



Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología
XVI Congreso Nacional

***LOS ORÍGENES FETALES
DE LA
ENFERMEDAD.
SU RELEVANCIA EN PERINATOLOGÍA***

Prof. MSc Dr. Jorge J. Delgado Calzado

Cuidados perinatales: progresión notable desde su enfoque original (MM \approx 1 %, a principios del siglo XX).

Grandes avances:

- Reducción de la morbilidad y mortalidad maternas,
- Cuidados obstétricos

Optimización de la salud fetal y neonatal, incluidos:

- Diagnóstico, prevención y tratamiento de las MFC,
- Reducción de las infecciones y
- Mejoras en las secuelas de la prematuridad.

Resulta común traer al mundo niños que no hubieran sobrevivido al parto o el período neonatal en otros momentos.



Los prematuros de bajo peso (**LWB**) sobreviven hoy rutinariamente $\geq 400\text{-}500$ g de peso. Pero, niños grandes para su edad gestacional (**LGA**) nacen a menudo por cesárea, evitando el trauma potencial del trabajo de parto.



Hay efectos a largo plazo, asociados al incremento de su supervivencia, y a los efectos del tratamiento para mejorar los resultados perinatales (ej. glucocorticoides).



Comprender los orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad del adulto permite apreciar el crítico papel de los cuidados perinatales y puede, en última instancia, guiar nuestros paradigmas terapéuticos.



David James Purslove Barker (Jun 29, 38 - Aug 27, 13)

La teoría...

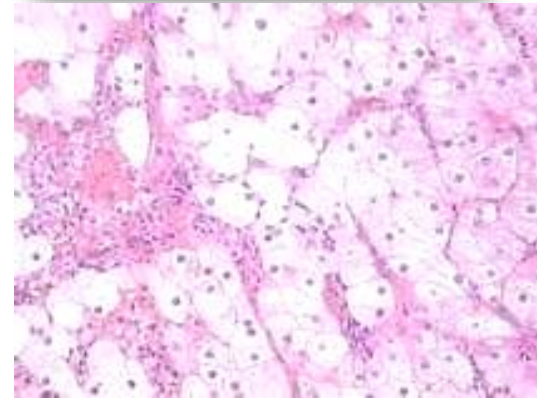
...las interrupciones del medio intrauterino durante el desarrollo fetal pueden "programar" el incremento de riesgos para el desarrollo de enfermedades durante la adultez (Barker, 1994). El concepto se desarrolló tras estudiar registros del nacimiento y muerte de 46543 hombres nacidos en Hertfordshire e identificar que el BPN y al año de vida se asociaba con aumento

de la mortalidad por cardiopatía coronaria (Barker et al. 1989). Estudios subsiguientes expandieron esta observación y hoy las evidencias asocian el BPN con incremento de la vulnerabilidad a una amplia gama de enfermedades del adulto (McMillen et al. 2005; Gluckman et al. 2007; Warner et al. 2010).

Comprender que el ambiente posnatal temprano también tiene importantes consecuencias para la salud posterior ha dado lugar al campo de los orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad.

El concepto de orígenes fetales de la enfermedad adulta o “programación fetal” no debe asombrar.

La teratogénesis representa, una aguda consecuencia de los efectos del desarrollo.



Carcinoma de células claras (vagina)

Varios mecanismos pueden "programar" el fenotipo de la descendencia por aberraciones en la señalización celular o la función epigenética.

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN

Proceso genético que modifica la expresión o supresión de los genes en respuesta a factores externos o ambientales.

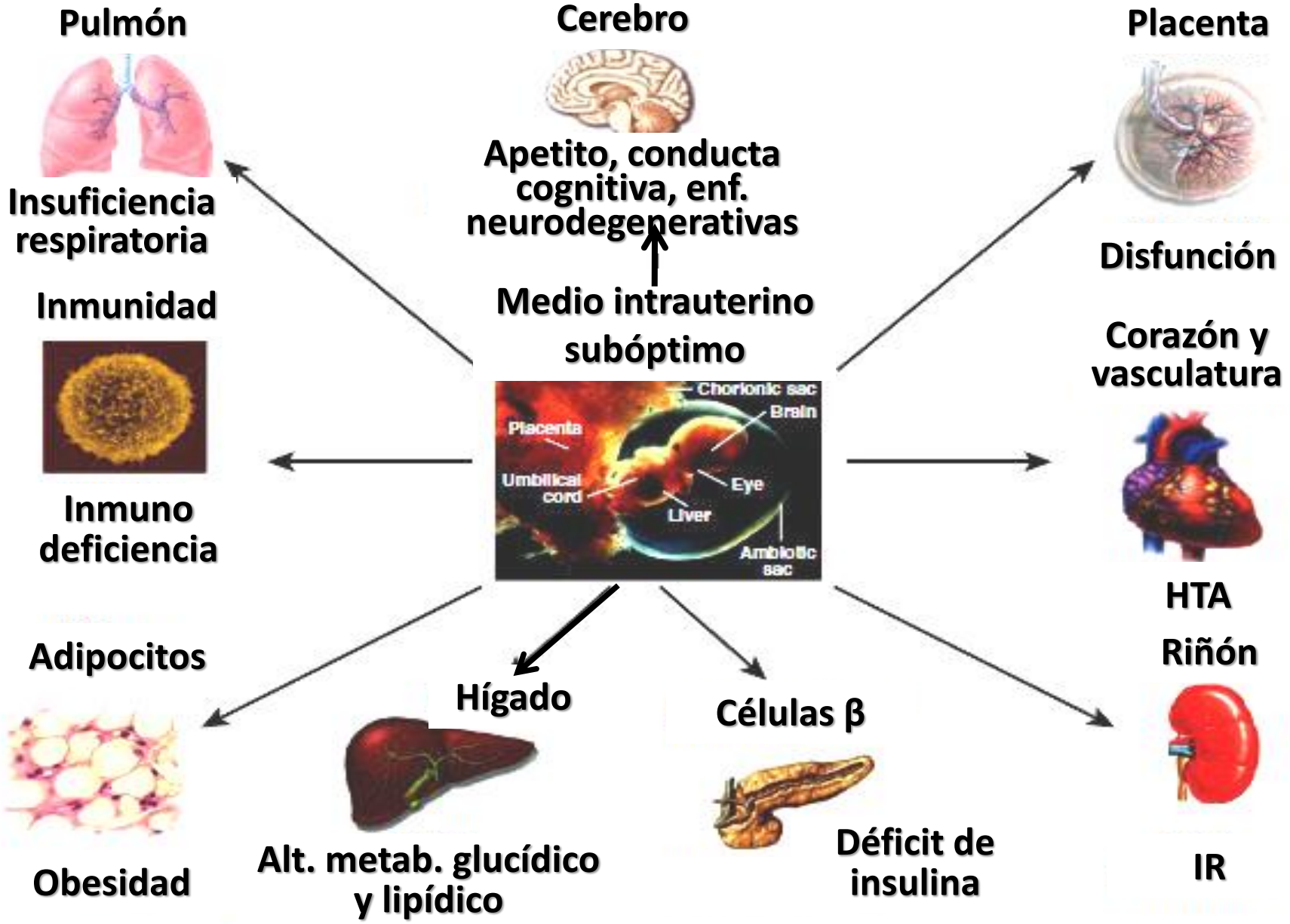
El concepto esencial de Programación gestacional significa que:

El medio ambiente {
nutricional,
hormonal y
metabólico

proporcionado por la madre, altera permanentemente:

{
la estructura orgánica,
las respuestas celulares y
la expresión genética

que, finalmente, impactan el metabolismo y la fisiología de su descendencia.



Impacto de la programación gestacional sobre los sistemas de órganos

Modificado y traducido de: (ROSS MG, DESAI M. Ch. 5 Developmental Origins of Adult Health and Disease in: Steven G. Gabbe, MD. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 7 th EDITION. Philadelphia, PA : Elsevier Inc., [2017]. pp 84-97). Fig 5-1.

Efectos de los eventos de la programación :

Fetos en rápido crecimiento y neonatos: + vulnerables

**Crecimiento orgánico
Inmediatos: defectuoso en una
etapa crítica**



**Función orgánica
Diferidos: defectuosa
posterior**

La memoria de eventos precoces es guardada y luego expresada pese a la replicación y reemplazo celular continuos.

Fenómenos epigenéticos: hallazgos fundamentales del desarrollo de los mamíferos.

Causan cambios heredables y persistentes en el genoma, en la expresión genética sin alterar la secuencia del ADN.

La regulación epigenética incluye cambios en el patrón de metilación y modificaciones de la envoltura de cromatina a través de cambios postranslacionales de las histonas.

El medio ambiente exterior o interno puede actuar sobre el ADN del embrión en formación, en los períodos de

- **Embriogénesis,**
- **Organogénesis y, aún, en la**
- **Vida neonatal temprana,**

cuando están ocurriendo la

- **Organogénesis y la**
- **Diferenciación tisular,**

produciendo modificaciones heredables y persistentes (que no alteran la secuencia del ADN, pero modifican al genoma sin alterar la secuencia del ADN).



