

## Programación *in utero*: un desafío

### *In utero* programming: a challenge

Dra. Nuris Rodríguez Vargas,<sup>I</sup> Dra. Tania P. Martínez Pérez,<sup>I</sup> Dr. Rolando Martínez García,<sup>I</sup> Lic. Mailin Garriga Reyes,<sup>II</sup> Dr. José Emilio Fernández-Britto,<sup>I</sup> Dra. Gilda Martínez Fure<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

**Introducción:** recientemente, mediante estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones se ha llegado a la conclusión de que la situación nutricional durante las etapas prenatal y posnatal puede influir en la susceptibilidad del adulto a padecer intolerancia a la glucosa, hipertensión, enfermedad coronaria y obesidad. Actualmente, la teoría de que los factores medioambientales en el feto, y en particular la nutrición de la madre, influyen en la susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades en el adulto, ha logrado amplio apoyo y muy especialmente, cuando el tema se ha ido trasladando al terreno de la biología molecular. Los cambios bioquímicos que ocurren durante la vida intrauterina y la etapa prenatal implican el continuo aporte de sustratos plásticos y energéticos de la madre, así como su integración. Este trabajo tiene como objetivo plantear que una mala nutrición materna, ambiental, así como malas condiciones al nacer y durante la infancia, pueden condicionar riesgo de padecer aterosclerosis en el adulto.

**Métodos:** se realizó una revisión exhaustiva del tema programación *in utero*, añadida al conocimiento en factores de riesgo aterosclerótico por investigaciones realizadas y los conocimientos adquiridos y lógicos en esta materia.

**Desarrollo:** la relación descrita entre medidas corporales al nacer y la enfermedad coronaria fue independiente de la edad gestacional en los diferentes estudios desarrollados en Sheffield. Este problema puede ser bien confirmado no solo por la malnutrición por defecto de la madre sino también por otros factores bien conocidos que causan el bajo peso al nacer; además del estado nutricional de la madre existen factores intrínsecos del embarazo como la gemelaridad, anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, y otras asociadas a los maternos como edad, paridad, entre otros.

**Conclusiones:** los factores macrodeterminantes y microdeterminantes *in utero* durante la gestación son causantes de factores de riesgo aterosclerótico no solo en la adultez, sino desde la edad escolar, esto ocurre por injurias durante las etapas embriogénica, fetal y de la infancia y no así por la medición corporal al nacer.

**Palabras clave:** Programación in útero.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** recent epidemiological studies of different populations have shown that pre- and postnatal nutrition may influence adult susceptibility to suffer from glucose intolerance, hypertension, coronary heart disease and obesity. The theory that fetal environmental factors and in particular maternal nutrition exert an influence upon the susceptibility to suffer from certain conditions in adulthood, has achieved great support, especially because the topic has gradually gained space in molecular biology. The biochemical changes occurring during the intrauterine and prenatal stages of life involve a continuous supply by the mother of plastic and energy substrates, as well as their integration. Poor maternal nutrition, a deficient environment, and bad conditions at birth and during childhood, may result in the risk to suffer from atherosclerosis in adulthood.

**Methods:** Based on knowledge about in utero programming obtained from an exhaustive review, data about atherosclerotic risk factors drawn from research previously conducted, and information acquired about the topic.

**Development:** The relationship described between body measurements at birth and coronary heart disease was irrespective of gestational age in the various studies conducted in Sheffield. This problem may be confirmed not only by maternal malnutrition, but other well-known factors as well, cause low weight at birth. Alongside the mother's nutritional status, other pregnancy-related factors should also be considered, such as multiple births, chromosomal anomalies, congenital malformations, maternal age, parity and others.

**Conclusions:** In utero macro- and microdetermining factors during pregnancy cause atherosclerotic risk factors not only in adulthood, but since school age. Body measurement at birth is not determining if no injury occurs during the embryogenetic and fetal stages and during childhood.

**Key words:** *In utero* programming.

---

## INTRODUCCIÓN

En trabajos investigativos que se han realizado se hace referencia que hace unos 70 años se observó que en determinadas poblaciones, aquellos individuos que habían sobrevivido la etapa perinatal, la edad de su muerte se relacionaba con el año en que habían nacido. Entonces ya se especuló con la posibilidad de que la razón de esta asociación se debía de alguna forma a los factores medioambientales a que estuvieron expuestos dichos individuos en la etapa perinatal, lo cual tendría consecuencias en su salud a largo plazo, y más de 40 años más tarde se observó que variaciones geográficas en la incidencia de muertes por enfermedad cardíaca derivada de

---

aterosclerosis en Noruega se relacionaban positivamente con las diferencias geográficas de los mismos sujetos al nacer, llegándose a proponer que unas malas condiciones al nacer y durante la infancia suponían un riesgo de padecer aterosclerosis en el adulto. Estos y otros estudios similares llegaron a proponer la existencia de una relación directa entre una mala salud de la madre y/o el RN y determinados tipos de enfermedad muchos años más tarde.

