

Nestlé Nutrition Institute Workshop | Vol. 74

Nutrición materna e infantil: los primeros 1 000 días

Goa, March 11 a 14, 2012

Editores

Jatinder Bhatia

Zulfiqar A. Bhutta

Satish C. Kalhan

Nestlé
Nutrition Institute

Contenido

iv Prólogo

1 Epidemiología del bajo peso al nacer

Michael S. Kramer

3 Desnutrición fetal y evolución a largo plazo

Caroline H. D. Fall

7 Estrategias de intervención para prevenir el bajo peso al nacer en los países en desarrollo: relevancia de considerar la interacción de factores diversos

Ricardo Uauy, Camila Corvalan, Paola Casanello y Juan Kuzanovic

9 Efecto de la complementación con micronutrientes múltiples en el crecimiento intrauterino versus la administración de hierro-folato durante el embarazo

Usha Ramakrishnan, Frederick Kobina Grant, Aamer Imdad, Zulfiqar Ahmed Bhutta y Reynaldo Martorell

11 Importancia de la intervención en el periodo antes de concebir en función de su impacto en la evolución del embarazo

Sohni V. Dean, Ayesha M. Imam, Zohra S. Lassi y Zulfiqar A. Bhutta

15 Regulación nutricia del crecimiento fetal

Frank H. Bloomfield, Anne L. Jaquery y Mark H. Oliver

17 Interacciones endocrinas en el control del crecimiento fetal

Abigail L. Fowden y Alison J. Forhead

21 Programación de la obesidad y la disfunción metabólica durante el desarrollo: papel del estrés prenatal y la biología del estrés

Sonja Entringer y Pathik D. Wadhwa

23 Metabolismo de unidades monocarbonadas, crecimiento fetal y consecuencias a largo plazo

Satish C. Kalhan

25 Influencia materna de la vitamina B₁₂ y el folato en el crecimiento y la resistencia a la insulina en el neonato

Urmila Deshmukh, Prachi Katre y Chittaranjan S. Yajnik

- 28 Consecuencias metabólicas inmediatas de la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer**
Jatinder Bhatia
- 30 Homeostasis de los aminoácidos en el neonato pretérmino**
Johannes B. van Goudoever
- 33 Estrategias de intervención para promover el crecimiento apropiado**
Ekhard E. Ziegler, Susan J. Carlson y Steven E. Nelson
- 36 Deficiencias de hierro y otros micronutrientes en neonatos con bajo peso al nacer**
Magnus Domellöf
- 39 Mejoramiento de los resultados del neurodesarrollo en neonatos con bajo peso al nacer**
Maria Makrides, Amanda Anderson, Robert A. Gibson y Carmel T. Collins
- 42 Listado de ponentes**

Prólogo

En el 74° taller del Nestlé Nutrition Institute, denominado “Nutrición materna e infantil: los primeros 1 000 días” se analizaron dos aspectos importantes de la nutrición que pueden afectar el crecimiento y el desarrollo del niño.

El primer aspecto fue la prevención del bajo peso al nacer (BPN), que se analizó a partir de la salud de las adolescentes, el periodo antes de concebir y las fases del embarazo para terminar con la lactancia.

El segundo, fue el seguimiento nutricional y las oportunidades de alimentación relacionadas con los requerimientos dietéticos de los niños con BPN. Las intervenciones nutricionales deben generar los mejores resultados posibles tanto a corto como a largo plazo. La importancia de estos aspectos para el Sur y el Sureste Asiáticos llevó este taller a la India.

La tasa de BPN todavía es inaceptablemente elevada en algunos países de alto riesgo; en la región del Sureste asiático, por ejemplo, se identifica en 28% de los nacimientos anuales [UNICEF, State of the World's Children, Childinfo, y Demographic and Health Surveys por Macro International]. Esta cifra relevante no sólo incluye a neonatos prematuros, sino también a aquéllos con restricciones del crecimiento intrauterino que en consecuencia cursan con un riesgo muy elevado de desarrollar síndrome metabólico en el futuro. Esa es la razón por la cual la epidemiología, la programación epigenética, la estrategia correcta para la nutrición y la vigilancia de los resultados se eligieron como temas para las discusiones científicas de este taller.

La prevención de incluso sólo un caso de BPN trae consigo beneficios considerables, lo que convierte a este en un taller valioso para los profesionales de la atención de la salud de todo el mundo. La reducción de las tasas de BPN puede conllevar una ventaja económica por la disminución de los costos terapéuticos, con el beneficio tanto para las familias como para los sistemas de salud pública, y tiene como resultado un desarrollo cognitivo más apropiado en el niño.

Agradecemos a los tres coordinadores de este taller –Prof. Zulfiqar A. Bhutta, Prof. Satish Kalhan y Prof. Jatinder Bhatia– por establecer un programa excelente para el taller científico. También estamos en deuda con los ponentes reconocidos que impulsaron al debate y a la comprensión de este tema importante por medio de sus presentaciones y participaciones. Agradecemos al gran número de expertos que acudieron de todo el mundo para revisar y analizar la importancia de la nutrición materna e infantil durante los primeros 1 000 días de vida.

Por último, agradecemos y felicitamos al Dr. Sanjeev Ganguly y su equipo del Nestlé Nutrition Institute, en la India, por el excelente apoyo logístico que nos permitió disfrutar del programa científico y experimentar el espíritu cultural maravilloso de Goa.

Natalia Wagemans, MD, PhD
Global Medical Advisor
Nestlé Nutrition Institute
Vevey, Switzerland

Epidemiología del bajo peso al nacer

Michael S. Kramer

En este documento se revisa la epidemiología del bajo peso al nacer (BPN), es decir, un peso al nacer menor de 2 500 g. Puesto que el peso al nacer se encuentra determinado tanto por la duración de la gestación como por la velocidad de crecimiento del feto, el BPN puede generarse cuando un neonato nace antes de tiempo (nacimiento pretérmino), es demasiado pequeño para la edad gestacional (PEG; Figura 1) o presenta ambas condiciones.¹ Esta distinción es importante para comprender las tendencias temporales recientes de los países desarrollados, que muestran un incremento en la incidencia del nacimiento pretérmino,² pero una declinación de los productos PEG como consecuencia del incremento del peso de los neonatos que nacen a término.³

Se calcula que el parto pretérmino afecta a cerca de 10% de todos los nacimientos del mundo, 85% de los cuales se concentra en África y Asia. De todos los nacimientos en el mundo más de 20% son de neonatos PEG, de los que 95% de los casos se producen en África y Asia. Sigue sin aclararse el grado al que las diferencias poblacionales, en cuanto al peso al nacer con base en la edad gestacional, son fisiológicas (“normales”) o patológicas.

El nacimiento pretérmino es la causa principal de la mortalidad infantil en todo el mundo.⁴ Si bien los neonatos PEG que nacen a término también tienen cierto incremento del riesgo de muerte infantil, gran parte de las publicaciones recientes se enfoca en su asociación a largo plazo con enfermedades crónicas de la edad adulta, incluidas la hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía coronaria.⁵

Las causas principales conocidas del parto pretérmino incluyen gestación múltiple, infección genitourinaria, hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia, masa corporal materna baja antes del embarazo, cuello uterino corto, tabaquismo, desprendimiento placentario, permanencia prolongada en bipedestación, cargar objetos pesados en el sitio de trabajo y consumo de cocaína durante el embarazo.¹ La inducción temprana del trabajo de parto o el nacimiento por cesárea previo al trabajo de parto para reducir el riesgo de mortalidad natal, y/o morbilidad materna, debido a las complicaciones del embarazo contribuyen cada vez en mayor medida al aumento del parto pretérmino en los países de ingresos altos e intermedios. Las causas principales de neonatos PEG incluyen tabaquismo materno, peso gestacional bajo, masa corporal materna baja antes del embarazo, talla baja, primiparidad, hipertensión inducida por

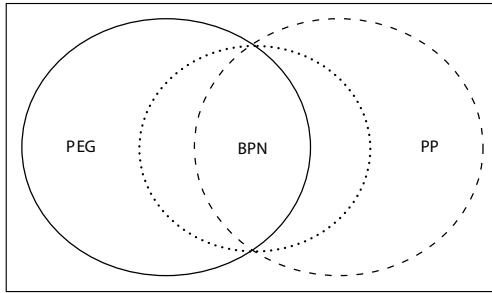


Figura 1. Diagrama de Venn que indica la relación que existe entre los neonatos con bajo peso al nacer (BPN), pequeños para la edad gestacional (PEG) y el parto pretérmino (PP).

el embarazo o preeclampsia, paludismo, anomalías congénitas, otros factores genéticos, y consumo de alcohol o drogas.¹

Las intervenciones eficaces para prevenir el nacimiento pretérmino se limitan a la asesoría intensiva a la embarazada para reducir el consumo de tabaco y el tratamiento con progesterona en las mujeres con cuello uterino corto o antecedente de parto pretérmino. La asesoría para reducir el consumo de tabaco también resulta eficaz para reducir el riesgo de neonato PEG, al igual que la complementación equilibrada de fuentes energéticas y proteicas durante el embarazo, a la vez que la profilaxia contra el paludismo (en regiones endémicas).