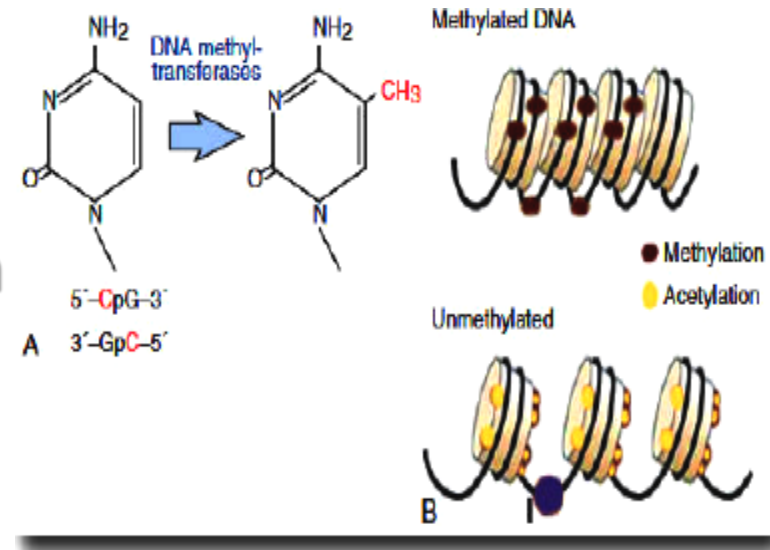
El epigenoma es el mejor candidato para la programación fetal.

Los cambios epigenéticos se asocian con la inflamación y múltiples enfermedades de los humanos, incluyendo muchos cánceres y trastornos neurológicos.

Señales intrauterinas

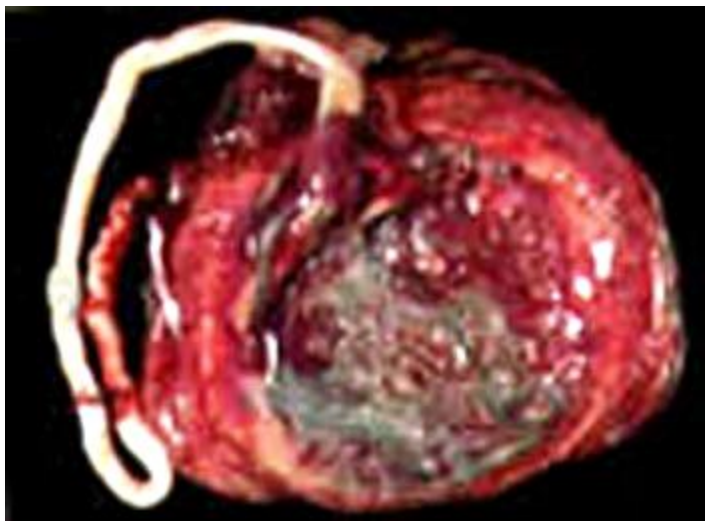
- Nutricionales,
- Hormonales o
- Metabólicas

podrían alterar el tiempo y dirección de los patrones de metilación durante el desarrollo fetal.





NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO FETALES



Nutrición: una de las piedras angulares de la salud

La suplementación preconcepcional y prenatal apropiada puede reducir algunos defectos al nacimiento.

La suplementación materna con yodo ha erradicado el cretinismo inducido por déficit de yodo y otros trastornos del desarrollo asociados a este.



La malnutrición materna, tiene impacto inmediato, visible, en el resultado del embarazo, como en el caso del déficit de folatos y la espina bífida.



Malnutrición por defecto



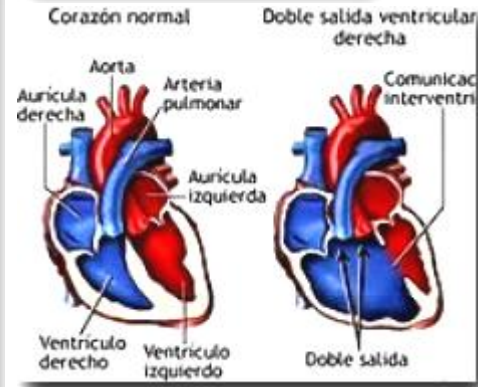
Malnutrición por exceso



RCIU



Espina bífida



MFCC



Paladar hendido

La teratogénesis, malformaciones estructurales y algunos riesgos oncogénicos pueden relacionarse a lesiones del desarrollo.

Se ha atribuye la epidemia de síndrome metabólico, en parte, a consecuencias del desarrollo fetal y del recién nacido.



Obesidad : relevante problema de salud e importante epidemia.

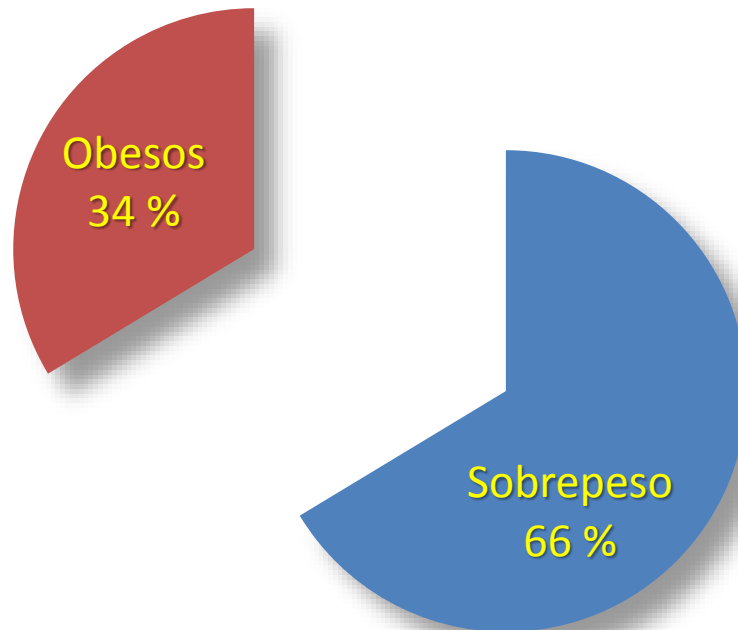
Sus consecuencias adversas superarán los beneficios de la reducción del tabaquismo en EE. UU. y reducen la expectativa de vida.

EE. UU.: 69 % de los adultos se halla sobrepeso y el 35 % son obesos.

Preocupa a los obstetras el marcado y continuo incremento de la prevalencia de obesidad en gestantes, factor asociado con complicaciones obstétricas y recién nacidos grandes para su edad gestacional (≥ 4200 g), factor de riesgo para la obesidad infantil.

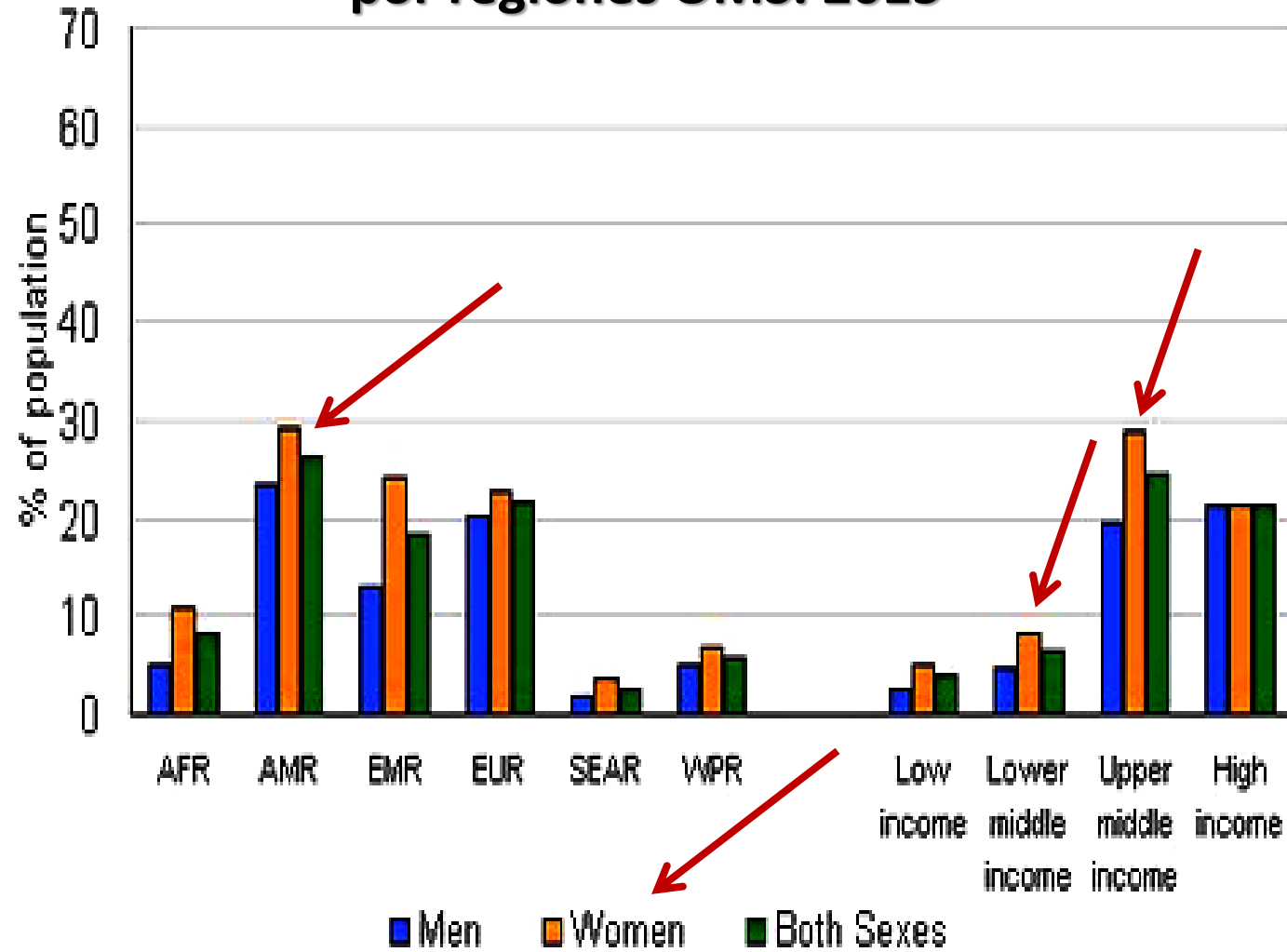
Fuente: (Ross MG, Desai M. Ch. 5 Developmental Origins of Adult Health and Disease in: Steven G. Gabbe, MD. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 7 th Ed. Philadelphia, PA : Elsevier Inc., [2017]. pp 84-97).

