

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## CRECIMIENTO Y DESARROLLO PRENATAL. DISARMONIA Y DISOCIACION \*

JUAN URRUSTI SANZ ‡

El crecimiento y desarrollo prenatales son decisivos para el porvenir del ser humano. En efecto, es en la etapa prenatal donde tiene lugar la estructuración de un organismo complejo a partir de la información genética contenida en el cigoto, y de los nutrientes, oxígeno y factores de diversa índole, que conforman su ambiente —micro, matro y macroambiente—. Genoma y ambiente, en constante interacción, configuran al hombre.

Las variaciones ligeras que por defecto o por exceso se aprecian en el neonato, en relación al crecimiento prenatal, no suelen tener mayor importancia inmediata o mediata, explicándose por condiciones genéticas, socioeconómicas, hábitos, constitución, características intrínsecas de la madre, o bien, por patología general o gestacional moderada.<sup>1-8</sup> Las variaciones amplias, las que rebasan dos

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído el 29 de octubre de 1975.

‡ Del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

desviaciones estándar de la media para la edad gestacional, traducen alteraciones importantes a nivel de información genética, transcripcional o metabólica, en respuesta a carencias nutricionales o a agresiones por agentes externos de muy diversa índole. Estas sí deben preocupar y procurar su diagnóstico y corrección tempranas, ya que una vez establecidas no pueden sino paliarse. Tal es el caso cuando las diagnosticamos al nacimiento.<sup>9-13</sup>

Ahora bien, si el sobrevivir al nacimiento está en relación con el crecimiento fetal, se halla aún más íntimamente vinculado al desarrollo del feto y así la mayor parte de las muertes perinatales son determinadas por anomalías estructurales ocurridas durante el periodo embrionario o por la deficiente maduración del organismo cuando su edad de gestación se acorta en forma importante.<sup>14, 16</sup>

Ambos procesos —crecimiento y desarrollo— dinámicos, inseparables, interactuantes e interdependientes, que implican, el primero un aumento en masa y el segundo un proceso complejo con modificaciones de forma, estructura y composición y que se traduce por el surgimiento de nuevas funciones, cada vez más elaboradas e interrelacionadas que alcanzan su culminación en la madurez, guardan relaciones de causa-efecto que operan en uno y otro sentidos y son correlacionables en el tiempo, aun cuando no suceden simultáneamente. Es más, parece existir cierto antagonismo entre ellos, si nos situamos a nivel celular; así, cuando la célula se encuentra en fase de multiplicación, por división, no experimenta mayor desarrollo, y cuando llega a sus últimas consecuencias, como acontece con la célula nerviosa, pierde la capacidad de dividirse.<sup>17</sup>

En cualquier forma, en condiciones normales, existe correlación o paralelismo entre uno y otro, y así, a determinada edad, el feto tiene ciertas dimensiones y determinado grado de madurez, mismos que progresan en forma concordante con la edad gestacional.

No obstante, en situaciones que modifican considerablemente el ambiente en que se gesta el feto, las diversas características del desarrollo, no parecen afectarse en igual magnitud. Ello da lugar a que se manifiesten divergencias o disociaciones del crecimiento y desarrollo intrauterinos.<sup>9, 18</sup> Este concepto, exclusivamente clínico y referido al comportamiento del neonato en lo relativo a capacidad de adaptación, morbilidad y mortalidad perinatales, adquiere considerable interés a la luz de comunicaciones recientes.<sup>19-22</sup> La capacidad de adaptación, la morbilidad y mortalidad perinatales, reflejarían cierta alteración en la maduración fetal, hasta ahora considerada bajo exclusivo control genético, estrictamente relacionada con la edad de gestación y no sujeta a mayores variaciones por modificaciones de carácter ambiental.<sup>16</sup>

Las alteraciones en el crecimiento fetal, mucho más ostensibles, han sido objeto de numerosos trabajos y muy diversas interpretaciones que a la fecha, merced a los estudios realizados tanto de investigación clínica como de carácter experimental en animales de laboratorio, están siendo parcialmente aclaradas.<sup>11, 12, 15, 22, 38</sup>

Fundamentalmente es el retraso en el crecimiento intrauterino el que por su frecuencia y trascendencia, especialmente en países como el nuestro, amerita mayor atención. En él es un hecho que no todos los segmentos resultan afectados en la

misma magnitud. La simple vista indica y la medición confirma que existe desproporción entre ellos.<sup>9, 15</sup> Por definición, el peso siempre se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad de gestación,<sup>13</sup> la talla no siempre se encuentra afectada, o lo está en menor magnitud que el peso, en la mayor parte de los casos.

Otro tanto ocurre con el perímetro cefálico, habitualmente menos comprometido que el peso, aun cuando su significado es de mayor trascendencia.<sup>15, 25, 26</sup>

De acuerdo con la alteración del crecimiento fetal distinguimos tres tipos de retraso.<sup>15</sup>

En el tipo I, el crecimiento del feto se halla uniformemente reducido, las deficiencias en peso, talla y perímetro cefálico son proporcionales.