Muchos países del mundo han tenido éxito para reducir sus tasas de mortalidad infantil. Sin embargo, hasta donde alcanza mi conocimiento, ninguno ha tenido éxito al reducir la incidencia del BPN. La prevención del BPN, el parto pretérmino y el nacimiento de niños con PEG son metas de salud pública loables, pero hasta el momento elusivos. Para alcanzar esas metas se requerirá mucha más investigación.

Referencias

- 1 Kramer M: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65:663–737.
- 2 Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, et al: Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998;339:1434–1439.
- 3 Kramer MS, Morin I, Yang H, et al: Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002;141:538–542.
- 4 Howson CP, Merialdi M, Lawn JE, et al: *March of Dimes White Paper on Preterm Birth: The Global and Regional Toll*. White Plains, March of Dimes Foundation, 2009.
- 5 Barker DJP: The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004;446:26–33.

Desnutrición fetal y evolución a largo plazo

Caroline H.D. Fall

Estudios epidemiológicos recientes demostraron que el peso más bajo al nacer se relaciona con distintos resultados adversos en una fase posterior de la vida, incluido el “capital humano” menor (estatura baja, menor desempeño cognitivo), aumento de factores de riesgo de enfermedad posterior (presión arterial alta y reducción de la tolerancia a la glucosa, así como de las funciones pulmonar, renal e inmunológica), enfermedad clínica (diabetes, cardiopatía coronaria [CC]), neumopatía y nefropatía crónicas, e incremento de la mortalidad por todas las causas y cardiovasculares¹ El peso más alto al nacer se relaciona con aumento en el riesgo de cáncer, así como de obesidad y diabetes (si se debe a diabetes gestacional). La hipótesis de los “orígenes de la salud y la enfermedad en el desarrollo” propone que la nutrición fetal tiene efectos permanentes en el crecimiento, la estructura y el metabolismo (“programación”, Figura 1). Esta hipótesis está respaldada por estudios en animales que demuestran que la nutrición deficiente de la madre (restricción dietética general, dieta hipoproteica) y la alimentación excesiva (obesidad, dieta rica en grasas) antes y durante el embarazo pueden inducir anomalías similares en el hijo al alcanzar la edad adulta. Estos estudios demostraron que puede presentarse una programación cardiometabólica a largo plazo en ausencia de anomalías del peso al nacer.

Los estudios en animales demuestran que el epigenoma es sensible al ambiente nutricional durante la fase temprana de la embriogénesis y la gestación, y que esto puede constituir un mecanismo importante que subyazca a la programación. Distintos estudios en animales demuestran que los niveles de proteínas y nutrientes donadores de grupos metilo en la dieta de la madre (por ejemplo, vitamina B₁₂, ácido fólico, colina y betaína) alteran la metilación del genoma del producto, modifican la expresión de los genes que se relacionan con el metabolismo energético, e influyen sobre la resistencia a la insulina y la adiposidad en la edad adulta. Varios estudios en humanos han relacionado las concentraciones de vitamina B₁₂ y/o folato en la madre durante el embarazo con el desarrollo de resistencia a la insulina y la adiposidad en los niños.² En el humano aún no se demuestra la existencia de una secuencia completa que vincule la nutrición

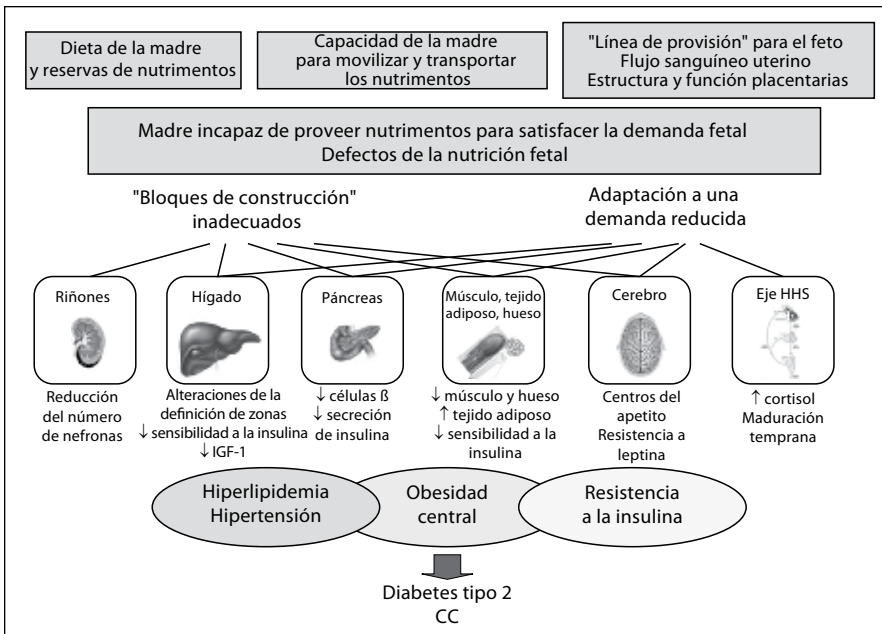


Figura 1. Hipótesis de la programación fetal; la enfermedad crónica en el adulto deriva de los efectos de la nutrición fetal deficiente en el desarrollo de los distintos tejidos..

materna con los cambios epigenéticos en los niños, y con el desarrollo posterior de los trastornos y las enfermedades cardiometabólicos.

La ganancia ponderal y el crecimiento posnatales también influyen en la capacidad y la salud a largo plazo. Una nutrición deficiente y el crecimiento limitado durante la infancia se asocian con un resultado de disminución del capital humano como el nivel educativo alcanzado y el salario del adulto. El riesgo de enfermedades cardiometabólicas crónicas en el adulto, como diabetes y CC, es mayor en varones y mujeres que muestran evidencia de deficiencias nutricias intrauterinas (por ejemplo, bajo peso al nacer) y ganancia ponderal deficiente durante la lactancia, pero con aumento acelerado del índice de masa corporal (IMC) durante la fase tardía de la niñez o la adolescencia y se convirtieron en adultos con sobrepeso.³ Estos fenómenos pueden explicar el incremento rápido de la enfermedad crónica en el adulto que se identifica en los países con ingreso económico bajo y medio, donde la restricción del crecimiento intrauterino y las limitaciones del crecimiento infantil siguen siendo generalizadas, y en las que se verifica un rebase de los percentiles supe-

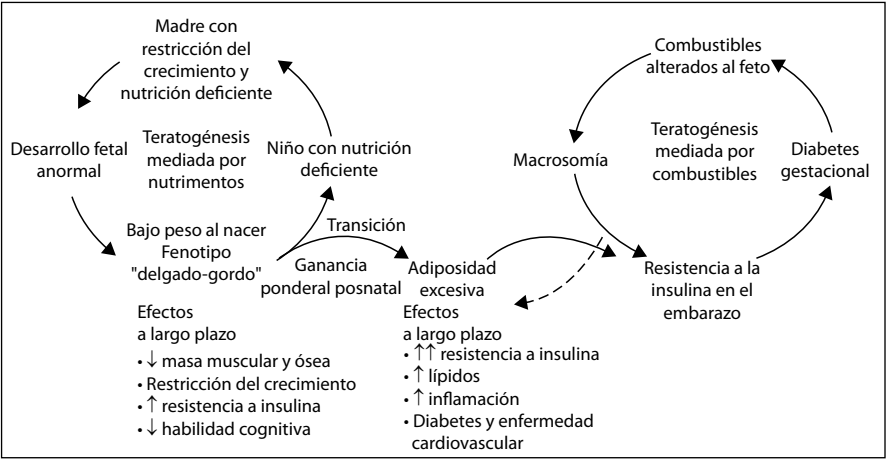


Figura 2. Efectos intergeneracionales de la nutrición fetal en el riesgo de diabetes.

rios del IMC en la adolescencia y la edad adulta a la par de la transición económica (Figura 2). En las mujeres, la nutrición deficiente en la fase temprana de la vida y el sobrepeso en la edad adulta se combinan para incrementar el riesgo de diabetes gestacional, que conduce a una variante de nutrición fetal excesiva y “teratogénesis mediada por fuentes de energía”, misma que también contribuye al riesgo de diabetes en la siguiente generación (Figura 2).

Algunas enfermedades crónicas comunes se podrían prevenir al lograr una nutrición fetal óptima, y esto podría tener beneficios adicionales para la sobrevivencia y el capital humano. El seguimiento reciente oportunista de niños nacidos después de intervenciones nutricias aleatorias iniciadas a la mitad del embarazo aporta cierta evidencia de la existencia de efectos benéficos sobre el crecimiento, la función vascular, las concentraciones de lípidos, la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, pero los resultados no son constantes.^{4,5} Si los fenómenos epigenéticos subyacen a la programación, estas intervenciones no tuvieron efecto sobre el periodo antes de concebir, y puede haber iniciado demasiado tarde para poder influir en el embarazo sobre los resultados a largo plazo. Se requieren estudios de intervención que cubran en su totalidad los “primeros 1 000 días” de la vida (desde el periodo antes de concebir hasta el final de la lactancia), y logren una nutrición materna adecuada y equilibrada en el momento de la concepción, con el objetivo de probar en su totalidad la hipótesis de la programación.