Obesidad. Incidencia en adultos. EE.UU.



Fuente: (Ross MG, Desai M. Ch. 5 Developmental Origins of Adult Health and Disease in: Steven G. Gabbe, MD. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 7 th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., [2017]. pp 84-97).

Obesidad. Prevalencia (%) en mayores 20 años por regiones OMS. 2015



2,8 x 10⁶ †/ año

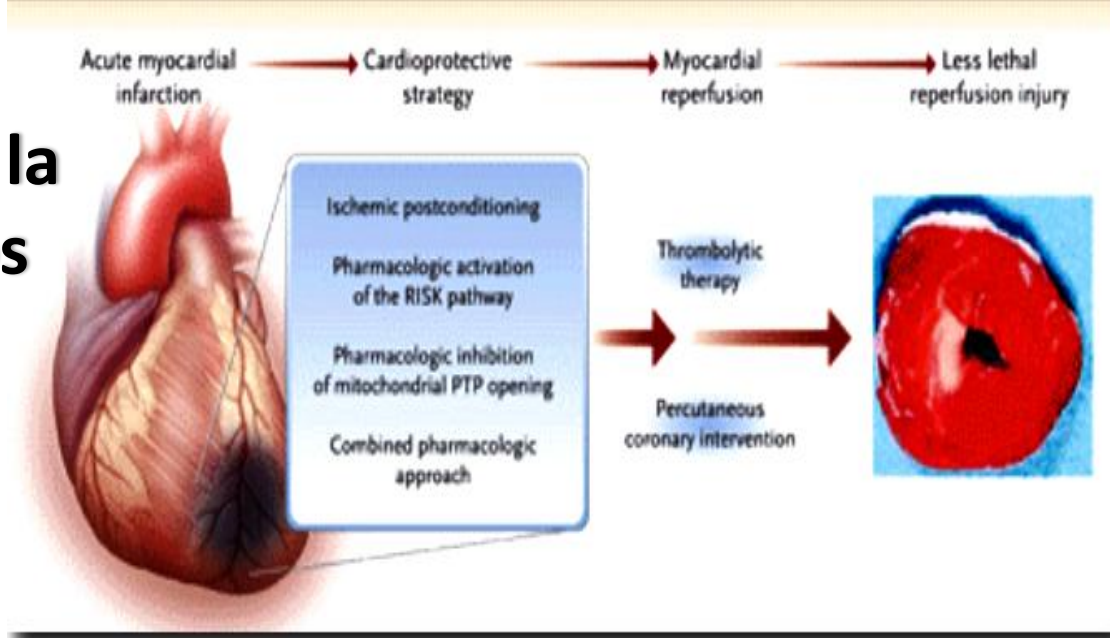
35,8 x 10⁶ (2,3 %) DALY global/año

Fuente: WHO. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/>

Obesidad epidémica en EE. UU. :
originalmente atribuida a:
cambios en el medio laboral,
excesivo ingreso calórico,
comidas baratas y
sedentarismo en la infancia.

Los riesgos de la obesidad en el síndrome metabólico pueden ser influenciados marcadamente por eventos vitales precoces, particularmente relacionados con el crecimiento pre y posnatal y exposición a elementos ambientales.

1994: Barker y Hiales, Demuestran relación de la malnutrición en períodos embrionario y fetal y enfermedades latentes, incluyendo la obesidad en la adultez.



Marcado incremento de mortalidad por coronariopatías e HTA, asociadas a BPEG (SGA).

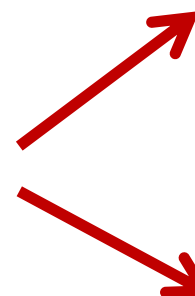
Intolerancia a la glucosa y DM, asociadas al bajo peso al nacer (BPN) (LBW).



HTA

2000 - 2010

GEMELARES



↑ RCIU

↑ 25 % LGA

Obesidad
Cardiopatía
Insulinorresistencia



Las secuelas de la programación no son una respuesta límite asociada con peso al nacer muy bajo o muy alto, sino son un *continuum* del riesgo para enfermedad en la adultez en relación a la variación de un peso al nacer ideal.

El enfoque inicial del origen evolutivo de las enfermedades de la vida adulta sobre la ECV y el síndrome metabólico se ha extendido a diversas enfermedades del adulto:

Cáncer

Nefropatías

Neumopatías

Enfermedades del sistema inmune

Habilidades de aprendizaje

Salud mental y

Envejecimiento

Y a la consideración de los efectos tóxicos o teratogénicos a corto plazo y las secuelas a largo plazo de:

BPN

Macrosomía

Impacto de toxinas ambientales (bisfenol A).

Otros factores:

Estrés materno,

Parto pretérmino

Uso materno de glucocorticoides, entre otros

(que pueden impactar significativamente la salud y enfermedad en la adultez).



Los macrosómicos (LGA) poseen también un riesgo incrementado de cardiopatía y diabetes. A menudo, nacen de madres obesas que, frecuentemente, expresan insulinoresistencia o intolerancia a la glucosa y, comúnmente, consumen dietas occidentales ricas en grasa antes y durante el embarazo. Cada uno de estos riesgos (obesidad, intolerancia a la glucosa y una dieta alta en grasas y sus resultados (macrosomía) pueden contribuir individualmente a la programación de la obesidad en adultos.

Un objetivo principal del tratamiento en prematuros de BPN es lograr un peso mínimo satisfactorio para el alta hospitalaria al nacimiento.

quitar

Contrariamente a la práctica común, puede ser prudente limitar la rápida ganancia de peso neonatal.

La lactancia materna posee menor riesgo de obesidad, comparándola con la alimentación con fórmula y es ventajosa sobre la fórmula en la composición nutricional y hormonal, y para prevenir la sobrealimentación.

