

¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana?

Pablo E. Hernández-Rojas^{1,2,3}, Amelia Hernández-Bonilla⁴, Marisol García de Yéguez⁵.

RESUMEN

El concepto de programación fetal, que se ha manejado en los últimos años en publicaciones en diversas especialidades médicas, supone que el embarazo es el período con mayor susceptibilidad para adquirir cambios celulares como respuesta adaptativa a la presencia de ciertos procesos mórbidos, que eventualmente se expresarán como patologías en el niño, adolescente o el adulto, como la obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, ansiedad, bipolaridad, depresión y enfermedades neurológicas como trastornos del espectro autista, epilepsias, Alzheimer y Parkinson. El objetivo fue analizar los diferentes aspectos nutricionales, genéticos y patologías obstétricas que pueden influir en la programación de los individuos en la etapa fetal, orientados hacia una mejor programación de la sociedad desde la consulta prenatal. La base nutricional materna de la programación adecuada de un feto, hace a los obstetras verdaderos protagonistas de un correcto manejo para así tener a mediano y largo plazo una sociedad más sana, con menor incidencia de estas enfermedades tan comunes. Conclusiones: Un buen manejo prenatal conlleva a un individuo con la programación fenotípica adecuada para disminuir la incidencia de enfermedades del adulto. El papel del obstetra es fundamental para definir una sociedad más sana en el futuro.

Palabras clave: Programación fetal. Control prenatal. Nutrición materna.

SUMMARY

Fetal programming has been delivered in the last years in many papers in different medical specialties, and it claims the pregnancy as the most susceptible period in which cellular changes occur in order to adapt to morbid processes that eventually will take place as pathologies in the infant, teenager or in the adult individual, such as obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome, arterial hypertension, ischemic heart disease, metabolic diseases as diabetes mellitus type 2, psychiatric diseases as schizophrenia, anxiety, bipolarity, depression and neurological diseases as autism spectrum disorders, epilepsy, Alzheimer and Parkinson. To analyze the different nutritional, genetic and obstetric pathologies that can influence the programming of the individuals in the fetal stage oriented towards a better programming of the society from prenatal consultation. Maternal nutritional basis of an accurate fetal programming makes the obstetricians the main protagonist of the proper prenatal management in order to have in a medium and long term a healthier society, with lower incidence of these common diseases. Conclusions: Good prenatal management involves an individual with adequate phenotypic programming to decrease the incidence of adult diseases. The role of the obstetrician is essential to define a healthier society in the future.

Key Words: Fetal programming, Prenatal control, Maternal nutrition.

INTRODUCCIÓN

Hoy día es ampliamente aceptado que los riesgos de un número significativo de enfermedades del adulto tienen su origen en la etapa fetal. De hecho, la revista Times, en la edición de septiembre de 2010, sorprendió al mundo informando que diferentes enfermedades como el cáncer, patologías cardíacas, obesidad, depresión, asma, diabetes, eventualmente podrían tener su origen en los primeros nueve meses

¹Programa doctoral en Ciencias Médicas, Área de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. ²Unidad de Investigación en Perinatología Hospital Prince Lara, Universidad de Carabobo. ³Departamento Clínico Integral de La Victoria, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Núcleo La Morita, Universidad de Carabobo. ⁴Centro Policlínico "Valencia", Valencia, Venezuela. ⁵Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo, Maternidad del Sur, Valencia, Venezuela.

de la vida (1), y esto basado en diferentes estudios individuales que se vienen publicando desde finales del siglo pasado, en donde vinculan enfermedades crónicas del adulto a agresiones de las madres durante el embarazo (2 – 4).

Desde el punto de vista verdaderamente científico, se ha logrado definir el origen de la patología hipertensiva, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca coronaria desde la vida fetal (5). La mayoría de los trabajos se han basado en estudios epidemiológicos de cohortes de sujetos con historias obstétricas bien documentadas y que se pudieron seguir hasta la adultez. Allí se ha encontrado que las medidas realizadas al nacer tales como, peso al nacimiento, longitud, proporciones corporales y peso placentario estaban fuertemente relacionadas a una mayor incidencia en la vida adulta de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus no insulino dependiente (3), o a factores de riesgo para enfermedades como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia (6).

La base teórica de esta observación epidemiológica se define como “programación”, y se trata de que un evento que ocurre en un período crítico o sensible de la vida de un individuo, resulta en un cambio a largo plazo en la estructura o función del organismo. La programación es un fenómeno biológico bien establecido y hay muchos ejemplos comunes y bien conocidos. Por ejemplo, a las ratas hembras a las que se estimularon con testosterona durante los primeros 4 días de vida, desarrollaron un patrón de conducta masculino en su secreción de gonadotrofinas en la pubertad, y a pesar de tener una función ovárica y pituitaria normal, no tuvieron patrones de conducta femeninos (5).