Referencias

- 1 Victora CG, Adair L, Fall C, et al, the Maternal and Child Undernutrition Study Group: Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371:340–357.
- 2 Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al: Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: The Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008;51:29–38.
- 3 Bhargava SK, Sachdev HPS, Fall CHD, et al: Relation of serial changes in childhood body mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865–875.
- 4 Kinra S, Sarma KVR, Ghafoorunissa, et al: Effect of integration of supplemental nutrition with public health programmes in pregnancy and early childhood on cardiovascular risk in rural Indian adolescents: long term follow-up of Hyderabad nutrition trial. *BMJ* 2008;337:a605.
- 5 Hawkesworth S, Walker CG, Sawo Y, et al: Nutritional supplementation during pregnancy and offspring cardiovascular risk in the Gambia. *Am J Clin Nutr* 2011;94(suppl 6):1853S–1860S.

Estrategias de intervención para prevenir el bajo peso al nacer en los países en desarrollo: relevancia de considerar la interacción de factores diversos

Ricardo Uauy, Camila Corvalan, Paola Casanello y Juan Kuzanovic

La necesidad de prevenir el bajo peso al nacer (BPN), que se define como un peso al nacer igual o menor a 2 500 g, en la actualidad se reconoce sin problema, no sólo por las consecuencias inmediatas de aumentar el riesgo de muerte neonatal y la carga de enfermedad, sino también en función del impacto del BPN en la salud y el bienestar a lo largo de toda la vida. Los niños que nacen con BPN (< 2 500 g) ya sea porque nacieron muy pronto (neonatos pretérmino reales con BPN) o por no haber logrado un crecimiento adecuado, no obstante, la duración normal de la gestación (retraso del crecimiento intrauterino, RCIU). En este último, el peso puede ser superior a 2 500 g, pero el neonato pesa menos de lo esperado según su edad gestacional. En resumen, los neonatos pueden tener BPN debido a que nacen antes de tiempo (parto pretérmino) o porque no crecieron bien (RCIU). De hecho, muchos neonatos pretérmino tienen cierto grado de retraso del crecimiento. Pese a las diferencias del origen, se considera que todas las variantes de BPN determinan un aumento del riesgo de muerte neonatal y morbilidad posterior. Las cifras recientes revelan que en la actualidad entre una tercera parte y la mitad de todos los neonatos con BPN muestra retraso del crecimiento y, según la situación, entre 30 y 50% de la mortalidad neonatal total puede atribuirse a esta condición.

En la mayor parte de los países en desarrollo, incluso algo básico como determinar el momento de la concepción es una tarea difícil, rara vez se dispone de ultrasonido para la fase temprana del embarazo, excepto en las ciudades grandes, e incluso en esos sitios sólo se encuentra disponible para quienes pueden pagarlo. Aun si se encontrara disponible, puede ocurrir que no se utilice en una fase muy temprana, ya que muchas mujeres solicitan atención médica ya avanzado el embarazo. El crecimiento intrauterino apropiado resulta clave para asegurar la sobrevivencia durante los primeros días de vida; las reservas suficientes de glucógeno hepático son vitales para prevenir la hipoglucemia y evitar sus complicaciones. La maduración de la función intestinal es de vital importancia, puesto que la provisión apropiada de hidratos de carbono y proteínas es elemental para asegurar una recuperación temprana de la depleción típica que muestran los neonatos

que nacen con RCIU. La fase temprana de la recuperación del RCIU es un factor importante para determinar el crecimiento lineal posterior durante la niñez y la talla final del adulto. Existe evidencia adicional que sugiere que el RCIU tiene efectos transgeneracionales, por lo que afecta el crecimiento de las generaciones siguientes. La condición RCIU se asocia con un desempeño escolar deficiente y baja productividad en el adulto, por lo que optimizar el crecimiento fetal y posnatal tempranos se convierte en un factor clave en la formación de capital humano, en particular en los países en desarrollo. En fecha más reciente, el peso al nacer también se relacionó con una miríada de consecuencias que tienen impacto en la mortalidad y la morbilidad en el adulto, como enfermedad cardiovascular, algunas variedades de cáncer, diabetes, obesidad y evento vascular cerebral. De hecho, estas observaciones respaldan la hipótesis del origen temprano de las enfermedades del adulto, que recién se denominó “orígenes de la salud y la enfermedad en el desarrollo”. Sin embargo, existe gran heterogeneidad en la prevalencia de estas evoluciones posteriores; no todos los nacidos con BPN desarrollarán diabetes o mostrarán disminución en el desempeño cognitivo; las consecuencias a corto y largo plazo del BPN también dependerán de la causa subyacente. Un papel importante para el crecimiento durante el desarrollo temprano fue sugerido por vez primera por Barker, quien encontró un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 en adultos nacidos con BPN. No queda claro si estos “efectos programados” pueden modificarse. Resulta interesante que los neonatos pretérmino que se alimentan con leche humana durante el primer mes de vida tienen una presión arterial significativamente más baja durante la adolescencia. Éste y otros datos sugieren que la “programación fetal” puede ser modificable mediante intervenciones dietéticas posteriores al nacimiento.

El International Fetal and Newborn Growth Consortium –INTERGROWTH 21st– tomó la responsabilidad de desarrollar tablas de crecimiento mediante una estrategia normativa. El estudio, publicado en fecha reciente, tuvo éxito en su ambiciosa agenda y proveerá no sólo medidas fetales para edades gestacionales precisas confirmadas por ultrasonido (US) temprano, realizado entre las 9 y 13 semanas de gestación, sino también información para la realización de seis valoraciones ultrasonográficas seriadas. Por último se determinará si la estrategia normativa fue adecuada para el desarrollo del estándar al vincular el impacto del “nuevo estándar” con los resultados a corto plazo (es decir, morbilidad y mortalidad neonatales, desarrollo cognitivo) y a largo plazo (es decir, discapacidad, obesidad, enfermedades cardiovasculares). Así, por vez primera, los clínicos e investigadores contarán con datos longitudinales secuenciales que servirán para caracterizar el crecimiento del organismo en su totalidad, así como el del cerebro, el hígado y los huesos largos en relación de manera indirecta con el flujo sanguíneo de la placenta y la función de transferencia, la salud, la morbilidad y la mortalidad neonatales. Los nuevos estándares de crecimiento fetal representan un avance importante desde la perspectiva de la evaluación del efecto de los eventos tempranos de la vida sobre el crecimiento, la salud y el bienestar posteriores.

Efecto sobre el crecimiento intrauterino de la complementación con micronutrientos múltiples versus la administración de hierro-folato durante el embarazo

Usha Ramakrishnan, Frederick Kobina Grant, Aamer Imdad, Zulfiqar Ahmed Bhutta y Reynaldo Martorell

Los neonatos con bajo peso al nacer (BPN) y pequeños para la edad gestacional (PEG) aún constituyen un problema importante de salud pública no obstante los esfuerzos persistentes para mejorar la salud materna e infantil. Varios ensayos de intervención demostraron los beneficios de los complementos equilibrados de proteínas energéticas durante el embarazo, en particular en mujeres con nutrición deficiente, pero esta estrategia sigue siendo un reto tanto logístico como económico en situaciones de escasos recursos. Las dietas de las mujeres embarazadas en muchos países en desarrollo también son inadecuadas en relación con varios micronutrientos, lo cual puede afectar el crecimiento intrauterino.¹ Se demostró que la complementación prenatal de hierro-folato (HF) reduce el riesgo de BPN en condiciones controladas, pero persisten los problemas asociados con su distribución y el apego.² En este contexto se llevaron a cabo varios estudios para analizar el beneficio potencial de distribuir complementos que contengan varios micronutrientos además de hierro y ácido fólico.³⁻⁴

Esta revisión evalúa los efectos de la complementación prenatal con micronutrientos múltiples (MM; cinco micronutrientos) en el crecimiento intrauterino. Las medidas primarias de evolución fueron el peso al nacer y la obtención de neonatos con BPN (< 2 500 g) y PEG. Se realizaron metaanálisis por medio de la agrupación de todos los resultados, y también se practicaron subanálisis a partir del momento del inicio de la intervención y la cantidad de hierro que se administró. Se identificaron las publicaciones de 16 estudios clínicos controlados aleatorios por medio de búsquedas en las bases de datos de PubMed y EMBASE, así como el análisis de las revisiones. La complementación prenatal con MM redujo en grado significativo la incidencia de BPN (riesgo relativo [RR]: 0.86; intervalo de confianza [IC 95%]: 0.81 a 0.92) y PEG (RR: 0.83; IC 95%: 0.73 a 0.95), en

comparación con la administración de HF; el peso promedio al nacer también fue significativamente mayor (diferencia de peso cuantificada promedio, [DPCP]: 54.5 g; IC 95%: 45.4 a 63.5 g) con incrementos limítrofes en la edad gestacional (DPCP = 0.07 semanas; IC 95%: 0.00 a 0.14 semanas). La complementación con MM se relacionó con una disminución más intensa del riesgo de obtener neonatos con BPN y PEG en el subgrupo de estudios clínicos que recurrió a complementos que contenían 60 mg de hierro, pero estos cálculos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa de los obtenidos en estudios que utilizaron 30 mg de hierro. No se identificaron diferencias significativas en el riesgo general de parto pretérmino, óbito fetal, mortalidad neonatal y anemia materna, pero a pesar de esto el riesgo de muerte neonatal fue significativamente más alto para el grupo con MM (RR: 1.38; IC 95%: 1.05 a 1.81) en el subgrupo de estudios que iniciaron la complementación luego del primer trimestre. No existen razones claras que expliquen este incremento del riesgo.