LA PROGRAMACIÓN

POR

AGENTES AMBIENTALES

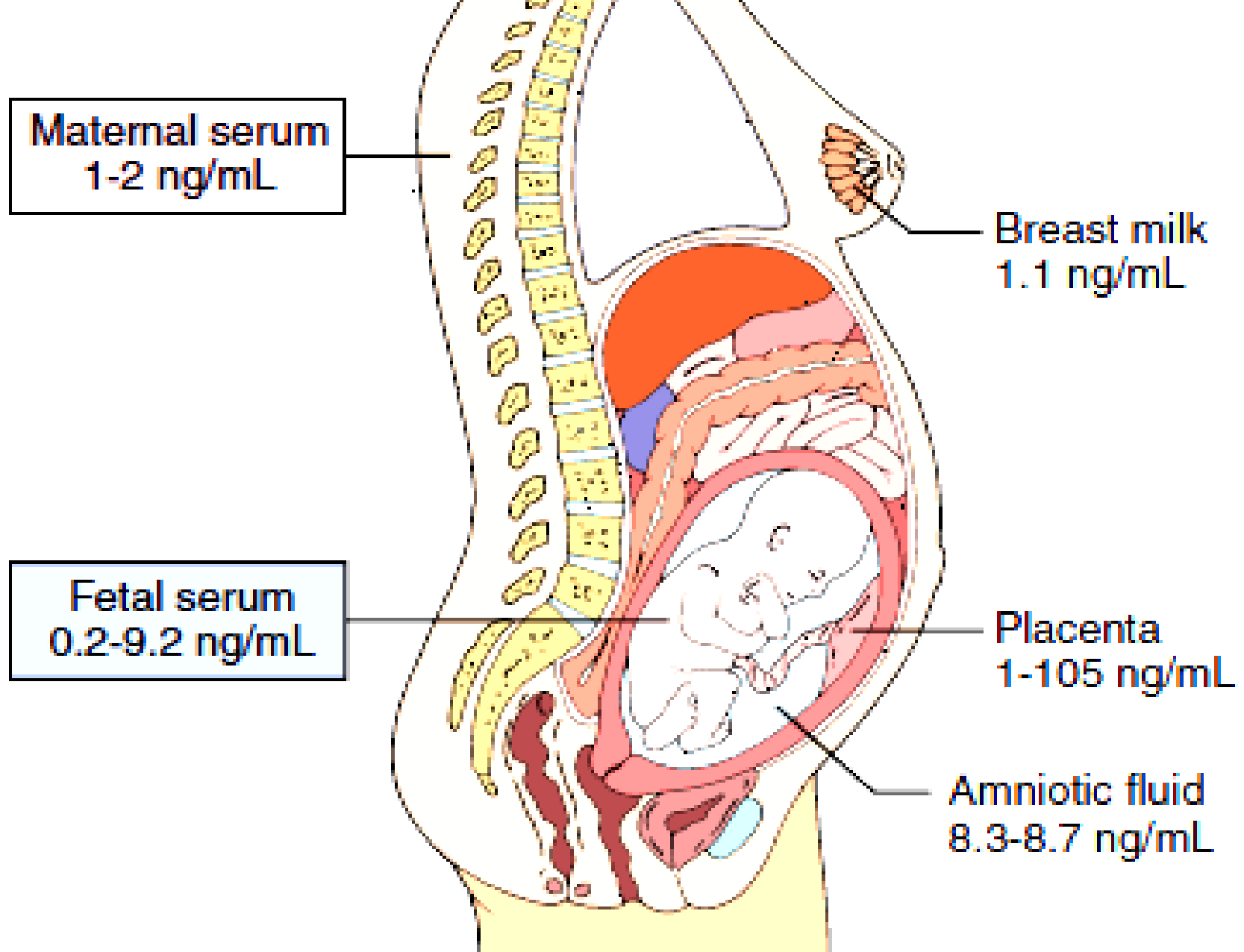


FIG 5-4 Bisphenol A levels during pregnancy.

Las concentraciones más elevadas de BPA urinario se asocian con incremento de la adiposidad a los 9 años de edad y sus niveles están fuertemente asociados con los niveles de adiponectina y leptina (adipokinas).

La exposición al BPA y la obesidad materna pueden actuar sinérgicamente para programar la obesidad en la descendencia.

Los efectos programadores del BPA parecen ser diversos. Estudios epidemiológicos en humanos han asociado las concentraciones urinarias maternas de BPA con hiperactividad, agresión, ansiedad y depresión, con efectos más aparentes en la descendencia femenina.

Entre niños de zonas marginales, la exposición al BPA está ligada a conducta emocional alterada con varones más agresivos y hembras menos ansiosas o deprimidas. 16

La exposición prenatal y neonatal indujo disfunción del sistema colinérgico del hipocampo.

Su exposición prenatal, alteró el desarrollo de los sistemas dopaminérgico y del N-metil-D-aspartato (NMDA) asociándose a conductas ansiosas de la descendencia y déficits cognitivos, así como de los sistemas serotoninérgicos que regulan el estado anímico.

Posee efectos género-específicos.

La exposición intrauterina alteró la estructura cerebral y la conducta en crías de ratas, con conductas dismórficas sexuales mayormente en hembras respecto a machos.

En crías de ratones machos incrementó la agresividad y daño de la memoria y acentuó la expresión de receptores estrógenicos α y β durante los primeros tiempos de la vida. Alteró la conducta sexual en crías machos en ciertos primates, al igual que en crías humanas. 16

Bifenilos policlorados (PCB)

La exposición prenatal y neonatal se asocia con incremento del peso en púberes.

Usados en transformadores, interruptores, condensadores, termostatos, estaciones rectificadoras, plaguicidas se difunden ampliamente en ríos, aguas marinas, la leche y derivados, tejido adiposo humano y animal, cerebro e hígado, peces y mariscos. Son uno de los 12 contaminantes más nocivos creados por el ser humano. Actualmente su uso está prohibido en casi todo el mundo.

Pueden ralentizar el neurodesarrollo, el coeficiente de inteligencia y afectar la función tiroidea. En animales son mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos. En plantas, disminuyen la velocidad de división celular, inhiben el crecimiento y la fijación de CO₂ en algas.

Hexaclorobenceno

Usados hasta mediados de los 60's como pesticidas.

Formados como producto secundario de la manufactura de otras sustancias químicas. Pequeñas cantidades pueden producirse durante la incineración de basura.

La exposición intrauterina a hexaclorobenceno está ligada a sobrepeso en niños a los 6 años de edad y los pesticidas órganoclorados se asocian positivamente con el IMC. 15

MECANISMOS DE OBESIDAD PROGRAMADA:

APETITO Y ADIPOSIDAD

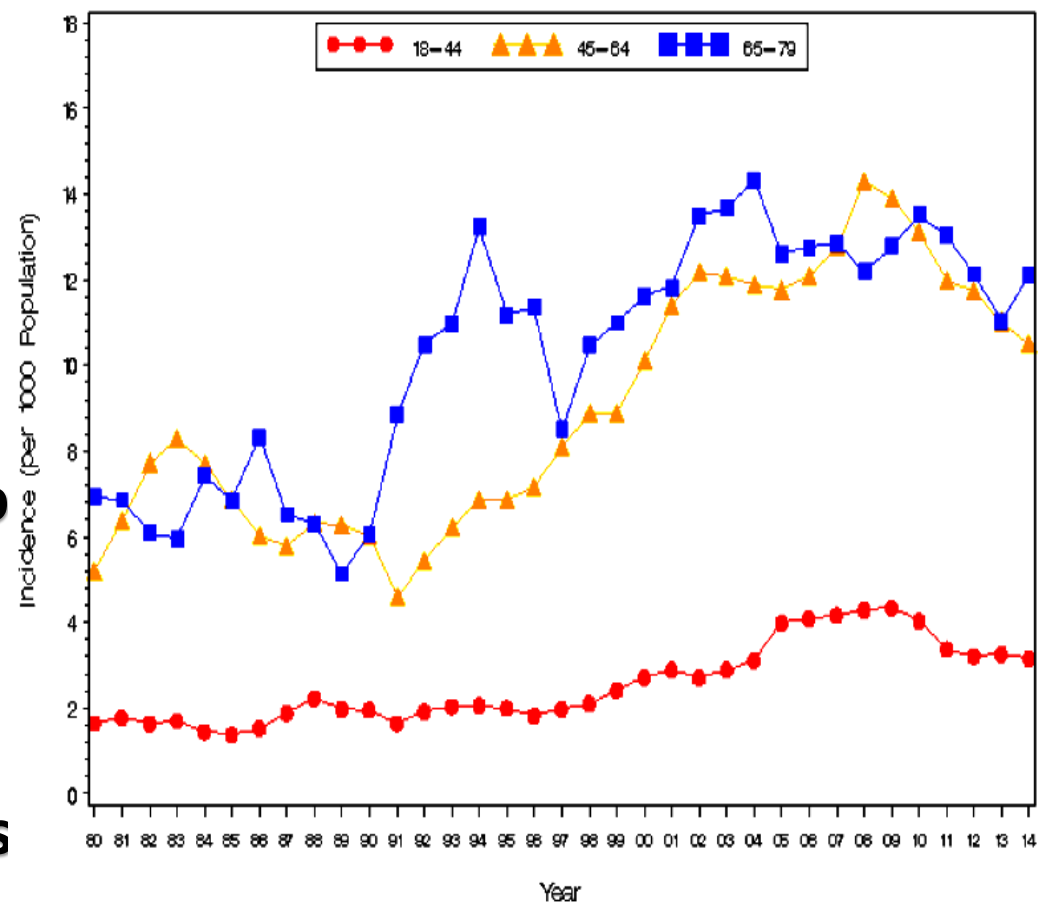
En recién nacidos BPN, la disrregulación del apetito es un factor predisponente clave para el fenotipo obeso, por disfunción en varios aspectos del patrón de saciedad.



PROGRAMACIÓN HEPÁTICA

La creciente incidencia de obesidad infantil y en adolescentes, se acompaña de incremento del riesgo de hígado graso no alcohólico (NFALD) (esteatohepatitis no alcohólica) y DM 2 en niños y adolescentes.