En el tipo II, el peso se encuentra más afectado que la talla y que el perímetro cefálico, desproporción que se acentúa más en el tipo III ya que, en éste, tanto la longitud del cuerpo como el perímetro cefálico están respetados y solamente el peso es el que se haya considerablemente bajo.

Los tipos II y III son los que Nesbitt<sup>39</sup> describe como ejemplos de crecimiento asimétrico, y que para nosotros<sup>9, 18</sup> lo son de crecimiento disarmónico.

La explicación radica, para Nesbitt, en la causa de la malnutrición. Si ésta es de origen extrínseco, como sucede en la insuficiencia vascular placentaria, la carencia de nutrientes experimentada por el feto obedece a la disminución del aporte sanguíneo, el cerebro resulta respetado y por consiguiente, el cráneo crece normalmente y el resultado es un crecimiento fetal asimétrico. Por el contrario, si la carencia es

de orden intrínseco, esto es, si obedece a malnutrición materna, el retraso en el crecimiento será asimétrico, en él la totalidad de los órganos, incluido el cerebro, sufrirán la carencia de nutrientes.

Es factible que el factor tiempo, es decir, la duración de la carencia de nutrientes, aunado a su gravedad, constituyan una explicación más convincente, de la disarmonía en el crecimiento fetal. Consideramos que el cerebro se encuentra más protegido que otros órganos de la economía, no sólo por su mayor accesibilidad a los nutrientes circulantes —no requiere fosforilar la glucosa para captarla—, sino también por las características de la circulación fetal. Tanto este órgano como el corazón y el lóbulo derecho del hígado, resultan órganos privilegiados, ya que reciben sangre que procede directamente de la placenta, es decir, sangre arterializada y con mayor proporción de nutrientes, mientras el resto de la economía fetal ha de conformarse con una mezcla de sangre arterializada —procedente de la placenta— y de sangre que ha circulado por el propio feto —sangre venosa. Además, en condiciones de déficit circulatorio los territorios sacrificados son fundamentalmente los de las vísceras abdominales.

En el tipo I, los factores adversos operarían a lo largo de la segunda mitad o tal vez desde el principio de la gestación. La desnutrición crónica de la madre, antes y durante el embarazo, puede conducir a este tipo de malnutrición intrauterina, hecho ya descrito por Ghosh<sup>40</sup> en la India. Las anomalías genéticas, así como ciertas aberraciones cromosómicas, son responsables también de algunos casos de este tipo.<sup>41, 42</sup>

El tipo II refleja un crecimiento desproporcionado—disarmónico— en el cual talla y perímetro cefálico están afectados, pero desde luego en menor magnitud que el peso. Probablemente la agresión al feto se ha realizado en las últimas semanas de la gestación y ha consistido en deficiencia acentuada en la ingestión de nutrientes por la madre durante el último trimestre del embarazo.<sup>23</sup>

El tipo III de retraso del crecimiento fetal es más frecuente y parecería que la privación de nutrientes predomina en las semanas finales de la gestación.

La disarmonía externa en el crecimiento fetal corresponde a la existente en sus diversos órganos. En efecto, también ellos presentan un crecimiento disarmónico en el cual suprarrenales, timo, bazo e hígado evidencian el mayor retraso, pesando 39, 40, 43 y 47 por ciento respectivamente, de lo esperado para su edad de gestación, mientras el cerebro y el corazón acusan un déficit menor ya que su peso alcanza el 82 y 62 por ciento respectivamente del que se halla en los normales.<sup>43</sup>

¿A qué obedece el retraso en el crecimiento fetal? ¿A hipotrofia, a hipoplasia, o a ambos?

De tratarse exclusivamente de hipotrofia, el porvenir del recién nacido pequeño, microsómico, no parecería comprometido, ya que sus menores dimensiones obedecerían sólo a que las células que constituyen sus órganos serían más pequeñas por tener menor cantidad de citoplasma, pero su número sería normal. En tal situación, mediante el adecuado aporte de nutrientes a partir del nacimiento, estaría en condiciones de sintetizar más citoplasma y su crecimiento y desarrollo finales no resultarían mermados.

Ahora bien, la relación proteína-DNA que se encuentra en los leucocitos circulantes de estos niños al nacimiento está aumentada, indicando que su citoplasma no es menor sino mayor, hecho que parece indicar que la división se detiene antes que el crecimiento celular.<sup>37</sup>

Se considera que en circunstancias adversas durante la vida fetal pueden omitirse una o más divisiones celulares, hecho de considerable importancia, ya que determina una reducción sensible en el número de células que constituirán definitivamente ese organismo. Si se tiene en cuenta que la velocidad y ritmo de crecimiento son distintos para cada tejido, ya que el muscular puede crecer por hiperplasia hasta los 16 ó 17 años, mientras que la división de los elementos celulares del sistema nervioso tiene lugar sobre todo antes del nacimiento—para entonces, el hombre cuenta con tres cuartas o cuatro quintas partes de su población neuronal definitiva—, destaca el significado de la omisión de una división celular antes del nacimiento, y resulta de mayor trascendencia un ligero déficit de peso del cerebro—18 por ciento— que una reducción acentuada en el bazo o el hígado—cuyas deficiencias son de 57 y 53 por ciento respectivamente.<sup>16, 25, 26, 43</sup>

