

Proceso de programación fetal como mecanismo de producción de la obesidad en la vida extrauterina

Process of fetal programming as mechanism for causing obesity in the extrauterine life

Dr. José María Basain Valdés,^I Dra. María del Carmen Valdés Alonso,^{II} Dra. Emilia Miyar Pieiga,^I Dra. Mirta Chirino González^{III} y Dra. Miriam Álvarez Viltres^I

^I Policlínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert", La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", La Habana, Cuba.

^{III} Policlínico Universitario "27 de Noviembre", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La epidemia de obesidad, con un marcado incremento de su prevalencia en embarazadas, constituye un problema crítico de salud pública en el mundo. Los factores de riesgo relacionados con la obesidad son múltiples, entre ellos, el bajo peso al nacer, ocasionado por las condiciones adversas de la vida intrauterina, lo que influye posteriormente en la aparición de la obesidad. Tales evidencias pueden ser explicadas a través de la teoría de la programación fetal como mecanismo de producción de obesidad en la vida extrauterina, lo que conformó el tema abordado en el presente trabajo.

Palabras clave: obesidad, programación fetal, teoría de la programación fetal, bajo peso al nacer.

ABSTRACT

The epidemic of obesity, with a marked increase of its prevalence in pregnant women, constitutes a critical problem for public health in the world. The risk factors related to obesity are multiple, among them, low birth weight, caused by the adverse conditions of the intra-uterine life, what later influences on the emergence of obesity. Such evidences can be explained through the theory of the fetal programming as mechanism for causing obesity in the extrauterine life, what constituted the topic discussed in this work.

Key words: obesity, fetal programming, fetal programming theory, low birth weight.

INTRODUCCIÓN

En la transición epidemiológica ocurrida en el siglo pasado, el control y la prevención de enfermedades transmisibles como consecuencia del progreso de la ciencia, dio lugar a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la obesidad, que ha sido considerada como la epidemia del siglo XXI debido al incremento de su prevalencia en 34,5 %, durante los últimos 14 años.¹

La obesidad era considerada un problema exclusivo de los países de altos ingresos, pero en los países de ingresos bajos y medios está aumentando espectacularmente, sobre todo en el medio urbano. La situación es alarmante, puesto que se están presentando los mismos problemas, pero con diferentes recursos para combatirlos. La novedad científica consiste en efectuar una revisión detallada y actualizada de este problema de salud, que día a día conduce a la muerte o merma la calidad de vida de la población activa.¹

Hoy día, en el mundo ha mejorado notoriamente la disponibilidad y accesibilidad a los alimentos, lo que significa que las personas con igual o menor trabajo, tienen igual o mayor facilidad para adquirirlos. Al mismo tiempo, y dado especialmente por los cambios en los hábitos y las costumbres, así como por los adelantos tecnológicos, cada vez se ha ido adaptando un sistema de vida más sedentario. Ambos factores llevarían a un desequilibrio calórico (mayor ingesta y menor gasto) al aumentar los depósitos de grasa en el organismo.²

Con todo, es sorprendente la verdadera epidemia de obesidad que se ha producido especialmente durante las 3 últimas décadas en muchos países, especialmente porque los organismos humano y animal han logrado desarrollar, durante su evolución, mecanismos precisos de control central de las necesidades calóricas y de consumo, que permitían mantener los depósitos grasos relativamente estables.^{2,3}

La obesidad, con un marcado incremento de su prevalencia en mujeres embarazadas, es un problema crítico de salud pública en el mundo. Durante las 2 últimas décadas se ha valorado, cada vez más, como un riesgo de desarrollo de enfermedades en la etapa adulta, sobre todo del síndrome metabólico. Tal situación puede ser marcadamente influida por la exposición del individuo a un ambiente prenatal afectado por modificaciones metabólicas, como el sobrepeso de la gestante, y más adelante, en las etapas iniciales de la vida extrauterina, por diversos factores, como el estado nutricional del recién nacido, la alimentación temprana, la exposición a diferentes nutrientes, la velocidad de crecimiento y el porcentaje de masa/grasa, ganado en los primeros 6 meses de vida (en particular las 2 primeras semanas). Estos factores provocan el desarrollo ulterior de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2, afecciones cardiovasculares e hipertensión arterial, así como de enfermedades pulmonares, renales y neurológicas.⁴