La DM tipo 2 ha crecido 10 veces en algunas regiones los EE. UU. en la década pasada.



Incidencia de diagnóstico de diabetes x 1000 habitantes de 18 a 79 años de edad, según edades, EE. UU. 1980 a 2014.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) determinada por elevación de las aminotransferasas, puede ocurrir hasta 10 % de adolescentes obesos en EE.UU.

Según las dimensiones US del hígado graso se estiman tasas 25 %-50 % en adolescentes obesos.

Como reflejo de la severidad del síndrome metabólico, se describe recientemente cirrosis asociadas a EHNA (NAFLD) en niños obesos.

La obesidad puede potenciar lesiones hepáticas adicionales, tales como las del alcohol y la hepatitis C.



Mujeres y hombres con circunferencia abdominal reducida al nacer, expresión potencial de hipoplasia hepática durante la vida fetal, tienen colesterol sérico y fibrinógeno plasmático elevados.

La pobre ganancia de peso en la niñez se asocia a función hepática alterada en la adultez (↑ del colesterol total y la LDL-C séricos + ↑ de concentraciones plasmáticas de fibrinógeno).

Diagnóstico y consecuencias de la EHNA en niños obesos y adolescentes.

Estudios animales: expresión precoz de hígado graso en fetos, sin BPN, expuestos a dietas maternas altas en grasas.

El incremento en adiposidad hepática puede existir en RN normopesos de madres expuestas a dietas occidentales ricas en grasa.

Modelos animales, de restricción y de sobrealimentación materna de nutrientes, demuestran presencia de EHNA, alteraciones estructurales hepáticas y cambios en factores y enzimas claves en la transcripción metabólica, involucrados en la homeostasis glucídica y lipídica de la descendencia.



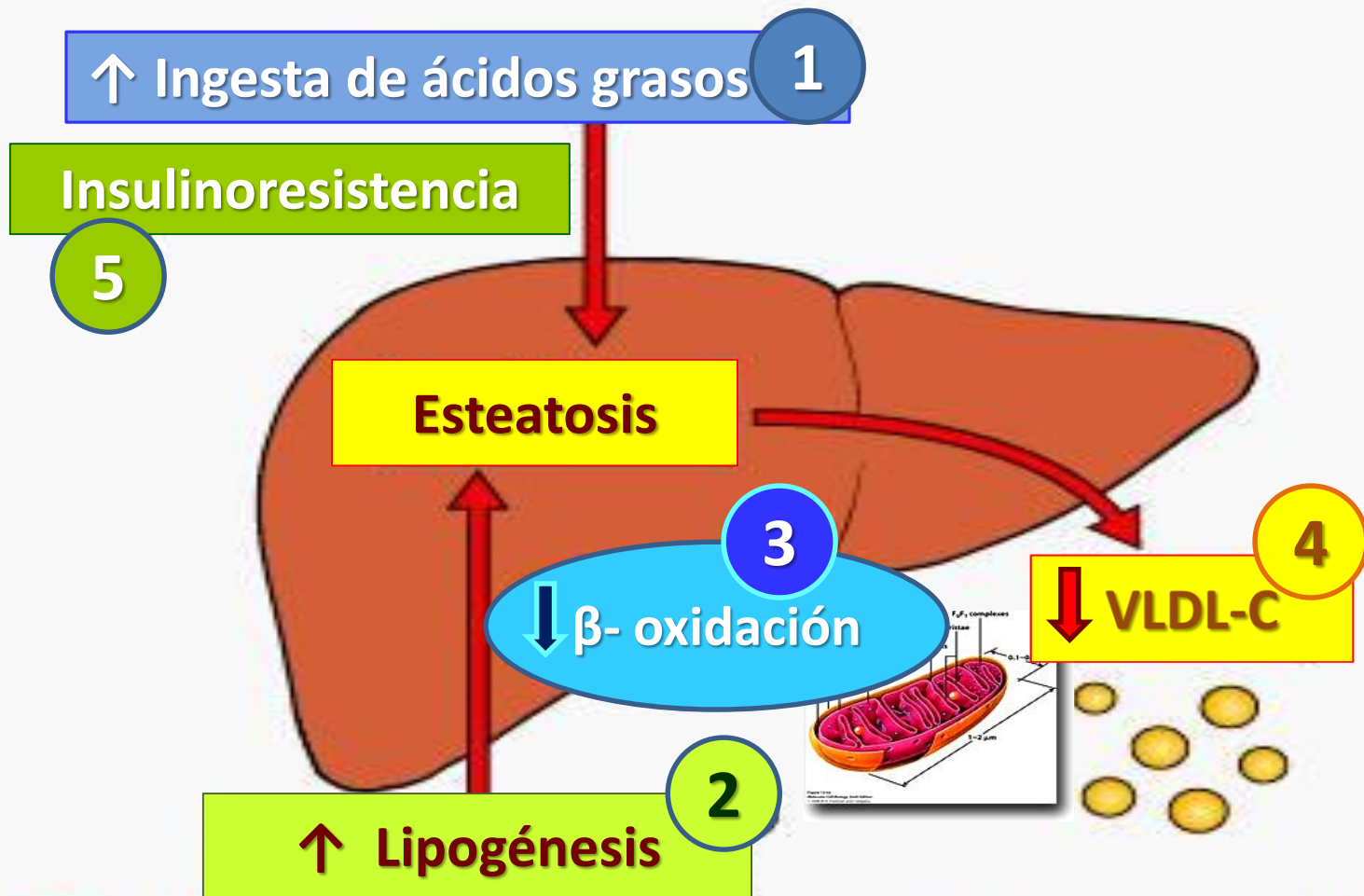


Fig 5-7. Mecanismos de la EHNA: (1) Incremento del ingreso hepático de ácidos grasos e incremento de la síntesis de triglicéridos; (2) Incremento de la lipogénesis, (3) Disminución de la oxidación de ácidos grasos, (4) Disminuye secreción de VLDL-C y evita la liberación de ácidos grasos hepáticos, (5) Insulinoreistencia hepática, que promueve la lipogénesis y gluconeogénesis e inhibe la lipólisis.

Tomado, traducido y modificado de:

PROGRAMACIÓN PANCREÁTICA



La obesidad del adulto programada (o inducida por dieta) podría atribuirse a la insulinoresistencia, pero la nutrición intrauterina y las exposiciones ambientales impactan directamente al páncreas.

La malnutrición materna produce alteraciones de la masa de células β pancreáticas.

Los macrosómicos humanos tienen hiperplasia de células β e incremento de la vascularización

Los PEG (SGA) tienen reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina y del número de células β .

La rápida recuperación infantil del crecimiento posee efectos adversos y hay mayor insulino resistencia en los BPN que desarrollan obesidad en la adultez.

El crecimiento fetal se asocia directamente a los niveles de insulina fetal, que tiene importantes funciones evolutivas que incluyen al tejido conectivo, al esqueleto y el neurodesarrollo.

Los extremos del peso son críticos dado que el riesgo de insulino resistencia en adultos es el doble entre hombres que pesaron menos de 8,2 Kg al año de edad y en quienes pesaron 12,3 Kg o más.

Un reducido crecimiento precoz está vinculado a las concentraciones de proinsulina, sugiriendo que el tejido o la función pancreáticos pueden estar dañados. La programación fetal pudiera también alterar la estructura o la función de los receptores de insulina.



La exposición prenatal a β -metasona

Además del bajo y alto peso al nacer, puede provocar insulino resistencia en descendientes adultos.

La β -metasona prenatal puede provocar insulinoresistencia en descendientes adultos.

Por ello se recomendó solo una dosis de β -metasona en vez de múltiples cursos prenatales de glucocorticoides.



Existe un efecto diabetogénico transgeneracional evidente:

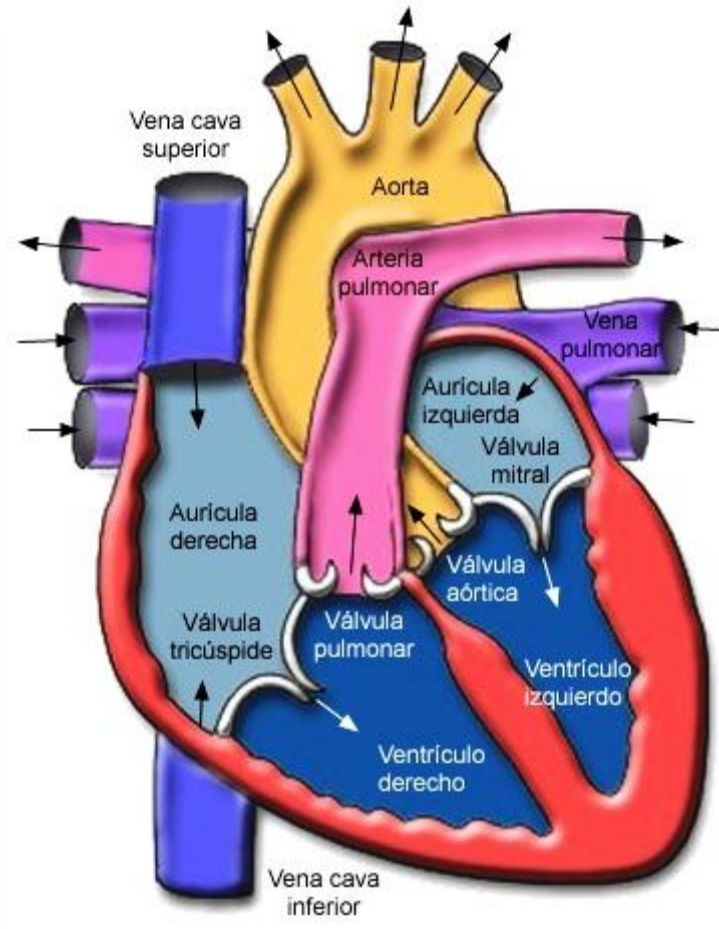
La DMG y la hiperglucemia intrauterina resultante puede transmitir el fenotipo diabético a la generación subsiguiente.

