

Nutrición materna y programación fetal

Autor: Guillermina Gómez Navarro

INTRODUCCION

La nutrición se ha reconocido cada vez más no sólo como un estilo de vida, sino como la causa y también la potencial solución a varios problemas de salud en todas las etapas de la vida y, en últimos años, se ha visto que la nutrición adecuada en la mujer previo a la concepción y durante el embarazo tiene repercusiones importantes no sólo en el crecimiento y desarrollo óptimos del bebé en formación sino también para el resto de su vida joven y adulta por lo que incluso antes del nacimiento una nutrición adecuada es una base fundamental para una vida saludable.

Este fenómeno denominado “Programación Fetal” ha llevado al desarrollo de la teoría de un origen fetal de las enfermedades adultas en la que las alteraciones en la nutrición fetal y su estado endocrino pueden resultar en adaptaciones del desarrollo que de forma permanente cambien la estructura, fisiología y metabolismo de la descendencia (Wu, Bazer, Cudd, Meininger, & Spencer, 2004).

Esta teoría ha cobrado más relevancia e importancia con el paso de los años surgiendo las primeras observaciones al respecto en situaciones humanas de hambruna y que en últimas décadas se ha corroborado por medio de modelos animales logrando incluso entender las bases genéticas que comprueban esta teoría.

Este trabajo monográfico detalla esta teoría de programación abarcando desde el surgimiento de este fenómeno con las observaciones iniciales que propiciaron su reconocimiento y el desarrollo de la misma hasta la época actual con las repercusiones que implica no sólo para la niñez sino también para la vida adulta de la población actual y las generaciones del porvenir.

CONTENIDO

En el siglo XX se apreció un cambio drástico en la epidemiología y las causas de mortalidad ya que a principios del siglo las principales causas de muerte eran por infecciones, pero con la mejoría en prácticas de higiene y salubridad así como el cambio en las prácticas dietéticas con una mayor ingesta calórica y menor actividad física, además de la carga genética han hecho que las principales causas de muerte en la actualidad sean enfermedades crónicas del tipo cardiovascular y diabetes mellitus (Wood-Bradley & Henry, 2013). David Barker y colaboradores en la década de los sesentas propusieron la teoría de la “Programación en el Desarrollo” que consiste en que un crecimiento fetal limitado puede ser un factor determinante en la etapa adulta de un “capital humano” reducido (talla baja, menor masa muscular magra y conocimiento más deficiente lo que da por resultado menor aprovechamiento en el aprendizaje, disminución de la capacidad laboral y pobre desempeño reproductivo), además de incremento en factores de riesgo para desarrollo de enfermedades como una menor tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad central, presión arterial sistémica elevada y deficiencias en función pulmonar e inmune. Todo esto da como resultado un incremento de ciertas enfermedades en la etapa adulta como son diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar crónica con un aumento subsecuente en la mortalidad por causas cardíacas y en general (Bhatia, Bhutta, & Kalhan, 2013). En otras palabras ellos postularon que una pobre nutrición fetal da por resultado modificaciones adaptativas en el desarrollo que afectan de forma permanente la fisiología post-natal y “programan” la futura predisposición a enfermedad en un lactante (Fuchs, 2013).

Se han estudiado de forma extensa posibles mecanismos para la programación a largo plazo de salud y enfermedad por la nutrición fetal. El mecanismo más simple es un crecimiento inadecuado y/o remodelación de tejidos debido a la falta de sustratos adecuados en periodos críticos de desarrollo. Los tejidos en el feto se desarrollan en tiempos específicos y la presencia de nutrimentos inadecuados en estos tiempos puede llevar a un número reducido de células de forma permanente (Bhatia et al., 2013). Se ha encontrado evidencia que apoya esta teoría en modelos animales con remodelación tisular del riñón, páncreas, hígado e hipotálamo como