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que al erradicar la obesidad se reduciría en 60 % la diabetes mellitus de tipo 2, en 20 % las coronariopatías y los accidentes vasculares encefálicos, y en 30 % la hipertensión arterial. De igual modo, la práctica de actividad física moderada en toda la población reduciría en 30 % las coronariopatías, en 25 % la diabetes y el cáncer de colon, en 12 % el cáncer de mama, en 15 % los accidentes vasculares encefálicos y en 10 % las fracturas de caderas. Sin embargo, a pesar de los claros beneficios de reducir la obesidad y aumentar la actividad física, las estadísticas señalan que esta verdadera epidemia sigue en ascenso en Cuba.²

El antecedente de bajo peso al nacer constituye uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad en edades posteriores de la vida. En la actualidad, la asociación de obesidad con el antecedente de bajo peso al nacer es muy frecuente, lo que motivó a efectuar el presente trabajo, con el cual se persiguió que los pediatras y médicos que ejercen en la atención primaria de salud incrementen sus conocimientos sobre el tema.

DESARROLLO

De acuerdo con lo planteado por la OMS, el bajo peso al nacer es aquel menor de 2 500 gramos y constituye el índice de pronóstico más importante de mortalidad infantil, sobre todo la neonatal. Se calcula que un grupo importante de los supervivientes padece trastornos neurológicos e insuficiencia intelectual; aumentan los índices de morbilidad ambulatoria y hospitalaria para infecciones respiratorias agudas, enfermedad diarreica aguda, sepsis urinaria y anemia. Recientemente se asoció con algunos trastornos que se presentan en la adultez, como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la enfermedad cerebrovascular isquémica y la diabetes gestacional.⁵

En ese orden de ideas, el Programa para la Reducción de la Mortalidad Infantil, implementado en Cuba desde 1970, fue transformado a Programa de Atención Materno-Infantil en la década 1980-1989, para convertirse en uno de los instrumentos más importantes del Sistema de Salud cubano. También fue elaborado el Programa para la Reducción del Bajo Peso al Nacer.⁶

Al analizar la evolución histórica del índice de bajo peso al nacer en ese país, desde el 1963, año en que se dispuso de los datos estadísticos de este indicador, se distinguió un comportamiento ascendente hasta los primeros años de la década de los 70. A partir de este período comenzó disminuir, mostrando una tendencia decreciente hasta 1990. Durante los primeros años de la década del 90 (a partir de 1991), se produjo un ligero aumento hasta 1995, con cifras anuales de 7,8; 8,9; 9,0 y 9,1, debido a las grandes dificultades económicas que tuvo que enfrentar el país.^{6,7}

Desde 1994, por la voluntad política y el esfuerzo de diferentes sectores, junto con la comunidad y la familia, se tomaron las siguientes medidas: perfeccionar el Programa para la Reducción del Bajo Peso al Nacer, incrementar el número de hogares maternos y modificar sus funciones, con la tarea fundamental de la adecuada nutrición de las embarazadas y, además, vincular a las gestantes con bajo peso a los comedores obreros de su localidad, lo que permitió alcanzar una tasa de 7,3 por cada 1 000 nacidos vivos, y posteriormente se logró continuar con la disminución del índice de bajo peso al nacer, hasta alcanzar cifras inferiores a 6 % en el año 2000.⁶⁻⁸

En el 2011, el Sistema Nacional de Salud Pública en Cuba continuó desarrollando importantes acciones encaminadas a incrementar la salud de la población y la satisfacción con los servicios sanitarios; para esto se estableció un conjunto de indicadores, entre los que se encuentra el de mantener la incidencia de recién nacidos bajo peso en 5,1 por cada 100 nacidos vivos.^{6,9}

De hecho, Cuba muestra logros relevantes en la reducción de la mortalidad infantil, que la sitúan en primer lugar entre los países del Tercer Mundo e, incluso, en una posición más aventajada que la de muchos países desarrollados.⁶

Se conoce que el bajo peso al nacer es uno de los factores más relacionados con la mortalidad y la morbilidad durante el primer año de vida, tanto en la fase neonatal como en el período posneonatal. En el Programa para la Reducción del Bajo Peso al Nacer se señala que los niños nacidos con un peso inferior a los 2 500 g, presentan riesgo de mortalidad 40 veces mayor durante el primer año de vida, en comparación con los que nacen a término con un peso normal.⁶