Ello ha aumentado la incidencia de madres con DMG.

La hiperglucemia intrauterina altera la expresión genética también al esperma.



Programación cardíaca

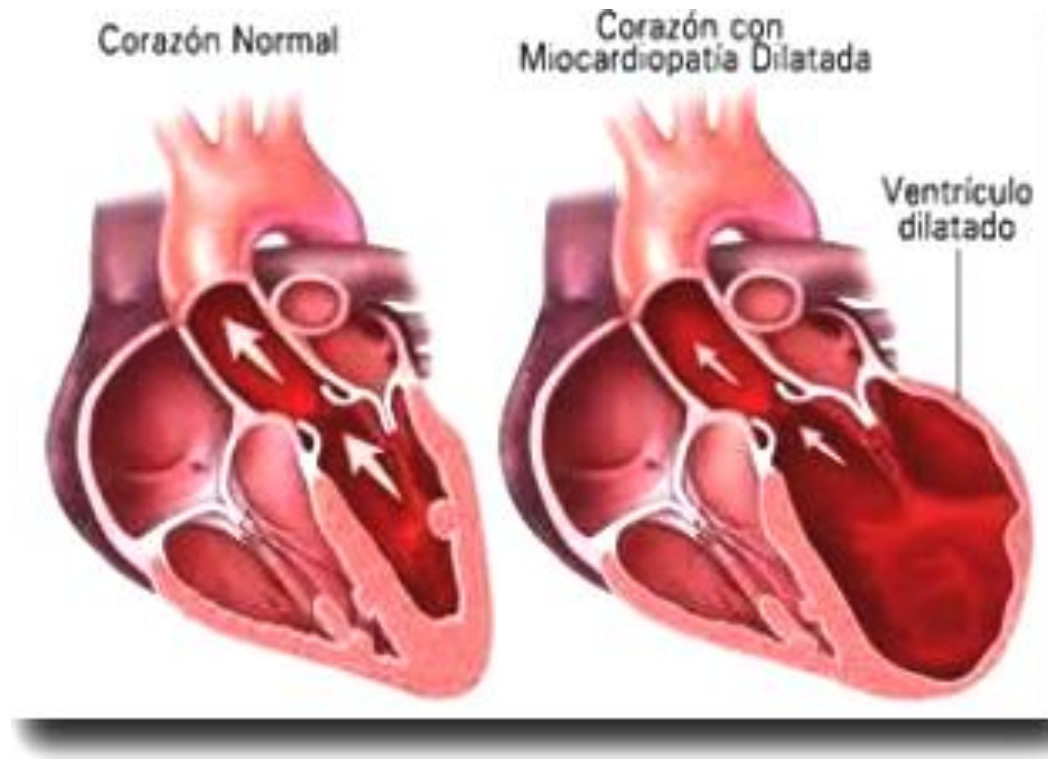


La β -metasona se asocia a resultados adversos a largo plazo, que incluyen la cardiomiopatía hipertrófica.

La exposición fetal al cortisol se asocia a incremento del tamaño de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo debido, al parecer, a reducción del número de cardiomiocitos por proliferación celular reducida o incremento de la apoptosis, incremento de la susceptibilidad a la hipertrofia cardíaca y cardiopatía isquémica.

La HVI ha sido también reportada en niños con RCIU.

El déficit de vitamina D puede programar la vulnerabilidad a largo plazo a cardiopatías por la vía del sistema renina-angiotensina fetal y alteración del crecimiento de los cardiomiocitos.



El lento crecimiento durante la vida fetal y la niñez, seguido de una acelerada ganancia de peso en la infancia predispone a la cardiopatía coronaria en hombres y mujeres.

Existe fuerte interacción de estos factores de riesgo con el accidente vascular encefálico.

El impacto de la programación posee marcadas diferencias en el fenotipo adulto dependiente de los ambientes fetal e infantil.



Dos patrones diferentes de crecimiento temprano precedieron al desarrollo de HTA en la adultez:

- 1) BPN + poca ganancia de peso infantil + rápido aumento posterior del IMC \equiv cardiopatía coronaria en adultos**
- 2) BPN + poca ganancia de peso infantil + baja talla en adolescencia \equiv > riesgo AVE y perfil lipídico aterogénico**

Estos dos patrones diferentes de crecimiento pueden conducir a la HTA por procesos biológicos alterados.

La hipoxia intrauterina crónica resulta en RN de BPN con alteración de la estructura miocárdica y desarrollo cardíaco alterados.

La hipoxia prenatal causa remodelación vascular pulmonar fetal que resulta en hipertensión pulmonar en RN.



**Hipoxia
intrauterina
prolongada.
Efectos:**

**Suprime la función
cardíaca fetal**

**Altera la expresión
genética cardíaca**

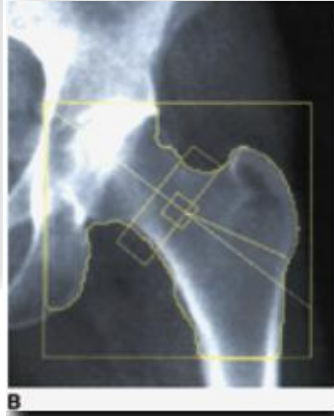
**Incrementa la apoptosis
de los miocitos**

**Detiene prematuramente
el ciclo celular de los
cardiomiocitos y
provoca su hipertrofia**

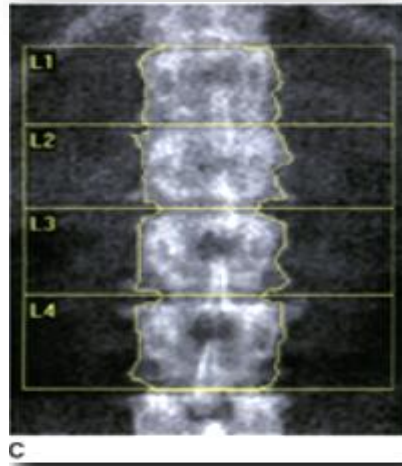
PROGRAMACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS



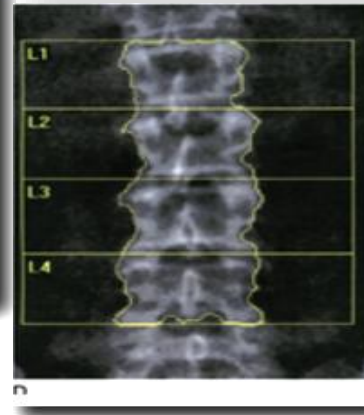
A. DEXA. Densidad normal de cadera.



B. DEXA. Osteopenia de cadera.



C. DEXA. Densidad vertebral normal.



D. DEXA. Osteoporosis de cuerpos vertebrales.

DEXA: Absorciometría radiográfica con doble energía.

Más del 60 % de la masa ósea pico es obtenida durante la pubertad, pero una parte sustancial de la masa ósea pico es determinada por el temprano crecimiento.

**Depresión de los
almacenes
maternos de grasa**



**Factores maternos
adicionales influyen
en el contenido óseo
neonatal**



**Tabaquismo
materno**



**Ejercicio físico
incrementado al
final del
embarazo**



PROGRAMACIÓN CEREBRAL



Exposición intrauterina a cocaína, metanfetaminas y opiáceos

FAVORECE:

Conducta agresiva
Déficit atenc./trast. hiperact. (ADHD)
Drogadicción
Tabaquismo y
Trastornos del lenguaje

DAÑA POTENCIALMENTE:

Cociente de inteligencia
Cognición
Función motora y
Rendimiento escolar



La exposición infantil a metanfetaminas produce alteraciones en el metabolismo energético neuronal

Neuroimágenes de niños expuestos intraútero a opiáceos revelan:



Reducción del volumen intracraneal y cerebral, de la corteza cerebral, la amígdala, el tronco cerebral y la sustancia blanca

En animales, la exposición prenatal a nicotina o cocaína



Impacta neurotransmisores específicos en el cerebro fetal y produce anomalías de la proliferación y diferenciación celulares con reducción de la neurogénesis y la actividad sináptica

ESTRÉS Y ANSIEDAD MATERNOS



En el 2do. trimestre:

< niveles de dopamina y serotonina neonatales,

↑ activación EEG frontal derecha y

↓ tono vagal.