respuesta a una mala nutrición fetal. Este mecanismo involucra cambios en la expresión de genes y actualmente existe un gran interés en los efectos de la nutrición fetal en fenómenos epigenéticos, como la metilación de ADN, que tiene un papel importante en la aparición o desaparición de ciertos genes. Los mecanismos epigenéticos controlan el destino de una célula de forma extensa y dinámica ya que participan en forma activa en la diferenciación celular, proliferación y apoptosis a través de la manipulación de la transcripción de genes y de actividades post-transcripcionales. El manejo del perfil epigenético se ha convertido en una estrategia terapéutica novedosa en el manejo de ciertas enfermedades y se ha descubierto que las modificaciones epigenéticas constituyen un mecanismo potencial en la programación metabólica y puede ser un indicador a lo largo de la vida tanto de salud como enfermedad (Zhou & Pan, 2014). Cabe mencionar que los patrones epigenéticos pueden ser heredados por lo que las alteraciones transitorias en la nutrición fetal pueden alterar la composición corporal y los parámetros metabólicos en incluso más de una sola generación y también hay estudios realizados en modelos animales que sugieren que la nutrición en el padre también influye en la programación epigenética de la descendencia, por lo que este campo seguramente impulsará mayor investigación (Bhatia et al., 2013). De todo lo anterior se desprende que con la modificación de la dieta materna se puede promover o prevenir el desarrollo de ciertas enfermedades en su descendencia (Wood-Bradley & Henry, 2013) ya que se ha visto que el estado nutricional de la madre puede alterar el estado epigenético del genoma fetal y la expresión de genes a través de modificaciones en la metilación del ADN y la modificación de histonas (Wu et al., 2004).

La teoría de la “Programación en el Desarrollo” propuesta por el Doctor Barker y colaboradores surgió a raíz de observaciones y estudios realizados por ellos. Uno de los estudios más críticos en la demostración de esta teoría (1986) identificó una elevada tasa desproporcionada de enfermedad cardíaca isquémica y mortalidad entre los años 1968-1978 en ciertas áreas de Inglaterra donde la mortalidad infantil fue muy elevada entre los años 1968-1978. De forma inicial se supuso que las condiciones pobres en las que vivía la población de esas áreas propiciaba que las personas tuvieran una mayor susceptibilidad a enfermedades en la etapa adulta, pero posteriormente encontraron que una dieta inadecuada durante el embarazo

tenía un efecto deletéreo en el feto naciendo con un peso bajo o muy bajo. Desde entonces el peso bajo al nacimiento se ha utilizado como un marcador para un ambiente intrauterino inadecuado (Wood-Bradley & Henry, 2013) ya que no se puede observar de forma fácil el desarrollo intrauterino. En relación a esto se ha visto que aunque el genoma fetal juega un papel importante en el crecimiento potencial in utero, existe cada vez más evidencia que sugiere que el ambiente intrauterino es una determinante importante del crecimiento fetal y aún más en la etiología de enfermedad crónica en la etapa adulta (Wu et al., 2004). La desnutrición materna durante el embarazo reduce el crecimiento placentario y fetal, siendo éste último más vulnerable durante el periodo peri-implantación y el periodo de rápido desarrollo placentario. Las causas más comunes de desnutrición materna son la poca ingestión de nutrimentos en la dieta, la presencia de hiperémesis gravídica, el periodo intergesta corto o el embarazo en adolescentes ya que ellas mismas están en etapa de crecimiento y compiten con sus propios bebés por los nutrimentos. Aunque también se deben en tomar en cuenta el tabaquismo durante el embarazo así como la ingesta de alcohol o drogas y en ciertas zonas del mundo la prevalencia de ciertas infecciones como malaria o infecciones respiratorias y gastrointestinales en la madre que provocan también el nacimiento de un producto de bajo peso (Bhatia et al., 2013).

Este fenotipo de peso bajo al nacimiento y retraso en el crecimiento intrauterino se asocia a mayor mortalidad perinatal y neonatal de estos productos con un incremento en la tasa de mortalidad de hasta 30 veces más en bebés de peso menor a 2500 gramos al nacimiento con respecto a bebés de peso promedio al nacer y mayores complicaciones al nacimiento del tipo neurológico, respiratorio, intestinal y circulatorio (Wu et al., 2004). La nutrición fetal involucra una interacción compleja entre el potencial genético de crecimiento, la habilidad del sistema materno-placentario para transferir nutrientes al feto y el ambiente endocrino que juntos determinan si el feto seguirá su potencial de crecimiento durante la vida intrauterina (Cetin, Alvino, Radaelli, & Pardi, 2005). La complejidad de la suma de estos factores y la falta de comprensión del mecanismo de los mismos ha prevenido el desarrollo de opciones terapéuticas efectivas lo que ha dado por resultado que el tratamiento actual de estos bebés restringidos en su crecimiento sea empírico y se basa en su mayor parte en determinar el tiempo exacto que sea seguro para su

nacimiento. El peso bajo al nacimiento no sólo se asocia a complicaciones al nacer sino también a un riesgo más elevado de síndrome metabólico y obesidad central en diferentes poblaciones, como ya se había mencionado, aún tras ajustarse a diversos factores como edad, género, talla y peso (Yang & Huffman, 2013) al encontrarse relación con menor masa corporal magra, menor índice de masa corporal y mayor masa grasa en adultos.

