Las hormonas tiroideas aumentan la concentración de los fosfolípidos del surfactante y ejercen un efecto importante sobre el crecimiento pulmonar, en especial sobre la formación de los septos. En la clínica no se ha demostrado la acción sinérgica TRH-corticoides.

Agonistas betaadrenérgicos

El adenosinmonofosfato (AMP) cíclico, los inhibidores de las fosfodiesterasas y los agonistas betaadrenérgicos aumentan la síntesis y la secreción de la fosfatidilcolina. El AMP cíclico es un activador directo de la transcripción del gen de la proteína SP-A.

Otros factores

Muchas otras hormonas o factores de crecimiento ejercen un efecto sobre la maduración pulmonar. La insulina inhibe la síntesis de la proteína SP-A. El factor de crecimiento del queratinocito estimula la incorporación de los precursores y aumenta la síntesis de DPPC y de las proteínas SP-A, SP-B y SP-C. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la síntesis de los fosfolípidos y de la SP-A.

Líquido pulmonar

El pulmón fetal contribuye a la formación del líquido amniótico, produciendo y secretando líquido pulmonar, el cual tiene un papel esencial en el crecimiento y desarrollo del pulmón. La secreción continua de líquido pulmonar genera una presión positiva de algunos milímetros de agua, suficiente y esencial para el desarrollo normal de este órgano. La ausencia prolongada de líquido pulmonar provoca una hipoplasia pulmonar. La ligadura traqueal en el cordero aumenta, en cambio, el tamaño del pulmón. La composición del líquido pulmonar es diferente de la del plasma y de la del líquido amniótico. Su enriquecimiento en cloro traduce un proceso de secreción transepitelial activa de cloro, mientras que el agua y el sodio le siguen de forma pasiva. La síntesis de líquido pulmonar aumenta desde un valor aproximado de 2 ml/kg/h en la mitad de la gestación hasta 5 ml/kg/h aproximadamente cuando se acerca el final del embarazo. En el cordero, la secreción de líquido pulmonar desciende lentamente algunos días antes del nacimiento. Al final del trabajo de parto, y en el momento de la expulsión, se inicia un proceso activo de reabsorción del líquido pulmonar (alrededor de 30 ml/h en el cordero) por efecto de las catecolaminas circulantes y, en particular, de la adrenalina.

■ Fisiología cardiovascular fetal

Después del nacimiento, la oxigenación se efectúa en el pulmón y la sangre oxigenada vuelve por las venas pulmonares al corazón izquierdo, antes de ser expulsada por el ventrículo izquierdo a la circulación sistémica. En el feto, los intercambios gaseosos tienen lugar en la placenta y el pulmón no es funcional. Con el fin de que la sangre oxigenada procedente de la placenta llegue a la circulación sistémica, con preferencia al cerebro y al corazón, la circulación fetal está organizada de forma tal que la sangre debe atravesar varias comunicaciones o cortocircuitos fisiológicos propios de la vida fetal: el conducto venoso de Arancio, el agujero oval o agujero de Botal y el conducto arterial. Además, la dirección de los flujos se hace de forma que se limita la mezcla de las sangres oxigenada y desoxigenada que vuelven al corazón.

Casi todos los conocimientos actuales sobre la circulación fetal proceden de experimentos en animales, sobre todo en el cordero.

Retorno venoso

Cerca del 40% (200 ml/kg/min de peso fetal) del gasto cardíaco fetal total se distribuye por la circulación placentaria. Un volumen equivalente regresa al corazón por la vena umbilical. Como la sangre venosa umbilical tiene la mayor saturación de oxígeno, su distribución es importante para determinar la oxigenación del feto. La sangre venosa umbilical, después de alcanzar la porción intraabdominal de la vena umbilical, llega al conducto venoso que conecta la vena umbilical y la vena cava inferior. Alrededor del 50% del flujo venoso umbilical pasa a través del conducto venoso, el resto entra en los sistemas hepático y porta. El flujo sanguíneo en la vena cava inferior

torácica representa el 65-70% del retorno venoso cardíaco. Este flujo se compone de dos corrientes que proceden del conducto venoso y de la vena cava inferior, respectivamente. Estas dos corrientes no se mezclan: el flujo oxigenado procedente del conducto venoso ocupa la parte dorsal e izquierda de la vena cava. Gracias a esta disposición, el flujo oxigenado procedente de la vena umbilical puede alcanzar directamente la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente a través del agujero oval. La sangre procedente de la vena cava inferior penetra en la aurícula derecha. Debido a la especial posición del agujero oval, este flujo está dividido en una parte anterior y derecha, que sigue su camino por la aurícula derecha, y una parte posterior e izquierda que atraviesa el agujero oval y pasa a la aurícula izquierda. Esta última parte es la más oxigenada. Esto conduce a una saturación de oxígeno más elevada en la aurícula izquierda que en la aurícula derecha. La sangre que vuelve a la aurícula derecha a partir de la vena cava superior se dirige preferentemente a la vía de la válvula tricúspide. La sangre muy desaturada ($\text{SaO}_2 = 20\%$) procedente del seno coronario penetra en la aurícula derecha y se dirige a su vez hacia la válvula tricúspide. En total, el 40% de la sangre que retorna al corazón por la vena cava inferior se dirige a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda; el 60% restante penetra en el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide.

Flujos ventriculares y su distribución ^[12-14]

En el adulto, el corazón derecho, los pulmones, el corazón izquierdo y la circulación sistémica están dispuestos en serie. El flujo sanguíneo que pasa a través de cada uno de estos elementos es idéntico e igual al gasto cardíaco. En el feto, los ventrículos derecho e izquierdo trabajan en paralelo, y el gasto cardíaco es igual a la suma de los flujos ventriculares derecho e izquierdo. En el feto de cordero, se estima que este flujo es de 450 ml/kg/min. El volumen de eyección del ventrículo derecho es superior al del ventrículo izquierdo (300 ml/kg/min frente a 150 ml/kg/min). Los estudios ecográficos realizados en el feto humano confirman el predominio del ventrículo derecho. Una pequeña parte (8%) del flujo ventricular derecho (65% del gasto cardíaco total) se dirige a los pulmones; el resto (57%) atraviesa el conducto arterial y llega a la aorta descendente, lo que permite que la sangre desoxigenada (procedente de la vena cava superior y del seno coronario) se dirija de manera preferente hacia la placenta. El flujo cardíaco izquierdo (35% del gasto cardíaco) penetra en la aorta ascendente; en el feto de cordero, el 21% de este flujo se dirige hacia el cerebro, los miembros superiores y la parte alta del tórax; el 10% del flujo izquierdo alcanza la aorta descendente.

Los niveles de saturación de oxígeno en las distintas cavidades cardíacas y en los troncos arteriales están determinados por las vías preferenciales que toman los diferentes retornos venosos (cf supra). Esta distribución explica la saturación de oxígeno relativamente elevada (60%) del flujo ventricular izquierdo que llega a la aorta ascendente, y la más baja del flujo ventricular derecho (50%), que irriga los pulmones y atraviesa el conducto arterial para llegar a la aorta descendente, irrigar la parte inferior del cuerpo y alcanzar finalmente la placenta.

Función miocárdica

El gasto cardíaco está determinado por la interacción de la precarga, la poscarga, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca.

Precarga

La precarga (presión de llenado de los ventrículos) representa la cantidad de sangre que hay en los ventrículos antes de la sístole ventricular. Sigue la ley de Frank-Starling: la fuerza de contracción aumenta con la elongación de las fibras musculares hasta un determinado punto a partir del cual esta fuerza disminuye. En un corazón adulto sano, el volumen de eyección sistólico aumenta con el volumen ventricular telediastólico. Estudios anteriores sugerían que la relación contracción-elongación era limitada en el corazón fetal, con lo que se le

atribuía poca reserva. Estos estudios habían calculado los volúmenes ventriculares basándose en las medidas de las presiones (sobre todo la presión arterial media). La interpretación de estos datos resulta aún más difícil por el hecho de que la distensibilidad del corazón fetal es más baja por ser más rígido que el corazón adulto (el 30% del miocardio fetal está constituido por fibras contráctiles, mientras que en el adulto es del 60%) y por la interacción mecánica entre los ventrículos durante su llenado, que hace que se estorben mutuamente cuando la diástole es demasiado larga. Hoy día se considera que el corazón fetal es capaz de responder a la ley de Starling, pero sus características (escasa distensibilidad, pequeños volúmenes e interacciones ventriculares) explican las diferencias cuantitativas con el corazón adulto. En el momento de nacer, el brusco e importante aumento del volumen del ventrículo izquierdo agota de manera transitoria las reservas contráctiles del corazón y disminuye su respuesta a una carga volumétrica; junto a esto hay que señalar que el corazón de un prematuro posee una cierta capacidad de respuesta mediante un aumento importante del volumen de eyección ante la sobrecarga volumétrica debida a la persistencia del conducto arterial.

Poscarga

La poscarga representa la fuerza contráctil ejercida por las paredes ventriculares durante la fase de contracción del ciclo cardíaco. Corresponde a la «dificultad» de eyección de la sangre al sistema arterial por los ventrículos. El factor «dificultad» está representado sobre todo por la distensibilidad y las resistencias arteriales, y está reflejada por la presión arterial. La función ventricular fetal y neonatal está más afectada por la poscarga que en el adulto: un aumento de las presiones aórtica o pulmonar se acompaña de una caída de los volúmenes de eyección ventriculares izquierdo y derecho. Para una misma poscarga, las fibras miocárdicas inmaduras presentan un acortamiento más pequeño y más lento que las del miocardio adulto. La función ventricular fetal y neonatal se ve afectada de manera profunda y negativa por un nivel de presión arterial que los ventrículos de un corazón adulto toleran con facilidad. Otra particularidad del corazón fetal es la mayor sensibilidad del ventrículo derecho a la poscarga y, por lo tanto, a la variación de las presiones y las resistencias arteriales: esto se explica en parte por su configuración geométrica y por la delgadez de sus paredes.

Contractilidad

Es la capacidad que tiene el miocardio para generar una fuerza, con independencia de la precarga, la poscarga y la frecuencia cardíaca. Refleja la capacidad inótropa intrínseca del miocardio. La contractilidad cardíaca del feto y del recién nacido es menor que la del corazón adulto. La inmadurez de la contractilidad miocárdica durante la vida fetal puede explicarse por varios mecanismos: masa muscular escasa, escasa velocidad de contracción y poca potencia de acortamiento, escasa cantidad de receptores betaadrenérgicos e inervación simpática pobre. La contractilidad miocárdica se incrementa con la maduración por modificación de los mioцитos que aumentan en tamaño y en número, de las miofibrillas cuyo número también aumenta, de las proteínas contráctiles por modificación de algunas isoformas (troponina), del citoesqueleto y de la permeabilidad de los canales de calcio, potasio y sodio.