Sin embargo recientemente, mediante estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones se ha llegado a la conclusión de que la situación nutricional durante la etapa pre natal y posnatal pueden influir en la susceptibilidad del adulto a padecer intolerancia a la glucosa, hipertensión, enfermedad coronaria y obesidad. Actualmente la teoría de que los factores medioambientales en el feto, y en particular la nutrición de la madre, influyen en la susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades en el adulto, ha logrado amplio apoyo y muy especialmente, cuando el tema se ha ido trasladando al terreno de la biología molecular. Los cambios bioquímicos que ocurren durante la vida intrauterina y la etapa prenatal implican el continuo aporte de sustratos plásticos y energéticos de la madre, así como su integración.

A pesar de estos antecedentes, todavía se desconoce el impacto que tiene la nutrición de la madre sobre el desarrollo fetal en el hombre.

De hecho las intervenciones dietéticas durante la gestación sobre el peso corporal al nacer en el hombre han llevado incluso a la propuesta errónea de que la nutrición del feto depende poco de la nutrición de la madre. Realmente el simple peso corporal al nacer constituye una medida poco precisa de la situación metabólica del feto, lo que ha sido reconocido muy recientemente por el propio instaurador de la hipótesis de la programación fetal, *David Barker*.<sup>1,2</sup>

Estos factores que se plantean, sí creemos que tienen un sustrato básico pues además existen enfermedades, por citar un ejemplo, la epilepsia, independientemente de lo genético, existen antecedentes prenatales y posnatales causantes de este problema de salud.

## DESARROLLO

Mucho se ha investigado sobre la posibilidad del bajo peso al nacer como factor para en la edad adulta padecer factores de riesgo aterosclerótico tales como la obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia entre otras. Si tenemos en cuenta la relación con la mortalidad por enfermedades coronarias, los resultados no fueron constantes entre los estudios considerados, ya que, por ejemplo, el tamaño placentario mostró asociación en Helsinki pero no en Sheffield. Como apreciamos puede diferir de un lugar a otro, pues los factores ambientales son distintos.

La relación descrita entre medidas corporales al nacer y la enfermedad coronaria fue independiente de la edad gestacional en los diferentes estudios desarrollados en Sheffield.<sup>3,4</sup> Este problema puede ser bien confirmado con el hecho no solo la malnutrición por defecto de la madre si no de otros factores bien conocidos que causan el bajo peso al nacer, que además del estado nutricional de la madre existen otros intrínsecos al embarazo como la gemelaridad, anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, además de los asociados a las maternas como edad, paridad, entre otras. Sin embargo la relación entre duración de la gestación y enfermedad coronaria presenta valores más elevados en los grupos de edad gestacional (EG) menos de 37 semanas y mayor de 41. Creemos que el peso

realmente es independiente de las enfermedades descritas en la edad adulta, pues en trabajos realizados<sup>5,6</sup> en el alto peso al nacer y peso normal no existieron diferencias estadísticas significativas, por lo que esto apoya más el fenómeno de la programación intraútero, por el que estímulos o injurias producidas durante periodos críticamente sensibles en la vida fetal, pueden tener consecuencias a largo plazo. Esto último está establecido en animales de experimentación.<sup>7</sup>

Hay investigaciones en que se ha demostrado que las concentraciones de colesterol total, LDL y apolipoproteína b tienden a ser mayor en hombres y mujeres que presentaron bajo peso al nacer, aunque no en forma significativa. Pero además refieren que en Hertfordshire,<sup>8</sup> si bien las concentraciones de colesterol total y LDL no se asocian con el peso al nacer, controlando por sexo y patrones de alimentación en la infancia, si se observó asociación con HDL y TG.

En mujeres, la concentración de HDL, en quienes presentan PN inferior a 2 500 g fue de 1,37 mmol/L en tanto que el valor medio observado en el grupo con PN mayor de 4,300 g fue de 1,57 mmol/L.