El déficit neuronal, aunado a alteraciones cuanti y cualitativas en los sinaptosomas,<sup>37</sup> está en relación con las limitaciones de diversa magnitud de las esferas intelectual y de conducta que se han identificado, tanto experimentalmente como en la clínica, en casos de retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>39, 45, 47</sup>

Se han encontrado así mismo alteraciones importantes a nivel molecular en el crecimiento intrauterino retrasado. Así, en

el leucocito periférico del neonato con malnutrición intrauterina, se han hallado diversas modificaciones en el metabolismo energético,<sup>12, 37, 38, 42</sup> consistentes en niveles bajos de ATP y ADP y deficiente actividad del sistema enzimático de la adenil-cinasa, sistema que mantiene el balance energético en la célula, y producen también menor síntesis de proteínas, a juzgar por la baja actividad de la polimerasa del RNA.

Estando tan íntimamente relacionados crecimiento y desarrollo resulta difícil suponer que factores que limitan tan seriamente uno de ellos, el crecimiento, no afecten también al desarrollo. En efecto, en tales casos se han hallado índices más elevados de sufrimiento fetal, mortalidad perinatal, malformaciones congénitas y retraso mental.<sup>10, 11, 15, 44-47</sup> No obstante, por lo que se refiere a la maduración tanto física como funcional, a juzgar por la capacidad de adaptación al nacimiento —y por ende sobrevivencia al mismo—, por la función respiratoria, el metabolismo de las bilirrubinas y de diferentes sustancias por el hígado, la limitación en el desarrollo es en general menor y suele hallarse en relación con la edad de la gestación.

La falta de concordancia entre crecimiento y desarrollo que se encuentra, por ejemplo en el hijo de madre toxémica<sup>14</sup> y que se aprecia en general en el crecimiento intrauterino retrasado, se manifiesta como verdadera divergencia —disociación— en el neonato con fetopatía diabética, macrosómico, con peso y talla exagerados, particularmente el peso, que con frecuencia rebasa la segunda desviación estándar en las curvas de crecimiento intrauterino, pero que, desde el punto de vista de maduración, se comporta como de menor

edad gestacional que la real: su peso puede corresponder al de un feto dos, tres o cuatro semanas mayor, pero su maduración, fundamentalmente juzgada por la función pulmonar, la composición electrolítica del plasma, la aparición de centros de osificación, y la mortalidad perinatal, lo sitúa dos o tres semanas por debajo de la edad gestacional real.<sup>48-53</sup>

Las fetopatías toxémica y diabética ejemplifican, en forma opuesta, la disociación del crecimiento y desarrollo prenatales, y pueden considerarse réplicas o modelos patológicos de la disociación normal que se aprecia en el crecimiento y desarrollo prenatales entre el varón y la hembra.

El varón tiene un crecimiento mayor, alrededor de un 10 por ciento, tanto en peso como en talla, mientras su maduración se estima en 4 semanas menor que la de la hembra.<sup>17</sup>

Los estudios *post mortem* realizados por la doctora Larroche<sup>22</sup> revelan notables diferencias en la glándula tiroides, en lo relativo al epitelio de sus folículos y fundamentalmente, a su contenido en coloide, entre recién nacidos hipotróficos, desnutridos o pequeños para su edad gestacional y los de peso adecuado —sean prematuros o de término. Prácticamente, la totalidad de los 52 recién nacidos hipotróficos estudiados recientemente por dicha autora mostraron sus folículos llenos de coloide, tanto si habían nacido muertos como si la defunción había acaecido a las 24 ó 48 horas; por el contrario, entre los grupos de prematuros y de término con peso adecuado para la edad gestacional, más de 400, el porcentaje de quienes tenían folículos llenos de coloide era sumamente bajo en los fallecidos en

las primeras 24 horas —inferior al 20 por ciento entre los prematuros, no llegaba al 50 por ciento en los de término, y continuaba siendo bajo en aquellos que fallecieron a las 48 y 72 horas.

Quienes se aproximaron más a los hipotróficos fueron los nacidos por cesárea (22 casos). La presencia de coloide en tan elevada proporción, en ambos grupos se ha interpretado como una respuesta al *stress*. Conviene recordar que en la toxemia —responsable de un buen número de los hipotróficos o desnutridos *in utero*— se ha encontrado elevación en las cifras de hormona tirotrófica circulante. Otras hormonas, también de origen placentario, que suelen elevarse en la gestación toxémica son la gonadotrofina coriónica<sup>54</sup> y el HACT.<sup>55, 56</sup> Es decir, en este padecimiento, tres de las hormonas tróficas, dos de ellas de origen placentario, se encuentran elevadas, mientras la cuarta, el lactógeno placentario, u hormona de crecimiento, se encuentra reducida.