El período más crítico y de mayor riesgo de un ser humano, es aquel que corresponde a la vida intrauterina, incluido el parto. Las condiciones de un individuo al nacer repercuten, de manera definitiva, en su desarrollo físico e intelectual a lo largo de su existencia, lo cual justifica la prioridad que se debe dar a la atención a la embarazada, con el fin de proporcionarle al bebé las mejores condiciones posibles durante su desarrollo.⁶

Así, el crecimiento fetal normal está definido como aquel que resulta de una división celular sin interferencia, y da como producto final un recién nacido a término. Resulta, entonces, que el bajo peso al nacer es la consecuencia de un insuficiente desarrollo fetal.⁶

Cabe agregar que la OMS plantea que 1 de cada 6 niños nace con bajo peso, y se notifica un índice de 17 % a nivel mundial; el mayor número lo aportan los países en vías de desarrollo, con 17 %, y los menos desarrollados, con 18 %. De los más de 20 millones de nacimientos con bajo peso que se calculan, la mayoría se producen todos los años en el mundo actual en desarrollo, más de la mitad ocurren en Asia Meridional y más de una tercera parte, en África. En cambio, el bajo peso al nacer en los países industrializados presenta un promedio de 7 %, es decir, igual al de Asia Oriental y el Pacífico.⁶

El peso al nacer es, sin duda alguna, el determinante más importante de las posibilidades de que un recién nacido experimente un crecimiento y desarrollo satisfactorios, por ello actualmente se considera la tasa de bajo peso como un indicador general de salud.¹⁰

La repercusión negativa del bajo peso se extiende, habitualmente, más allá del período perinatal y de la niñez, y puede llegar hasta la edad adulta. Los avances en la atención médica neonatal han reducido considerablemente la tasa de mortalidad asociada al bajo peso; sin embargo, un pequeño porcentaje de los bebés que sobreviven, tienden a presentar más adelante, en su vida, una mayor incidencia de enfermedades crónicas, como diabetes y cardiopatías.¹⁰

Aún se desconoce qué tan bajo debe ser el peso al nacer para que influyan en estos trastornos en la adultez. No obstante, es posible que el crecimiento limitado antes del nacimiento provoque cambios permanentes en ciertos órganos sensibles a la insulina, como el hígado, los músculos esqueléticos y el páncreas. Antes del nacimiento, estos cambios pueden ayudar al feto desnutrido a consumir todos los nutrientes disponibles, pero después del nacimiento pueden ocasionar problemas de salud.¹⁰

El bajo peso al nacer conlleva mayor riesgo de desarrollo de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemias y otras enfermedades crónicas, relacionadas con disfunción mitocondrial, mayor producción de especies reactivas de oxígeno y lesión de las células endoteliales vasculares, que es la lesión inicial de la aterosclerosis. La disfunción mitocondrial está presente en los casos de bajo peso al nacer por insuficiencia placentaria. De acuerdo con la hipótesis de la programación fetal, los recién nacidos bajo peso, con antecedentes de insuficiencia placentaria, exhiben disfunción endotelial en épocas muy tempranas de la vida y están predispuestos a padecer aterosclerosis.¹¹

El bajo peso al nacer puede producirse por restricción de nutrientes durante el embarazo, malos hábitos en la dieta materna, embarazo en la adolescencia y problemas vasculares uterinos en embarazadas con mayor edad, que causan disminución de la nutrición fetal. La reducción global materna de nutrientes, en etapas tempranas de maduración fetal, induce trastornos en el desarrollo del cerebro; ello se produce a través de la supresión

del factor neurotrófico de esta parte del sistema nervioso central, debido a un desbalance de la proliferación y a la muerte neuronal.¹²

Actualmente posee gran importancia el impacto de la nutrición prenatal, valorada a través del peso al nacer y sus efectos a corto, mediano y largo plazos. Los niños con antecedentes de bajo peso al nacer pueden presentar riesgo en la maduración del cerebro y fallo en el desarrollo cognitivo. A corto y mediano plazo, se puede observar afectación en el proceso cognitivo en la edad escolar, mientras que a largo plazo este factor puede condicionar la reducción de la capacidad de trabajo.¹³