En conclusión, la complementación prenatal con MM mejoró el crecimiento intrauterino en condiciones controladas, pero el incremento del riesgo de muerte neonatal entre quienes se sometieron a la intervención después del primer trimestre debe ser cauteloso antes de poder recomendar el uso de complementos de MM en ámbitos en los que los cuidados prenatales no se inician de manera temprana. Es necesario fortalecer los programas existentes que proveen complementos de HF y dar respaldo a las estrategias para mejorar la nutrición materna antes y durante la gestación temprana, con el objetivo de promover el crecimiento y el desarrollo saludables para la generación siguiente.

Referencias

- 1 Ramakrishnan U, Huffman S: Multiple micronutrient malnutrition – What can be done? in Semba RD, Bloem M (eds): Nutrition and Health in Developing Countries, ed 2. Totowa, Humana Press, 2008.
- 2 Imdad A, Bhutta ZA: Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):168–177.
- 3 Ramakrishnan U, Grant FK, Goldenberg T, et al: Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):153–167.
- 4 Bhutta ZA, Imdad A, Ramakrishnan U, Martorell R: Is it time to replace iron folate supplements in pregnancy with multiple micronutrients? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):27–35.

Importancia de la intervención en el periodo antes de concebir en función de su impacto en la evolución del embarazo

Sohni V. Dean, Ayesha M. Imam, Zohra S. Lassi y Zulfiqar A. Bhutta

Las complicaciones durante el embarazo conducen a una evolución adversa tanto en la madre como en el hijo, en particular, durante el periodo neonatal. No obstante, la falta de acceso a los cuidados prenatales contribuye a la mortalidad y la morbilidad de la madre y el hijo, ciertos factores de riesgo y problemas de salud se encuentran con frecuencia presentes antes del embarazo. La provisión de una atención continua para las adolescentes y las mujeres *antes* del embarazo, que se ubique en el periodo antes de concebir, puede ayudar a identificar factores de riesgo, como la condición nutricia deficiente o la violencia por parte de la pareja, y atender problemas de salud como las afecciones médicas crónicas o las enfermedades infecciosas (Figura 1). Por lo tanto, el cuidado antes de concebir es “cualquier intervención que se provea a la mujer y a las parejas en edad reproductiva, de manera independiente a la condición o el deseo de concepción, antes del embarazo, para mejorar la evolución de la salud de las mujeres, los neonatos y los niños”.

Puesto que no es posible predecir con precisión el momento en que ocurre la concepción, y debido a que muchos embarazos no son planeados, se recomienda que todas las adolescentes, mujeres y parejas en edad reproductiva reciban atención en el periodo antes de concebir. Disminuir el riesgo antes del momento crucial del desarrollo fetal puede prevenir una evolución adversa y asegurar que las mujeres y los neonatos tengan la mejor salud posible. Involucrar a los varones también es crucial, puesto que algunos problemas de salud en el periodo antes de concebir, como el tabaquismo, las enfermedades genéticas y las infecciones de transmisión sexual, implican tanto a varones como a mujeres. Es de suma importancia que los varones adolescentes y adultos se incluyan en la atención del periodo antes de concebir, de tal manera que apoyen e inviertan en la salud de las niñas y mujeres.

Se realizó una revisión sistemática para valorar el impacto que los cuidados durante el periodo antes de concebir pueden tener en el mejoramiento de la salud materna e infantil. En total, en estos metaanálisis se utilizaron 516 estudios aleatorios, semialeatorios y de observación.

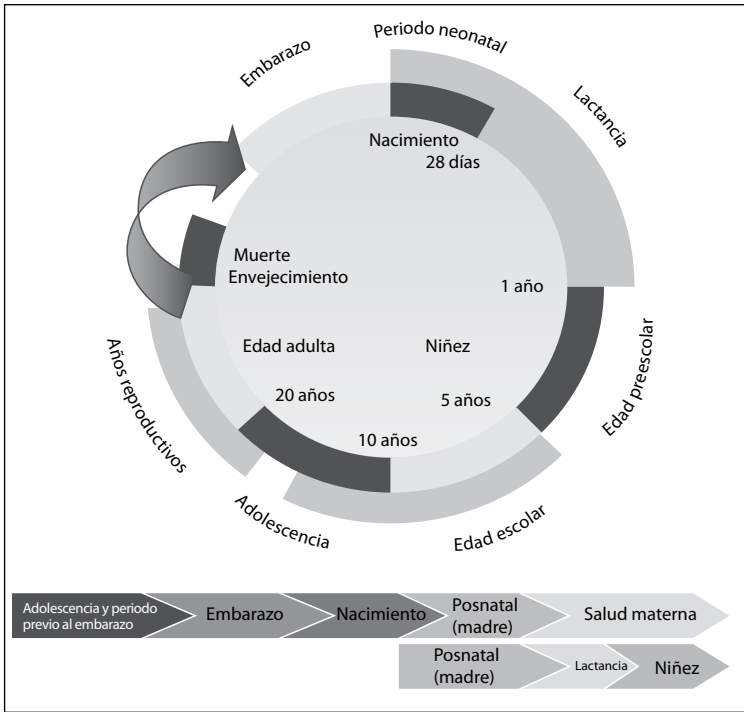


Figura 1. a. La brecha en el continuo –se pretende que la atención antes de concebir llegue a más niñas y mujeres antes del embarazo. Tomada de Kerber et al. [The Lancet 2007;370:1358–1369].

La planeación reproductiva es un componente indispensable de la atención en el periodo antes de concebir. Las adolescentes son en particular vulnerables a las relaciones sexuales bajo coerción, embarazo no intencional, infecciones de transmisión sexual y deficiencias nutricias. Estos factores tienen un impacto negativo profundo sobre su bienestar psicológico, la evolución del embarazo y la salud de los neonatos. Los programas que empoderan a las niñas al capacitarlas para completar su educación, incorporar habilidades para la vida e impulsar al uso de anticonceptivos pueden prevenir la mortalidad natal mediante la disminución de las tasas de mutilación genital femenina, y prevenir 15% de primeros embarazos durante la adolescencia y 37% de embarazos de repetición en adolescentes. En contraste, las mujeres que postergan la concepción más allá de los 35 años de edad tienen más riesgo de tener hemorragia previa al parto, diabetes e

Clinicas	Detección y manejo de las enfermedades crónicas, en particular diabetes Planeación familiar (métodos quirúrgicos) Prevención y manejo de las enfermedades de transmisión sexual, incluyen la transmisión del VIH y la sífilis de la madre al hijo
Ampliadas	Planeación familiar (asesoría, métodos hormonales y de barrera) Complementación con multivitamínicos Complementación o fortificación con ácido fólico Programas para desarrollo de la juventud Vigilancia del índice de masa corporal y manejo del peso
Familiares/ comunitarias	Educación para la salud Detección de factores de riesgo Optimización de la condición nutricia
Intersec- toriales	Educación secundaria concluida de niñas adolescentes Empoderamiento social de la mujer
Posparto	Nacimiento

Figura 1. b Intervenciones antes de concebir que promueven embarazos saludables.

hipertensión gestacionales, parto por cesárea, mortalidad natal y bajo peso al nacer. Los intervalos intergenésicos cortos (< 6 meses) y prolongados (> 60 meses) también incrementan el riesgo de prematuridad y muerte neonatal. Cubrir la necesidad de planeación familiar por medio de una provisión eficaz de anticonceptivos y su uso permitirá disminuir las tasas de embarazo no intencional, los abortos en condiciones inapropiadas y las complicaciones del embarazo para la madre y los neonatos.

La condición nutricia de una mujer afecta su salud y la de su hijo durante el embarazo. La obesidad previa al embarazo incrementa la propensión a hipertensión y diabetes gestacionales, hemorragia posparto, parto por cesárea, mortalidad natal y defectos cardíacos congénitos. En las mujeres con bajo peso se observa una incidencia más alta de mortalidad natal y prematuridad. En tanto los hábitos dietéticos se establecen durante la niñez, la nutrición puede mejorarse por la intervención durante el periodo an-

tes de concebir. Existe evidencia sustancial en torno a la reducción hasta menos de la mitad del riesgo de defectos del tubo neural mediante la complementación con ácido fólico antes de la concepción. La administración de complementos multivitamínicos disminuye las tasas de preeclampsia, anomalías congénitas múltiples y defectos por reducción de extremidades. La fortificación de los alimentos con micronutrientes, junto con las campañas promocionales intensivas y la asesoría a cargo de los proveedores de la salud podrían incrementar la cobertura de la complementación diaria con multivitamínicos.