La hambruna holandesa invernal, un evento trágico en la historia mundial causada por un bloqueo nazi durante la segunda guerra mundial en el invierno de 1944, provee la manera de analizar los efectos de la restricción calórica durante diferentes periodos del embarazo. En este periodo la ración oficial se restringió a 400-800 calorías al día con una elevación hasta 2000 calorías al final de la hambruna. En individuos expuestos dentro del útero a la hambruna al principio del embarazo se apreció que tenían un peso mayor al nacimiento y se mantuvieron con sobrepeso durante su vida con un mayor riesgo a desarrollar enfermedad cardiaca crónica, mientras que los expuestos a la hambruna a mitad del embarazo tenían propensión a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva y micro albuminuria. Los expuestos al final del embarazo se presentaban con una tolerancia reducida a la glucosa en etapa adulta (Wood-Bradley & Henry, 2013). Sin embargo también se ha observado que no sólo importa que la dieta sea inadecuada o que haya restricción del peso en el feto sino el ambiente al que está expuesto el bebé posterior al nacimiento. Basándose nuevamente en el periodo de hambruna holandesa invernal también se observó que al retirarse el bloqueo nazi, la suplementación nutricional se enfocó principalmente en las embarazadas y los recién nacidos y lactantes de bajo peso considerándolos la parte más vulnerable de la población afectada. Aunque en teoría ésta era la forma correcta de proceder, en realidad provocó un incremento paradójico de enfermedades en estos individuos al crecer ya que se ha visto que la restricción de nutrimentos en el feto puede provocar una restricción o acortamiento de la organogénesis de forma temprana o reducir el tamaño del cuerpo para incrementar la posibilidad de sobrevivencia, mientras que la sobre-nutrición posterior puede ocasionar un crecimiento post-natal acelerado con incremento de peso, pero con las mismas limitaciones en el tamaño y/o función de los órganos que lleve posteriormente a desarrollar enfermedades (Wood-Bradley & Henry, 2013). Este patrón de “pequeño haciéndose grande” también se ha podido reproducir en

modelos animales en los que la alimentación rica en calorías o grasas amplifica los efectos adversos cardio-metabólicos de la desnutrición prenatal. Esto ha despertado interrogantes sobre si los pediatras deberían tratar de limitar la ganancia de peso post-natal en recién nacidos de bajo peso al nacer, sin embargo no existe evidencia que apoye esta estrategia; la información con la que se cuenta al momento sugiere que la mayor ganancia de peso en la etapa de lactante se asocia con mejor supervivencia y capital humano (Bhatia et al., 2013). En base a lo descrito anteriormente es claro que se requieren más estudios para determinar un equilibrio en la dieta que se debe seguir post-natalmente ya que por un lado los recién nacidos que no consiguen el peso normal por restricción de nutrientes in utero por lo general recuperan peso en los primeros dos años de vida, pero con una sobrecompensación en donde el organismo excede el peso normal y presenta exceso de depósitos de grasa lo que a su vez conlleva riesgo de desarrollo de síndrome metabólico en la etapa adulta, pero por otro lado la falta de recuperación de peso en ese lapso de tiempo se asocia con talla baja (Lakshmy, 2013) (Brenseke, Prater, Bahamonde, & Gutierrez, 2013). Se cree que esta teoría de “pequeño haciéndose grande” o desajuste está involucrada en una epidemia actual en India de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico. En este país, como en varios otros, los cambios económicos han propiciado un cambio nutricional con una combinación de desnutrición al nacimiento y sobrenutrición posterior con incremento radical en las tasas de síndrome metabólico en la población (Brenseke et al., 2013).