Cada célula tiene una programación genética, y su mecanismo se puede alterar según sea el ambiente en que se desarrolla esta célula. Si existe un ambiente extracelular adverso, ocurrirán cambios en la expresión proteica de los genes que alterarán la función del órgano a lo largo del tiempo. Por ejemplo, algo que produzca cambios en la talla y peso del individuo al nacer, puede también alterar mecanismos homeostáticos tales como regulación de la presión arterial o sensibilidad a la insulina, lo

que puede llevar a aumentar la susceptibilidad para enfermarse posteriormente en la vida (7).

La interrogante que surge es del origen mismo y la naturaleza de este estímulo de programación. La desnutrición se propuso tempranamente como un estímulo plausible, así como otros autores propusieron a la excesiva exposición fetal a glucocorticoides (8).

Este artículo se enfoca en la nutrición como estímulo hipotético principal de estos cambios en la programación.

Crear una sociedad sana desde la preconcepción

El concepto de salud manejado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que habla de un equilibrio bio-psico-social es también aplicable a grandes grupos poblacionales, y la población debe protegerse desde políticas de Estado orientadas hacia la prevención de enfermedades, más que hacia la curación. La misma OMS, en su publicación, “La estrategia mundial para la salud de la mujer, el niño y el adolescente (2016-2030)” (9, 10), establece como objetivos que se debe promover la salud y el bienestar, poner fin a todas las formas de malnutrición y atender las necesidades nutricionales de las adolescentes y las embarazadas, así como de las madres lactantes, y garantizar el acceso universal a los servicios de atención de salud sexual y reproductiva (incluida la planificación familiar) y al goce de los derechos correspondientes, garantizar un desarrollo adecuado de la totalidad de las niñas y los niños en la primera infancia, reducir considerablemente la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la contaminación, lograr la cobertura sanitaria universal, incluida la protección contra los riesgos financieros, y el acceso a servicios, medicamentos y vacunas esenciales de calidad (9).

En este sentido, la consulta preconcepcional juega un papel importante pues capta a las parejas en riesgo para aplicar, de inicio, terapias orientadas a obtener recién nacidos sanos. Pero es en la consulta prenatal en donde acude la gran mayoría de las mujeres; por ello, el rol del encargado de dicha consulta tiene un papel protagónico en la modelación de patrones de conducta saludables, orientados hacia un correcto

desarrollo del embarazo, previendo, en etapas tempranas, las complicaciones obstétricas más comunes y orientando de manera correcta en cuanto a conductas familiares saludables para programar un individuo en la etapa fetal a convertirse en un niño, y posteriormente, un adulto más sano.

Decimos que una sociedad es sana cuando no tiene factores inductores de enfermedad, cuando cuida y promueve la salud física y psicológica de cada individuo y que lo orienta hacia la trascendencia humana.

Para realizarlo, los cursos de postgrado en obstetricia cuentan todos con carga académica importante en la promoción del control prenatal, pero el cumplimiento en casa de los consejos médicos en esa consulta será realizado por la embarazada dependiendo de factores culturales, económicos, religiosos, y biológicos, incluyendo además las patologías preexistentes en los embarazos. Es papel del obstetra priorizar a las pacientes en riesgo, y orientar desde el punto de vista nutricional, farmacológico y psicológico para lograr un embarazo exitoso (11).

La falta de éxito en la consulta, o sea, el control prenatal inexistente o inadecuado, se traduce en complicaciones obstétricas y perinatales con altas tasas de morbilidad. También la poca orientación obstétrica en la parte nutricional empeoraría el pronóstico de las mujeres embarazadas. El objetivo subyacente de este análisis es que el obstetra tiene un rol protagónico en el desarrollo de un feto correctamente programado, y esto influirá teóricamente en tener en el futuro una sociedad con menos incidencia de patologías del adulto como diabetes, obesidad, aterosclerosis, cardiopatía isquémica y tal vez muchas otras enfermedades que pueden ser modificadas con cambios de conducta sencillas en etapas tempranas de la vida.

En Venezuela, la calidad y cantidad de la atención prenatal también demuestra que confiere riesgo para resultado perinatal adverso con un OR de 1,96 (IC 95 % 1,3 – 2,89) ante el inicio tardío o la falta de control, mas sin diferencias en cuanto a edad, peso materno o grado de instrucción según Peña y col. (12).