Una atención durante el periodo antes de concebir para las mujeres con diabetes que incluya asesoría para la dieta y el ejercicio, la planeación familiar y el control glucémico estricto reduce 70% dos de las complicaciones fetales adversas de mayor detección en los embarazos con diabetes; las malformaciones congénitas y la mortalidad perinatal. La detección y el manejo de las afecciones médicas crónicas, en particular diabetes e hipertensión, vacunación y tratamiento de enfermedades infecciosas, y terapia para problemas de salud mental y uso de sustancias constituyen elementos integrales de la atención antes de concebir para promover embarazos saludables.

Regulación nutricia del crecimiento fetal

Frank H. Bloomfield, Anne L. Jaquiere y Mark H. Oliver

El crecimiento fetal, en contraste con el crecimiento posnatal, se regula en gran medida por medio de la nutrición fetal. Sin embargo, la nutrición fetal no es sinónimo de nutrición materna. Durante gran parte del primer trimestre la nutrición fetal es histiotrópica, y deriva de las glándulas uterinas. Una vez que ocurre la placentación y se establece la nutrición hemotrópica, el feto se ubica al final de una cadena de provisión larga que incluye la condición nutricia materna, la irrigación sanguínea del útero, la función placentaria, la provisión sanguínea al cordón umbilical y el ambiente hormonal del feto. Así, no resulta sorprendente que los intentos de manipulación del crecimiento fetal por medio de la complementación nutricia de la madre luego del primer trimestre no hayan tenido demasiado éxito. No obstante, los experimentos en distintas especies, y quizás de manera más notable en la oveja, en la que es factible la instrumentación fetal directa, demuestran que es posible restringir el crecimiento fetal al limitar la nutrición materna en distintas fases del embarazo.

En contraste con la evidencia más bien limitada en cuanto a que la complementación de nutrimentos en la madre fomenta el crecimiento fetal durante el embarazo, existe evidencia adecuada de que el ambiente uterino, integrado por factores maternos, desempeña un papel sustancial en la determinación del tamaño al nacer. De hecho, factores de la madre relacionados con su condición nutricia durante la vida, lo que incluye al momento de la concepción, parecen tener un efecto más intenso sobre el peso del hijo al nacer que los factores nutricios durante el embarazo.

En la actualidad está demostrado que distintos factores que operan en el periodo antes de concebir tienen impacto en el crecimiento fetal, la duración de la gestación y la trayectoria de desarrollo fetal; incluyen la condición nutricia de la madre, la tecnología reproductiva artificial y la concepción de gemelos. En el caso de la nutrición materna (p. ej., la hambruna alemana) y la concepción de gemelos, se demostró que estos efectos inducen cambios fisiológicos en la edad adulta, que coinciden con el incremento del riesgo de enfermedades no transmisibles.

Se desconocen los mecanismos por los que estos factores envían señales al embrión en desarrollo y determinan las trayectorias de crecimiento y desarrollo durante el embarazo. Entre las posibilidades se encuentra la participación de factores nutricios, hormonales o de otros tipos. Estos factores pueden influir en el crecimiento y el desarrollo del feto por los cambios epigenéticos en el embrión en desarrollo. Los hijos de mujeres que concibieron durante periodos de hambruna relativa en Gambia muestran perfiles de metilación anormales en comparación con los concebidos durante la época de cosecha, y se demostró que la condición de metilación del gen *RXR α* en el cordón umbilical se correlaciona con el fenotipo durante la niñez. En estudios experimentales se demostró que durante el periodo antes de concebir la nutrición deficiente en la madre y la concepción gemelar traen consigo cambios epigenéticos similares (tanto metilación como acetilación de histonas) en las vías de regulación del apetito en la región ventral del hipotálamo en el feto en la fase tardía de la gestación. Algunas de estas marcas epigenéticas, pero no todas, persisten en la vida posnatal y la edad adulta, y se relacionan con el incremento de la masa adiposa en el adulto, lo que sugiere que algunos factores del ambiente materno en torno al momento de la concepción, entre otros la nutrición, pueden no solo afectar el crecimiento y el desarrollo del feto, sino también tener efecto sobre los riesgos de desarrollar obesidad y síndrome metabólico a lo largo de la vida.

Interacciones endocrinas en el control del crecimiento fetal

Abigail L. Fowden y Alison J. Forhead

Las hormonas son tanto estimuladoras como inhibidoras del crecimiento *in utero*.¹ Actúan como señales ambientales y de maduración al regular la acumulación y la diferenciación de los tejidos fetales durante la fase tardía de la gestación, de forma que aseguran que el desarrollo fetal sea apropiado según la provisión de nutrimentos y óptimo para la sobrevivencia en el momento del nacimiento. También pueden modificar las características morfológicas y funcionales de la placenta, la fuente principal de nutrimentos para el crecimiento fetal.² Las hormonas principales para la regulación del crecimiento son la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin-like growth factors*), las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y, quizá, la leptina (Figura 1). Estas hormonas tienen interacciones múltiples en el control del crecimiento y el desarrollo del feto, tanto por el metabolismo como por la regulación de su propia biodisponibilidad en la célula.

La insulina es indispensable para el crecimiento fetal normal. Su deficiencia *in utero* produce un retraso simétrico del crecimiento intrauterino (RCIU), pero tiene poco efecto sobre el fenotipo placentario o la maduración fetal durante el periodo previo al parto (Cuadro 1). La insulina estimula la captación celular de glucosa y aminoácidos lo que incrementa su disponibilidad para la acumulación de tejidos. Las hormonas tiroideas también estimulan el crecimiento fetal por medio de acciones anabólicas sobre el metabolismo fetal. Regulan el metabolismo oxidativo y, de esta manera, la disponibilidad de energía para el crecimiento celular.³ Estas hormonas también tienen efecto sobre la diferenciación tisular en momentos clave del desarrollo así como durante el periodo previo al parto, que resultan indispensables para la sobrevivencia neonatal.¹ La producción fetal deficiente de hormonas tiroideas conduce a un RCIU asimétrico con consecuencias adversas, en particular en cuanto al desarrollo musculoesquelético en especies con permeabilidad placentaria escasa a estas hormonas (Cuadro 1). En parte, las acciones estimulantes de la insulina y las hormonas tiroideas en el crecimiento están mediadas por los IGF, que tienen efectos anabólicos similares en el metabolismo fetal.⁴ Los IGF, IGF-1 e IGF-2 también son mitógenos que regulan el ciclo celular, a la vez que el equilibrio entre la proliferación y la diferenciación celulares en re-

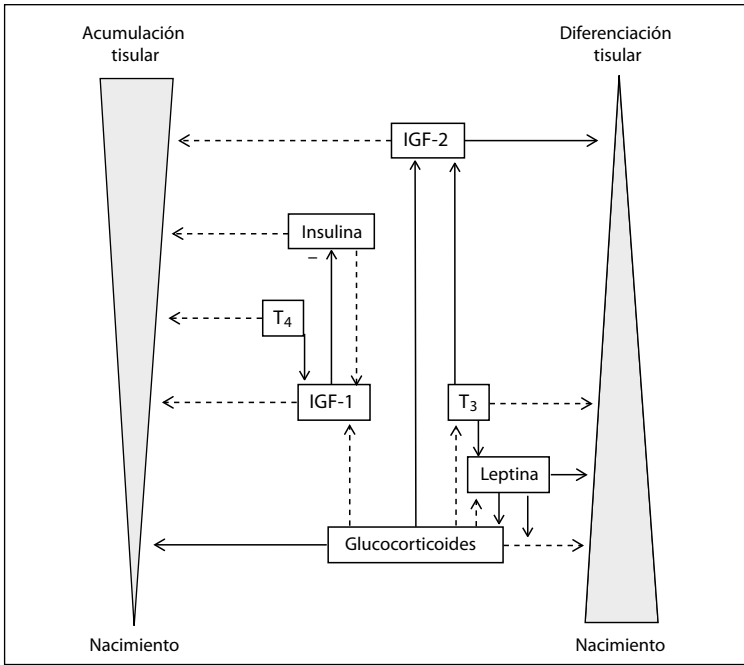


Figura 1. Diagrama esquemático que muestra los efectos y las interacciones de distintas hormonas en el control de la acumulación y la diferenciación de tejidos en el feto de la oveja durante la gestación tardía. La acumulación de tejidos disminuye al tiempo que la diferenciación tisular aumenta una vez que se aproxima el nacimiento. Los efectos de estimulación se muestran con flechas grises claras, en tanto los efectos inhibitorios se muestran con flechas grises oscuras. Las flechas con línea continua señalan efectos conocidos, las flechas con líneas punteadas señalan efectos potenciales. Información tomada de las referencias 1 a 5.