Frecuencia cardíaca

En condiciones experimentales, un aumento de la frecuencia cardíaca en el feto se acompaña de una disminución del volumen de eyección sistólica, a pesar del aumento de la fuerza contráctil. En condiciones fisiológicas, un aumento espontáneo de la frecuencia cardíaca se acompaña, como en el adulto, de un aumento del gasto cardíaco. A lo largo de todo el proceso de maduración, la repercusión de la frecuencia cardíaca sobre el volumen de eyección sistólica y sobre las presiones depende de interacciones entre el tiempo de llenado ventricular, el retorno venoso, la contractilidad miocárdica y la poscarga.

La conclusión es que, frente a una situación aguda, el feto dispone de dos mecanismos principales para elevar su gasto

cardíaco: un aumento de la frecuencia (mecanismo principal) y un aumento de la contractilidad (mecanismo limitado). Sin embargo, para que dicha adaptación sea eficaz, la precarga debe mantenerse.

Regulación de la circulación fetal en caso de hipoxia aguda y acidosis [15, 16]

En el adulto, una disminución en la liberación de oxígeno provoca un aumento del gasto cardíaco para incrementar el transporte de oxígeno y restablecer la liberación del mismo a los tejidos. En el feto, una hipoxia que provoque una reducción del 50% en la liberación de oxígeno induce una bradicardia y una caída del flujo que agrava este menor aporte de oxígeno. No obstante, algunos mecanismos de regulación se ponen en marcha en caso de hipoxia:

- en el conducto venoso: se observa un aumento de la parte del retorno venoso placentario que pasa por el conducto venoso, a expensas de la vascularización hepática (sobre todo izquierda); esta redistribución del retorno venoso contribuye a favorecer el retorno de la sangre oxigenada hacia la vena cava inferior; no parece, en cambio, que se produzca un aumento del flujo a través del agujero oval;
- en la redistribución del gasto cardíaco combinado global: en caso de hipoxia, el feto es capaz de redistribuir la sangre para salvaguardar el aporte de oxígeno a los órganos vitales. En el animal, en caso de hipoxia materna, el flujo de algunos órganos aumenta: glándulas suprarrenales (+250%), corazón (+150%), cerebro (+60%), placenta (+20%), a expensas de otras zonas: cubierta (-30%), territorio mesentérico (-20%), riñón (-20%) y pulmón (-50%). El istmo aórtico, zona de transición entre las circulaciones supra y subductales, constituye un punto de observación privilegiado. En condiciones normales, el flujo sanguíneo diastólico en el istmo es anterógrado. Sin embargo, si las resistencias aumentan en el territorio subductal y disminuyen las del territorio supraductal se puede observar una inversión del flujo diastólico que se torna retrógrado.

El miocardio fetal, a diferencia del adulto, es bastante resistente a la hipoxia aislada. Esta mayor resistencia se atribuye a la preponderancia de la glucólisis anaerobia (la glucosa disminuye los efectos cardíacos secundarios a la hipoxia prolongada, tanto en el feto como en el adulto). De cualquier modo, si existe una hipoxia fetal asociada a una acidosis se observa una depresión de la función miocárdica.

■ Fisiología del crecimiento fetal

El crecimiento de un feto es el resultado de factores genéticos y ambientales intrincados, tanto de origen fetal como materno y placentario. Su importancia clínica se debe al hecho de que es uno de los mejores indicadores de la buena o mala salud del feto [17].

La regulación del crecimiento fetal es un proceso complejo, multifactorial y todavía mal conocido. En ella intervienen sobre todo:

- factores genéticos: el sexo, la etnia, el peso y la estatura de los padres, sobre todo de la madre;
- factores nutricionales maternos: el estado nutricional pregrávidico, la nutrición durante la gestación;
- factores circulatorios, que condicionan el crecimiento y la función de la placenta;
- factores fetales, sobre todo hormonales.

Factores de crecimiento y hormonas implicadas en el crecimiento fetal

La familia de los factores de crecimiento tipo insulina (IGF) incluye el IGF-1, el IGF-2, la insulina y la inhibina. Se sabe que tanto la insulina como los factores de crecimiento IGF-1 e IGF-2 participan en el crecimiento fetal. Presentan grandes homologías en sus secuencias, del 70% aproximadamente entre el IGF-1 y el IGF-2.

Tanto el IGF-1 como el IGF-2 se unen a proteínas de unión específicas (IGFBP), de las cuales seis han sido secuenciadas y su gen clonado; circulan por el plasma en forma conjugada (95%). La IGFBP-3 es la proteína de unión principal por dos razones: por un lado está bajo el control de la hormona de crecimiento (GH); por otro lado es la única capaz de unirse, después de haber fijado el IGF-1 o el IGF-2, a la proteína ácido-lábil (subunidad alfa), dando lugar a un complejo ternario de elevado peso molecular, que no atraviesa la barrera placentaria y permite un reservorio de IGF. Existe una estrecha correlación entre la concentración de IGFBP-3 y el peso al nacimiento, el peso de la placenta y el índice ponderal de los recién nacidos [18].

En el período posnatal, el IGF-1 es mayoritario; se sintetiza bajo la influencia de la GH y media en parte sus efectos. El IGF-1 circulante refleja la síntesis hepática. La producción autocrina-paracrina de IGF-1 existe en un gran número de tejidos. No se conoce bien la función del IGF-2 [19] después del nacimiento.

Datos experimentales

Los estudios recientes [20-22] que han utilizado modelos de ratones transgénicos han demostrado el papel fundamental de los factores de crecimiento IGF-1 y II en el control del crecimiento embrionario y fetal.

El análisis de los fenotipos de los ratones, simples, dobles y triples mutantes, así como el conocimiento de la fisiología de la familia de los IGF (incluida la insulina) y de sus receptores, han llevado a la siguiente conclusión: el IGF-1 y el IGF-2 son los factores principales implicados en la regulación del crecimiento fetal.

El IGF-2 se expresa muy pronto, a partir del estadio de ocho células, mientras que el IGF-1 juega un papel preponderante más tarde. El IGF-1 está regulado de una forma más precisa por factores ambientales, mientras que el IGF-2 tiene una expresión más constitutiva; el IGF-1 actúa en forma endocrina y paracrina, como después del nacimiento. En el feto, el factor regulador más importante del IGF-1 (bien estudiado en la oveja gestante) es el eje glucosa-insulina, mientras que la GH tiene una acción secundaria durante la vida intrauterina: la transferencia de glucosa es la que aumenta la secreción de insulina fetal, y ésta estimula después el IGF-1 fetal.

A la inversa, cualquier malnutrición materna reduce las concentraciones fetales de IGF-1, y este efecto se puede inhibir con la administración de glucosa o de insulina [23]. La propia insulina no actúa de forma directa sobre el crecimiento fetal, sino sobre el desarrollo de la masa grasa.

Por otro lado, el IGF-1 posee otros efectos sobre el desarrollo fetal: aumenta la masa muscular; regula la maduración de los tejidos pulmonares, digestivos, pancreáticos y del sistema nervioso central, y disminuye la producción de lactato y la captación de aminoácidos por la placenta [24]. El IGF-1 juega un papel importante en el desarrollo cerebral, en especial en la migración neuronal, en la diferenciación de los oligodendrocitos y, quizá, posee un efecto neuroprotector después de una hipoxia cerebral [25, 26].

Datos humanos

Función del IGF-1

Existe una correlación positiva entre la estatura y el peso de nacimiento y las concentraciones de IGF-1 [27].

Función del IGF-2

Distintos argumentos clínicos sugieren que el IGF-2 tiene un papel importante en el crecimiento fetal, por su implicación directa o indirecta en dos síndromes de macrosomía fetal. Por un lado, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann existe una pérdida de la impronta genética del gen del IGF-2, lo que provoca su sobreexpresión. En los mamíferos, el nivel de expresión del gen del IGF-2 está regulado por la impronta genética parental, es decir, que sólo está expresado el gen paterno. En aquellos que presentan un síndrome de Beckwith-Wiedemann y tienen una hemihipertrofia corporal, se observa una pérdida de la impronta en los leucocitos circulantes. Esta

anomalía también se observa en la macroglosia y en tumores descritos con frecuencia en estos niños (feocromocitoma, nefroblastoma).

Por otro lado, en el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, de transmisión recesiva ligada al X, se ha podido demostrar una mutación del gen de una proteína de membrana (el glicoproteo-3) implicada en la captación de membrana del IGF-2. El defecto de captación del IGF-2 explica la elevación de las concentraciones de IGF-2 circulante y, como consecuencia, el crecimiento excesivo por acción sobre el receptor de IGF-1.

Función de la insulina

La insulina juega un papel clave en la regulación hormonal del crecimiento fetal. El hiperinsulinismo fetal observado en los recién nacidos de madres diabéticas está asociado a una macrosomía fetal, caracterizada por una organomegalia y un aumento de las reservas lipídicas y de glucógeno. Por el contrario, una agenesia pancreática (ausencia de insulina) o el síndrome de Donohue (anomalías de expresión o de función del receptor de la insulina) provocan un CIR grave [28].

Función del receptor del IGF-1

El gen del receptor del IGF-1 está situado en el cromosoma 15 en q25-qter. Varios niños que tienen un cromosoma en anillo con pérdida de esta región presentan un importante retraso estatural con CIR grave. Algunas mutaciones del gen del receptor del IGF-1, responsables de anomalías en el número y en la función de este receptor, podrían explicar algunos casos de crecimiento intrauterino y posnatal retardados [29].

Función de la impronta genética

La impronta genética parental es un factor importante en el control del crecimiento fetal, como lo prueba el síndrome de Silver-Russell. Este síndrome asocia un CIR grave con hipotrofia intensa, retraso estatural posnatal y un síndrome dismórfico variable con clinodactilia asociada o no a una hemihipertrofia. Se trata de un síndrome genéticamente heterogéneo: una disomía uniparental de origen materno en la región 7q está presente en el 10% de los casos; la identificación de una epimutación (desmetilación) en la región 11p15, implicada en el crecimiento fetal y en la regulación de los IGF-2, también se da en el síndrome de Silver-Russell [30].

En el feto, el crecimiento no depende o lo hace en pequeña medida de la GH hipofisaria o de las hormonas tiroideas. Los andrógenos fetales podrían explicar las pequeñas diferencias de crecimiento entre los fetos masculinos y femeninos.

Regulación materna del crecimiento fetal y función placentaria

Limitaciones maternas

La talla del feto correlaciona sobre todo con la estatura de la madre, y refleja las limitaciones maternas ligadas al entorno uterino [31]. Además, el peso de la placenta correlaciona con el peso de la madre antes del embarazo. El volumen placentario también guarda relación con el número de partos y con el ejercicio físico durante la gestación. La influencia materna sobre el crecimiento fetal es compleja, y depende de la nutrición y factores hormonales: así, se observa hipotrofia fetal en embarazos múltiples y en caso de malnutrición materna.