Importancia de la nutrición en la embarazada

La propuesta que la nutrición en la vida fetal es un estímulo central para la programación y la susceptibilidad a enfermedades en el adulto está soportada por tres amplios grupos de evidencias:

- a) La manipulación de la nutrición durante el embarazo en animales produce muchos de los fenómenos observados en estudios epidemiológicos. Las publicaciones han permitido verificar experimentalmente la relación entre bajo peso al nacer y el riesgo de enfermedad más tardío en la vida. El peso al nacer es fácilmente manipulado modificando la dieta de la embarazada (5). Los trabajos que surgieron posteriormente investigaban las consecuencias del peso al nacer con la fisiología posterior al parto, produciéndose mucha literatura al respecto en los años recientes. Por ejemplo, la reducción de la proporción de proteínas en la dieta de ratas embarazadas resultó en crías que tenían peso al nacer reducido y también presión arterial elevada e intolerancia a la glucosa en la vida adulta (13); otros estudios han encontrado los mismos hallazgos en ovejos (14) y cobayos (15). De esta manera no existe duda de que cambios en la alimentación materna pueden alterar el peso al nacimiento y alterar permanentemente (programar) aspectos de su fisiología que, de alguna manera, han sido consistentes con la susceptibilidad a enfermarse más tarde en la vida adulta.
- b) La segunda línea de evidencia se basa en “pseudo experimentos” de manipulación de la nutrición materna en embarazos humanos. Estos estudios muestran que las mujeres expuestas a limitaciones nutricionales durante el embarazo, impuestos por hambre (guerras, hambrunas) tuvieron recién nacidos con tamaños reducidos, y un riesgo incrementado para intolerancia a la glucosa y obesidad en la vida adulta (16).
- c) La tercera línea de evidencia que soporta a la nutrición como un estímulo esencial de programación fetal es la plausibilidad biológica, basada en el conocimiento actual

de la regulación del crecimiento fetal en los mamíferos. Hay evidencia de que el peso al nacer está influenciado por el ambiente uterino materno, y este está influenciado por el genotipo paterno (17). El crecimiento fetal en la gestación tardía, normalmente, está limitada por la talla materna y su capacidad para suplementar nutrientes a su feto, un fenómeno conocido como restricción materna, por lo tanto, el crecimiento fetal normalmente está regulado por la suplementación de nutrientes al feto y, además, se conoce que el mayor mediador hormonal del crecimiento fetal es la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), los cuales están regulados por el ingreso al feto de los nutrientes (18). Por lo tanto, un reducido aporte de glucosa al feto resulta en menor cantidad de insulina y concentraciones de IGF, y en un menor crecimiento fetal. Por el contrario, al nacer, el individuo adquiere un ritmo de crecimiento que dependerá del aporte de nutrientes por vía enteral, y se modulará su ritmo dependiendo de la capacidad genética a expresarse en su genotipo personal.

En un principio es difícil de conciliar el rol central de la nutrición en la regulación del crecimiento fetal a través del conocimiento tradicional de que la dieta de una mujer embarazada tiene poca influencia en el tamaño (peso y talla) de su bebé al nacer (19). Un metaanálisis de suplementos alimenticios maternos mostró poco efecto sobre el peso al nacer, incluso en situaciones de dietas balanceadas de proteínas/calorías en mujeres desnutridas en quienes se esperaba tener el mejor efecto, resultó que el incremento real del peso al nacer era muy pequeño (20). La paradoja actual consiste en conocer exactamente la manera como la nutrición materna afecta a la nutrición fetal (21). Los fetos mamíferos crecen en una línea delgada que tiene en un extremo a la dieta materna y en otro extremo la captación tisular fetal. A lo largo de la línea se incluye la ingesta de nutrientes maternos, el metabolismo materno y su entorno endocrino, flujo sanguíneo uterino, luego flujo sanguíneo umbilical también a través de transferencia y metabolismo interno placentario.

Sin embargo, cambios maternos significativos en la nutrición terminarán teniendo poco impacto en la

ganancia de peso fetal. A la inversa, causas clínicas comunes de crecimiento fetal restringido tales como hipertensión arterial materna, están asociadas a flujo sanguíneo uterino disminuido, infartos placentarios que resultan en capacidad de transferencia placentaria reducida, lo que limita la suplementación de nutrientes, sin ningún cambio alimentario por parte de la madre (22).