lación con las condiciones de nutrición y endocrinas prevalecientes (Cuadro 1). Estos factores de crecimiento también desempeñan un papel importante en la regulación del desarrollo y la capacidad de transferencia de nutrientes de la placenta.² En general, las hormonas que estimulan el crecimiento, por lo tanto, tienen efectos anabólicos sobre el metabolismo fetal y actúan como sensores de la nutrición, al hacer corresponder la velocidad de crecimiento fetal con la disponibilidad de nutrientes *in utero*.^{1,3}

En contraste, los glucocorticoides inhiben el crecimiento *in utero*, pero son indispensables para la diferenciación tisular en preparación para el

Cuadro 1. Efectos de la manipulación de las concentraciones hormonales en el crecimiento, el desarrollo y las interacciones endocrinas del feto de la oveja durante la gestación tardía

Hormona	Procedimiento	Crecimiento (% de lo normal al término)		Defectos tisulares específicos	Interacciones endocrinas
		peso corporal	LCC		
Insulina	Pancreatectomía	70	90	Bazo, timo, hígado	↓ IGF-1 plasmática
	Administración	100-120	100	Incremento del tejido adiposo	
IGF-1	Administración	100	100	Hígado, pulmón, corazón, riñón, suprarrenales	↓ insulina plasmática, plasma, sin Δ de IGF-2 en plasma ↓ expresión de <i>IGF1</i> e <i>IGF2</i> hepáticos
Hormonas tiroideas	Tiroidectomía	70	90	Foliculos de la lana, pulmones, músculo esquelético, hígado, glándulas suprarrenales, huesos, corazón, SNS, SNC	↑ leptina, noradrenalina en plasma
					↑ expresión de <i>IGF1</i> hepático antes del término
					↓ expresión de <i>IGF1</i> muscular antes del término
					↓ expresión de <i>GHR</i> muscular antes del término y a término
					↑ expresión de <i>GHR</i> hepático a término ↑ expresión de leptina en tejido adiposo
Leptina	Administración de T_3	100	100	Hígado	↑ expresión de <i>GHR</i> e <i>IGF1</i> hepáticos
	Administración	100	100	Hígado, tejido adiposo	Sin Δ de insulina plasmática, T_4 , T_3 , cortisol antes del término ↓ cortisol plasmático a término ↑ receptor de IGF tipo 1 en tejido adiposo
Cortisol	Suprarrenalectomía	115	110	Hígado, pulmones, intestino, hipófisis, corazón	↓ leptina y T_3 plasmáticas a término ↑ expresión de <i>IGF2</i> hepático y muscular a término ↑ expresión de <i>GHR</i> e <i>IGF1</i> hepáticos a término ↓ expresión de leptina en tejido adiposo a término
		80-85	90	Hígado, pulmones, intestino, cerebro, corazón, músculo esquelético, placenta	↑ leptina y T_3 plasmáticas ↓ T_3 , sin Δ de IGF-1 ↓ expresión de <i>IGF2</i> hepático y muscular ↑ expresión de <i>GHR</i> e <i>IGF1</i> hepáticos ↑ expresión de leptina en tejido adiposo

Datos obtenidos de las referencias 1 a 5. LCC = longitud corona-cauda; SNS = sistema nervioso simpático; SNC = sistema nervioso central.

parto. Su deficiencia durante la gestación tardía conduce al incremento del peso corporal en el feto, mientras que, al contrario, la infusión de cortisol antes del término conduce al RCIU en fetos de oveja (Cuadro 1). Los glucocorticoides son responsables de la disminución natural de la velocidad de crecimiento hacia el término y quizá contribuyan al RCIU cuando existen condiciones adversas que elevan las concentraciones fetales de glucocorticoides.⁵ También alteran el crecimiento placentario, el transporte de nutrientes y la función endocrina con consecuencias para la disponibilidad de los nutrientes y los factores de crecimiento que se requieren para la acumulación de tejidos. Además, activan la glucogénesis, la proteólisis y la oxidación de aminoácidos, que restringen aún más la acumulación de tejido nuevo.⁵ Asimismo, los glucocorticoides estimulan la diferenciación morfológica y funcional de una gran variedad de tejidos fetales. Estas acciones de los glucocorticoides son tanto directas, por efecto de cambios en la expresión genética, como indirectas, por medio de alteraciones de la actividad de los sistemas endocrinos, como los asociados con los IGF, la leptina y las hormonas tiroideas (Figura 1). De hecho, la leptina puede actuar para contrarrestar los efectos de maduración de los glucocorticoides en algunos tejidos durante la gestación tardía. Las hormonas inhibitoras del crecimiento son, por tanto, en general catabólicas y limitan la acumulación de tejidos, no obstante muchas pueden estimular la diferenciación tisular para incrementar al máximo las posibilidades de sobrevivencia. Así, existen interacciones complejas entre las hormonas que regulan el crecimiento fetal (Figura 1), lo que puede tener consecuencias fenotípicas mucho tiempo después del nacimiento.¹

Referencias

- 1 Fowden AL, Forhead AJ: Hormones as epigenetic signals in developmental programming. *Exp Physiol* 2009;94:607–625.
- 2 Vaughan OR, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Fowden AL: Environmental regulation of placental phenotype: implications for fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 2012;24:80–96.
- 3 Fowden AL, Forhead AJ: Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127:515–526.
- 4 Fowden AL: The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003;24:803–812.
- 5 Fowden AL, Li J, Forhead AJ: Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc* 1998;57:113–122.

Programación de la obesidad y la disfunción metabólica durante el desarrollo: papel del estrés prenatal y la biología del estrés

Sonja Entringer y Pathik D. Wadhwa

Las causas de la salud y la susceptibilidad a la enfermedad de muchos de los trastornos que constituyen la principal carga mundial de enfermedad en las sociedades desarrolladas al igual que en las sociedades en transición rápida pueden seguirse hasta el periodo de vida intrauterina (es decir, el concepto de la programación de la salud y el riesgo de enfermedad en el feto o durante el desarrollo).¹ Un gran número de estudios de programación fetal de obesidad y disfunción metabólica se enfocan en el papel crítico de la nutrición materna antes o durante la gestación, y han tenido hallazgos y generado perspectivas importantes [que se revisan en la referencia 2]. Las preguntas que se investigan en la actualidad incluyen las vinculadas con los mecanismos o las vías metabólicas por las cuales la programación nutricia puede ejercer efectos de por vida en el organismo en desarrollo. Algunas vías metabólicas principales asociadas con la nutrición tienen relación con los efectos de los agravios nutricios sobre la fisiología materna-placentaria-fetal de la glucosa/insulina y efectos distales sobre el cerebro y los sistemas periféricos en desarrollo del feto. Se propone que, además de los procesos relacionados con la nutrición materna, puede ser importante considerar de manera concomitante el papel potencial del estrés intrauterino y de la biología del estrés por las siguientes razones: a) desde una perspectiva evolutiva y del desarrollo, la disponibilidad de energía (es decir, la nutrición) y los retos que tienen potencial de impactar sobre la integridad estructural o funcional y la sobrevivencia del organismo (es decir, el estrés) representan las condiciones ambientales más importantes que subyacen a la selección natural y a la plasticidad del desarrollo en todas las escalas de tiempo. Por lo tanto, es probable y plausible que el estrés represente un aspecto importante del ambiente intrauterino que podría esperarse influyera sobre muchos, si no es que sobre todos, los resultados del desarrollo. b) Los factores biológicos asociados con el estrés pueden ejercer efectos directos sobre los blancos fetales de programación de la composición corporal y la

función metabólica. c) Muchos de los efectos de los agravios nutricios (tanto por nutrición deficiente como excesiva) pueden ser mediados por vías metabólicas comunes relacionadas con el estrés, que incluyen al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y la inflamación. De esta manera, la biología del estrés puede representar un mecanismo subyacente común. d) Se sabe que el estrés y su biología alteran la nutrición en distintos niveles, entre otros el consumo calórico, la selección de los tipos de alimentos y el destino metabólico de la energía. En contraste, se sabe que también la condición nutricia modifica el estrés en niveles distintos en el cerebro y la periferia, lo que incluye la consideración de circunstancias con potencial de generar estrés, las respuestas psicológicas y fisiológicas al estrés, y la regulación por retroalimentación. De ahí que en situaciones naturales sea probable que los efectos de la nutrición o el estrés se modifiquen o condicionen por el estado de cualquiera de ellos. Esta cuestión es en particular importante en el contexto humano, puesto que los agravios nutricios y el estrés tienden a coincidir en las poblaciones de todo el mundo. Es por ello que se propone revisar la evidencia que respalda el concepto de que la biología endocrina materna-placentaria-fetal y la biología del estrés inmunitario o inflamatorio representen un mecanismo candidato a subyacer a los efectos a largo plazo de muchos tipos distintos de exposición intrauterina adversa sobre el riesgo subsecuente de obesidad y disfunción metabólica en el niño y el adulto.³

Referencias

- 1 Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, et al: Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;106:272–280.
- 2 Langley-Evans SC, McMullen S: Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract* 2010;19:87–98.
- 3 Entringer S, Buss C, Wadhwa PD: Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:507–516.