Recientemente<sup>21</sup> se ha descrito retraso en el crecimiento y aceleración en el desarrollo, siempre referido a madurez, en varios casos de recién nacidos procedentes de gestaciones de alto riesgo, particularmente las que cursaron con toxemia. Amiel-Tison cita seis casos propios y cinco de otros autores, de neonatos pequeños para su edad gestacional en los que se apreció aceleración en la maduración neurológica. Minkowski, refiere que ratas con retraso en el crecimiento por malnutrición intrauterina abrieron sus ojos 24 horas antes que las normales, hecho que interpreta como un avance en la maduración cerebral.

Hace ya varios años se habían descrito<sup>54</sup> fenómenos de aceleración en la madurez

de ciertos órganos, los ovarios, por ejemplo, en recién nacidas fallecidas antes o durante el nacimiento. Se trataba también de casos de fetopatía toxémica y en ellos se atribuía tal aceleración a la acción de la hormona gonadotrófica coriónica, cuya concentración se eleva y mantiene anormalmente alta en la embarazada toxémica. Más recientemente se ha observado, tanto en el animal de experimentación como en el humano<sup>19, 20</sup> que la maduración pulmonar puede acelerarse.

Estos hechos, hasta ahora considerados como observaciones aisladas e interpretados como fenómenos circunscritos a un determinado órgano que se limita a responder a concentraciones mayores de una determinada hormona, han de ser revisados con distinto criterio, como lo hace Amiel-Tison,<sup>21</sup> quien afirma que la aceleración en la maduración neurológica puede ser menos rara de lo que parece. Esto obliga, desde luego, a plantear la posibilidad de que la observación clínica de la disociación del crecimiento y desarrollo tenga una explicación real y traduzca la resultante de un ajuste fetal ante una situación comprometida. La pérdida en el número de células del pequeño para la edad gestacional podría representar el precio pagado por la aceleración en la diferenciación pulmonar.

El autor mencionado refiere que "la precocidad de la insuficiencia placentaria en algunos casos, hace pensar que cuando el *stress* ocurre muy tempranamente, precede al impulso de crecimiento, que en el feto humano ocurre entre las semanas 15 y 20 de la gestación. Al favorecer la diferenciación celular, dicho *stress* temprano podría conducir a pérdida de elementos celulares y la velocidad de dife-

renciación y división celulares mostrarían una correlación inversa". Tal podría ser el caso del crecimiento retrasado armónico, en el que puede comprometerse la división de neuroblastos. En la situación más frecuente de retraso del crecimiento fetal, en el que la alteración ocurre durante el último trimestre, el cerebro se afectaría durante la segunda fase, que es predominantemente de división glial.

¿Cómo explicar la disociación del crecimiento y desarrollo en la fetopatía diabética? El aumento en grasa que presentan estos neonatos explica parcial, pero no totalmente su macrosomía, particularmente por lo que a talla se refiere; es decir, debe haber aumento en el número o en las dimensiones de las células. A juzgar por los trabajos de Pitkin y col., las células aumentan en número, sin que se altere su tamaño.<sup>67</sup> Tanto el acúmulo de grasa como el mayor número de células, parecen ser consecuencia de la profunda alteración metabólica —fundamentalmente hiperglicemia e hiperinsulinismo—, que sufre el feto de la gestante diabética y que en alguna forma compromete a sus células impulsándolas a un mayor crecimiento por división a expensas de su maduración.

Conviene preguntarse si la limitación del crecimiento obedece tan sólo a la carencia de nutrientes y la aceleración del desarrollo a una situación de *stress* exclusivamente, o si existen otros factores. Es difícil decidir si la desnutrición intrauterina acentuada por sí sola, al limitar los recursos energéticos de que dispone la célula, la obliga a realizar determinados ajustes metabólicos que implican modificaciones en sus sistemas enzimáticos y hormonales y éstos, por interacción con el genoma o la membrana de las propias

células, dan por resultado que uno se retrase y el otro se acelere, o si todos estos fenómenos son tan solo una parte de lo que ocurre.