Un desbalance proteico/calórico significaría entonces alteración a nivel de la membrana placentaria, ocurriendo cambios a nivel de la vasculatura de la vellosidad corial, al cambiar el grosor de la membrana placentaria, y esto influiría en el paso de nutrientes y oxígeno hacia y desde el feto, influyendo directamente en la ganancia de peso del producto (23). Se ha evidenciado un cambio en los vasos ante el aumento de peso exagerado, lo que condiciona a un engrosamiento de la pared vascular, con vasodilatación arteriolar y formación de neovascularización, para así garantizar un aporte nutricional hacia el feto y asegurar el intercambio gaseoso entre los compartimientos fetal y materno (23).

Ahora, para el crecimiento fetal la nutrición materna no lo es todo. Es un pensamiento plausible que para lograr un tamaño adecuado fetal al nacer, la embarazada debe alimentarse adecuadamente, pero si ella conjuga a su embarazo con un aporte nutricional desbalanceado, con dietas inadecuadas (hipercalóricas, hiperlipídicas), con alimentos de bajo valor nutricional como comida rápida (hamburguesas, pizzas, perros calientes, etc), entonces tendrá un desarrollo vascular intravellositario inadecuado que creará un sustrato patológico que servirá de inicio a la aparición de patología fetal, y de aquí las consecuencias a una programación fetal alterada que culminarán en la aparición de enfermedades en etapas más tardías de la vida como la obesidad, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, síndrome metabólico y algunas otras enfermedades no estudiadas en detalle como problemas psiquiátricos (18).

¿Cómo se realiza la programación fetal?

La formación del feto humano siempre se pensó que dependía exclusivamente de la carga genética de

ambos padres, y que su desarrollo era independiente de factores externos. Sin embargo, con el descubrimiento de los efectos del virus de la rubeola como agente teratogénico, y luego con las diversas malformaciones que se desarrollaban con el uso de la talidomida, el panorama cambió y se volteó la mirada a encontrar agentes etiológicos de patología del recién nacido y el infante durante la vida fetal. Luego, el descubrimiento de la importancia de que deficiencias en la alimentación originaban mayor riesgo de malformaciones en el feto, como la del ácido fólico y defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida), así como que el consumo prenatal de este servía como prevención del 85% de la aparición de estos defectos, demostró la importancia de la nutrición en esta etapa para que ocurriera un desarrollo embrionario y fetal normal (24). En las últimas décadas, diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud en la vida adulta. Actualmente se conocen nuevos factores que interactúan con la expresión de genes in útero y establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. Algunos de estos no sólo influyen en el sujeto, sino que también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras (25).

Se piensa que estímulos o agresiones en etapas tempranas de la vida originan consecuencias permanentes; esto es algo establecido en el campo de la biología del desarrollo y se denomina programación. Así mismo, un correcto caudal de estímulos en las mismas etapas tempranas programará un individuo con la mejor carga fenotípica para su propio futuro. El estímulo o noxa puede originarse por medios endógenos (señalización hormonal) o exógenos (medio ambiente). Un factor importante de programación ambiental es la nutrición. Durante la vida fetal e infancia temprana la nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos (hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad) (5, 11, 16 – 18). En este artículo se sugiere la relación de la programación inadecuada que se observa con pacientes que han tenido aumentos exagerados de peso durante la gestación asociados a cambios cerebrales fetales que, eventualmente,

sirven de base para patologías del neurodesarrollo de estos individuos, o sea, programación fetal cerebral que es evidenciable a través de una sistemática de evaluación ultrasonográfica durante la vida fetal. Eventualmente, al identificar cambios cerebrales producidos por la noxa conocida como aumento exagerado de peso, se evaluarían los cambios que se suceden al iniciar la acción médica de la orientación nutricional, evaluando los probables cambios resultantes de tal terapia.

Hipótesis de Barker

Barker y col. (26) señalan que el tamaño pequeño al nacimiento, según la edad gestacional, se asocia con riesgo elevado de sufrir eventos adversos en la vida adulta (concentraciones anormales de lípidos sanguíneos, diabetes mellitus, hipertensión arterial y muerte por enfermedad coronaria isquémica). La restricción del crecimiento fetal se ha identificado como marcador de nutrición fetal deficiente que adapta al feto y programa al individuo para ser propenso a enfermedades en la vida adulta. Estos estudios realizados en la década de los 80, establecieron que la incidencia de algunas enfermedades en el adulto, como accidente vascular, diabetes tipo 2 y dislipidemias, se relacionaban con el ambiente intrauterino durante el desarrollo (hipótesis de Barker) (18, 26). Actualmente esta hipótesis se conoce como el origen de las enfermedades del adulto (5, 25).