Metabolismo de unidades monocarbonadas, crecimiento fetal y consecuencias a largo plazo

Satish C. Kalhan

La transferencia de grupos metilo o el metabolismo de unidades monocarbonadas es el componente clave del metabolismo celular, está implicada en la síntesis de purinas y pirimidinas, y en la metilación de distintos sustratos, proteínas, DNA, RNA y, de manera indirecta, en la expresión de distintos genes. El aminoácido indispensable serina, el folato y el aminoácido indispensable metionina constituyen los componentes clave para la transferencia de grupos metilo. Puesto que los ciclos de la metionina y el folato tienen distribución amplia en cada célula del organismo y participan en reacciones metabólicas clave, la alteración de su metabolismo por efecto de la deficiencia de nutrientes, o bien por interacciones entre nutrientes, hormonas y ambiente, puede tener un impacto profundo sobre la función, el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celulares. El interés en los cambios fisiológicos del metabolismo monocarbonado maternofetal y neonatal, en particular en humanos, se ha concentrado de manera primordial en la consecuencia que tienen las deficiencias de micronutrientes. En años recientes, y ante el reconocimiento del paradigma del origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo, y quizá de la influencia epigenética en la programación del fenotipo, se presentó un resurgimiento del interés en la transferencia de grupos metilo.

Los datos derivados de estudios en mujeres embarazadas saludables muestran respuestas adaptativas únicas en el metabolismo monocarbonado de la madre.¹ Entre otras se encuentran la tasa más alta de transulfuración en la fase temprana de la gestación y la tasa mayor de transmetilación en la fase tardía del embarazo. A estos fenómenos los acompaña una concentración más baja de homocisteína en el plasma y modificaciones de las concentraciones circulantes de folato y vitamina B₁₂, así como de otros donadores de grupos metilo. La información previa en el feto humano documentó la ausencia de transulfuración debido a la carencia de la enzima cistationasa (cistationina γ -liasa). Una aparición rápida de transulfuración se verifica en el neonato de inmediato luego del nacimiento. En fetos de oveja se demostró un reciclado interorgánico único de serina y glicina, en el que el feto capta la glicina a partir de la placenta y la convierte en serina en el hígado. Este reciclado interorgánico se acompaña de tasas en extremo elevadas de flujo de glicina y serina

en el feto. Esta información podría explicar las tasas elevadas de transmetilación que se observan en el tercer trimestre del embarazo humano.

La condición relativa a los nutrimentos y las hormonas en el organismo regula el metabolismo de la metionina. Tres vitaminas, el folato, la vitamina B₁₂ y la piridoxina se encuentran asociadas de manera directa en el metabolismo de la metionina.² Además, la insulina y el glucagón ejercen su efecto mediante la regulación directa de la vía de la transulfuración o al actuar sobre la sintetasa de la metionina, a la vez que de manera indirecta por su acción sobre el recambio proteínico en todo el organismo. La restricción de proteínas dietéticas en animales también genera efectos profundos sobre el metabolismo monocarbonado, induce un incremento de la biosíntesis de serina y de la transmetilación, y disminuye la actividad de las enzimas de la cascada de la transulfuración.³ Estos efectos son opuestos a los que derivan de la deficiencia del folato y la vitamina B₁₂. En el humano, la desnutrición proteínica crónica o el consumo limitado de proteínas en vegetarianos se relaciona con concentraciones gradualmente mayores de homocisteína en el plasma.

El impacto de estas insuficiencias de nutrimentos o de trastornos metabólicos y endocrinos en el metabolismo monocarbonado de la madre y el feto en crecimiento no se ha analizado en el humano. Con base en la información fisiológica disponible, puede especularse que existe una influencia profunda según lo evidencia la relación demostrada entre la insuficiencia de folato y vitamina B₁₂ y la programación metabólica.⁴ Estudios en modelos animales demuestran que la restricción de proteínas en la dieta durante el embarazo genera cambios en el metabolismo materno de metionina y homocisteína, compromete el crecimiento fetal y tiene como consecuencia la reprogramación metabólica y la morbilidad a largo plazo del neonato.⁵ Los estudios futuros que recurran a tecnologías de punta (ómicas) a la par de los estudios de cohorte fisiológicos y epidemiológicos permitirán responder estas preguntas críticas y ayudarán a desarrollar estrategias de intervención en periodos vulnerables críticos durante el desarrollo.

Referencias

- 1 Dasarathy J, Gruca LL, Bennett C, et al: Methionine metabolism in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010;91:357-365.
- 2 Thomas B, Gruca LL, Bennett C, et al: Metabolism of methionine in the newborn infant: response to the parenteral and enteral administration of nutrients. *Pediatr Res* 2008;64:381-386.
- 3 Kalhan SC, Uppal SO, Moorman JL, et al: Metabolic and genomic response to dietary isocaloric protein restriction in the rat. *J Biol Chem* 2011;286:5266-5277.
- 4 Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al: Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008;51:29-38.
- 5 Rees WD, Hay SM, Brown DS: Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr* 2000;130:1821-1826.

Influencia materna de la vitamina B₁₂ y el folato en el crecimiento y la resistencia a la insulina en el neonato

Urmila Deshmukh, Prachi Katre y Chittaranjan S. Yajnik

La epidemia actual de diabetes se reconoce como el problema de salud que impone el mayor reto jamás visto. La epidemiología se está modificando con rapidez, y los jóvenes y los pobres se ven afectados cada vez más, al tiempo que los países con ingreso económico bajo e intermedio enfrentan la carga más alta. India muestra la carga dual clásica: es la “segunda capital” de la diabetes en todo el mundo, y al mismo tiempo es un país con el número más alto de neonatos con bajo peso al nacer y niños desnutridos. Esta paradoja se comprendió en parte cuando Hales y Barker¹ propusieron que la desnutrición intrauterina y la restricción del crecimiento podría predisponer a diabetes en el futuro, por efecto de la “programación fetal”. La idea de la regulación “epigenética” del fenotipo modificó el dogma de la susceptibilidad exclusivamente genética a la diabetes.

La investigación inicial demostró una relación entre el tamaño en el momento del nacimiento y el riesgo posterior de diabetes; el papel de la nutrición fue indirecto y se encontró implícito. La investigación en Pune concentró la atención en la influencia de la nutrición materna asociada con micronutrientes sobre el crecimiento fetal, la composición corporal y el riesgo futuro de diabetes. El *Pune Maternal Nutrition Study* se integró para investigar la influencia de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal y el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular a futuro. Las madres incluidas en este estudio pesaban 42 kg, medían 1.52 m, y tenían un IMC de 18.1. Sus hijos pesaban 2.7 kg y eran delgados (índice ponderal de 24.1 kg/cm³).² Esta comunidad sobrevivía ante todo de la agricultura de subsistencia y la dieta fue vegetariana de forma predominante. Las madres consumían alrededor de 1 800 calorías y 45 g/día de proteína; más de 70% de las calorías provenía de hidratos de carbono. De acuerdo con sus hábitos vegetarianos, sólo alguna madre ocasional tenía concentración baja de folato circulante, pero casi dos terceras partes mostraron concentraciones bajas de vitamina B₁₂. Una tercera parte cursó con concentraciones altas de homocisteína, pero 90% tenía concentración alta de ácido metilmalónico, lo que revela una deficiencia

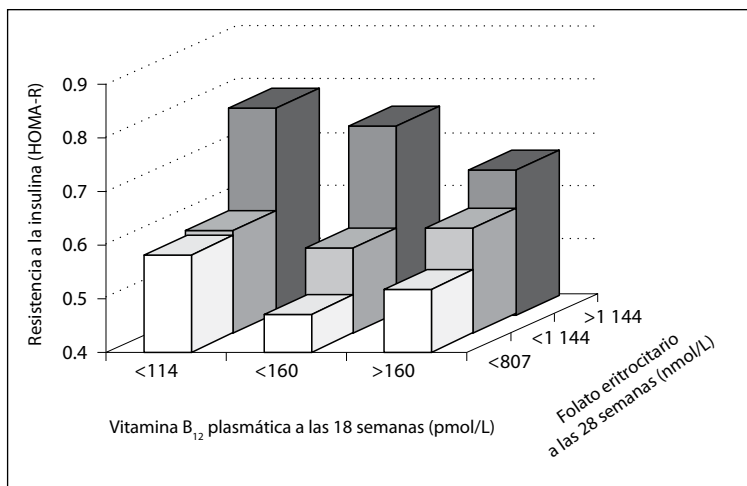


Figura 1. *Pune Maternal Nutrition Study*: resistencia a la insulina (HOMA-R) en niños a los 6 años de edad, en relación con las concentraciones maternas de vitamina B₁₂ en el plasma (a las 18 semanas de gestación) y el folato eritrocitario (a las 28 semanas de gestación). Las concentraciones de folato en la madre durante el embarazo predicen de manera directa la resistencia a la insulina en el niño. Los niños con mayor resistencia a la insulina nacieron de madres con las concentraciones más bajas de vitamina B₁₂ y las concentraciones más altas de folato.³

tisular de vitamina B₁₂.³ La mayor concentración de homocisteína materna permitió predecir un tamaño fetal menor tanto por acortamiento de la duración de la gestación como por la restricción del crecimiento.⁴ El seguimiento de estos neonatos reveló que una concentración más alta de folato durante el embarazo permitió predecir una adiposidad mayor en el niño a los 6 años de edad. De manera independiente al efecto del folato sobre la adiposidad, la concentración baja de vitamina B₁₂ en la madre acoplada a la elevación del folato incrementó el riesgo de resistencia a la insulina en el niño (Figura 1).³ La condición asociada con la vitamina B₁₂ en la madre durante el embarazo también se asoció con el desarrollo neurocognitivo del niño. En el estudio *Pharthenon* realizado en Mysore, se encontró que la deficiencia materna de vitamina B₁₂ se relacionó con aumento del riesgo de diabetes gestacional y diabetes permanente, en especial cuando se contaba con una concentración alta de folato.⁵ Por último, en un estudio amplio realizado en cuatro centros en India, se encontró que las concentraciones maternas bajas de holo-transcobalamina se asociaron con el riesgo de defectos del tubo neural.⁶