#### REFERENCIAS

1. Love, E. J. y Kinch, R. A.: *Factors influencing the birth weight in normal pregnancy*. Amer. J. Obstet. Gynec. 91:342, 1965.
2. Morton, N. E.: *The inheritance of human birth weight*. Ann. Hum. Genet. 20:125, 1955.
3. Robson, E. B.: *Birth weight in cousins*. Ann. Hum. Genet. 19:262, 1955.
4. Robson, E. B.: *The genetics of human birth weight*. Heredity. 7:149, 1953.
5. Ounsted, M.: *Maternal constraint of fetal growth in man*. Develop. Med. & Child Neurol. 7:479, 1965.
6. Ounsted, M. y Ounsted, C.: *Maternal regulation of intrauterine growth*. Nature. 212:995, 1966.
7. Naeye, R. L.; Diener, M. M.; Harcke, H. T., Jr. y Blanc, W. A.: *Relation of poverty and race to birth weight and organ and cell structure in the newborn*. Ped. Res. 5:17, 1971.
8. Babson, S. G. y Benson, R. C.: *The high risk fetus and associated factors*. En: *Management of High-risk Pregnancy and Intensive Care of the Neonate*. St. Louis, C. V. Mosby Co., 2a. ed., 1971, p. 1.
9. Urrusti, S. J.: *Clasificación y pronóstico de los diversos tipos de recién nacido*. En: *Diagnóstico y Manejo de Algunos Problemas del Recién Nacido*. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1968, p. 33.
10. Urrusti, S. J.: *Diagnóstico de la condición fetal*. En: *Pediatría*. Meneghelli, J. (Ed.). Buenos Aires. Inter-Médica, 1972, p. 418.
11. Urrusti, S. J.: *El desnutrido en útero*. En: *Nuevos conceptos sobre viejos aspectos de la desnutrición*. Academia Mexicana de Pediatría, México, D. F., 1973, p. 87.
12. Metcalf, J.; Yoshida, T.; Morales, M.; Rosado, A.; Urrusti, S. J.; Sosa, A.; Foshida, P.; Frenk, S.; Velasco, L.; Ward, A. y Al Ubaidi, Y.: *Biomolecular studies of fetal malnutrition in maternal leukocytes*. Pediatrics. 47:180, 1971.
13. Lubchenco, L. O.; Hansman, C.; Dressler, M. y Boyd, E.: *Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data of 24-42 weeks of gestation*. Pediatrics. 32:793, 1963.
14. Urrusti, S. J.: *La morbilidad y la mortalidad perinatal en la preeclampsia y en la eclampsia*. Rev. Mex. Ped. 35:127, 1966.
15. Urrusti, J.; Yoshida, P.; Velasco, L.; Frenk, S.; Rosado, A.; Sosa, A.; Morales, M.; Yoshida, T. y Metcalf, J.: *Human fetal growth*