Perfil hormonal materno

Durante la gestación, el perfil hormonal materno sufre una profunda modificación por las secreciones placentarias. El IGF-1, el IGF-2 y la insulina maternos no atraviesan la barrera placentaria y no pueden actuar de manera directa sobre el crecimiento fetal, pero sí regulan la función placentaria y por lo tanto el crecimiento del feto, de manera indirecta. El IGF-1 se eleva poco durante el embarazo, pero existe una disminución en la capacidad de unión de la IGFBP-3 secundaria a la activación de una proteasa específica. Esto hace que aumente la biodisponibilidad del IGF-1 por disminución del complejo ternario de elevado peso molecular (IGF-1/IGFBP-3/subunidad alfa), que no atraviesa

la barrera placentaria, y por aumento de las formas difundibles de IGF-1. Las concentraciones maternas de IGF-1 correlacionan con el crecimiento fetal.

La placenta secreta el IGF-1, las IGFBP y regula el aclaramiento del IGF-1 fetal. Cuando las concentraciones de IGF-1 son bajas, la placenta secreta dicho factor para el compartimento fetal; a la inversa, cuando las concentraciones son elevadas, la placenta acelera su aclaramiento. En el animal, la perfusión de IGF-1 en la circulación materna aumenta la captación placentaria de los sustratos y la producción de lactato.

Función placentaria

La placenta tiene un papel fundamental en la nutrición y oxigenación fetales. Es un órgano específico de intercambio y regulación de los aportes al feto. Secreta numerosas hormonas (estrógenos, progesterona, hormona gonadotropina coriónica, GH placentaria, hormona lactógena placentaria) así como numerosos factores de crecimiento (IGF-1, EGF, TGF); posee receptores para estas hormonas y estos factores de crecimiento. Es también un órgano muy activo desde un punto de vista metabólico: consume entre 4 y 6 ml/kg/min de O₂; utiliza el 45% del O₂ y el 70% de la glucosa proporcionados por la arteria uterina (cuyo flujo se multiplica por 20 durante el embarazo); produce grandes cantidades de lactato y de amoníaco, que se liberan a la circulación materna y a la fetal.

Se considera que la placenta es un órgano endocrino no autónomo que está bajo la influencia de factores maternos y fetales, y en particular de la GH, los IGF y la insulina, lo que justifica el concepto de unidad materno-placento-fetal [32].

La placenta secreta la GH placentaria, que a su vez provoca la elevación de la concentración materna de IGF-1 durante el embarazo; dicha hormona no se detecta en cambio en la circulación fetal. En los embarazos con CIR, las concentraciones de GH placentaria están disminuidas por una alteración de la función de la placenta y/o de su estructura. Al contrario de lo que ocurre con la GH hipofisaria, la GH placentaria no se secreta de forma pulsátil sino más bien continua, y además está regulada de manera muy estrecha por factores metabólicos, en particular por la glucemia.

La placenta produce también la hormona lactógena placentaria, cuya concentración aumenta durante la gestación: en la madre, provocaría el aumento de apetito y del grado relativo de intolerancia a la glucosa. Debido a su efecto lipolítico, mantiene la nutrición fetal durante los períodos de ayuno. En la circulación fetal se detecta una pequeña proporción, y además existen receptores en los tejidos fetales.

El EGF es un factor de crecimiento muy activo en el control de la función placentaria. Este órgano posee receptores para dicho factor, y su número y/o actividad están alterados en algunos casos de CIR idiopáticos o secundarios a una toxemia o a tabaquismo materno [33].

La placenta, en particular el sincitiotrofoblasto bañado por la sangre materna, depura y nutre al feto. El flujo de sustratos de la placenta hacia el feto sirve para asegurar dos grandes procesos.

El primero es la oxidación en CO₂ y agua, es decir, la producción de energía química y, en ocasiones, calor: en el feto de oveja (y posiblemente también en el humano), la glucosa (sobre todo) y los aminoácidos son los únicos sustratos orgánicos que son oxidados; el lactato, producido de manera fisiológica por la placenta y después transferido al feto en una concentración aproximada que corresponde a la de la mitad de la glucosa, también participa en el metabolismo oxidativo; no existe casi oxidación de las grasas; al término del embarazo, el consumo calórico del metabolismo oxidativo es de 50-55 kcal/kg/24 horas; a pesar de la muy escasa PO₂ de la sangre fetal, el feto tiene un intenso metabolismo aerobio que consume de 6 a 8 ml/kg de oxígeno (que atraviesa la placenta por transferencia facilitada por el citocromo p450), debido sobre todo a propiedades especiales de la hemoglobina fetal.

El segundo proceso es el almacenamiento, es decir, la formación de nuevos tejidos, que condiciona el crecimiento fetal (el peso del feto se duplica en las 10 últimas semanas) y la constitución de reservas energéticas: atañe sobre todo a las grasas, que

representan el 18% del peso corporal del feto a término (es decir, 160 g/kg); el origen de estas grasas es posiblemente doble: transferencia transplacentaria de ácidos grasos y triglicéridos, y síntesis fetal a partir de la glucosa; las reservas glucídicas se localizan sobre todo en el hígado y en los músculos; la acumulación de las proteínas tisulares se realiza a partir de aminoácidos de origen materno (el 80% del nitrógeno se almacena en el feto en forma de proteínas). Al término del embarazo, el consumo calórico debido al almacenamiento tisular representa 3 kcal/g de tejido depositado, es decir, 40-45 kcal/kg de peso fetal por 24 horas (un 80% de las cuales corresponde al depósito de grasas); entre la 24 y la 37 SA, el crecimiento ponderal es de 15-16 g/kg/24 horas, mientras que a término sólo es de 6-7 g/kg/24 horas.

En caso de privación de sustratos energéticos, el feto preserva su metabolismo oxidativo a expensas de su crecimiento y de la acumulación de reservas: de esta forma, ni el consumo de oxígeno ni el metabolismo energético disminuyen apenas. El depósito de las grasas es la fracción de peso fetal que más difiere según el carácter normal o insuficiente del crecimiento intrauterino.

Crecimiento intrauterino retardado

El CIR se da en el 3-5% de los embarazos; es un factor de riesgo de mortalidad y morbilidad perinatales [34]. Ninguna de las definiciones de CIR es verdaderamente satisfactoria, y esto se debe a que en la definición se conjugan dos datos y dos objetivos diferentes [17]:

- una delimitación cuantitativa basada en la comparación de una medida, casi siempre el peso de nacimiento, con valores de referencia de la población «normal» a la que pertenece o al menos se puede asimilar el recién nacido: esta definición colectiva es la que tiene en cuenta el epidemiólogo;
- una estimación cualitativa del riesgo inmediato o futuro del recién nacido por presentar un determinado valor inferior al normal, respecto de la población de referencia: este riesgo individual es el que preocupa a obstetras y a pediatras.

La consecuencia práctica es que, cualquiera que sea el límite ponderal elegido para definir el CIR (décimo, quinto o tercer centil, menos dos desviaciones estándar, etc.) siempre aísla a una población que mezcla dos subpoblaciones diferentes:

- una subpoblación de recién nacidos «normales» que pesan poco y/o son pequeños para la edad gestacional por razones genéticas y que no tienen ningún riesgo especial por este hecho;
- una subpoblación de recién nacidos enfermos, cuyo crecimiento intrauterino se ha visto afectado por un trastorno del entorno o del feto que pueden padecer de forma inmediata y/o en el futuro; algunos autores reservan el término de CIR exclusivamente para estos recién nacidos enfermos [35].

En Francia, después del estudio AUDIPOG de 1996, Mamelle et al [36-38] propusieron para la práctica diaria las definiciones siguientes:

- CIR (o hipotrofia fetal): peso de nacimiento inferior al quinto percentil de la distribución de los pesos de nacimiento según la edad gestacional y el sexo; esta observación se establece a partir de curvas que distinguen a los niños de las niñas;
- restricción del crecimiento fetal: peso de nacimiento inferior al quinto percentil de la distribución de los pesos de nacimiento después de ajuste según características constitucionales del niño y de la madre; esto se establece a partir de cuadros que muestran los límites de peso (quinto percentil) por debajo de los cuales se debe considerar que el niño no cumple las normas, después de considerar las cinco características constitucionales (edad gestacional, sexo, orden de nacimiento, peso habitual y estatura de la madre). Este método permite distinguir, dentro de los niños con CIR, aquellos que son «constitucionalmente» pequeños (aproximadamente un 33% de los hipotróficos a término) de aquéllos cuyo potencial genético de crecimiento fetal ha sido alterado por un fenómeno patológico (alrededor del 66% de los hipotróficos a término); también permite demostrar que

un 1,4% de los recién nacidos «eutróficos» han sufrido una restricción de crecimiento fetal (respecto a su potencial genético de crecimiento).

Desde un punto de vista etiológico, se pueden establecer dos categorías de CIR:

- los que son de origen fetal intrínseco: anomalías genéticas, cromosómicas; embriofetopatías producidas por sustancias teratógenas (droga, alcohol, agentes químicos) o por agentes infecciosos (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, etc.);
- los que son de origen extrínseco fetal: ambiental, vasculopla-centaria (toxemia gravídica, isquemia, hipovascularización placentaria, anomalía de implantación, placenta previa, etc.).

La primera categoría se caracteriza por un CIR global, armonioso; así, hasta la vigésima semana, el crecimiento fetal se lleva a cabo sobre todo por multiplicación celular (hiperplasia). La segunda categoría se caracteriza por un CIR más tardío y no armonioso; después de 20 semanas, el crecimiento fetal se efectúa sobre todo por crecimiento del tamaño de las células (hipertrofia). A menudo, los CIR inexplicados y denominados idiopáticos se incluyen en esta segunda categoría. El crecimiento estatural del feto es máximo en la mitad del segundo trimestre de gestación, mientras que el crecimiento ponderal es máximo en la mitad del tercer trimestre.

En el síndrome de CIR, existiría una anomalía de la sensibilidad hormonal y de la impronta de maduración, que al mismo tiempo explicaría el CIR y sus consecuencias a largo plazo (diabetes no insulino dependiente, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia). En el animal, los datos confirman una insulinoresistencia en los ratones y una resistencia al IGF-1 de los tejidos. En el nacimiento, los recién nacidos humanos que presentan un CIR tienen concentraciones elevadas de GH y concentraciones bajas de IGF-1, IGFBP-3 y de GHBP, lo que sugiere una resistencia parcial a la GH [39-41]. Durante la recuperación del crecimiento, frecuente tras el parto, se observa en estos niños un aumento de la secreción de GH secundario a la hormona liberadora de GH. Estas resistencias hormonales pueden explicarse por la existencia de una anomalía después del receptor y por interacciones cruzadas entre las hormonas, la insulina que regula la sensibilidad a la GH y la GH que regula la sensibilidad a la insulina [42].