De lo anterior se desprende el concepto de “genotipo ahorrador” acuñada por Neel, según la cual la selección evolutiva favorece a los seres dotados de genes que les permitan acumular reservas metabólicas energéticas en épocas de abundancia de alimentos para poder afrontar las épocas de escasez de los mismos. Estos genes ahorradores conferirían una predisposición a la acumulación de grasa que como se sabe es un sustrato que rinde más energía por gramo que los otros macronutrientes. De estos se desprende que, los niños con peso bajo al nacimiento, tendrían mayor probabilidad de sobrevivir en un mundo donde la disponibilidad de sustratos es escasa o muy cambiante (Sánchez-Muniz, Gesteiro, Espárrago Rodilla, Rodríguez Bernal, & Bastida, 2013). En relación a lo anterior surge también el concepto de “fenotipo ahorrador” acuñado por Barker dentro de la teoría de programación fetal, que propone la deficiencia de nutrientes en la etapa

perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger al sistema nervioso central en las que los otros tejidos menos exigentes para la existencia del ser vivo se ajustan para reducir la utilización de sustratos (Sánchez-Muniz et al., 2013). Pero si estos organismos posteriormente son sometidos a sobrealimentación post-natal, como se comentó previamente, se pondrían en marcha mecanismos que incrementarían la resistencia a la insulina y posteriormente al síndrome metabólico.

En base a los resultados de un estudio realizado por Habicht et al. (1973) en Guatemala, se encontró que los descendientes de mujeres embarazadas alimentadas con alimentos ricos en proteínas nacían con un mayor peso, alcanzaban una mejor talla al crecer y presentaban un nivel de glucosa plasmática más baja en comparación con descendientes de madres alimentadas con dietas hipo-proteicas. También se encontró que un peso mayor al nacimiento se asocia generalmente con menor adiposidad en la etapa adulta (Yang & Huffman, 2013), corroborando los hallazgos anteriormente descritos. Asimismo en India se han realizado estudios similares con incremento en aporte calórico y proteico de mujeres embarazadas apreciándose un aumento en la talla de la descendencia (Bhatia et al., 2013), así como otro estudio también realizado en India sobre la ingesta de leche y proteínas por la madre con hallazgos similares en cuanto a un incremento en el crecimiento fetal con el adecuado consumo tanto de proteína y leche, con sus componentes adicionales aparte de macronutrientos (Borazjani, Angali, & Kulkarni, 2013). Aunque no sólo el consumo de proteína por parte de la madre es suficiente para un adecuado crecimiento del feto sino un balance con los otros macronutrientos: lípidos y carbohidratos como se demostró en el estudio realizado por Kulkarni y colaboradores (2013) también en una población rural de India. Los anteriores sólo por mencionar unos cuantos estudios que se han realizado en base al consumo adecuado de macronutrientos por la madre y su beneficio en el crecimiento fetal, aunque en todos ellos se concluye que todavía falta más información para establecer un grado de evidencia certero, la relación entre estas dos condiciones parece ser clara.

Asimismo la malnutrición materna durante periodos críticos de la vida pre y post-natal impide el desarrollo normal y diferenciación adecuada del cerebro y el sistema inmune. La malnutrición materna interfiere tanto con la calidad como la cantidad de

factores inmunes que se transfieren al feto durante el embarazo y el lactante a través de la leche materna (Marques, Bjørke-Monsen, Teixeira, & Silverman, 2014). Es bien sabido que los anticuerpos IgG maternos son transportados de forma activa a través de la placenta apareciendo en el feto y en casos de parto pretérmino existen en el producto niveles bajos de IgG séricos ya que los niveles más elevados de IgG materna en la sangre del cordón umbilical se encuentran en las últimas 4 a 6 semanas del embarazo. Sin embargo, también se ha visto dicha disminución de niveles séricos de IgG en recién nacidos con peso bajo al nacimiento, nacidos de madres con peso bajo (Marques, O'Connor, Roth, Susser, & Bjørke-Monsen, 2013). En modelos animales se ha observado también que la descendencia de madres desnutridas produce alteraciones en el desarrollo cerebral con alteración en la neurogénesis y funcionalidad neuronal, desorganización de las vías de alimentación, modificación de la sensibilidad a la glucosa y resistencia a la leptina y la insulina (Marques et al., 2014).

