

¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros?

Eduardo Cuestas^{a,b}, Alina Rizzotti^a

La baja talla (BT) se observa frecuentemente en los prematuros hasta la edad adulta.¹ El crecimiento lineal (CL) representa, predominantemente, acreción de proteínas, masa magra y masa ósea, e indica el crecimiento de los órganos, que depende del eje somatotropina-somatomedina. El aumento de peso representa la masa corporal total, incluida la masa grasa, e indica el equilibrio entre la ingesta y el gasto energético, que depende del eje insulina-glucosa.² Aunque las causas del retraso ponderal de los prematuros se conocen y se han estudiado extensamente, los orígenes y las consecuencias del retraso del CL en esta población no se han investigado en forma acabada.²

En este escrito, tenemos la intención de comentar las sorprendentes similitudes que encontramos entre las estrategias evolutivas de los pigmeos y las estrategias adaptativas neonatales de los prematuros durante nuestras investigaciones para tratar de comprender el origen del retraso del crecimiento lineal posnatal en los prematuros.

Los seres humanos presentan una variación considerable de la talla. Entre nuestros contemporáneos, los cazadores-recolectores Efe en la selva tropical de Ituri (República Democrática del Congo) son los más bajos estudiados en el mundo.³ El origen de la BT de

los pigmeos ha sido un enigma hasta época muy reciente y su conocimiento, según nuestra experiencia, aporta datos fundamentales para entender la biología evolutiva neonatal.

Los pigmeos nacen con una talla y un peso normal para su edad gestacional, al igual que los prematuros sin retraso del crecimiento intrauterino. Este hecho permite descartar las causas genéticas y prenatales de CL deficiente. Durante la vida posnatal, los pigmeos crecen en un ecosistema aislado con recursos limitados y se enfrentan a infecciones gastrointestinales recurrentes por la carencia de agua potable, lo que conduce a inflamación sistémica sostenida (ISS) con niveles séricos permanentemente elevados de proteína C-reactiva.³ Existe abundante evidencia que relaciona la ISS causada por infecciones recurrentes con la presencia de BT y resistencia a la somatotropina, tanto en los pigmeos como en niños de comunidades sumidas en la pobreza.^{3,4} En forma similar, los prematuros crecen aislados en incubadoras sometidos a procedimientos invasivos que facilitan el advenimiento de complicaciones como la sepsis, la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar que provocan ISS asociada a BT.²

El eje somatotropina-somatomedina constituyó un candidato atractivo para comprender los

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10367>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10367.eng>

Cómo citar: Cuestas E, Rizzotti A. ¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros? Arch Argent Pediatr. 2024;122(4):e202410367.

^a Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Cátedra de Pediatría, Instituto de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Argentina; ^b II Cátedra de Clínica Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (INICSA-UNC-CONICET), Argentina.

Correspondencia para Eduardo Cuestas: ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

mecanismos subyacentes del fenotipo pigmeo. Recientemente, se ha demostrado que los pigmeos tienen una deficiencia de somatomedina con resistencia periférica a la somatotropina al igual que los lactantes prematuros con BT en comparación con los controles.^{3,5} Los niveles reducidos de somatotropina en los pigmeos se asocian con una disminución de la expresión epigénética del gen receptor de la somatotropina. Esto explica por qué los pigmeos, y probablemente los prematuros, crecen lentamente durante la infancia y la adolescencia sin experimentar crecimiento compensatorio, pese a que presentan un estirón normal durante la pubertad y llegan a la edad adulta con una talla ~10 cm menor que sus vecinos bantúes, en el caso de los pigmeos, y ~4 cm menor que sus coetáneos a término, en el caso de los prematuros. Esto es compatible con el hecho de que el momento de la pubertad afecta la intensidad del crecimiento adolescente, pero no la altura final.^{1,3}