Al final del embarazo:

Incremento niveles de cortisol salival en niños > 10 años.



Programa la respuesta al estrés e influye en la asignación de la atención

Causas

Madre soltera

Adolescente

↓ Participación paterna

↓ Apoyo familiar

(moral, económico, afectivo, social)

Sobrecarga laboral

Depresión materna

Fallecimientos

Desastres naturales

Otros

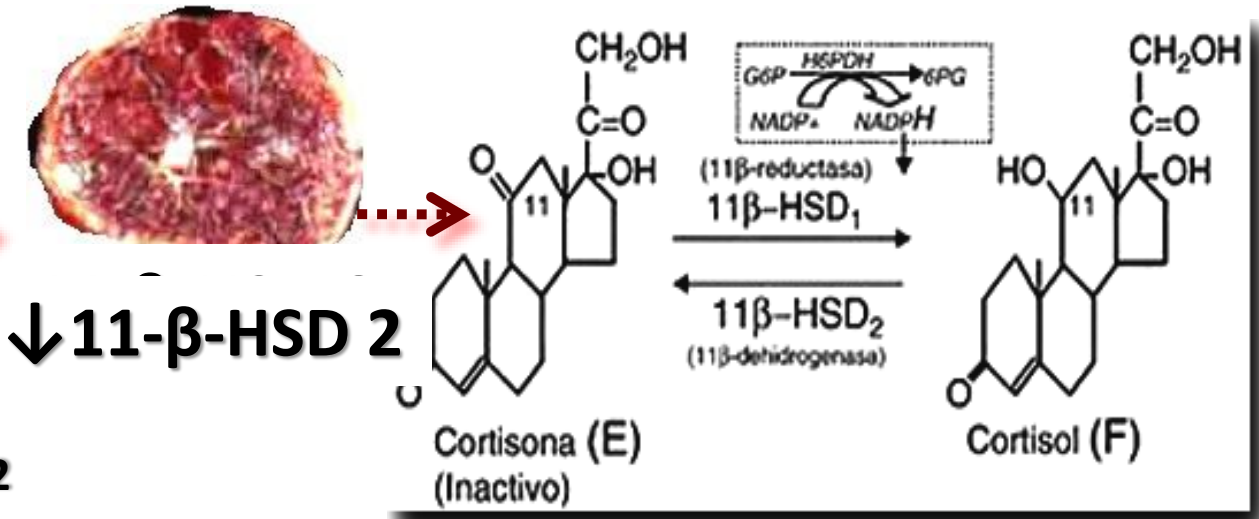


Los hijos de madres con estrés posttraumático durante el embarazo exhiben niveles de cortisol elevado, acompañados por signos de distrés conductual durante los primeros 9 meses de vida. 60

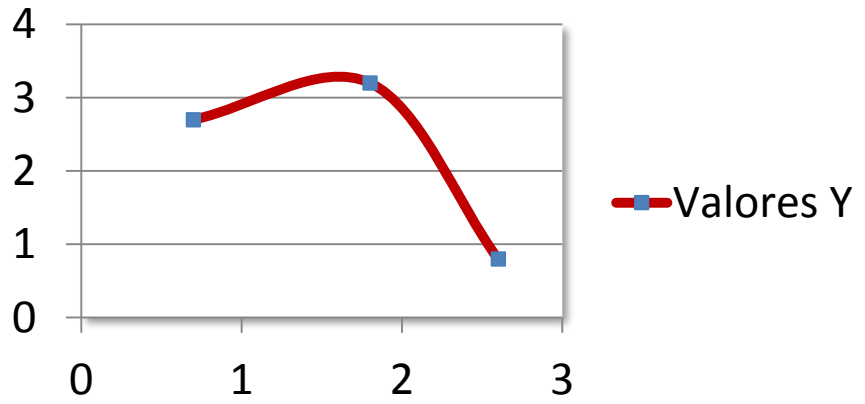


El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal juega un relevante papel en el desarrollo fetal, mediado por el estrés materno.

Drogas
Dieta
Preeclampsia →
Parto pretérmino
RCIU



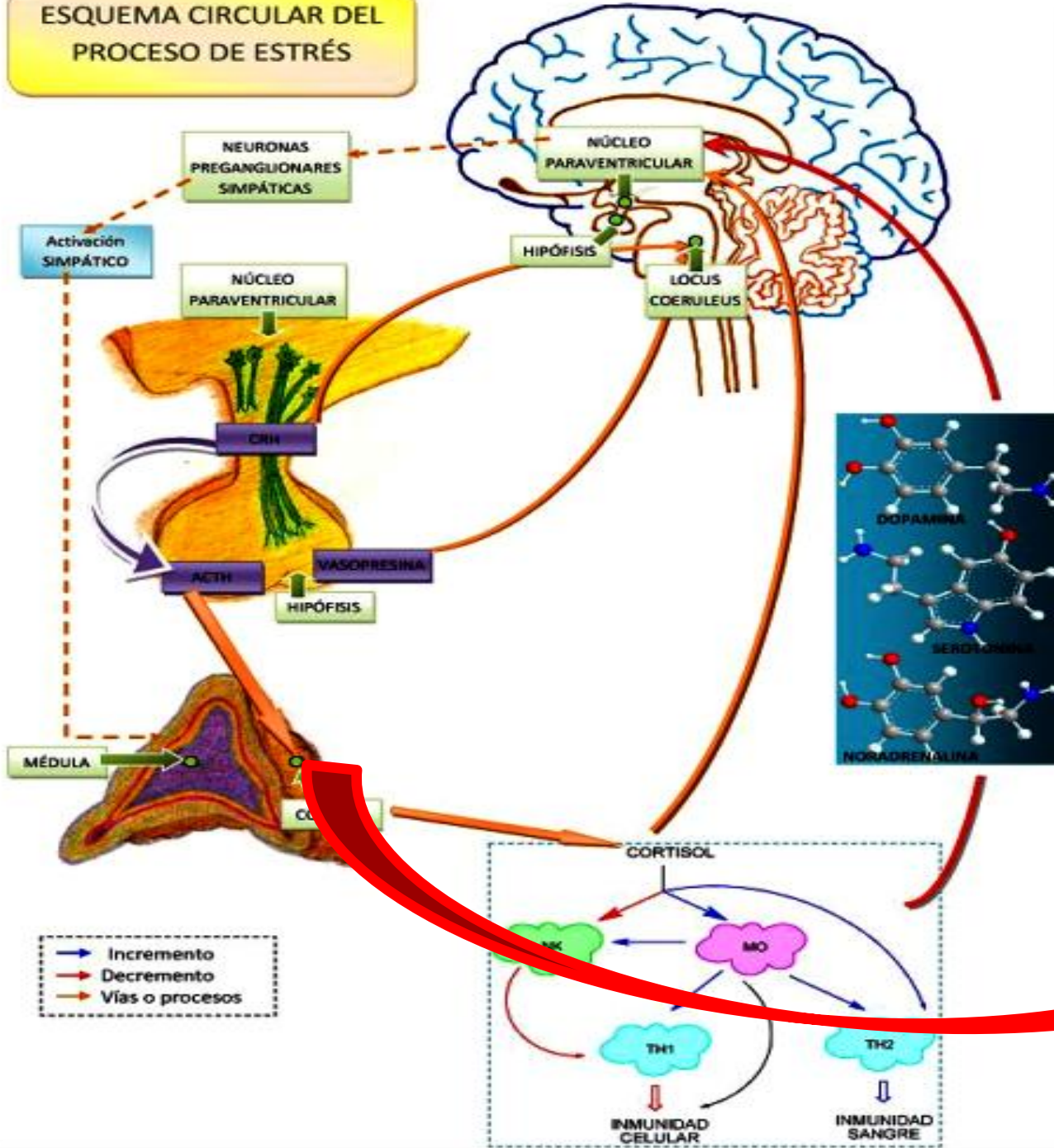
11-β-HSD 2



La ↓ de **11-β-HSD 2** ↑ la exposición fetal a los niveles de cortisol materno influyendo sobre la maduración y desarrollo cerebrales.

11-β-HSD 2 = 11 β OH esteroide deshidrogenasa 2

ESQUEMA CIRCULAR DEL PROCESO DE ESTRÉS



Los esteroides, impactan por vía epigenética en el desarrollo y maduración de :

Pulmones
Cerebro
Corazón
Tracto GI y
Riñones

La ansiedad y el estrés prenatales maternos

↑ Morbilidad infantil

Predicen: ↑ Antimicrobianos

↑ Asma

↑ Eczema



Bebés PEG poseen altas concentraciones de cortisol en el cordón umbilical. La concentración urinaria de cortisol en su infancia sugiere un efecto generacional de la programación fetal y el eje H-H-A.