Aunque Barker basó su hipótesis en la desnutrición materna y sus efectos deletéreos en el feto, también cabe mencionar el efecto en el feto que tiene el sobrepeso y la obesidad materna. Retomando las observaciones de la hambruna holandesa invernal se encontró que el riesgo de obesidad a los 19 años de edad para descendientes de madres expuestas a la hambruna durante la primera mitad del embarazo era significativamente mayor en comparación con los descendientes de madres no expuestas a la hambruna. En contraste, se apreció lo opuesto en los que estuvieron expuestos durante la segunda mitad del embarazo y al nacimiento, con un menor riesgo de desarrollar obesidad. De forma adicional se encontró un mayor riesgo en la descendencia del sexo femenino (Yang & Huffman, 2013). En los últimos veinte años la prevalencia global de obesidad se ha incrementado de tal manera que actualmente existen 1.3 billones de adultos con sobrepeso en el mundo y esto abarca también a mujeres en edad reproductiva. Muchas mujeres con sobrepeso y obesidad se embarazan de forma no planeada y continúan comiendo en exceso durante la gestación. Estas mujeres usualmente ganan más peso durante el primer embarazo y acumulan más grasa en los embarazos ulteriores (Wu et al., 2004). Además de los efectos inmediatos de la obesidad materna, los descendientes de estas madres también presentan restricción en el crecimiento con los riesgos que esto conlleva no sólo al nacimiento sino en edad adulta, con un mayor riesgo de

desarrollar enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad así como cáncer ya que existe evidencia consistente que el cáncer de mama y la leucemia son más comunes en personas que tuvieron un peso alto al nacimiento y la mortalidad por cáncer es más alta en hombres con peso alto al nacimiento (Bhatia et al., 2013). Un estudio realizado en humanos en el que se valoró la ingesta de macronutrientos en la dieta materna, tanto durante el embarazo como posterior al mismo así como la dieta paterna también pre y post-natal corroboró que sólo la ingesta de macronutrientos por la madre durante el embarazo y no posterior al mismo o la dieta paterna, influyen en la ingestión de macronutrientos por el producto estableciendo una teoría posible de programación de vías neuroendocrinas que resulten en mayor apetito, ingesta energética y adiposidad en la descendencia en edad adulta (Brion et al., 2010) aunque esto también requiere de mayor investigación para considerarlo como evidencia, pero es interesante su consideración dentro del modelo de programación fetal.

La ingesta total de lípidos durante el embarazo constituye un factor de riesgo independiente para programación de salud y enfermedad en el desarrollo. Es bien sabido que la adiposidad y el consumo alto de grasas en la dieta conlleva un estado inflamatorio crónico que se asocia inevitablemente con la patogénesis de ciertas enfermedades como la esteatosis hepática no alcohólica, enfermedades cardiovasculares, diabetes y varios tipos de cáncer. La esteatosis hepática se define por almacenamiento de triacilglicerol que excede el 5% de la masa total del hígado y se reconoce ahora como la manifestación hepática del síndrome metabólico. Esta enfermedad grasa del hígado se estima que afecta a un 20-30% de la población en Estados Unidos y de esta población aproximadamente un 20% desarrollará esteatohepatitis que a su vez puede provocar cirrosis o carcinoma hepatocelular (Oxford, 2014). Dentro de la fisiopatología de esta entidad se considera la hipótesis de “los dos golpes” en que el primer golpe consiste en resistencia a la insulina por parte del hígado o una oxidación defectuosa de ácidos grasos que contribuyen a la acumulación hepática de grasas y el segundo golpe consiste en inflamación o estrés oxidativo. De forma reciente se ha propuesto que el primer golpe puede ocurrir dentro del útero debido a una ingesta materna alta en grasas que impulsa en el feto lipogénesis de novo (Oxford, 2014).

En relación a la dieta materna alta en grasas se ha visto que en madres con presencia de hipercolesterolemia existe asociación con la formación de estrías grasas temprano en la vida fetal, esto también en base a estudios hechos en modelos animales, en los que además se ha demostrado disfunción vascular endotelial, función renal alterada y resistencia a la insulina (Wood-Bradley & Henry, 2013). Asimismo la presencia de hipertrigliceridemia materna se relaciona con un incremento en el peso al nacimiento del producto y también se ha asociado a una mayor actividad de la enzima lipoproteinlipasa de la placenta la cual hidroliza triglicéridos de la circulación materna para liberar ácido grasos los cuales a su vez se esterifican a triglicéridos en la placenta y permiten un paso transplacentario más fácil que a su vez provoca hipertrigliceridemia en el feto (Malti et al., 2014). En el embarazo, la sobre ingestión de grasas resulta en un ambiente intrauterino desfavorable secundario a la activación de varios mediadores inflamatorios que alteran el flujo sanguíneo y las concentraciones de energía y hormonas lo que afecta al feto y varios órganos durante la gestación incluyendo placenta, tejido adiposo, hígado, sistema vascular y cerebro (Zhou & Pan, 2014).