■ Adaptación a la vida extrauterina

Después de una media de 40 semanas y 3 días de embarazo, el ser humano se adapta con eficacia a la vida extrauterina desde hace 80.000-100.000 generaciones: ¡el proceso, por lo tanto, está bien rodado! Sin embargo, esta adaptación no deja de ser compleja y, todavía, mal conocida [43].

Las personas que se ocupan de asistir a los recién nacidos con dificultades, deben conocer cuatro tipos de fenómenos primordiales para ayudarles durante los primeros minutos de vida; éstos se refieren a la respiración, circulación, termorregulación y equilibrio glucémico.

Fenómenos respiratorios [44-46]

Movimientos «respiratorios» del feto

El feto tiene movimientos respiratorios desde la duodécima o decimoquinta SA. Primero, se trata de una actividad continua (al comienzo del embarazo), después se vuelve intermitente y sólo existe durante las fases de actividad electrocortical cerebral de bajo voltaje (sueño agitado o REM, es decir, acompañado de movimientos oculares rápidos), fases que ocupan el 30-40% del tiempo durante el tercer trimestre y que se interrumpen durante el trabajo de parto. Sigue sin conocerse la finalidad de los movimientos respiratorios fetales: en general, se considera que se trata de un entrenamiento del aparato respiratorio para la futura y brusca respiración aérea posnatal.

Nacimiento

Este momento corresponde por lo tanto al paso brusco de la respiración intermitente y sin finalidad biológica de tipo fetal, a los movimientos respiratorios regulares y eficaces del recién

nacido (y no a la aparición de movimientos respiratorios durante los 20 segundos posteriores a la expulsión o a la extracción del niño). No se conoce con exactitud el mecanismo de este paso; algunos consideran que la elevación de la PaO₂ juega un papel importante; otros creen que existe un péptido placentario que inhibe la respiración fetal intrauterina y consideran que el proceso sería únicamente de tipo hormonal; por último, algunos autores atribuyen un papel importante al choque hipotérmico que representa la salida al mundo exterior y/o al «resetting» de los centros respiratorios bulbares provocado por el brusco aumento de la PaO₂ (que en algunos minutos pasa de 20 a 50 mmHg). La posterior regularidad del fenómeno de oscilación respiratoria (sucesión de inspiraciones activas y espiraciones pasivas) depende de los centros respiratorios bulbares, cuya maduración puede estar incompleta en el niño de menos de 39-40 SA.

Primeros movimientos respiratorios del recién nacido

Provocan el llenado de los alvéolos pulmonares con gas. La expansión alveolar es, sobre todo, la que pone en marcha la circulación pulmonar funcional, por el efecto mecánico de una rápida bajada de las resistencias arteriales pulmonares. La síntesis endotelial de NO, provocada por la elevación de la PaO₂, y la liberación de prostaciclina, ambos vasodilatadores pulmonares, también contribuyen a la disminución de las resistencias vasculares pulmonares. Las presiones ejercidas sobre el pulmón con el primer llanto varían entre -40 y +80 cmH₂O: estas variaciones pueden provocar por sí mismas la rotura de alvéolos pulmonares y un neumotórax (denominado «idiopático»). La inadecuación entre ventilación y perfusión proviene de un cortocircuito intrapulmonar del 17 al 32% (en el adulto, 5%), que explica la relativa hipoxemia del recién nacido: PaO₂ = 70-80 mmHg (en el adulto, 95 mmHg).

Surfactante pulmonar

La estabilización de la aireación alveolar obtenida de esta forma depende del surfactante pulmonar. Este factor, secretado y almacenado en forma de inclusiones lamelares en los neumocitos de tipo II de la pared alveolar pulmonar, se libera de forma masiva en las vías respiratorias por el efecto de la aireación alveolar y de la elevada concentración de catecolaminas circulantes. Ejerce su función tensioactiva en la interfase aire-pared alveolar, e impide el colapso espiratorio de las zonas pulmonares abiertas. De esta forma, condiciona primero la creación y después el mantenimiento de una capacidad residual funcional aproximada de 30 ml/kg, a partir de los primeros 10-30 minutos de vida. El volumen corriente se estabiliza alrededor de 6 ml/kg.

Evacuación del líquido pulmonar e interrupción de su secreción

La evacuación del líquido pulmonar presente en las vías respiratorias y la interrupción de su secreción son también indispensables, ya que el volumen secretado a término es de alrededor de 250 ml/24 horas. Esta secreción se interrumpe en el curso de los 30 minutos siguientes al nacimiento, pero en realidad, la producción de líquido pulmonar disminuye antes del nacimiento (el porcentaje de agua en el pulmón fetal baja en un 75%, aproximadamente), al final de la gestación y, sobre todo, durante el trabajo de parto, por el gran aumento de la concentración de catecolaminas circulantes. Una pequeña parte de la evacuación del líquido pulmonar tiene lugar durante el paso por el canal genital (compresión torácica que ejerce sobre el pulmón una presión de 60-100 cmH₂O), con expulsión de una media de 30 ml de líquido traqueal. Se debe sobre todo a la reabsorción venosa y también linfática (accesoria) pulmonar que se produce durante las 2-6 horas posteriores al nacimiento: el epitelio alveolar pulmonar pasa con rapidez de una secreción de cloro (parada de las bombas de cloro que producían el líquido pulmonar) a una absorción de sodio (puesta en marcha de bombas de sodio, potasio y adenosintrifosfatasa en el polo basal de los neumocitos de tipo II), lo que provoca un gradiente

osmótico que atrae el líquido alveolar hacia el intersticio del pulmón y, después, hacia la circulación venosa y linfática pulmonares.

La reabsorción del líquido pulmonar se realiza gracias a un canal de sodio dependiente de amilorida, localizado en el polo apical de las células epiteliales y constituido por tres subunidades α , β y γ . Este canal también lo expresan el túbulo renal distal y colector, el epitelio cólico distal y los conductos de las glándulas salivares y sudorales. En el ratón, la inactivación de estas subunidades se asocia a trastornos de la reabsorción del líquido pulmonar, que van según la subunidad afectada, desde el simple retraso en la reabsorción de dicho líquido hasta la muerte por insuficiencia respiratoria. Las hormonas de estrés tienen un papel fundamental en este proceso de reabsorción: la secreción masiva de catecolaminas y la activación de los receptores betaadrenérgicos aumentan la actividad de las bombas de sodio, así como el número de los canales de sodio de las células epiteliales; las hormonas glucocorticoides aumentan tanto la expresión de los canales de sodio, como la respuesta a las catecolaminas, sobre las que desempeñan una función de permisividad. En caso de nacimiento prematuro, la evacuación del líquido pulmonar es más lenta, principalmente por la hipoproteinemia plasmática de estos recién nacidos; también es más lenta en los niños que nacen por cesárea antes de que se haya iniciado el trabajo de parto.

Fenómenos circulatorios ^[47, 48]

Las modificaciones posnatales de la circulación derivan del establecimiento de la respiración y de la separación del recién nacido de la placenta. Los resultados son la puesta en marcha de una circulación en serie (flujo pulmonar igual al flujo sistémico), un brusco aumento de las resistencias sistémicas, una caída de las resistencias pulmonares y una marcada elevación del O_2 en la sangre arterial.

Cierre del conducto venoso

El flujo sanguíneo venoso umbilical, que proporcionaba el 95% del flujo sanguíneo al conducto venoso del feto, cesa bruscamente al nacer: el cierre funcional del conducto venoso se produce algunas horas después del nacimiento. Su cierre definitivo, por proliferación del tejido conjuntivo, culmina después de 20 días de vida, aproximadamente.

Cierre del agujero oval

Los dos fenómenos que conducen al cierre funcional del agujero oval en el nacimiento son el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el cese de la circulación placentaria, que provocan un aumento de las presiones en la aurícula izquierda (de alrededor de 7 mmHg) y una disminución de las presiones en la aurícula derecha: esta inversión del gradiente de presión entre ambas aurículas (respecto de la situación fetal) empuja la válvula de Vieussens (que en el feto flota en el interior de la aurícula izquierda) contra el agujero oval, provocando su oclusión funcional a partir de los primeros minutos de vida. Sin embargo, puede existir un cortocircuito derecha-izquierda a través de dicho agujero durante la fase de transición, en caso de hipertensión arterial pulmonar o, en condiciones normales, durante el llanto. El cierre anatómico del agujero oval se completa hacia el final del primer año de vida. En un 25% de los adultos puede persistir un pequeño paso sin repercusión hemodinámica.

Cierre del conducto arterial

Después del nacimiento, el cierre del conducto arterial es el origen de la separación de las dos circulaciones pulmonar y sistémica. En el recién nacido a término, el cierre del conducto arterial resulta de dos procesos: vasoconstricción y remodelado anatómico. La fase de constricción del conducto arterial aparece algunas horas después del nacimiento; ésta induce, por disminución del flujo sanguíneo en la luz del conducto y en los vasa vasorum parietales, una zona de hipoxia-isquemia en la media muscular. La fase de remodelado anatómico comienza unos días

después del nacimiento y consiste en una proliferación endotelial, una reacción inflamatoria, una involución de los vasa vasorum, un engrosamiento subendotelial de la íntima y una pérdida de la musculatura lisa.

Constricción del conducto arterial

Depende de fuerzas vasodilatadoras y vasoconstrictoras. En condiciones normales, el conducto arterial del feto posee un tono intrínseco elevado. Este conducto también produce varias sustancias vasodilatadoras que se oponen a los efectos vasoconstrictores del oxígeno. La PGE_2 tiene un papel importante en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterial durante la vida intrauterina. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, por inhibición de la ciclooxigenasa, produce una vasoconstricción del conducto arterial fetal. Las dos isoformas COX-1 y COX-2 están expresadas en dicho conducto. Los dos inhibidores no selectivos (indometacina e ibuprofeno) y selectivos de la ciclooxigenasa son capaces de provocar la vasoconstricción del conducto arterial. Este conducto produce también NO, que es vasodilatador. Los inhibidores de la NOS producen así mismo una vasoconstricción del conducto arterial.

Después del nacimiento, varios acontecimientos contribuyen a la constricción del conducto arterial:

- un aumento de la PaO_2 que inhibe los canales de potasio y tiene como consecuencias la despolarización celular, el aumento del calcio intracelular y la formación de endotelina 1;
- una disminución del flujo sanguíneo en el conducto arterial (secundaria a la disminución de las resistencias vasculares pulmonares);
- una disminución de la concentración circulante de PGE_2 (como consecuencia de la pérdida de la producción de PGE_2 por parte de la placenta y de un aumento de su aclaramiento pulmonar);
- una disminución del número de los receptores de PGE_2 en el conducto.