- retardation. I. Clinical features of sample with intrauterine growth retardation. *Pediatrics*. 50:547, 1972.
16. Gruenwald, P.: Deprivation of the human fetus. Forms, causes and significance. En: *Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders*. Adamsons, K. (Ed.). Nueva York, Springer-Verlag (Ed.), 1968, p. 7.
  17. Falkner, F.: *General considerations in human development*. En: *Human Development*. Falkner, F. (Ed.). Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1966, p. 123.
  18. Urrusti, S. J.: *Evaluación integral del recién nacido*. En: *Avances en Perinatología*. Díaz del Castillo, E. y Urrusti, S. J. (Eds.). México, Francisco Méndez Oteo (Ed.), 1974, p. 546.
  19. Avery, M. E.: *Prevention of hyaline membrane disease*. *Pediatrics*. 50:513, 1972.
  20. Gluck, L.: *Pulmonary surfactant and neonatal respiratory distress*. *Hosp. Pract.* 6:45, 1971.
  21. Amiel-Tison, C.: *Neurologic problems in perinatology*. En: *Clinics in Perinatology*. 1:33, 1974.
  22. Larroche, J. G.: *La tiroides del recién nacido. Sus modificaciones fisiológicas y patológicas al nacimiento*. I Simposio Internacional de Perinatología. México, D. F. 15-17 septiembre 1975. Hospital del Niño, IMAN.
  23. Bergner, L. y Susser, M. W.: *Low birth weight and prenatal nutrition. An interpretative review*. *Pediatrics*. 46:946, 1970.
  24. Drillin, C. M.: *Prenatal and perinatal factors in etiology and outcome of low birth weight*. *Clinics in Perinatology*. 1:197, 1974.
  25. Zamenhof, S.; Van Marthenus, E. y Grauel, L.: *DNA (cell number) in neonatal brain: second generation (F<sub>2</sub>) alteration by maternal (F<sub>0</sub>) dietary protein restriction*. *Science*. 172: 850, 1972.
  26. Winick, M.: *Malnutrition and brain development*. *J. Pediat.* 74:667, 1969.
  27. Winick, M. y Noble, A.: *Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat*. *Devel. Biol.* 12:451, 1965.
  28. Winick, M.; Fish, I. y Rosso, P.: *Cellular recovery in rat tissues after a brief period of neonatal malnutrition*. *J. Nutr.* 95:623, 1968.
  29. Nacey, R. L.: *Malnutrition, probable cause of fetal growth retardation*. *Arch. Path.* 79:284, 1965.
  30. Brown, B. E.: *Organ weight in malnutrition with special reference to brain weight*. *Develop. Med. Child. Neurol.* 8:512, 1966.
  31. Winick, M.: *Cellular growth in intrauterine malnutrition*. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17:69, 1970.
  32. Zeman, F. J. y Stanbrough, E. C.: *Effect of maternal protein deficiency on cellular development in the fetal rat*. *J. Nutr.* 99:274, 1969.
  33. Shrader, R. E. y Zeman, F. J.: *Effect of maternal protein deprivation on morphological and enzymatic development of neonatal rat tissue*. *J. Nutr.* 99:401, 1969.
  34. Frankova, S. y Barnes, R. H.: *Effect of malnutrition in early life on avoidance conditioning and behavior of adult rats*. *J. Nutrition*. 96:485, 1968.
  35. Yoshida, T.; Metcalf, J.; Morales, J.; Rosado, A.; Yoshida, P.; Urrusti, J.; Frenk, S. y Velasco, L.: *Human fetal growth retardation. II. Energy metabolism in leukocytes*. *Pediatrics*. 50:559, 1972.
  36. Rosado, A.; Bernal, A.; Sosa, A.; Morales, M.; Urrusti, J.; Foshida, P.; Frenk, S.; Velasco, L.; Yoshida, T. y Metcalf, J.: *Human fetal growth retardation. III. Protein, DNA, RNA, adenine nucleotides and activities of the enzymes pyruvic and adenylate kinase in placenta*. *Pediatrics*. 50:568, 1972.
  37. Metcalf, J.; Wilkman-Coffelt, J.; Yoshida, T.; Bernal, A.; Rosado, A.; Yoshida, P.; Urrusti, S. J.; Frenk, S.; Madrazo, R.; Velasco, L. y Morales, M.: *Energy metabolism and protein synthesis in human leukocytes during pregnancy and in placenta related to fetal growth*. *Pediatrics*. 51:866, 1973.
  38. Urrusti, S. J.: *Aspectos metabólicos del feto. En: Nuevos conceptos sobre viejos aspectos de la desnutrición*. Academia Mexicana de Pediatría, 1973, p. 73.
  39. Nesbitt, R. E. L., Jr.: *The status of perinatal medicine*. En: *Symposium on Perinatal Medicine Today*. *Clinics in Perinatology*. 1:176, 1974.
  40. Ghosh, S.; Bhargava, S. K.; Madhavan, S.; Taskar, A. D.; Bhargava, V. y Nigam, S. K.: *Intrauterine growth of North Indian babies*. *Pediatrics*. 47:826, 1971.
  41. Urrusti, S. J.: *Discefalia óculo-mandibulo-facial (síndrome de Hallermann Streiff-François)*. *Rev. Mex. Ped.* 36:39, 1967.
  42. Urrusti, S. J.: *Desnutrición intrauterina*. En: *Avances en Perinatología*. Díaz del Castillo, E. y Urrusti, S. J. (Eds.). México, Francisco Méndez Oteo (Ed.), 1974, p. 64.
  43. Gruenwald, P. y Minh, H. N.: *Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. II. Weight of body and placenta in surviving and in autopsied infants*. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 82:312, 1960.
  44. Van Den Berg, B. J. y Yerushalmy, J.: *The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birth weight to mortality, morbidity, and congenital anomalies*. *J. Pediat.* 69:531, 1966.
  45. Stoch, M. B. y Smythe, P. M.: *Does under-nutrition during infancy inhibit brain growth and subsequent intellectual development*. *Arch. Dis. Child.* 38:546, 1963.
  46. Pasamanick, B. y Lilienfeld, A. M.: *Association of maternal and fetal factors associated*

- with development of mental deficiency. I. Abnormalities in the prenatal and parnatal periods. JAMA. 159:155, 1955.
47. Neligan, G. A.: *The prospects for babies of low birth weight and unspecified gestational age.* Develop. Med. Child. Neurol. 8:345, 1966.
  48. Osler, M. y Pedersen, J.: *The body composition of newborn infants of diabetic mothers.* Pediatrics. 26:985, 1960.
  49. Pedersen, J. y Osler, M.: *Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers.* Danish Medical Bulletin. 8:78, 1961.
  50. Davidsen, O.: *Serum proteins in newborn infants of diabetic mothers.* Am. J. Obstet. Gynecol. 111:934, 1971.
  51. Heese, H. De V.: *The infant of the diabetic mother.* S. Afr. Med. J. 46:474, 1972.
  52. Farquhar, J. W.: *The child of the diabetic woman.* Arch. Dis. Child. 34:76, 1959.
  53. Avery, M.: *The lung and its disorders in the newborn infant.* Filadelfia, W. B. Saunders Co., 1964. Major problems in Clinical Pediatrics, vol. 1.
  54. Govan, A. y Mukherjee, C.: *Maternal toxemia and foetal ovarian activity.* J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 30:635, 1950.
  55. Mukherjee, K.: *Plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in normal men and non-pregnant women, normal pregnant women and women with pre-eclampsia.* J. Obst. Gynecol. Br. Com. 79:504, 1972.
  56. Gottfried, I.; Lewenthal, H. y Goldberg, S.: *Free 11-Hydroxycorticosteroids in plasma and urine in pregnancy and in cases of stress.* Am. J. Obstet. & Gynec. 102:924, 1968.
  57. Pitkin, R. M.; Planck, C. J. y Filer, L. J.: *Fetal and placental composition in experimental maternal diabetes.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138:163, 1971.