Debido a que la desnutrición crónica puede provocar concentraciones bajas de somatotropina y somatomedina, es importante evaluar el impacto del estado nutricional sobre el CL. Está probado que, pese a las diferencias en la talla adulta, el grosor promedio de los pliegues cutáneos de los pigmeos y de los vecinos agricultores más altos no difirió, lo que indica un nivel comparable de salud nutricional en ambas poblaciones, de la misma manera que se observa al comparar el estado nutricional entre los prematuros con y sin retraso del CL.^{2,3,5} Estos hallazgos son obviamente incompatibles con un modelo simple de retraso en el crecimiento debido a una nutrición deficiente. Los factores no nutricionales que subyacen al retraso del CL en los prematuros no se conocen bien. Otros autores y nosotros presentamos evidencias de que las enfermedades inflamatorias neonatales graves, principalmente sepsis, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante, se asocian con una talla reducida a los 12 meses de edad corregida y recientemente propusimos un mecanismo fisiopatológico para explicar la asociación entre la ISS y el retraso del CL en lactantes prematuros.^{2,6,7} Posteriormente, demostramos el efecto inhibitorio que ejerce la ISS sobre el eje somatotropina-somatomedina tanto a nivel sistémico como local al afectar la formación de masa ósea en los lactantes prematuros.⁵

Al analizar datos en el marco de la historia de vida de los pigmeos, los antropólogos han formulado una explicación elegante para

comprender la evolución del fenotipo pigmeo. Específicamente, para maximizar la aptitud reproductiva en condiciones muy adversas de vida, los pigmeos experimentan un cese muy temprano del CL.³ Esta explicación predice una relación inversa entre la esperanza de vida adulta y la talla final; de hecho, se observa entre los pigmeos centroafricanos contemporáneos una esperanza de vida muy corta, que no supera en promedio los 32 años.³ Existe en el ámbito clínico un interés creciente en saber cómo envejecen, enferman y mueren las personas nacidas prematuramente. Algunos estudios muestran que los prematuros adultos con BT tienen una carga de enfermedad cardiovascular similar a los individuos que duplican su edad y presentan una mayor proporción de telómeros cortos que indican una evidencia molecular de envejecimiento adelantado. Estos marcadores indican una mayor susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la edad y proporcionan elementos que prueban el desarrollo continuo de una elevada carga de morbilidad y mortalidad tempranas en esta población.¹

Los factores hereditarios, ambientales y estocásticos determinan el crecimiento de un niño en su entorno único, pero se desconoce su contribución relativa al resultado fenotípico y el grado de programación estocástica que se requiere para alterar los fenotipos de la talla de los prematuros porque hay pocos datos disponibles.

En resumen y para finalizar, esta ha sido una breve crónica de nuestro intento de utilizar la teoría evolutiva de la historia de vida para comprender el retraso del CL de los prematuros con ISS desde estrategias neonatales adaptativas. ■

REFERENCIAS

1. Marlow N, Johnson S, Hurst JR. The extremely preterm young adult - State of the art. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101365.
2. Cuestas E, Aguilera B, Cerutti M, Rizzotti A. Sustained neonatal inflammation is associated with poor growth in infants born very preterm during the first year of life. *J Pediatr.* 2019;205:91-7.
3. Little MA. Evolutionary Strategies for Body Size. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:107.
4. DeBoer MD, Scharf RJ, Leite AM, Ferrer A, et al. Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition. *Nutrition.* 2017;33:248-53.
5. Cuestas E, Hillman M, Galetto S, Gaido MI, et al. Inflammation induces stunting by lowering bone mass via GH/IGF-1 inhibition in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1136-44.
6. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal

- illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*. 2012;102(1):19-24.
7. Belfort MB, Ramel SE, Martin CR, Fichorova R, et al. Systemic Inflammation in the First 2 Weeks after Birth as a

Determinant of Physical Growth Outcomes in Hospitalized Infants with Extremely Low Gestational Age. *J Pediatr*. 2022;240:37-43.e1.