Una alteración en la formación y función normal de la placenta, en particular, es una de las causas principales de enfermedad fetal ya que una placenta disfuncional conlleva alteraciones tales como la preeclampsia y el nacimiento de un producto pretérmino. Se ha observado en relación a esto que una dieta materna alta en grasas, en base a modelos animales, produce inflamación placentaria (Zhou & Pan, 2014), además de estrés oxidativo relacionado a defensas antioxidantes inadecuadas y tasas incrementadas de formación de radicales libres. El tejido placentario es una fuente importante de agentes pro-oxidantes así como enzimas antioxidantes. Un estado de estrés oxidativo lleva a daño oxidativo de la placenta lo que puede fácilmente alterar su función (Malti et al., 2014). La placenta es rica en mitocondrias, con una elevada vascularidad y se expone a una presión parcial de oxígeno materna elevada lo que resulta en una producción incrementada de superóxido. Asimismo dentro de la placenta se produce óxido nítrico del sustrato L-arginina. La formación de estos dos radicales libres se controla muy eficientemente por un sistema de defensa antioxidante durante embarazos normales, pero en presencia de obesidad materna existe mayor riesgo de un estado de estrés oxidativo por ser un estado de inflamación crónica continua (Malti et al., 2014).

La placenta no es el único órgano afectado, ya que en el feto se ha visto un incremento en la adiposidad y un decremento en la masa magra cuando la madre se encuentra bajo una dieta alta en grasas. Asimismo existe un incremento de marcadores pro-inflamatorios asociados con daño vascular endotelial lo que conlleva a hipertensión y daño renal con un efecto acumulativo y a largo plazo además de que estos marcadores producen disturbios en el metabolismo de lípidos y glucosa en la descendencia que se ha asociado al desarrollo ulterior de esteatosis hepática. Por si fuera poco, estos mismos marcadores de inflamación, en especial la interleucina-6, tienen efectos a nivel cerebral con una asociación a la función cognitiva, hipertensión y neurogénesis existiendo una alteración en el aprendizaje, un incremento de la actividad hipotalámica-pituitaria y una reducción en la neurogénesis del hipocampo asociado a una producción excesiva de esta interleucina (Zhou & Pan, 2014).

Lo anterior se basa en experimentos realizados en animales utilizando una dieta alta en grasas saturadas y mono-insaturadas, pero si bien todas las grasas tienen un valor calórico similar, el contenido nutricional y efectos de los diferentes ácidos grasos varían de forma significativa. En base a modelos animales se ha observado que el consumo materno de dietas ricas en grasas trans y saturadas puede llevar a alteraciones en el metabolismo y desarrollo de la descendencia. Sin embargo, el consumo materno de grasas poli-insaturadas puede ser de beneficio para su descendencia especialmente si se tratan de ácidos grasos esenciales omega-3 y omega-6 apreciándose una disminución en el riesgo de hipertensión arterial sistémica así como alteraciones cognitivas y visuales que se relacionan con una dieta materna baja en estos ácidos grasos (Cetin et al., 2005), además de prevenir obesidad, resistencia a la insulina y desarrollo de enfermedades cardiovasculares, esto último con relación a los ácidos grasos omega-3 más que omega-6 (Mennitti et al., 2014). Sin embargo se requieren más estudios para determinar la cantidad exacta y la proporción ideal de grasas que se requieren para un desarrollo fetal óptimo (Wood-Bradley & Henry, 2013).

De forma adicional se ha observado que no sólo la restricción de macronutrientes sino también de micronutrientes provoca alteración no sólo en cuanto al peso

disminuido al momento del nacimiento sino también en la función de los órganos. Una adecuada suplementación de micronutrientes durante el embarazo puede disminuir algunos de los efectos deletéreos provocados por la falta de macronutrientes, especialmente proteínas. Se han realizado hasta el momento varias intervenciones en donde se otorgan micronutrientes sólo o en combinación con el fin de disminuir la incidencia de peso bajo al nacimiento. Estos estudios han mostrado que la dirección y la magnitud de los resultados dependen del estado nutricional basal materno así como la carga genética de la población estudiada (Bhatia et al., 2013). Asimismo se ha visto que la adecuada suplementación materna con micronutrientes también puede ayudar a prevenir el desarrollo de obesidad. En un estudio realizado en Nepal en madres que recibieron vitamina A, hierro, zinc y ácido fólico se encontró que la descendencia presentó una mejor talla, menor grosor en pliegue tricípital y subescapular así como área grasa total del brazo (Yang & Huffman, 2013) no así con la sola suplementación a base de ácido fólico.