El doctor Juan Urrusti Sanz nació en Madrid, España en 1927 pero llegó a México en 1939 y aquí realizó los estudios de secundaria, preparatoria y profesionales. Recibió el título de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. en julio de 1951 y su interés por la pediatría se notó desde entonces ya que en su tesis profesional se intituló "Fre-

cuencia de la contaminación bacteriana en manipuladores de alimentos". Después estuvo durante 4 años como residente en un hospital pediátrico de la ciudad y en 1955 invirtió un año como investigador adjunto en el laboratorio de bioquímica de la división de investigación biológica de la industria nacional químico-farmacéutica.

Su práctica profesional ha estado siempre confinada a la pediatría y desde 1961 ha estado encargado del departamento de perinatología en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. Gracias a este puesto ha podido estudiar a fondo los problemas del recién nacido y llevar a cabo investigaciones clínicas de importancia que han sido publicadas en 15 trabajos en revistas nacionales y 11 trabajos en revistas del extranjero.

Interesado en la docencia desde muy joven fue primeramente adjunto y después profesor titular de bioquímica en la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. y también ahí mismo profesor de clínica pediátrica desde 1967. Ha participado igualmente como profesor conferenciante y preceptor sobre perinatología en cursos de graduados para pediatría tanto en el Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional como del Hospital de Gineco-Obstetricia. En 1974 publicó con el doctor Ernesto Díaz del Castillo un libro sobre avances en perinatología, en la ciudad de México.

En 1972 fue invitado por la Organización Panamericana de la Salud a Montevideo, Uruguay, donde participó como profesor en el seminario sobre "Factores que elevan los riesgos perinatales en América Latina". Pertenece a múltiples sociedades científicas de su especialidad y ha participado en la mayor parte de los congresos nacionales e internacionales de su disciplina. Por último en dos ocasiones ha ganado el premio Nestlé por trabajos publicados sobre pediatría.

## COMENTARIO OFICIAL

ERNESTO DÍAZ DEL CASTILLO \*

El doctor Urrusti analiza en este trabajo uno de los temas más inquietantes de la moderna perinatología como lo es el crecimiento intrauterino del humano, su evolución normal y sus distorsiones.

Señala los criterios que, en el último decenio, han permitido ubicar el crecimiento intrauterino individual e identificar sus cambios por defecto o por exceso en gráficas elaboradas a partir de datos axiales de la antropometría como el peso corporal, la talla y el perímetro cefálico.

La parte medular en este trabajo es el planteamiento de la distinción entre crecimiento y desarrollo y la diferente manera en que, no obstante su íntima relación, son afectados por los factores agresores de manera distinta. Con base en este hecho interpreta el autor las condiciones del neonato y su comportamiento en cuanto a morbimortalidad y características funcionales diversas.

En la definición de tres tipos de neonatos tomando como base las medidas corporales señaladas, se aplica un concepto clínico en el que Urrusti ha contribuido de tiempo atrás y que traduce su inquietud, su capacidad de observación, su pensamiento ordenado, indicadores de la actitud de clínico natural que domina en su personalidad médica.

Al analizar la relación causa-efecto de estas disarmonías del crecimiento y disociación crecimiento-desarrollo coincide con autores como Nesbitt en que la insuficiencia vascular placentaria traducida por disminución de aporte sanguíneo, despierta en el feto su capacidad de discriminación en jerarquías funcionales de sus tejidos, protegiendo aquellos de más importante función para la vida como el cerebro, el corazón y con menos eficacia el hígado, sacrificando otros como músculos, tejido célula-adiposo y aun el tejido óseo con lo que resulta el crecimiento disarmónico.

\* Académico numerario.

En cambio si la carencia obedece a mala nutrición materna el déficit de crecimiento afecta por igual la totalidad de los órganos incluido el cerebro. Este es un punto de gran interés porque algunos autores han sustentado la idea de que en todas circunstancias el cerebro mantiene su capacidad de crecimiento y desarrollo indemnes y se ha señalado que la disminución del peso cerebral que se encuentra en autopsias de neonatos desnutridos *in utero* es escasa, 18 por ciento según Naeye. En un estudio de 140 autopsias de neonatos menores de 72 horas se encontró disminución del peso cerebral en 20 por ciento que coincide con la cifra señalada anteriormente, pero ello no significa efecto despreciable de la mala nutrición intrauterina, ya que cuando se comparan los pesos de los cerebros de desnutridos *in utero* con los de neonatos cuyo crecimiento se ubica entre los percentiles 26 y 75 de las gráficas de crecimiento intrauterino de Lubchenco, la diferencia es estadísticamente significativa y existe también diferencia significativa con los pesos de cerebros de neonatos que por su peso corporal quedan ubicados entre los percentiles 11 y 25 de estas gráficas.