La inducción de diferentes fenotipos, mediante las variaciones ambientales de las células como el microambiente alterado por hipoxia, malnutrición (desnutrición, ganancia excesiva de peso gestacional, dietas restrictivas o hipercalóricas) (2, 23), administración de algunos fármacos, la exposición a hormonas (catecolaminas, hormonas tiroideas, esteroideas, hiperinsulinismo), etc., en niveles inadecuados en etapas tempranas de la vida, se asocia con diversos grados de enfermedad metabólica (27). La inducción de cambios persistentes en la función y estructura de los tejidos, por diferencias ambientales en la vida temprana, produce alteraciones permanentes en la regulación de la transcripción de genes (4, 25, 28). La hipótesis de Barker señala que ciertas estructuras y funciones

de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta. El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades de la vida adulta (29).

La alteración en la disponibilidad de nutrientes durante el embarazo resulta en adaptación en el desarrollo fetal. Esto se realiza mediante ajustes hormonales por el embrión y el feto para reestablecer los puntos de referencia, de manera que el recién nacido estará mejor preparado para un ambiente adverso (desnutrición). Sin embargo, el adecuado aporte nutricional durante la etapa postnatal, que permita la aceleración del crecimiento, puede originar alteraciones metabólicas que lo hagan susceptible a funciones fisiológicas aberrantes y enfermedades en la etapa adulta, al igual que otras afecciones in útero, incluida la exposición a tóxicos (4).

Los neonatos con peso menor de 2500 g al nacer tenían un riesgo incrementado (OR: 7,5) de padecer diabetes o intolerancia a la glucosa, en comparación con los que pesaron más de 4000 g (30). Esta situación dio lugar a la teoría del genotipo-fenotipo ahorrador (31), en la que una privación de sustancias necesarias, como el oxígeno o sustancias nutricionales en la etapa prenatal, desencadenan mensajes de ahorro en etapas posteriores y tan avanzadas como la edad adulta, donde habrá mayor depósito de grasas en los órganos como preparación ante otro evento alimenticio adverso. Estudios en roedores demostraron que las modificaciones en la alimentación modifican la expresión de genes (31). Aun se investiga la reversión de las marcas epigenéticas en la nutrición humana.

Epigenética

Desde el punto de vista genético, la programación fetal se puede explicar a través de la epigenética, la cual es el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo o el complejo proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo. Esto se realiza a través de tres mecanismos que controlan la expresión

de los genes a nivel molecular: La metilación de la citosina de los pares de nucleótidos citosina-guanina del ADN, la modificación química de las histonas de la cromatina, tales como la acetilación y un tercer mecanismo es el denominado micro ARNs que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes (32). Actualmente se conoce que las modificaciones epigenéticas participan en un importante número de procesos como, por ejemplo, la adquisición inmunológica de los linfocitos T, en las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje y la respuesta al estrés mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se han asociado también mecanismos epigenéticos a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión, autismo y desórdenes alimenticios (33).

Los mecanismos biológicos subyacentes de esta hipótesis no son bien entendidos, la regulación epigenética durante el desarrollo y su asociación entre desregulación y enfermedades en el humano, apoyan la hipótesis de los mecanismos epigenéticos implicados en este proceso.

Se piensa que los mamíferos pueden tener períodos de reprogramación, en los patrones de metilación, en todo el genoma. Con frecuencia, una parte importante del genoma es desmetilada y después de algún tiempo remetilada, siguiendo un patrón celular o tisular específico. Aun se estudia la dinámica de los eventos de reprogramación y el propósito biológico de los mismos (34).

El bajo peso al nacimiento, especialmente cuando es seguido de un ritmo acelerado de crecimiento del individuo durante la infancia y gran adiposidad central en la etapa adulta, es un factor de riesgo para sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Estas observaciones proporcionan las bases para las hipótesis de programación y significan un reto para descubrir cuáles son los mecanismos que registran, recuerdan y posteriormente revelan, en una etapa posterior de la vida, las deficiencias nutricionales recibidas durante la gestación (25, 35).

La programación fetal implica funciones de plasticidad durante el desarrollo (como respuesta a señales ambientales y nutricionales) y etapas

tempranas de la vida, y sus efectos adversos en la vida adulta. Aunque los primeros estudios se relacionaron con crecimiento fetal deficiente, se ha demostrado que las señales ambientales producen efectos adversos independientes del crecimiento. Los efectos adversos a largo plazo reflejan desigualdad entre las condiciones ambientales tempranas (fetales y neonatales) y a las que se enfrenta el individuo en etapas posteriores de la vida (28). Los mecanismos subyacentes a este riesgo no se conocen, pero los estudios experimentales en roedores y humanos sugieren que los cambios epigenéticos, en los genes reguladores y los relacionados con el crecimiento, tiene una función importante en la programación fetal (28).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una de las causas o trastornos, conocidas o probables, asociada con el crecimiento fetal adverso (disminución o exceso) o parto pretérmino; este puede ser el factor común de programación, en la asociación de dichas condiciones y el riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta. Los mecanismos de programación del estrés oxidativo pueden ser directos, a través de la modulación de la expresión génica, o indirectos, mediante el efecto de ciertas moléculas oxidadas (36).