El doctor David Barker en el prefacio de su libro *Mother, babies and health in late life* plantea que la nutrición durante el periodo intrauterino y la exposición a infecciones luego del nacimiento determinan la susceptibilidad a enfermar en la edad adulta.

La teoría planteada por Barker se inició a partir de la observación de correspondencia geográfica entre las tasas de mortalidad infantil materna durante el periodo 1911-1925 con las atribuidas a enfermedad cardiovascular en Inglaterra y Gales durante 1968-1978.<sup>9,10</sup> El primer estudio publicado mostró que las regiones con elevada mortalidad por enfermedades isquémicas en 1968-1978, habían presentado elevadas tasas de mortalidad materna según el área geográfica mostraban una elevada correlación tanto con la distribución geográfica de la enfermedad isquémica como con otras enfermedades crónicas.

Desde finales de la década de los 80, se han realizado muchas investigaciones donde se comenzó a señalar y además demostrar que el origen de la enfermedad cardiovascular (ECAV) se remonta al periodo embriogénico durante la gestación.

Actualmente las investigaciones en torno al tema "enfermedad cardiovascular" ECAV han comenzado, sin perder sostenido avance, a seguir un curso "retrospectivo" dirigido a las raíces de esta reconocida problemática de salud, donde sobresale como la hipertensión arterial (HAT), la entidad más importante y común que afecta a todas las poblaciones del mundo.<sup>11,12</sup>

En numerosos artículos científicos se ha visto un nuevo factor de riesgo ateroesclerótico: el bajo peso al nacer.<sup>13</sup>

Cuando nos referimos a organismos vivos, hay que pensar que son capaces de transmitir el material genético, que contienen la información necesaria para generar por tanto nuevos organismos a lo que se ha llamado genotipo y el cual es responsable de la apariencia y característica bioquímica de un organismo, constituyen el fenotipo.

*Hipótesis de Barker.* Teoría de la programación: la malnutrición materna durante la gestación produce una agresión *in utero* que altera la nutrición normal y el desarrollo fetal (fig.).



**Fig. 1.** Marco conceptual de la teoría de Barker.

Durante la gestación el feto se nutre de los sustratos que le aporta la madre a través de la placenta y los cambios funcionales y anatómicos que tienen lugar en su desarrollo intrauterino dependen directamente tanto de su dotación genética como de factores endocrinos, nutricionales y medio ambiente. A su vez la secuencia de los procesos que ocurren durante las etapas embrionarias y fetales tiene una especial relevancia en los acontecimientos posteriores al nacimiento (lactancia y crecimiento, edad adulta e incluso envejecimiento) de forma que una desviación en las etapas intra uterina y peri natal de dicha secuencia puede dar lugar alteraciones irreversibles que en muchos casos no llegan a manifestarse hasta etapas avanzada de la vida.<sup>14</sup> Junto a esta teoría clásica se ha desarrollado en la última década, la teoría del impacto de las condiciones de vida intra uterina, sobre la aparición de enfermedad en la vida adulta. Su origen se encuentra en los hallazgos de los estudios epidemiológicos inicialmente desarrollados en Gran Bretaña y repetidos con posterioridad en países de Europa, Asia, Australia y Estados Unidos.<sup>15,16</sup>

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado y suponen una morbilidad y consumo de recursos, se admite que las enfermedades cardiovasculares y metabólicas más comunes en nuestra sociedad, hipertensión, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), dislipidemia y enfermedad coronaria, están causados por factores de riesgo exógeno específico asociados a determinados estilo de vida que actúen sobre un individuo genéticamente susceptible.<sup>17-19</sup>

Por esto, todo lo que se ha investigado –y aún queda mucho por hacer– podemos plantear que en la programación *in utero* durante la gestación se produce una agresión que podemos determinar (autor) como factores de riesgo macrodeterminantes y microdeterminantes, con lo que afirmamos la hipótesis planteada por *Barker*.

En cuanto a los factores de riesgo macrodeterminantes en este proceso de programación *in utero* desde la etapa embrionaria y fetal, tenemos el medio ambiente, el clima, altitud, estado nutricional de la madre, (malnutrición por defecto y por exceso), factores sociales y económicos y el estrés, muy importante asociado a los estilos de vida no saludables en el mundo industrializado.