En el recién nacido a término, el conducto arterial está cerrado, desde un punto de vista funcional, en el 90% de los casos a las 48 horas, y en el 100% de los casos a las 96 horas (datos ecográficos). El cierre se produce a partir del extremo pulmonar del conducto arterial. En el recién nacido prematuro, el tono intrínseco del conducto arterial es un 70% menor que el de un recién nacido a término. Además, el conducto arterial del prematuro es mucho más sensible a los efectos vasodilatadores de la PGE_2 y del NO. Los factores endógenos que alteran las capacidades vasoconstrictoras del conducto arterial son poco conocidos. Parece que la vitamina A aumenta la respuesta contráctil del conducto arterial al oxígeno y al calcio intracelular. Los glucocorticoides disminuyen la sensibilidad de este conducto a la PGE_2 . La administración prenatal de corticoides disminuye de manera considerable la incidencia de la persistencia del conducto arterial en el prematuro.

Cierre anatómico del conducto arterial

Se acompaña de un «remodelado» histológico que termina con la obliteración definitiva de la luz del conducto arterial y con la desaparición de las células musculares lisas de la media interna. La constricción del conducto arterial provoca una hipoxia de la pared del mismo. Esta hipoxia-isquemia parietal secundaria a la constricción se debe a una disminución del flujo sanguíneo en los vasa vasorum de la pared. Este fenómeno provoca a su vez una disminución considerable de la difusión de oxígeno a través de la pared del conducto. La hipoxia parietal genera varios fenómenos:

- una inhibición de la síntesis local de PGE_2 y de NO;
- la muerte por apoptosis de las células musculares lisas;
- la producción local de factores de crecimiento como el TGF β y el VEGF, que tienen un papel importante en el remodelado del conducto.

La obliteración es definitiva entre 2 y 3 semanas después del nacimiento, y el conducto arterial se transforma en ligamento arterial. La alteración experimental de la constricción del conducto arterial impide el correcto desarrollo de los procesos

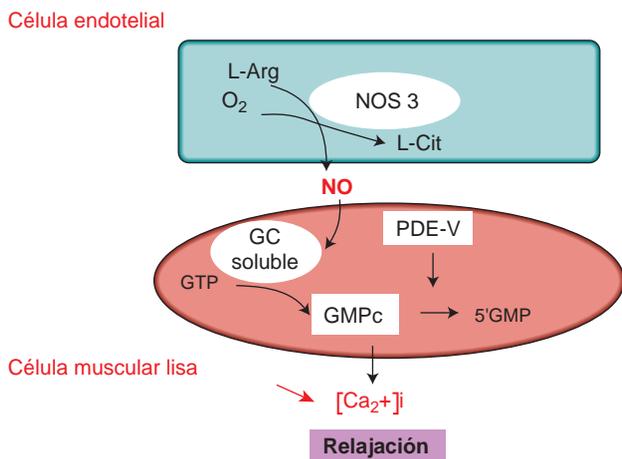


Figura 5. Representación esquemática de la vía de señalización del monóxido de nitrógeno (NO)/guanosinmonofosfato (GMP) cíclico. L-Arg: L-arginina; NOS 3: NO sintasa endotelial; L-Cit: L-citrulina; PDE-V: fosfodiesterasa de tipo V; GTP: guanosintrifosfato.

de remodelado que se observan normalmente después del nacimiento.

En el recién nacido prematuro, la fina pared del conducto arterial no depende de los vasa vasorum intraparietales para su oxigenación. Así, aunque la «vasoconstricción» posnatal del conducto arterial se haga con normalidad, su pared permanece oxigenada y no sufre la hipoxia observada en el recién nacido a término. En este caso, se requiere una vasoconstricción más importante y casi completa del conducto arterial antes de que se pueda observar el remodelado inducido por la hipoxia-isquemia parietal: esto explica que el conducto arterial del prematuro pueda reabrirse o permanecer abierto durante los primeros días de vida.

Modificaciones de la circulación pulmonar

Después del nacimiento, con el inicio de la aireación pulmonar y el aumento de la PaO₂ en la circulación pulmonar y sistémica, las resistencias vasculares pulmonares (RVP) caen, y se produce un aumento masivo (300-400 ml/kg/min) del flujo sanguíneo pulmonar. La presión arterial pulmonar media disminuye y, a las 24 horas, es igual al 50% de la presión arterial sistémica media. Los valores adultos se alcanzan entre 2 y 6 semanas después del nacimiento. Son varios los factores que contribuyen a la disminución de las RVP al nacer: los más importantes son la incorporación vascular inducida por la expansión alveolar y la secreción de los factores humorales PG y NO. La PGI₂ se produce de forma masiva en el pulmón una vez que se inicia la ventilación al nacer. Los inhibidores de las PG bloquean la producción de la PGI₂ y alteran la disminución de las RVP. Otras PG parecen tener también un papel, pero menor: PGE₂ y PGD₂. El oxígeno también juega un papel en la reducción de las RVP, por acción directa sobre las arteriolas pulmonares o por estimulación de la síntesis de sustancias vasodilatadoras. La bradicinina, vasodilatador pulmonar, se produce durante la oxigenación pulmonar: estimula la producción de PGI₂ y de NO por las células endoteliales. Podemos describir, por lo tanto, dos procesos que serían el origen de la caída de las RVP:

- una vasodilatación pulmonar parcial causada por la expansión física del pulmón y la producción de PG (PGI₂ y PGD₂); este proceso es independiente del oxígeno y sus efectos sobre las RVP son modestos;
- una vasodilatación completa asociada a la oxigenación, independiente de la producción de PG pero dependiente de la síntesis de NO por la célula endotelial, que provoca una relajación de la célula muscular lisa por la vía del guanosinmonofosfato cíclico (Fig. 5).

Ambos procesos son necesarios para la adaptación a la vida extrauterina. Las fuerzas mecánicas vasculares también juegan un papel; son de dos tipos: las fuerzas parietales provocan un aumento del diámetro del vaso por relajación de las células

musculares lisas vasculares; las fuerzas de rozamiento o de cizalladura generadas por el aumento del flujo pulmonar inducen la síntesis de PGI₂ y de NO por las células endoteliales. Contribuyen al mantenimiento de la vasodilatación pulmonar. El control de la circulación pulmonar perinatal depende por tanto de un equilibrio entre los factores inductores de una vasoconstricción (PaO₂ baja, leucotrieno, tromboxano, endotelina) y los que inducen una vasodilatación (PaO₂ elevada, PGI₂, NO, etc.). En algunas situaciones patológicas, las RVP no bajan con normalidad en el nacimiento y, como consecuencia, aparece una hipertensión arterial pulmonar cuyos mecanismos etiopatogénicos aún deben determinarse; las fuerzas mecánicas, tensión parietal elevada y fuerzas de cizalladura, y la hipoxemia han sido muy estudiadas por sus efectos sobre el fenotipo celular.

En definitiva, la adaptación posnatal inmediata depende en gran medida de la sincronización de todos estos mecanismos. Estos se alteran cuando existe una afección pulmonar neonatal como la inhalación meconial, el síndrome de dificultad respiratoria idiopática o una alveolitis infecciosa. La vasoconstricción dependiente de la endotelina y los tromboxanos mantiene una circulación de tipo fetal por estimulación de las fibras musculares lisas. El pulmón queda excluido de la circulación, y la hipoxemia inducida agrava la vasoconstricción pulmonar y el círculo vicioso de la anoxia. De esta forma se puede producir una hipoxia refractaria.

Termorregulación [43-45]

Definición

La termorregulación (la temperatura de un cuerpo determina el nivel de agitación molecular de dicho cuerpo) deriva de un equilibrio entre producción y pérdida de calor (calor = cantidad energética). Tres componentes intervienen en el equilibrio de los intercambios térmicos:

- la termólisis (pérdida de calor) se efectúa en la piel (principalmente), en las vías respiratorias y por motilidad del cuerpo;
- la termogénesis (producción de calor) tiene como fuente principal en el adulto el escalofrío (por medio de la producción de adenosintrifosfato [ATP]) y como fuente principal en el recién nacido la oxidación de la grasa parda; de manera muy accesoria deriva de los movimientos cíclicos iónicos (sobre todo cálcicos);
- el centro termorregulador está situado en el hipotálamo; éste recibe información de la situación corporal a través de receptores periféricos (tejidos y órganos) y centrales (sistema nervioso central).

Intraútero y después extraútero

El problema fundamental del feto es la pérdida de calor. Posiblemente, la producción fetal de calor está inhibida en parte por un factor circulante; la pérdida de calor es en gran parte circulatoria y ocurre en la placenta. El equilibrio con la temperatura central materna no es del todo perfecta, por lo que la temperatura del feto es siempre 0,3-0,8 °C superior a la de su madre. En el nacimiento, la lucha contra el enfriamiento es fundamental, aunque hay que señalar el carácter positivo de un enfriamiento moderado que ronde los 36,5 °C (estimulación respiratoria, vasoconstricción periférica que favorece la adaptación circulatoria) y, por el contrario, el peligro de una elevación térmica superior a 38 °C (en particular, el caso del recién nacido de madre febril en el parto).

Mecanismos habituales de la termólisis

Los intercambios térmicos entre el recién nacido y su entorno se realizan por los cuatro mecanismos habituales de la termólisis; entre el 50 y el 85% de la pérdida total se efectúa en la extremidad cefálica.

Conducción

Un recién nacido que descansa sobre una superficie fría le transmite calor; la cantidad de calor perdida depende del gradiente térmico y de la conducción del material.

Convección

Es el calentamiento del aire frío circulante alrededor del niño por contacto con su piel; su intensidad depende del gradiente térmico, de la posición del niño (es mayor en decúbito dorsal que en posición fetal) y de la velocidad de circulación del aire (es mayor cuanto más rápida es la corriente de aire, proporcional al cuadrado de la velocidad del aire circulante).

Radiación

El intercambio de calor entre un recién nacido y cualquier objeto frío cercano, debido a la emisión de radiaciones infrarrojas, depende de la superficie expuesta en dirección hacia el objeto (y por tanto variable según la postura), del ángulo formado entre el recién nacido y el objeto, y de la diferencia de temperatura entre la piel del niño y la del objeto; en una situación habitual, la primera superficie es la pared de la incubadora (por lo que son más convenientes las incubadoras de doble pared, cuya pared interna está caliente por ambos lados) o los muros de la habitación; es la pérdida de calor más importante después de 5-7 días de vida.