Los micronutrientes más estudiados con efectos benéficos para el feto son el ácido fólico, hierro, calcio y vitamina A. La ingesta de ácido fólico antes y durante la embriogénesis temprana, como ya se sabe, disminuye la incidencia de defectos del tubo neural aunque también en base a observaciones de la hambruna holandesa invernal se propone que la suplementación materna de ácido fólico también podría prevenir otros desórdenes del neurodesarrollo desde retraso en el desarrollo del lenguaje hasta desórdenes del espectro autista (Marques et al., 2013) además de intervenir en el desarrollo adecuado del sistema inmune sobre todo a nivel intestinal junto con la vitamina A. El ácido retinoico (el cual se deriva del retinol o vitamina A) es un regulador de la expresión genética y es teratogénico en el desarrollo embrionario temprano. El gen del receptor de folatos es un objetivo para la regulación transcripcional del ácido retinoico, otorgando una posible explicación en la interacción de folato-retinol. La regulación de receptores de folato puede explicar la ocurrencia de defectos del tubo neural en asociación con una baja ingesta de vitamina A (Bhatia et al., 2013). La deficiencia materna de zinc se ha implicado con crecimiento fetal anormal y un incremento en la susceptibilidad a ciertos teratógenos como el alcohol, ácido valproico y arsénico; asimismo se ha asociado con un tamaño reducido del timo y bazo en el producto con concentraciones disminuidas de anticuerpos y alteración en la actividad linfocitaria (Marques et al., 2013). Por su

parte el hierro previene el desarrollo de anemia materna que conlleva a su vez peso bajo en el producto y a una disminución en su reserva de hierro para la infancia temprana y este mineral junto con las vitaminas A y D afectan la función cerebral ya que intervienen en la diferenciación celular, expresión de factor neurotrófico, regulación de citocinas y síntesis de neurotransmisores y su deficiencia se ha ligado a trastornos del lenguaje, desempeño cognitivo reducido y desórdenes neurológicos como esquizofrenia (Marques et al., 2014). Además se ha visto, usando modelos animales, que una dieta materna baja en hierro condiciona una elevación en la presión arterial media y sistólica posiblemente por una disminución del recuento de nefronas y alteración en el transporte de sodio a nivel renal (Lakshmy, 2013).

Recientemente se ha considerado también la suplementación con vitamina B12 sobre todo en poblaciones en riesgo (vegetarianos) ya que se ha visto que niveles bajos de esta vitamina en la madre se asocian a un riesgo incrementado de defectos del tubo neural y pobre desarrollo cognitivo en la descendencia (Bhatia et al., 2013), además de una adiposidad excesiva en el feto e incremento en la resistencia a la insulina. La vitamina B12 es un nutrimento clave asociado con las vías metabólicas de un-carbono llamadas así ya que donan, retiran o transfieren unidades de un carbono en vías metabólicas celulares incluyendo la metilación del ADN que regula la expresión genética provocando alteraciones epigenéticas ya mencionadas con anterioridad (Rush, Katre, & Yajnik, 2014).

CONCLUSION

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que una nutrición adecuada es un pilar importante en la salud de un individuo. Conforme ha pasado el tiempo no sólo se ha visto como una medida de prevención de enfermedades sino como parte integral en el tratamiento y curación de una gran mayoría de patologías. Actualmente se ha dado un paso más en establecer la importancia de una nutrición adecuada no sólo desde el nacimiento y la etapa de lactante, con las campañas de leche materna exclusiva en esta época de la vida, sino con el reconocimiento de que incluso la nutrición de la madre en gestación tiene repercusiones importantes en la salud de su descendencia y no sólo al nacimiento sino para el resto de su vida. Esto ha cobrado una relevancia tal que se considera que el desarrollo de campañas de una nutrición adecuada y balanceada durante el embarazo debería considerarse igual de importante que las campañas para evitar tabaquismo, alcoholismo y demás toxicomanías durante la gestación, implicando así las repercusiones importantes en la salud del feto que una dieta inadecuada de la madre gestante podría ocasionar.