La afirmación de Urrusti de que deben tomarse en cuenta para juzgar estos hechos la duración de la carencia de nutrientes y su gravedad, parece justa. Uno de los aspectos en los que el autor ha contribuido en este campo del crecimiento intrauterino y sus distorsiones, es en la búsqueda de indicadores de trastornos funcionales en el homíginito y en su progenitora que sean fácilmente perceptibles, de manera que constituyan elementos para el diagnóstico prenatal; lo que supone una importante anticipación que podría evitar y aun suprimir mediante terapéutica adecuada los efectos deletéreos de la mala nutrición intrauterina. Ha encontrado que el citoplasma celular juzgado por la relación proteína-DNA en leucocitos circulantes es mayor que lo normal, acaso como un mecanismo compensatorio

a la agresión previa que parece detener la división celular antes que su crecimiento. Es muy interesante la consideración sobre la importancia tan distinta de omitir una división celular en tejidos que como el muscular pueden crecer hasta los 16 ó 17 años, con respecto a la detención de la división celular del sistema nervioso que, al nacimiento, ha alcanzado ya tres cuartas o cuatro quintas partes de su población definitiva. Salta a la vista la mayor trascendencia de carencias de cuantía parecida en tejidos tan distintos, ya que el déficit neuronal acaso limite el comportamiento intelectual y de conducta del individuo adulto.

Es muy actual la tesis que el nuevo académico aborda, mencionando la documentación respectiva, sobre la diferente afectación de la madurez, de la fisiología orgánica traducida por capacidad de adaptación al nacimiento, sobrevida, eficacia de la función respiratoria y de funciones hepáticas como el manejo de bilirrubinas, que en el desnutrido *in utero* corresponden más a su edad gestacional. Igualmente la disociación del desarrollo prenatal en hijos de toxémicas y de diabéticas, que el autor asocia al concepto de módulos patológicos de la disociación normal apreciable en el crecimiento y desarrollo prenatales entre el varón y la hembra, en el sentido que si al hijo de diabética lo hacen aparecer con crecimiento mayor para la edad gestacional pero de menor maduración, en el hijo de toxémica se afectan en sentido inverso dando lugar incluso a una

aceleración del desarrollo como parece indicarlo la observación de Minkowski de la apertura temprana de los ojos, y la maduración pulmonar acelerada de ratas desnutridas *in utero*, situaciones que se atribuyen al *stress* transgestacional que favorece la diferenciación celular al precio de disminuir el número de dichos elementos.

En todo el trabajo de Urrusti se revela un claro conocimiento del problema, una concepción avanzada y actual del mismo e inquietud por ampliar el campo de conocimientos sobre el asunto. Y esto a nadie que conozca al autor habrá de extrañarle, ya que ha sido un pionero de la perinatología en México, cabeza del primer grupo organizado que en nuestro medio se abocó al estudio de estos problemas y generador del primer curso de especialización en pediatría perinatal o perinatología que, con el reconocimiento de la División de Estudios Superiores de la Universidad Nacional Autónoma de México, se realizó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social en 1962.

Autor de numerosos y buenos trabajos en el campo de la especialidad que cultiva, Juan Urrusti llega con méritos propios y sólidos a esta Academia Nacional de Medicina, en cuyo nombre tengo el honor de darle la más cordial bienvenida y hacerle sentir que esta centenaria agrupación confía en contar con brillante colaboración y apoyo de su parte.

## *SALUS PUERORUM SUPREMA LEX*

### REGLAMENTACION DEL TRABAJO DE LOS NIÑOS

El 15 de julio de 1913 la Academia Nacional de Medicina abrió un concurso, con autorización de la Secretaría de Instrucción Pública y Bellas Artes, sobre el tema: "Reglamentación del trabajo de los niños", con un premio de \$ 5,000.00. El 10 de febrero de 1915 se recibió una memoria de 60 páginas con numerosas fotografías, de la que no se supo el nombre del autor pues envió tan solo el lema de "Salus Puerorum Suprema Lex". La memoria se perdió en la imprenta y al parecer nunca se publicó. Pero la Comisión designada para juzgar la Memoria, presentó un dictamen de cerca de 40 cuartillas, en que analiza pormenorizadamente cada capítulo, hace ver las limitaciones o faltas y da su opinión respecto a múltiples puntos del Reglamento propuesto. Dicha Comisión estuvo integrada por los académicos Samuel García, Eduardo Liceaga, Juan Felipe Monjaráz, Jesús González Urueña y Enrique O. Aragón, que después del análisis concluyó que: A) El autor no se hace acreedor al premio de \$ 5,000.00; b) que se debe publicar la Memoria en Gaceta Médica de México; c) que se solicite a la Secretaría del ramo se otorgue al autor un premio extraordinario de \$ 500.00 como recompensa por el trabajo que efectuó. GAC. MÉD. MÉX. Tomo X, tercera serie, págs. 279-316, 1915.