El estrés oxidativo se modifica fácilmente durante el embarazo y en los periodos postnatales tempranos (que son ventanas críticas admisibles). Esta hipótesis, de probarse su validez, puede ser útil para combatir la epidemia del síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades coronarias isquémicas. Actualmente se estudia la prescripción de antioxidantes durante el embarazo para prevenir la preeclampsia. Es importante que los infantes nacidos de mujeres con este tratamiento tengan seguimiento a largo plazo para probar la hipótesis de programación del estrés oxidativo (37).

Citosinas maternas

También las causas de programación se asocian estrechamente con la alteración materna durante el embarazo, por lo tanto, el ambiente fetal. El

ambiente fetal subóptimo, debido a la nutrición inadecuada, infección, anemia, hipertensión, inflamación, diabetes gestacional o hipoxia en la madre, expone al feto a factores hormonales, de crecimiento, citosinas o adipocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos, del crecimiento, y mitocondriales en etapas posteriores de la vida, y origina deficiencia en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad cardíaca en la etapa adulta. Dichos eventos se combinan con sobrealimentación o estilos de vida diferentes a los adquiridos por el feto durante su programación (33).

Deficiencias funcionales en otros órganos

Además del riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y diabetes, se han investigado diversas alteraciones funcionales asociadas con el desarrollo fetal deficiente. La exposición a citosinas maternas durante la vida fetal y neonatal produce efectos particulares, según el período y tejido específicos. Con base a esto, las citosinas se consideran factores de crecimiento que ejercen un efecto positivo o negativo. El efecto de los corticosteroides en las madres para acelerar la maduración pulmonar fetal en los partos pretérmino, no se circunscribe solo al pulmón, pues el mensaje esteroideo produce que otros órganos, como el riñón y el corazón, también aceleren su maduración y disminuyan el número de células, lo que resulta en riesgo elevado de padecer hipertensión y enfermedad cardíaca (38).

La exposición a citosinas maternas por procesos infecciosos se asocia con riesgo elevado de sufrir parálisis cerebral, por lo tanto, dichas moléculas no sólo suprimen el proceso inflamatorio en la madre, sino el crecimiento y maduración del sistema nervioso central en el feto (25). Está en estudio el efecto de diferentes factores en otros órganos. Aún se desconoce el efecto de ciertas infecciones virales congénitas en individuos afectados en el neurodesarrollo a lo largo de su vida, tal como ocurre con virus neurotrópicos como el Zika.

Función del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales.

Estudios en animales y humanos han demostrado que la programación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal (HHA), por alteraciones de la vida fetal, es un factor importante que origina diversos trastornos que se distinguen por su sobreactividad. Los estudios preliminares sugieren una función similar para la programación temprana del eje simpático – suprarrenal. La actividad reducida del eje HHA es característica importante de diversas enfermedades relacionadas con el estrés, como trastornos del estrés post-traumático, dolor crónico, fatiga y depresión melancólica atípica. Por lo tanto, es altamente admisible que la susceptibilidad a estos trastornos se origine de manera similar en las etapas tempranas de la vida, aunque hasta la fecha no se cuenta con gran evidencia (29, 39, 40).

El entendimiento de los mecanismos moleculares y bioquímicos que participan en la programación fetal ayudará a identificar a los niños con riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta y desarrollar estrategias de prevención.

Reflexiones finales

¿Qué pueden hacer los obstetras para programar ciudadanos más sanos?

Entendiendo la palabra programar como el conjunto de instrucciones necesarias para que un organismo trabaje adecuadamente y de manera automática, la respuesta, más que obvia, obliga a un control prenatal adecuado con énfasis en una alimentación adecuada y balanceada, con las consideraciones especiales en cada paciente en particular (41).

Las dietas hipercalóricas, que son las favoritas de las embarazadas, constituyen un sustrato para la desregulación de la programación en su progenie, por lo que se sugiere que durante el control prenatal se insista en la comprensión de la importancia que tiene una alimentación adecuada, normocalórica, con un leve incremento en la ingesta de proteínas, hipolipídica (42). Se sugiere también la prohibición de dietas con comidas rápidas o chatarra, tales como hamburguesas, perros calientes, pizzas o comidas

compradas en la calle; el exceso de dulces con alto contenido lipídico (chocolates, helados cremosos) y bebidas gaseosas (43).