Evaporación

Se efectúa a través de las vías respiratorias y de la piel; es la pérdida térmica principal durante la primera semana de vida; se trata sobre todo de una pérdida de agua transepidermica (perspiración) y no de sudoración. La evaporación cutánea es mayor cuanto más baja es la edad gestacional o la edad posnatal, cuanto más fina es la piel, cuanto mayor es la velocidad de circulación del aire alrededor del niño y cuanto más baja es la presión parcial de vapor de agua en el aire ambiente; en las vías respiratorias, la pérdida de calor aumenta cuando el aire inspirado es frío; 1 g de agua evaporada corresponde a la eliminación de 0,58 kcal.

Termogénesis sin escalofrío

El principal mecanismo de producción de calor en el recién nacido es la termogénesis sin escalofrío, es decir, la producción de calor por oxidación del tejido adiposo pardo. En respuesta al frío, la llegada de noradrenalina a la superficie de los adipocitos pardos (que poseen una innervación simpática individual) estimula los receptores beta (esta reacción es inhibida por los betabloqueantes), libera AMP cíclico citoplásmico (no hay producción de ATP) y activa la lipasa intracelular: esta enzima hidroliza triglicéridos y fosfolípidos y libera glicerol y ácidos grasos. La enzima que cataliza esta hidrólisis es la proteína de desacoplamiento (UCP) termogenina, que está situada en la membrana mitocondrial interna de los adipocitos pardos. La hipoxia inhibe esta reacción. El glicerol pasa a la circulación sanguínea, los ácidos grasos son oxidados en las mitocondrias, in situ y en otros tejidos (corazón, cerebro, diafragma, músculos esqueléticos) y producen calor. La distribución del tejido adiposo pardo en el recién nacido en dos zonas, superficial (base del cuello y región interescapular) y profunda (región perirraquídea del tórax y del abdomen), refleja el calentamiento preferente de la sangre que se dirige hacia el corazón, el cerebro y el riñón. Sus depósitos se almacenan a lo largo del tercer trimestre del embarazo, lo que explica en parte la «fragilidad» térmica del recién nacido prematuro.

Centro regulador

El sistema de regulación térmica no está inmaduro en el nacimiento. El umbral de sudoración del recién nacido a término es comparable al del adulto; es más elevado en el prematuro o en el que presenta CIR. Las respuestas vasomotoras cutáneas existen en el momento del nacimiento, incluso en los grandes prematuros; en cambio, la pérdida de calor por evaporación no puede sobrepasar los límites del metabolismo basal, mientras que en el adulto está multiplicada por cinco. El funcionamiento del centro hipotalámico de la termorregulación es idéntico al del adulto, pero puede estar alterado por drogas administradas a la madre (morfinicos, anestésicos, ansiolíticos), por una asfisia perinatal o por una hemorragia intraventricular.



Zona de neutralidad térmica

Se define como la zona de temperatura ambiente en la que el metabolismo del cuerpo está en su estado basal y en la que la temperatura está exclusivamente regulada por las pérdidas cutáneas no debidas a la evaporación; el límite inferior de esta zona de neutralidad térmica es de 32 °C en el recién nacido a término y de 35 °C en el prematuro (en el adulto es de 26-28 °C); esta zona varía a lo largo de la primera semana de vida, y después se estabiliza.

Regulación de la glucemia

Glucosa fetal

Es de origen materno: la glucemia fetal se mantiene por el flujo continuo de glucosa materna. En situación normal, el feto no produce glucosa y, en particular, la neoglucogénesis hepática es casi inexistente. La transferencia de glucosa a través de la placenta se efectúa por un mecanismo de difusión facilitada; es bidireccional; la glucosa proporcionada al feto sólo representa un 40-50% de la glucosa que llega a la placenta, y el resto la utiliza esta última (oxidación, transformación en glucógeno, producción de lactato). Existe una relación lineal entre la glucemia materna y la glucemia fetal: la glucemia fetal es siempre igual al 70-80% de la glucemia materna. El feto almacena glucógeno en su hígado durante el tercer trimestre de la gestación; casi todas las enzimas del metabolismo glucídico están expresadas en el útero. El páncreas fetal secreta insulina desde la semana 20 de la gestación, en respuesta al flujo de glucosa y de aminoácidos; la acción de la insulina está modulada por los glucocorticoides, que controlan la expresión de factores de transcripción necesarios para la expresión de las enzimas que intervienen en la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos: por esta razón, el almacenamiento de glucógeno comienza (únicamente) hacia la semana 27 [49].

En el nacimiento

Se producen los fenómenos siguientes: una brusca interrupción del flujo continuo de glucosa materna cuando se pinza el cordón umbilical, un aumento masivo de la concentración de catecolaminas plasmáticas, un rápido aumento de la concentración de glucagón plasmático y una disminución progresiva de la concentración de insulina plasmática, que conduce a un descenso de la relación insulina/glucagón. En respuesta a estos fenómenos, el recién nacido a término moviliza sustratos para satisfacer sus necesidades energéticas, y lo hace combinando tres mecanismos principales: una movilización de la glucosa a partir del glucógeno almacenado in utero durante el tercer trimestre (glucogenólisis), una inducción de la neoglucogénesis hepática y una liberación de ácidos grasos a partir de las reservas de triglicéridos. La glucemia baja después del nacimiento, alcanza valores mínimos al cabo de 1 hora de vida y después se estabiliza entre la segunda y la cuarta hora, con una producción hepática de glucosa de 4-6 mg/kg/min [50]. El nivel mínimo alcanzado y la velocidad del aumento secundario correlacionan con la cantidad de glucosa recibida de la madre durante el trabajo y el parto. En el recién nacido a término, la glucemia se sitúa normalmente entre 0,40 y 0,80 g/l en las 6 primeras horas de vida; después de 24 horas, se sitúa entre 0,45 y 0,90 g/l. La glucemia de un recién nacido debe interpretarse, en la práctica clínica, según los niveles razonados de intervención propuestos por Cornblatt et al en 2000 (Cuadro V) [51].

Glucogenólisis

La importancia de la producción de glucosa por esta vía metabólica depende de las reservas de glucógeno acumuladas durante el embarazo, del equilibrio hormonal neonatal (las catecolaminas y el glucagón son activadores de la glucogenólisis) y de la madurez de los sistemas enzimáticos de esta vía metabólica (glucogenofosforilasa y glucosa-6- fosfatasa). En el recién nacido a término, la movilización del glucógeno es rápida, permite la liberación de glucosa durante las 10-12 primeras horas de vida, y el depósito hepático de glucógeno puede reducirse hasta 10 mg/g de tejido hepático.

Cuadro V.

Los cinco niveles glucémicos razonados de intervención según la situación clínica (según Cornblatt [51]).

Categorías de recién nacidos	Niveles razonados de intervención
Recién nacidos asintomáticos	<30-35 mg/dl (2,0 mmol/l)
Recién nacidos sintomáticos	<45 mg/dl (2,5 mmol/l), verificando la desaparición de los síntomas después de la elevación de la concentración de la glucemia
Recién nacidos enfermos con cerebro fragilizado (asfisia, infección, etc.)	<45-60 mg/dl (2,5-3,3 mmol/l)
Recién nacidos después de 24 horas	<40-50 mg/dl (2,2-2,8 mmol/l)
En todos los casos	Glucemia <20-25 mg/dl (1,1-1,4 mmol/l): aporte intravenoso urgente de glucosa para elevar la glucemia por encima de 45 mg/dl (2,5 mmol/l)

Neoglucogénesis

Es la producción de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Los principales precursores son el lactato, el piruvato, el glicerol, los aminoácidos glucoformadores (alanina, serina, prolina, treonina, glutamina, asparagina, arginina, glutamato, aspartato). Su activación depende de la síntesis de novo en el nacimiento de la enzima limitante de esta vía metabólica que es la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y de la oxidación de los ácidos grasos, que produce cofactores activadores de la neoglucogénesis: nicotinamida adenosina dinucleótido (NADH), acetyl-CoA [52].

Función del tejido adiposo en la homeostasis glucídica

En el nacimiento, la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos provocan el aumento de las concentraciones de glicerol y de ácidos grasos libres plasmáticos. El glicerol entra directamente en la cadena de la neoglucogénesis; los ácidos grasos libres producen cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato), que son sustratos alternativos para distintos tejidos, en especial para el cerebro, con lo que condicionan una menor demanda tisular de glucosa [53]. La oxidación de los ácidos grasos tiene un papel fundamental en la regulación de la neoglucogénesis, a la que estimula por medio de un aumento de la concentración de acetyl-CoA y de la producción de NADH [52]; así, una alimentación rica en triglicéridos de cadena media aumenta la síntesis de glucosa, aportando al hígado un precursor (el glicerol) y activando la neoglucogénesis, por lo que su prescripción precoz es conveniente en recién nacidos con CIR.

Biología del desarrollo de los transportadores de glucosa

Sólo se conoce en parte. El transportador Glut 1, que tiene una gran afinidad por la glucosa, posee en el adulto una distribución tisular ubicua (epitelios, barreras hematoisulares); en el feto es la forma predominante hasta en los tejidos en los que será minoritario a la edad adulta. A partir del nacimiento se observa una disminución progresiva de la expresión de Glut 1 en algunos tejidos, así como su sustitución por isoformas específicas de cada tejido: Glut 2 en el hígado y Glut 4 en el músculo. El transportador Glut 4 está expresado en los tejidos en los que el transporte de la glucosa depende de la insulina: tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco; su expresión es muy baja en el feto. El transportador Glut 2, que posee una baja afinidad por la glucosa, es el que, asociado a la enzima glucoquinasa (que transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato), constituye el sistema sensor hepático, expresado en el hepatocito y en la célula β pancreática. Permite la adaptación de la producción hepática de glucosa y de la liberación de insulina a la concentración de glucemia. Glut 2 transporta la glucosa en exceso, y

la fosforilación es la etapa que limita la entrada de la glucosa en las vías metabólicas de la célula (hepatocitos y células β pancreáticas). El transportador Glut 3 está expresado en las neuronas: sus propiedades químicas permiten el flujo continuo de glucosa hacia la célula, incluso cuando la concentración plasmática es baja (la glucosa es el principal sustrato energético del cerebro); el uso de glucosa por el cerebro es independiente de la insulina, como ocurre en los glóbulos rojos. Sin embargo, el cerebro en desarrollo tiene la capacidad de utilizar otros sustratos en caso de hipoglucemia o de falta de transportador: el ácido láctico, elevado en el periodo perinatal, puede representar hasta el 60% del metabolismo energético cerebral; los cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato) son transportados al cerebro en función de su concentración sanguínea, que es elevada en caso de régimen rico en grasas [54].