Los factores microdeterminantes, como resultado de las agresiones antes referidas tenemos, corresponden a cambios en la regulación genética, el metabolismo o regulación hormonal. No debemos de olvidar lo importante de los cambios ambientales que cada día aumentan más, debido al trato abusivo cada vez mayor y la poca preocupación por muchos gobernantes en el mundo que no tienen en cuenta lo que significa y la prioridad necesaria que hay que darle a la preservación del medio ambiente, lo que está provocando modificaciones genéticas (por ejemplo, disminución de la talla en animales de determinados lugares de África).

En las investigaciones<sup>5,6</sup> podemos observar como en los pacientes estudiados, tanto la obesidad como la hipertensión arterial no hubo diferencias estadísticas, como se hace referencia arriba, pero si vemos el número de hipertensos y obesos en niños macrosómicos y de control (peso al nacer normal), donde este grupo de estudio y control recibieron una alimentación igual, aunque nos encontrábamos con el recrudecimiento del bloqueo y donde el estado garantiza la nutrición de las embarazadas, si afirmamos lo importante de la nutrición materna, como factor de riesgo macro determinante, pues como se puede observar los niños con alto peso al nacer no sobrepasó los 4 200 g, encontrándose solo un niño con 5 000 g, los de peso normal al nacer no sobre peso de 3 200 g.

Cuando hablamos de malnutrición materna, no podemos de dejar de plantear que esta es determinante tanto por defecto como por exceso, y que constituye un factor de riesgo macrodeterminante ya planteado.

## CONCLUSIONES

Los factores macrodeterminantes y microdeterminantes *in utero* durante la gestación son causantes de factores de riesgo ateroesclerótico no solo en la adultez, sino desde la edad escolar; esto ocurre por injurias durante las etapas embriogénica, fetal y de la infancia y no así por la medición corporal al nacer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kermack W, McKendrick A, McKinlay P. Death-rates in Great Britain and Sweden. *Lancet*. 1934;698-703.
2. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 1977;31: 91-5.
3. Koupilova I, Leon DA. Birthweight and mortality from ischaemic heart disease and stroke in Swedish men aged 50-74 years. *J Epidemiol Com Health*. 1996;50:592 (abstract).
4. Fall CHD, Vijayakumar M, Barker DJP, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ*. 1995;310: 17-19.
5. Rodríguez Vargas N, Martínez Pérez TP, Martínez García R, Garriga Reyes M, Ortega Soto M. Hipertensión arterial en el escolar con antecedente de macrosomía o alto peso al nacer. *Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]*. 2009 Jun [citado 2013 ene 16];28(2). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002009000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200005&lng=es)

6. Rodríguez Vargas N, Martínez Pérez TP, Martínez García R, Garriga Reyes M, Ortega Soto M. Obesidad en el escolar con antecedente de macrosomía o alto peso al nacer. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2013 ene 04]; 28(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002009000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200009&lng=es)
7. Lucas. A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult diseases. The hypothesis revisited. BMJ. 1999; 319: 245-9.
8. Barker DJP, Meade TW, Fall CHD, Lee A, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and Factor VII concentrations in adult life. BMJ. 1992; 304: 149-52.
9. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood, nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1986; L1077-81.
10. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. BMJ. 1987; 295: 83-6.
11. MINSAP. Programa nacional para la prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. Ciudad de La Habana. 1998. 1-S8.
12. The VI Report of the Joint National committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Inter Med. 1997; 157: 2413-46.
13. Pérez Fernández G. Origen fetal de la enfermedad cardiovascular. La hipertension arterial como paradigma. Clínica José Ramón León Acosta, Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
14. CEU Universidad de San Pablo. Nutrición y Programación fetal. Antecedentes y justificación de la necesidad del programa de doctorado "Biología molecular".
15. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation. 1996; 94: (3)246-50.
16. Leon DA, Koupi I, Lithell HO. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 years old Swedish men. BMJ. 1996; 312: 401-6.
17. Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo, ¿algo más que una hipótesis? Acta Pediatr Esp. 2001; 59(10): 573-81.
18. Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Developmental programming of hypertension: insight from animal models of nutritional manipulation. Hypertension. 2008; 52: 44-50.

19. Rodríguez M. Un pequeño desequilibrio temprano, un gran trastorno tardío: desequilibrio nutricional intrauterino e hipertensión arterial en el adulto. Rev Argent Cardiol. 2008 nov-dic; (6): 76.

Recibido: 2 de julio de 2013.  
Aprobado: 18 de julio de 2013.

Dra. Nuris Rodríguez Vargas. Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo". Universidad de La Habana. Correo electrónico: [nuris@infomed.sld.cu](mailto:nuris@infomed.sld.cu)