Aunque el concepto de "Programación Fetal" surgió desde hace aproximadamente cincuenta años tal parece que apenas estamos en la punta de un enorme iceberg del que todavía queda mucho por explorar. Es claro que la nutrición fetal no se compara a la nutrición en adultos porque se encuentra influenciada por una gran variedad de factores incluyendo la dieta materna, el metabolismo materno, la adaptación al embarazo y predisposición a patologías. Es por esto que entre más se trata de comprender esta teoría más interrogantes surgen y más oportunidades de investigación en un concepto que bien podría ser la medida preventiva más importante a nivel mundial y que podría cambiar, con el paso de las generaciones, la epidemiología actual de una forma radical.

BIBLIOGRAFIA

- Bhatia, J., Bhutta, Z. A., & Kalhan, S. C. (2013). *Maternal and Child Nutrition: The First 1,000 Days*. (Nestlé Nutrition Institute, Ed.). Vevey, Switzerland: Karger. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Nestlé+Nutrition+Institute+Workshop+Series#4>
- Borazjani, F., Angali, K., & Kulkarni, S. (2013). Milk and Protein Intake by Pregnant Women Affects Growth of Foetus. *Journal of Health, Population, ...*, 31(4), 435–445. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905637/>
- Brenseke, B., Prater, M. R., Bahamonde, J., & Gutierrez, J. C. (2013). Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *Journal of Pregnancy*, 2013, 368461. <http://doi.org/10.1155/2013/368461>
- Brion, M. A., Ness, A. R., Rogers, I., Emmett, P., Cribb, V., Smith, G. D., & Lawlor, D. A. (2010). Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y : exploring parental comparisons and prenatal effects 1 – 4, 748–756. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28623>. INTRODUCTION
- Cetin, I., Alvino, G., Radaelli, T., & Pardi, G. (2005). Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. Supplement, 94(449), 7–13. <http://doi.org/10.1080/08035320510043709>
- Fuchs, K. M. (2013). Fetal Growth and Development. In Elsevier Saunders (Ed.), *Fetal and Neonatal Secrets* (Third, pp. 19–32). Philadelphia, PA: Elsevier Inc.
- Lakshmy, R. (2013). Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 14(3), 229–40. <http://doi.org/10.1007/s11154-013-9266-4>
- Malti, N., Merzouk, H., Merzouk, S. a, Loukidi, B., Karaouzene, N., Malti, a, & Narce, M. (2014). Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta*, 35(6), 411–6. <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.010>
- Marques, A. H., Bjørke-Monsen, A.-L., Teixeira, A., & Silverman, M. N. (2014). Maternal stress, nutrition and physical activity: Impact on immune function, CNS development and psychopathology. *Brain Research*, 1–18. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.051>
- Marques, A. H., O'Connor, T. G., Roth, C., Susser, E., & Bjørke-Monsen, A.-L. (2013). The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 7(July), 120. <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00120>
- Mennitti, L. V, Oliveira, J. L., Morais, C. a, Estadella, D., Oyama, L. M., Oller do Nascimento, C. M., & Pisani, L. P. (2014). Type of fatty acids in maternal diets

during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring.
The Journal of Nutritional Biochemistry.
<http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.001>

- Oxford, J. T. (2014). A lipid-rich gestational diet predisposes offspring to nonalcoholic fatty liver disease : a potential sequence of events, 15–23.
- Rush, E. C., Katre, P., & Yajnik, C. S. (2014). Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(1), 2–7. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2013.232>
- Sánchez-Muniz, F. J., Gesteiro, E., Espárrago Rodilla, M., Rodríguez Bernal, B., & Bastida, S. (2013). [Maternal nutrition during pregnancy conditions the fetal pancreas development, hormonal status and diabetes mellitus and metabolic syndrome biomarkers at birth]. *Nutrición Hospitalaria*, 28(2), 250–74. <http://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6307>
- Wood-Bradley, R., & Henry, S. (2013). Maternal dietary intake during pregnancy has longstanding consequences for the health of her offspring 1. *Canadian Journal of ...*, 420(April), 412–420. Retrieved from <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/cjpp-2012-0352>
- Wu, G., Bazer, F. W., Cudd, T. A., Meininger, C. J., & Spencer, T. E. (2004). Recent Advances in Nutritional Sciences Maternal Nutrition and Fetal, (13), 2169–2172.
- Yang, Z., & Huffman, S. L. (2013). Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Maternal & Child Nutrition*, 9 Suppl 1(29), 105–19. <http://doi.org/10.1111/mcn.12010>
- Zhou, D., & Pan, Y.-X. (2014). Pathophysiological basis for compromised health beyond generations: role of maternal high-fat diet and low-grade chronic inflammation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(1), 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.06.011>