En el recién nacido de bajo peso

La homeostasis glucídica del recién nacido de bajo peso es deficiente a distintos niveles: los depósitos de glucógeno son escasos o nulos; existe poco tejido adiposo y de masa muscular, por lo que la producción de cuerpos cetónicos y de alanina es baja; las enzimas de la neoglucogénesis están presentes y son activas inmediatamente después del nacimiento, pero la actividad de la glucosa-6-fosfatasa está disminuida en el recién nacido prematuro, y existe un déficit de sustratos neoglucogénicos. Por todo esto, el recién nacido con bajo peso de nacimiento tiene un elevado riesgo de hipoglucemia neonatal por falta o insuficiencia de glucógeno y, después, por déficit de sustratos neoglucogénicos e inmadurez de algunas enzimas de la neoglucogénesis. Además, en caso de hipoglucemia, la demanda energética cerebral, que es muy importante, no puede ser satisfecha por la movilización de otros sustratos como los cuerpos cetónicos, y no existe por tanto un mecanismo alternativo de protección cerebral [50]. Es imprescindible tener en cuenta todas estas consideraciones para prevenir la hipoglucemia en esta situación particular: es importante suministrar de forma inmediata aportes glucídicos exógenos; la alimentación debe ser precoz y favorecer el aporte de precursores lipídicos de fácil utilización, concretamente triglicéridos de cadena media.

En el gran prematuro

La hiperglucemia transitoria del gran prematuro afecta en especial a los recién nacidos con edad gestacional inferior a 30 SA; se observa durante la primera semana de vida, en aquellos que reciben alimentación parenteral exclusiva y aunque reciban aportes glucídicos no superiores a las necesidades teóricas (4-6 mg/kg/min). Su fisiopatología es mal conocida; en la actualidad, se considera que lo que provoca esta hiperglucemia transitoria generalmente es un defecto de maduración de la proinsulina y una resistencia parcial a la insulina. Para tratar esta alteración, está indicada la administración de insulina exógena, que permite mantener un aporte calórico satisfactorio y mejora la utilización de la glucosa por la célula [55, 56].

■ El estrés del nacimiento

¿Qué es el estrés del nacimiento? Es el conjunto de fenómenos que no ocurrirían si la vida intrauterina continuara. El estrés del nacimiento normal consta de tres dimensiones: biológica, psicológica y simbólica. Los nacimientos anómalos tienen además elementos de carácter peyorativo en una u otra de estas dimensiones.

Preparación biológica al nacimiento

Durante las últimas semanas del embarazo, se producen varios fenómenos que tienen un papel fundamental para la adaptación normal del recién nacido a la vida extrauterina: la secreción y el almacenamiento de surfactante pulmonar en los neumocitos de tipo II, la acumulación fundamentalmente hepática de glucógeno, el comienzo de la producción de hemoglobina de tipo adulto, la síntesis de tejido adiposo pardo y el aumento de la secreción de corticoides (después de las 35 SA).

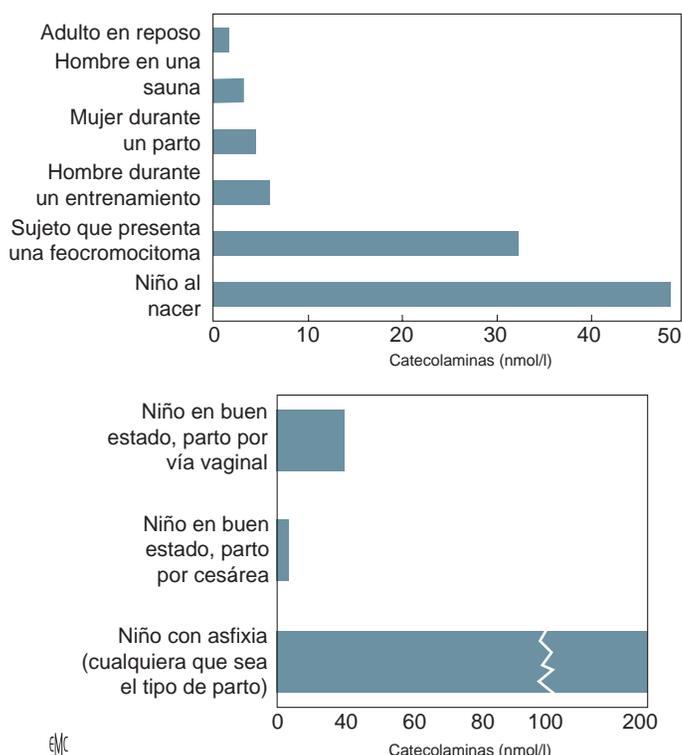


Figura 6. Concentración sanguínea de catecolaminas en el nacimiento (según Lagercrantz y Slotkin [57]).

En las últimas horas, sobre todo durante el trabajo de parto por las vías naturales, también se produce un aumento masivo de la secreción de catecolaminas, en especial de noradrenalina (concentración normal en el parto cercana a 50 nmol/l) y un aumento de la síntesis de TYR-hidroxilasa y de DOPA-beta hidroxilasa (sobre todo suprarrenal) y, en consecuencia, de la producción de neuromoduladores excitadores: dopamina, serotonina y acetilcolina [46].

Nacimiento normal

El nacimiento es un momento muy especial del desarrollo, que es a la vez un paso, una continuidad y un recibimiento [43].

El nacimiento es un paso

El nacimiento es el paso del estado dependiente intrauterino a la autonomía biológica y principalmente (por lo que se refiere al ámbito médico) a la autonomía diagnóstica y terapéutica: cualquier investigación o cualquier terapia fetal se hace obligatoriamente a través del cuerpo materno. Para algunas grandes funciones del organismo, este paso es «dramático»: respiración, circulación, termorregulación, nutrición, regulación del medio interno, visión o defensas antiinfecciosas.

¿Es este paso «estresante» para el niño? Se dispone únicamente de una respuesta indirecta, basada sobre todo en la observación de los fenómenos hormonales del nacimiento, en particular, la elevación masiva de la concentración de catecolaminas circulantes (Fig. 6), elevación que parece tener numerosos efectos positivos para la adaptación inmediata a la vida extrauterina (H. Lagercrantz: «El estrés del recién nacido»). Conferencia en el Collège de France, 10 de febrero de 2005): mejora la respiración, protege el corazón y el cerebro, moviliza la energía e incluso favorecería la unión madre-niño (reforzando el estado de alerta y de vigilia del recién nacido: el nivel posnatal de vigilancia es paralelo a la concentración de noradrenalina en el locus ceruleus) [57].

El nacimiento es una continuidad

El nacimiento es también la continuación, fuera del útero materno, del desarrollo iniciado durante el período intrauterino. El sistema nervioso central, principalmente, prosigue durante

varios años y sin discontinuidad alguna su desarrollo posnatal. ¿Qué es lo que condiciona el momento del nacimiento normal? Es probable que tenga que ver con la mejor relación posible entre el volumen del cerebro fetal y el tamaño de la pelvis materna: esto hace que el ser humano sea inicialmente el más inmaduro de los mamíferos, ¡aunque por supuesto sea el que llegue más lejos posteriormente! Por otra parte, los múltiples estímulos sensoriales que caracterizan la vida posnatal tienen posiblemente una función (positiva) importante en la futura evolución del sistema nervioso central.

El nacimiento es un recibimiento

Por último, el nacimiento es un recibimiento; la comunidad humana recibe al individuo y le va a dar su «humanidad», según la expresión de Jacquard. Esta dimensión simbólica del nacimiento posee múltiples componentes para el niño y para su entorno.

Nacimientos anómalos

Nacimiento prematuro

Tiene consecuencias sobre el niño [17]: inmadurez de sus funciones fundamentales, insuficiencia de sus reservas energéticas, así como consecuencias biológicas más sutiles y todavía mal conocidas (despliegue corporal, disminución de la temperatura central, elevación de la presión de oxígeno en la sangre arterial, etc.). También tiene consecuencias importantes para los padres, y en especial para la madre: falta de preparación para su papel posnatal, sentimiento casi constante de culpabilidad.

Nacimiento «imprevisto» por el feto

Con independencia de que sea a término o prematuro, corresponde paradójicamente a las situaciones del parto llamado programado. El niño, en este caso, es privado de numerosas señales biológicas que, en el nacimiento normal, le advierten de su próxima salida fuera del útero.

Parto patológico

Puede tener consecuencias nefastas para el recién nacido, de orden mecánico o de anoxia-isquemia. Tiene también numerosos efectos negativos sobre los padres, efectos difíciles de superar puesto que tendrán que esperar un tiempo antes de que se les pueda dar una información «leal, clara y adecuada» sobre el pronóstico. Esto ocurre, en particular, en caso de asfixia neonatal.

Asfixia neonatal [43, 58]

Estado de asfixia neonatal

Consta de cuatro elementos principales, asociados en forma variable:

- acidez sanguínea anómala en el nacimiento (pH <7,15 o 7,0 y/o déficit de base ≥ 12 o 16 mmol/l en la arteria umbilical);
- puntuación de Apgar inferior o igual a 3 al quinto minuto de vida;
- trastornos neurológicos precoces en el recién nacido (hipotonía, coma, crisis convulsivas);
- signos clínicos y/o de laboratorio de sufrimiento multivisceral en el recién nacido (elevación anómala de la concentración circulante de las enzimas hepáticas y/o musculares, trastornos de la coagulación, insuficiencia renal, etc.).

Para confirmar que se ha producido una asfixia es necesaria la asociación de los cuatro elementos, en cuyo caso existe un riesgo de secuelas.

Niños que sufren una asfixia



Ya sea dentro del útero o en el momento de nacer, estos niños siguen una secuencia bien definida de episodios respiratorios y circulatorios.

Primero, hay un período inicial de movimientos respiratorios rápidos, después estos movimientos cesan, la frecuencia cardíaca

empieza a disminuir y aparece una apnea primaria. En esta fase, suelen ser suficientes los estímulos táctiles y la administración de oxígeno para provocar movimientos respiratorios. Si el estado de asfixia prosigue, vuelven a aparecer jadeos (*gasps*) profundos, la frecuencia cardíaca sigue disminuyendo y la presión arterial comienza a bajar; más adelante, los movimientos respiratorios son cada vez más superficiales, hasta que el niño realiza el último movimiento respiratorio y entra en estado de apnea secundaria. La frecuencia cardíaca y la presión arterial prosiguen su descenso, y una ventilación con presión positiva resulta indispensable para que el niño sobreviva y pueda empezar a respirar de manera espontánea. En el estado de apnea secundaria, cuanto más se demore la puesta en marcha de una asistencia respiratoria eficaz, más tiempo tardarán en aparecer los movimientos respiratorios espontáneos y más grande será el riesgo de daño cerebral. En un momento dado, es prácticamente imposible distinguir la apnea primaria de la apnea secundaria. Así, la secuencia por la cual primero aparece la apnea primaria y después la secundaria puede haber comenzado dentro del útero y seguir después del nacimiento. Por esta razón, una apnea en el nacimiento debe tratarse como si fuera una apnea secundaria, y debe ponerse en marcha con rapidez la reanimación respiratoria si las estimulaciones adecuadas al niño resultan ineficaces.