Se plantea que en el recién nacido con bajo peso, y como mecanismo para conservar la energía y sobrevivir a la hambruna, se establece la resistencia a la insulina, la cual se asocia al desarrollo futuro de diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad.¹⁴

Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares más comunes del adulto, son causadas por factores exógenos específicos de riesgo, dados por determinados estilos de vida: sedentarismo, aumento en el consumo de calorías y grasas saturadas, y tabaquismo, que actúan sobre individuos genéticamente susceptibles. Adicionalmente, se ha propuesto una teoría: el impacto de las condiciones de vida intrauterina del individuo en la aparición de enfermedades crónicas en su vida extrauterina. Al respecto, los estudios epidemiológicos realizados en Inglaterra, y replicados en otros países, apoyan la hipótesis de Barker.¹⁵

Con referencia a lo anterior, la hipótesis de Barker¹⁵ plantea un nuevo punto de vista sobre las relaciones de causalidad en epidemiología. Esta se presenta como un interesante modelo explicativo de las condiciones de privación durante la vida intrauterina, que provocan el desarrollo de diferentes enfermedades en la edad adulta. Ello ocurre como producto de una adaptación del feto a su estado de desnutrición; proceso conocido como programación fetal.

Dicha hipótesis radica en las siguientes fundamentaciones:¹³

- La enfermedad isquémica del corazón se asocia a tipos de retraso en el crecimiento fetal. La desnutrición durante los períodos críticos retrasa la división celular. El organismo conserva la memoria de la desnutrición temprana, lo que conduce a cambios persistentes de la tensión arterial, el colesterol y una respuesta insulínica a la glucosa.
- La tensión arterial en el adulto se relaciona con el peso del neonato al nacimiento, el tamaño, el índice ponderal, la circunferencia cefálica y el peso de la placenta. Las mayores cifras de tensión arterial se corresponden con los sujetos que tuvieron menor peso al nacer y mayor peso de la placenta. En niños, hasta los 4 años, las cifras de tensión arterial se asocian negativamente con el peso al nacimiento y positivamente con el peso de la placenta.

Las etapas tempranas de la vida (crecimiento prenatal y postnatal) pueden tener una profunda influencia a largo plazo en la salud. Las sospechas de existencia del componente prenatal surgen de estudios de seguimiento de la hambruna holandesa y en neonatos hindúes. Esta hipótesis, conocida como la del "genotipo ahorrador", propone que los "genes ahorradores" son seleccionados durante la evolución en un momento en el cual los recursos alimentarios escasean; dichos genes producen un "disparo" rápido de insulina y, así, una capacidad mejorada de almacenar grasa, la cual coloca al individuo en riesgo de resistencia a la insulina en la vida prenatal.^{13,16,17}

Por otra parte, en 1992 se propuso el término de "fenotipo ahorrador" derivado de la hipótesis del "genotipo ahorrador". Se plantea que cuando el ambiente fetal es pobre en nutrientes, se genera una respuesta adaptativa que perfecciona el crecimiento de órganos importantes y conduce a un metabolismo basal bajo. Estas adaptaciones resultan perjudiciales cuando la nutrición es más abundante en el ambiente posnatal, que la existente en el medio prenatal.¹⁸

Años más tarde se confirmó, en investigaciones efectuadas en diferentes grupos etarios, que los recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado presentan una menor proporción de masa muscular que los neonatos con peso normal para la edad gestacional, valorada por la técnica de absorciometría de doble energía. La recuperación ponderal posnatal de manera rápida en estos niños que nacieron con bajo peso, entre otros factores, determina el desarrollo de la insulinoresistencia.^{19,20}

La mayoría de los recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado, recupera el peso durante los primeros 2 años de vida, pero debe prevenirse la recuperación rápida del índice de masa corporal, la cual puede relacionarse con resistencia a la insulina. Existe una relación entre el peso al nacimiento y el aumento del riesgo de presentar diabetes mellitus de tipo 2 en la adolescencia y la adultez, así como hipertensión arterial y dislipidemias, independientemente de la herencia genética.²¹

CONSIDERACIONES FINALES

Las enfermedades no transmisibles son más comunes en el niño y el adulto, las cuales son causadas por factores exógenos específicos de riesgo, debido a determinados estilos de vida incorrectos, que actúan sobre individuos genéticamente susceptibles. En adición, se ha propuesto la teoría de la programación fetal, la cual explica cómo las condiciones de vida intrauterina del individuo influyen y/o determinan en la aparición de enfermedades no transmisibles, y de otros perjuicios para la salud, en la vida extrauterina de los individuos.