Cada paciente llega al embarazo con un estado de salud muy particular, por lo que la dieta a sugerir debe ser indicada según su biotipo pregestacional, sus patologías subyacentes, condiciones obstétricas y según las necesidades de cada trimestre.

Por otro lado, la indicación de hormonas debe realizarse según criterio obstétrico correcto, tal como el uso de esteroides para maduración pulmonar fetal, dosis de insulina en las diabéticas, fármacos reguladores de la secreción de insulina como la metformina y hormonas tiroideas (44).

El objetivo será siempre tener una membrana placentaria con una superficie de intercambio adecuada, sin cambios vasculares que eventualmente disminuyan el paso de oxígeno y nutrientes (23).

El obstetra también debe sugerir en el control el mantenimiento de una vida sana, con ejercicios físicos que aumenten la oxigenación y con suplementos alimenticios adecuados. La limitación de los ejercicios, sobre todo en mujeres que previo al embarazo tienen un plan de ejercicios regular, puede resultar en una desregulación hormonal que incrementa el riesgo de una mala programación fetal (20).

En Venezuela, el control prenatal público presenta alto índice de deserción y con poca afluencia de embarazadas, y los costos privados tampoco ayudan a una correcta vigilancia de la población. Los factores que influyen en esta realidad son los costos de los servicios, domicilio lejano, desconocimiento de la importancia del control prenatal y bajo nivel socio-económico, lo que obliga a mejorar la asistencia en estratos sociales poco privilegiados. Además, la promoción de una nutrición adecuada durante el control es clave importante para planificar una correcta programación de la sociedad desde la etapa fetal (45).

Las pacientes con riesgo para un desbalance nutricional fetal, como diabéticas, hipertensas crónicas, etc, deben tener un control estricto

multidisciplinario desde el inicio del embarazo, con el objetivo de disminuir el efecto progresivo de los eventos de programación a suceder. La limitación de hábitos mórbidos, como el cigarro, drogas, consumo de fármacos de prescripción de manera inadecuada también es una estrategia adecuada para el logro de una mejor programación (46).

De esta manera, la programación de una sociedad más sana será posible si se logra disminuir la incidencia de patologías obstétricas que sean prevenibles a través de una alimentación adecuada. Aunque este tema es de amplio conocimiento por la comunidad médica en general, el rol de los profesionales de la obstetricia y pediatría, que son los primeros de la vida de un individuo, no han sido muy estudiados. De aquí la importancia de estimular a estos profesionales en que el arte de la obstetricia es principalmente un buen control prenatal, y el correcto manejo de la misma con políticas de salud adecuadas, modelarán una sociedad futura con menos incidencia de patologías crónicas del adulto.

REFERENCIAS

- Murphy Paul A. How the first nine months shape the rest of your life. [Internet] Time Health. 2010, septiembre 22; [revisado 10 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://time.com/84145/how-the-first-nine-months-shape-the-rest-of-your-life/>.
- Vohr BR, Poggi Davis, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: the impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. *Pediatrics*. 2017; 139(S1): 38-49.
- Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WPS. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001; 185(1-2): 73-79.
- Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(4): 633- 641.
- Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001; 30 (1): 15-23.
- Simmons R. Perinatal programming of obesity. *SeminPerinatol*. 2008; 32 (5): 371-374.
- Perrone S, Tataranno M, Santacroce A, Bracciali C, Riccitelli M, Alagna M, et al. Fetal programming, maternal nutrition, and oxidative stress hypothesis. *J PediatrBiochem*. 2016; 6: 96-102.
- Levitt N, Lambert E, Woods D, Hales C, Andrew R, Seckl J. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south African adults: early programming of cortisol axis. *J Clin EndocrinolMetab*. 2000; 85 (12): 4611 – 4618.
- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Washington: Estrategia mundial para la salud de la mujer, el niño y el adolescente (2016-2030). Sobrevivir. Prosperar. Transformar; 2015 [Revisado 2017, junio 10]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/estrategia-mundial-mujer-nino-adolescente-2016-2030.pdf?ua=1.
- Uzcátegui O. Objetivos de desarrollo sostenible 2015-2030. *RevObstetGinecolVenez*. 2016; 76 (2): 73 - 75.
- Aguilar Barradas M, Méndez G, Guevara J, Caballero L. Mortalidad perinatal hospitalaria y su relación con la calidad de la atención prenatal. *RevMed IMSS*. 2005; 43 (3): 215-220.
- Peña de Martí G, Comunián G, Martí Peña A, Martí Carvajal A. Asociación entre la calidad del control prenatal y los desenlaces perinatales. *Salus*. 2005; 9 (3): 21 - 24.
- McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005; 85 (2): 571-633.
- Oliver MH, Gluckman PD, Breier BH, Harding JE. Brief undernutrition of sheep in late gestation causes insulin resistance in the adult offspring. En; 1999; Aspen. p. A19.
- Persson E, Jansson T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea-pig. *Acta Physiol Scand*. 1992; 145: (2) 195-196.
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1988; 351 (9097): 173-177.
- Snow MHL. Effect of genome on size at birth. En: Sharp F, Fraser RB, Milner RDB, editores. *Fetal Growth*. Londres: Springer-Verlag; 1989. P. 3-12.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 95(2):115-128.
- Cárdenas M, Arenas N, Toro D, Reina R, Sanmiguel F. Cuidado humano en todas las etapas de salud reproductiva. Valencia (Carabobo): Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo; 2017.
- Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000032.
- López-Blanco M, Machado L, López A, Herrera Cuenca M. Los orígenes del desarrollo de la salud y de la