Hay relación entre talla al nacer y susceptibilidad al estrés: Las respuestas del cortisol al estrés son inversa y significativamente proporcionales con el peso al nacer.

El BPN se asocia a \uparrow TA y la FC ante estresantes psicológicos en mujeres.

GLUCOCORTICOIDES Y PREMATURIDAD

Niños expuestos a dexametasona durante la gestación pretérmino, nacidos a término, exhiben incremento de los problemas generales de conducta y trastornos de la memoria.



Niños de madres que recibieron múltiples dosis de glucocorticoides tienen disminución de la circunferencia cefálica, conducta violenta agresiva significativamente aumentada y déficits de atención.



Dadas las consecuencias de los glucocorticoides exógenos y endógenos, el empleo materno de glucocorticoides debiera dirigirse solo a los niños con más posibilidades de beneficiarse de ello y a aquellos con más posibilidades de nacer pretérmino.

Los niños nacidos prematuramente también exhiben:

- **Anomalías de la resistencia a la insulina**
- **Hipertensión arterial**
- **Anomalías de la vasculatura retiniana**

La HTA y la anormal vascularización en mujeres puede tener efecto intergeneracional con impacto subsiguiente en embarazos futuros.

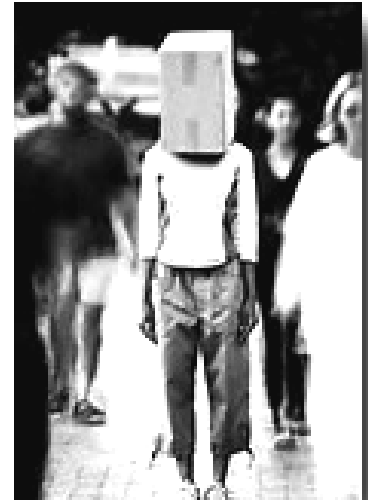


Las mujeres prematuras tienen 2,5 veces más riesgo de hipertensión gestacional en sus propios embarazos.



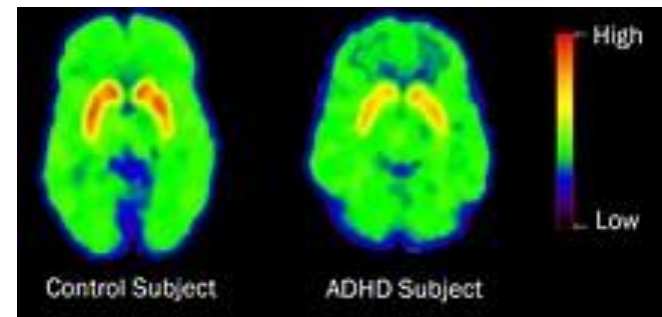
El BPN está asociado a mayor riesgo de:

- Fobias sociales
 - Síntomas de estrés postraumático y
 - Desorden ansioso generalizado
- mucho más frecuentemente en niñas que en niños.



Y también con aumento del riesgo de:

- Esquizofrenia,
- ADHD (trastorno bipolar) y
- Desórdenes del apetito



FUNCIÓN INMUNITARIA

El estrés prenatal puede influir en el sistema inmune en desarrollo, particularmente en el asma y las atopias.



Se correlaciona con niveles altos de Ig E en sangre del cordón (puede predecir las atopias en la infancia) y se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias, que pueden impactar en el riesgo de alergia en la infancia.

Pueden ocurrir respuestas inmunológicas aumentadas posestrés materno y el BPN asociarse a respuestas inflamatorias reducidas que contribuyen a incrementar la morbilidad.

Adultos jóvenes nacidos durante hambrunas estacionales, probablemente con restricción del crecimiento intrauterino, tuvieron mayor probabilidad de morir por infecciones sugestivas de baja producción del timo.

Estos tuvieron un tamaño tímico reducido y patrones alterados de subseries de células T con bajo índice CD4/CD8, sugestivo de baja producción tímica.

Pueden también contribuir influencias maternas posparto dado que las madres de estos niños pueden expresar bajos niveles de Interleukina 7 (IL-7) en leche materna, un supuesto factor trófico del timo.

La atopia relacionada con la función inmune puede estar aumentada, ya sea en la descendencia de BPN o en descendientes asociados con estrés prenatal materno, aunque el BPN puede resultar en un significativo deterioro de la función inmune relacionada con las infecciones de la descendencia.

Las consecuencias del BPN y de la reducción de la función inmune pueden ser un factor crítico que predispone a la mortalidad infantil en países subdesarrollados.

Las madres alérgicas tienen menores respuestas al interferon- γ durante la gestación.

El asma materno durante la gestación se asocia con RCIU y PPT.

La expresión placentaria de citokinas placentarias proinflamatorias está significativamente aumentada en gestaciones complicadas por asma ligera, aunque solo en presencia de un feto femenino.

El fenotipo materno alérgico y las exposiciones maternas ambientales prenatales afectan el riesgo de enfermedad alérgica subsiguiente en la niñez.

La alergia materna es un factor de riesgo reconocido para enfermedad alérgica.

Una dieta mediterránea parece proteger contra las sibilancias infantiles precoces.



La exposición al microbioma materno puede influir en la competencia inmune fetal.

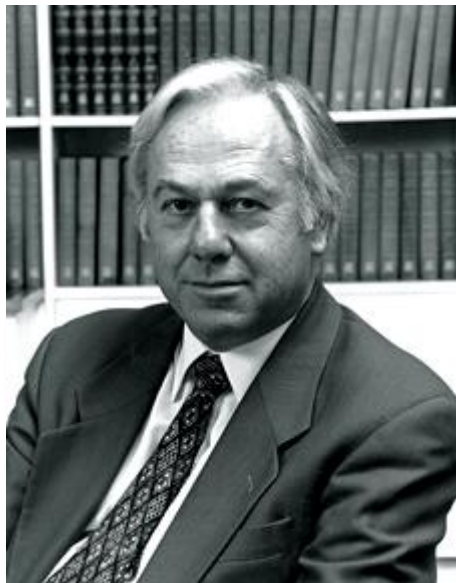
La exposición intrauterina a un medio con cultivos protege contra el desarrollo de asma y eczema infantiles.

El microbioma puede alterar la expresión de los genes inmunitarios innatos y modificar los niveles foliculares de IgE.



Parece existir asociación entre el parto por cesárea y trastornos inmunitarios crónicos, particularmente el asma infantil. Dado que la flora intestinal del RN es marcadamente afectada por la cesárea electiva, es posible que los cambios en el microbioma puedan influir en el desarrollo precoz o la maduración de diversos sistemas inmunes.





'The next generation does not have to suffer from heart disease or osteoporosis. These diseases ... barely existed 100 years ago,'

"...coronary heart disease, type 2 diabetes and other chronic diseases are unnecessary. Their occurrence is not

mandated by genes passed down to us through thousands of years of evolution. Chronic diseases are not the inevitable lot of humankind. They are the result of the changing pattern of human development. We could readily prevent them, had we the will to do so."

Jun 29, 1938 - Ago 26, 2013.

David Barker, M.D., Ph.D., FRS. †

La hipótesis de los orígenes fetales de la enfermedad en el adulto fue descrita por vez primera por David Barker, quien propuso que las disrupciones del medio intrauterino durante el desarrollo fetal tenían el potencial de "programar" el incremento de riesgos para el desarrollo de enfermedades durante la adultez (Barker, 1994).

Este concepto fue desarrollado cuando Barker y cols estudiaron los registros del nacimiento y muerte de 46543 hombres nacidos en Hertfordshire e identificaron que el bajo peso al nacer y al año de vida se asociaba con incremento de la mortalidad por cardiopatía coronaria. (Barker et al. 1989a,b).

Estudios experimentales y epidemiológicos subsiguientes han posibilitado expandir esta observación y ahora existe fuerte evidencia que asocia el bajo peso al nacer con incremento de la vulnerabilidad a una amplia gama de enfermedades del adulto (McMillen et al. 2005; Gluckman et al. 2007; Warner et al. 2010). El incremento de la comprensión de que el ambiente posnatal temprano también tiene importantes consecuencias para la salud posterior ha dado lugar al campo de los orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad.

Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. Clin Obstet Gynecol. 2013 Sep;56(3):511-9.

There is a new "developmental" model for the origins of a wide range of chronic diseases. Under this model the causes to be identified are linked to normal variations in fetoplacental development. These variations are thought to lead to variations in the supply of nutrients to the baby that permanently alter gene expression, a process known as "programming." According to the developmental model variations in the processes of development program the function of a few key systems that are linked to disease, including the immune system, antioxidant defenses, inflammatory responses, and the number and quality of stem cells.