Ventilación y perfusión pulmonares

El líquido pulmonar fetal debe ser evacuado para que el aire pueda llenar los pulmones. Para evacuar este líquido e hinchar por primera vez los pulmones, se necesita una presión entre dos y tres veces más fuerte que la de un ciclo respiratorio normal. Las dificultades de evacuación del líquido pulmonar aparecen en los casos siguientes: niño apneico en el nacimiento; niño con movimientos respiratorios iniciales insuficientemente eficaces (prematureo, niño deprimido por asfixia, medicamento materno o anestesia). La existencia de movimientos respiratorios no puede servir como único indicador de eficacia de la respiración. En el momento de nacer, el flujo sanguíneo pulmonar debe aumentar notablemente para que la hematosis sea satisfactoria. Este aumento está condicionado por la apertura de las arteriolas pulmonares y su perfusión por una sangre que antes se desviaba de los pulmones por el conducto arterial. En los niños con asfixia, persiste una circulación de tipo fetal, con un flujo pulmonar débil por la hipoxemia y la acidosis. La persistencia de una hipertensión arterial pulmonar grave puede provocar una hipoxemia refractaria que requiera una técnica de oxigenación extracorpórea temporal.



Bibliografía

- [1] Saliba E. Placenta et liquide amniotique. In: Saliba E, Hamamah S, Gold F, Benhamed M, editors. *Médecine et biologie du développement*. Paris: Masson; 2001. p. 84-106.
- [2] Carter AM. Fetal placental circulation. In: Hanson MA, Spencer JA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate. Physiology and clinical applications. The circulation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993. p. 116-36.
- [3] Rosenfeld CR. Regulation of the placental circulation. In: Polin AR, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 70-7.
- [4] Meshia G. Placental respiratory gas exchange and fetal oxygenation. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 260-9.
- [5] Rurak DW. Fetal oxygenation, carbon dioxide homeostasis, and acid-base balance. In: Thorburn GD, Harding R, editors. *Textbook of fetal physiology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1994. p. 131-9.
- [6] Friedlich PS, Seri I. Regulation of acid-base balance in the fetus and neonate. In: Polin AR, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1361-4.
- [7] Bourbon JR. Gene expression in alveolar development. In: Gauthier C, Bourbon JR, Post M, editors. *Lung development*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 77-121.
- [8] Van Tuyl. Post M. Molecular mechanisms of lung development and lung branching morphogenesis. In: Polin AR, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 812-21.
- [9] Wert SE. Normal and abnormal structural development of the lung. In: Polin AR, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 783-94.
- [10] Post M, Smith BT. Hormonal control of surfactant metabolism. In: Robertson B, Van Golde LM, Batenburg JJ, editors. *Pulmonary surfactant, from molecular biology to clinical practice*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 379-424.
- [11] Lacaze T. Aspects cellulaires et moléculaires du développement pulmonaire. Le surfactant pulmonaire. In: Saliba E, Hamamah S, Gold F, Benhamed M, editors. *Médecine et biologie du développement*. Paris: Masson; 2001. p. 224-48.
- [12] Thornburg KL, Morton MJ. Growth and development of the heart. In: Hanson MA, Spencer JA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate. Physiology and clinical applications. The circulation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993. p. 137-59.
- [13] Morville P. Développement cardiaque, circulation pulmonaire et canal artériel. In: Saliba E, Hamamah S, Gold F, Benhamed M, editors. *Médecine et biologie du développement*. Paris: Masson; 2001. p. 249-64.
- [14] Anderson PA, Kleinman CS, Lister G, Talner NS. Cardiovascular function during development and the response to hypoxia. In: Polin AR, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 635-69.
- [15] Soifer SJ, Fineman JR, Heymann MA. Pulmonary circulation. In: Gluckman PD, Heymann MA editors. In: *Pediatric and perinatology*. London: The scientific basis; 1996. p. 749-61.
- [16] Hislop AA, Pierce CM. Growth of the vascular tree. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:321-7.
- [17] Gold F. Hypotrophie foetale, nouveau-né atteint de retard de croissance intra-utérin. In: *Fœtus et nouveau-né de faible poids*. Paris: Masson; 2000. p. 2-15.
- [18] Fant M, Salafia C, Baxter RC, Schwander J, Vogel C, Pezzullo J, et al. Circulating levels of IGFs and IGF binding proteins in human cord serum: relationships to intrauterine growth. *Regul Pept* 1993;48:29-39.
- [19] Tauber M. Croissance foetale et néonatale : physiopathologie du retard de croissance intra-utérin. In: Saliba E, Hamamah S, Gold F, Benhamed M, editors. *Médecine et biologie du développement*. Paris: Masson; 2001. p. 158-67.
- [20] Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth cell. *Cell* 1993;75:73-82.
- [21] Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Dev Ment Biol* 1997;189:33-48.
- [22] Morriou A, Valentinis B, Xu SO, Yumet G, Louvi A, Efstratiadis A, et al. Insulin-like growth factor II stimulates cell proliferation through the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3777-82.
- [23] Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res* 1993;34:62-5.
- [24] Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997;48(suppl):11-6.
- [25] D'Ercole AJ, Ye P, Calikoglu AS, Gutierrez-Ospina G. The role of insulin-like growth factors in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1996;13:227-55.
- [26] Scheepens A, Williams CE, Breier BH, Guan J, Gluckman PD. A role for the somatotrophic axis in neural development, injury and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl16):1483-91.
- [27] Giudice LC, De Zegher F, Garkosky SE, Dsupin BA, Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus: relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548-55.
- [28] Lemons JA, Ridmou R, Orsini E. Congenital absence of the pancreas and intrauterine growth retardation. *Pediatrics* 1979;64:255-7.
- [29] Abuzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
- [30] Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1003-10.
- [31] Robinson JS, Hartwich KM, Walker SK, Erwich JJ, Owens JA. Early influences on embryonic and placental growth. *Acta Pediatr* 1997;423:159-63.

- [32] Garnica AD, Chan WY. The role of the placenta in fetal nutrition and growth. *J Am Coll Nutr* 1996;**15**:206-22.
- [33] Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot P, Nessmann C, Evain-Brion D. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. *J Clin Invest* 1994;**93**:1149-55.
- [34] Goldenberg RL, Dubard MB, Cliver SP, Nelson KG, Blanson K, Ramey SL. Pregnancy outcome and intelligence at five years. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:1511-5.
- [35] Evain-Brion D, Czernichow P. Retard de croissance intra-utérin : approches physiopathologiques et thérapeutiques. *Méd Théor* 1996;**2**: 110-7 (hors série).
- [36] Mamelle N. Concept de retard de croissance. In: *XXVIIIes Journées Nationales de la Société de Médecine périnatale*. Paris: Vigot; 1998.
- [37] Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. pour le groupe de travail AUDIPOG. Croissance fœtale à partir de l'étude AUDIPOG. I. Établissement de courbes de référence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;**25**:61-70.
- [38] Mamelle N, Munoz F, Martin JL, Laumon B, Grandjean H. pour le groupe de travail AUDIPOG. II. Application au diagnostic de retard de croissance intra-utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;**25**: 71-7.
- [39] Cance-Rouzaud A, Laborie S, Bieth E, Tricoire J, Rolland M, Grandjean H, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates. *Biol Neonate* 1998;**73**:347-55.
- [40] De Zegher F, Francois I, Van Helvoirt M, Van Den Berghe G. Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2021-6.
- [41] Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intra-uterine growth retardation. II: Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein 3 levels in children with intra-uterine growth retardation compared with normal control subjects: Prospective study from birth to two years of age. Study group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;**40**:101-7.
- [42] Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**68**:232-4.
- [43] Gold F, Blond MH, Lionnet C. *Pédiatrie en maternité. Réanimation en salle de naissance*. Paris: Masson; 2002.
- [44] Rigatto H. Nouvelles observations sur la régulation respiratoire du fœtus et du nouveau-né. In: *26es Journées Nationales de Néonatalogie*. Paris: Karger; 1996. p. 1-2.
- [45] Britton JR. The transition to extrauterine life and disorders of transition. *Clin Perinatol* 1998;**25**:271-87.
- [46] Storme L, Deruelle P, Rakza T, Abazine A, Magnenant E, Diependale JF. Physiopathologie de l'adaptation respiration périnatale chez le nouveau-né à terme ou proche du terme. 35es Journées nationales de néonatalogie. *Prog Néonatal* 2005;**25**:215-31.
- [47] Rairigh RL, Le Cras TD, Ivy DD, Kinsella JP, Richter G, Horan MP, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in regulation of pulmonary vascular tone in the late gestation ovine fetus. *J Clin Invest* 1998;**101**: 15-21.
- [48] Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005;**6**:111-6.
- [49] Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Semin Perinatol* 2001;**25**:436-46.
- [50] Ktorza A, Bihoreau MT, Nurjhan N, Picon L, Girard J. Insulin and glucagon during the perinatal period: secretion and metabolic effects on the liver. *Biol Neonate* 1985;**48**:204-20.
- [51] Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycaemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;**105**:1141-5.
- [52] Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. *Biol Neonate* 1990;**58**(suppl):3-15.
- [53] Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;**10**:341-50.
- [54] Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatal* 2004;**9**:37-47.
- [55] Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;**27**:1-22.
- [56] Mitanchez D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both insulin resistance and defective processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in the micropremies. *Pediatrics* 2004;**113**: 537-41.
- [57] Lagercrantz H, Slotkin T. L'épreuve de la naissance. *Pour la Science* 1986:72-80.
- [58] Phelan JP, Martin GI, Korst LM. Birth asphyxia and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2005;**32**:61-76.

F. Gold, Professeur des Universités (pédiatrie), praticien hospitalier (francis.gold@trs.aphp-paris.fr).
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie (Université Paris 6).

E. Saliba, Professeur des Universités (biologie du développement), praticien hospitalier.
Faculté de médecine de Tours (Université François Rabelais).

V. Biran-Mucignat, Praticien hospitalier.

Service de néonatalogie, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

D. Mitanchez-Mokhtari, Professeur des Universités (pédiatrie), praticien hospitalier.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie (Université Paris 6).

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Gold F., Saliba E., Biran-Mucignat V., Mitanchez-Mokhtari D. Fisiología del fœtus et du nouveau-né. Adaptation à la vie extra-utérine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-P-10, 2007.

Disponible en www.emc-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones
complementarias



Videos /
Animaciones



Aspectos
legales



Información
al paciente



Informaciones
complementarias



Autoevaluación