- enfermedad en Venezuela. *ArchVenezPuerPed.* 2014; 77 (3): 137 - 143.
22. Lammi-Keefe CJ, Couch S, Philipson E, editores. *Handbook of nutrition and pregnancy.* New Jersey: Humana Press; 2008.
 23. Hernández-Rojas PE, García M, Antequera Y, Hermoso J, Ruiz J, Infranco M, et al. Estudio vascular de la vellosidad placentaria en pacientes con ganancia de peso gestacional exagerada. [Tesis de Grado]. Maracay (Aragua): Universidad de Carabobo; 2015.
 24. Bestwick JP, Huttly WJ, Morris K, Wald NJ. Prevention of neural tube defects: across-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89354.
 25. Hall JG. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet.* 2007; 72(2): 67-73.
 26. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insuline-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36(1): 62-67.
 27. Andersen SL, Carlé A, Karmisholt J, Pedersen IB, Andersen S. Mechanisms in endocrinology: neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(1): R27-R36.
 28. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(1): 1-16.
 29. Martínez de Villarreal LE. Programación fetal de enfermedades expresadas en la vida adulta. *MedicinaUniversitaria.* 2008; 10(39): 108-113.
 30. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005; 72(4): 300-312.
 31. Lee HK, Park KS, Cho YM, Lee YY, Pak YK. Mitochondria-Based model for fetal origin of adult disease and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042 (1): 1-18.
 32. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chil.* 2010; 138 (3): 366-372.
 33. Bale T, Baram T, Brown A, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy M, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(4): 314-319.
 34. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science.* 2001; 293(5532): 1089-1093.
 35. López-Blanco M, Machado L, López A, Herrera Cuenca M. Los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad en Venezuela. *ArchVenezPuerPed.* 2014; 77 (3): 137 - 143.
 36. Thompson L, Al-Hazan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy.* 2012; 2012: 582748.
 37. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN, Xiong X, et al. Tracing the origins of “fetal origins” of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses.* 2006; 66 (1): 38 - 44.
 38. Crespi EJ, Denver RJ. Ancient origins of human development plasticity. *Am J Hum Biol.* 2005; 17 (1): 44-54.
 39. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, Maccari S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects on prenatal stress. *J Neurosci.* 1996; 16 (12): 3943- 3949.
 40. Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, de Medina PG, Visser GH. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *NeurobiolAging.* 2003; 24 (S1): S53 - S60.
 41. Castaño D, Martínez M. Importancia de la consulta de alto riesgo obstétrico e impacto en la disminución de la morbimortalidad materna en el Hospital Central de Maracay. Julio-diciembre de 2015. [Trabajo Especial De Grado]. Maracay (Aragua): Universidad de Carabobo; 2016.
 42. Rooney BL, Schauburger CW, Mathiason MA. Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illness. *ObstetGynecol.* 2005; 106 (6): 1349- 1356.
 43. Landaeta-Jiménez M, Herrera-Cuenca M, Vásquez M, Ramírez G. La alimentación de los venezolanos, según la Encuesta Nacional de Condiciones de Vida 2015. *AnVenezNutr.* 2016; 29 (1): 18 - 30.
 44. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *PerinatolReprodHum.* 2015; 29 (3): 99 - 105.
 45. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Faneite J. ¿Por qué no se controla la embarazada? *RevObstetGinecolVenez.* 2002; 62 (2): 77 - 81.
 46. Brajkovich I, Febres Balestrini F, Camejo M, Palacios A. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Manual venezolano de diabetes gestacional. *RevVenezEndocrinolMetab.* 2016; 14 (1): 56 - 90.