La obesidad ocasiona un elevado costo para el individuo y la sociedad. Igualmente, la identificación de los factores de riesgo de la obesidad desde la infancia, como el bajo peso al nacer, pueden ser de utilidad en la orientación y planificación de estudios, consejos e intervenciones preventivas desde la atención primaria de salud, que permitan reducir complicaciones futuras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belkis Nápoles M, Pérez Rodríguez OD, Santos MO. Síndrome X. La epidemia del siglo XXI. Rev Infocencia. 2013 [citado 20 Nov 2013]; 17(1).
2. Santiago Muzzo B, Fernando Monckeberg B. Reflexiones sobre el aumento de la obesidad en Chile. Rev Chil Nutr. 2012; 39(4): 113-5.
3. Mönckeberg Barros F. Las complejas funciones del tejido graso. Creces. 2012 [citado 21 Nov 2013]; 38: 1064-72.
4. Perea Martínez A, López Navarrete GE, Carbajal Rodríguez L, Rodríguez Herrera R, Zarco Román J, Loredó Abdalá A. Alteraciones en la nutrición fetal y en las etapas

- tempranas de la vida Su repercusión sobre la salud en edades posteriores. *Acta Pediatr Mex.* 2012; 33(1): 26-31.
5. Ticona Rendón M, Huanco Apaza D, Ticona Vildoso M. Incidencia y factores de riesgo de bajo peso al nacer en población atendida en hospitales del Ministerio de Salud del Perú. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(2): 51-60.
 6. Jorna Calixto AR, Rodríguez Crespo I, Véliz Martínez PL, Cuellar Álvarez R, Olivera Nodarse Y. Comportamiento del bajo peso al nacer en el Policlínico Universitario "Héroes del Moncada" (2006-2010). *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012 [citado 20 Nov 2013]; 28(1).
 7. Inguanzo Clausell O, Valdés Abreu BM, Iturriagagoitia Herrera E, García Rodríguez L, Hernández Hierrezuelo ME. Caracterización del desarrollo del pretérmino en el primer año de vida. *Rev Ciencias Médicas.* 2012 [citado 20 Nov 2013]; 16(1).
 8. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Grupo de Atención Materno Infantil. Programa para la Reducción del Bajo Peso al Nacer. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1998.
 9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Objetivo de trabajo e indicadores 2011. La Habana: MINSAP; 2011. p. 4.
 10. García Baños LG. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. *Rev Cubana Salud Pública.* 2012; 38(2): 238-45.
 11. Leduc L, Levy E, Bouity-Voubou M, Delvin E. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149(2): 127-30.
 12. Antonow-Schlorke I, Schwab M, Cox LA, Li C, Stuchlik K, Witte OW, et al. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011; 108(7): 3011-6.
 13. Villegas S, Ivanovic R, Pérez H, Almagià A, Urrutia MS, Rodríguez Mdel P, et al. Birth weight and later nutritional status, cognitive development and job status: a critical revision. *Arch Latinoam Nutr.* 2009; 59(4):369-77.
 14. Lev-Ran A. Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? *Diabetes Rev.* 1999; 7(1): 1-22.
 15. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998; 95(2): 115-28.
 16. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Leary SD, Saperia J, Chachyamma KJ, et al. Truncal adiposity is present at birth and in early childhood in South Indian children. *Indian Pediatr.* 2005; 42(6): 527-38.
 17. Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev.* 1999 [citado 25 Nov 2013]; 57(5).

18. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetología*. 1992; 35(7): 595-601.
19. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 1997; 86(2): 196-200.
20. Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010; 1(3): 89-98.
21. Morgan AR, Thompson JM, Murphy R, Black PN, Lam WJ, Ferguson LR, Mitchell EA. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet*. 2010; 11:125.

Recibido: 22 de agosto de 2014.

Aprobado: 3 de septiembre de 2014.

José María Basain Valdés. Policlínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert".
Calle 49 entre 82 y 84, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
josemb@infomed.sld.cu