La vitamina B₁₂ y el folato son donadores importantes de grupos metilo obtenidos de la dieta, y nuestros resultados sugieren un papel importante del metabolismo monocarbonado en la madre en el crecimiento, desarrollo y programación del riesgo de enfermedades no transmisibles en el neonato. Estas ideas reciben respaldo de estudios en animales. En estudios preliminares, se demostró una asociación entre los genotipos maternos que influyen sobre las concentraciones de homocisteína (MTHFR C677T), vitamina B₁₂ [FUT2 rs601338 (c.461G → A)] y holotranscobalamina [TCN2 rs1801198 (c.776C → G)] y el crecimiento y la resistencia a la insulina en el feto, lo que respalda una relación causal en estas observaciones epidemiológicas.

La hiperhomocisteinemia y la deficiencia de vitamina B₁₂ son comunes en hindúes que viven en India y otros países.⁷ Se relaciona en parte con los hábitos dietéticos vegetarianos, pero quizá también con otros factores desconocidos. Existe una oportunidad única para influir sobre la creciente epidemia de enfermedades no transmisibles al actuar sobre la nutrición del adolescente.

Referencias

- 1 Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595–601.
- 2 Rao S, Yajnik CS, Kanade A, et al: Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr* 2001;131:1217–1224.
- 3 Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al: Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008;51:29–38.
- 4 Yajnik CS, Deshpande SS, Panchanadikar AV, et al: Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:179–181.
- 5 Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, et al: Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabetes' and later diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2350–2358.
- 6 Godbole K, Gayathri P, Ghule S, et al: Maternal one-carbon metabolism, MTHFR and TCN2 genotypes and neural tube defects in India. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91:848–856.
- 7 Yajnik CS, Deshpande SS, Lubree HG, et al: Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *J Assoc Physicians India* 2006;54:1–8.

Consecuencias metabólicas inmediatas de la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer

Jatinder Bhatia

El crecimiento fetal óptimo es de importancia central para asegurar el nacimiento de un neonato a término saludable. La función uteroplacentaria y el ambiente fetal, que incluye los factores nutricios y genéticos, participan en la modulación de este crecimiento. La alteración de cualquiera de estos factores puede limitar la velocidad del crecimiento fetal y tener como consecuencia la restricción del crecimiento intrauterino. La restricción del crecimiento intrauterino puede afectar la sobrevivencia *in utero*, comprometer las adaptaciones al estrés del trabajo de parto y el parto, y tener como consecuencia neonatos con bajo peso o pequeños para la edad gestacional. Desafortunadamente, a nivel mundial nacen más de 20 millones de neonatos con peso < 2 500 g (bajo peso al nacer) y se calcula que entre 30 y 40% de estos son pequeños para la edad gestacional a término. Los factores que se asocian con la alteración del crecimiento se resumen en el Cuadro 1.

El peso al nacer, tanto en países en desarrollo como desarrollados, se considera el factor aislado más importante que tiene efecto sobre la mortalidad neonatal y posnatal. El bajo peso en el feto se relaciona con hipertensión de inicio en el adulto, diabetes tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular, lo que se aúna a los problemas de salud globales relacionados con la alteración del crecimiento fetal. Las estrategias de tratamiento incluyen el cuidado maternofetal apropiado y la vigilancia estrecha del feto, el mejoramiento de la oxigenación del feto y la valoración del bienestar fetal cuando se sospecha restricción en su crecimiento. Las complicaciones metabólicas luego del nacimiento pueden incluir hipoglucemia neonatal, mortalidad perinatal, hipocalciemia y dificultad para la regulación térmica, lo que confiere gran importancia a los cuidados posnatales.

El pronóstico depende de la causa y la duración de las aberraciones *in utero*. El incremento del riesgo de mortalidad en comparación con el de neonatos con crecimiento apropiado, el aumento del riesgo de problemas de transición y posnatales, la disfunción neurológica y el incremento del riesgo de enfermedades de inicio en la adultez convierten la restricción del crecimiento intrauterino en un problema de salud pública en todo el mundo.¹⁻⁴

Cuadro 1. Resumen de los factores asociados con los trastornos del crecimiento

Clasificación	Factores
Demográficos	Raza afroamericana Condición socioeconómica más baja
Factores prenatales	Talla baja Consumo nutricio deficiente Enfermedad crónica Transgeneracionales (bajo peso al nacer en la madre)
Gestacionales	Embarazo múltiple Disfunción placentaria (enfermedades crónicas que afectan la provisión de nutrimentos) Altitud Infecciones Factores fetales (genéticos, agenesia renal, etc.)
Otros	Tabaquismo habitual Consumo de alcohol y drogas ilícitas Intervalo intergenésico corto

Referencias

- 1 Committee to Study the Prevention of Low Birthweight, Institute of Medicine: Prevention of Low Birthweight. Washington, National Academy Press, 1985.
- 2 Bryan SM, Hindmarsh PC: Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res* 2006;65:19.
- 3 Bukowski R, Smith GCS, Malone FD, et al: Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ* 2007;334:836.
- 4 McCormick MC: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood mortality. *N Engl J Med* 1985;312:82.

Homeostasis de los aminoácidos en el neonato pretérmino

Johannes B. van Goudoever

Los estudios de observación sugieren que el consumo inadecuado de nutrientes durante los primeros días o semanas posteriores al nacimiento tiene efectos adversos a largo plazo sobre la función neurocognitiva.¹⁻³ Desafortunadamente, sólo se han llevado a cabo unos cuantos estudios prospectivos. Estos estudios, la mayor parte realizados en la década de 1980, demostraron que tanto la cantidad como la calidad de los nutrientes provistos a los neonatos pretérmino y su crecimiento subsecuente tienen efectos pronunciados sobre la función neurocognitiva,⁴ la salud cardiovascular^{5,6} y la condición metabólica.^{7,8} Estos aspectos parecen persistir durante un periodo prolongado, mucho más allá de la niñez.^{9,10}

La nutrición deficiente, con la detención subsecuente del crecimiento, ocurre de manera predominante durante la primera semana de vida en los neonatos prematuros. Recomendaciones recientes de alimentación enteral permiten prevenir una nutrición deficiente durante la fase enteral.^{11,12} Sin embargo, muchos neonatólogos son renuentes a iniciar un aporte elevado de nutrientes justo después del nacimiento. Temen que los sistemas renal y hepático no tengan desarrollo suficiente para manejar las concentraciones elevadas de nutrientes que se administran por vía parenteral y sus metabolitos. Eso parece lógico, puesto que *in utero*, la placenta y la madre tienen gran capacidad para disponer de los metabolitos que tienen potencial lesivo. Las mezclas actuales de aminoácidos y las emulsiones lipídicas son mejores en comparación con las preparaciones de que se disponía hace años en el mercado. Sin embargo, la provisión de cantidades elevadas de nutrientes a partir del momento del nacimiento debe valorarse de manera cuidadosa, y deben conducirse estudios clínicos aleatorios con gran importancia estadística. No sólo deben cuantificarse las variables de evolución a corto plazo de los sujetos, sino también debe incluirse un seguimiento a largo plazo entre los criterios de valoración en esos estudios clínicos.

En fecha reciente se realizaron dos estudios clínicos en los que se investigaron los efectos de cambios muy pequeños en el manejo nutricional postparto directo. En el primer estudio clínico controlado aleatorio se buscó identificar una diferencia en el balance nitrogenado, un marcador del anabolismo, el día 2 de vida extrauterina, al proveer 2.4 g/kg/día de aminoá-

cidos desde el momento del nacimiento, mientras que el grupo de control sólo recibió dextrosa.¹³ Este último grupo comenzó a recibir 1.2 g de aminoácidos después de 36 horas, con un incremento hasta 2.4 g el día 3 de vida extrauterina. No obstante el consumo energético muy bajo (30 a 50 kcal/kg/día), los neonatos pretérmino con un peso promedio de 1 kg fueron capaces de utilizar los aminoácidos provistos; se incrementaron la síntesis corporal total de proteínas¹⁴ y albúmina¹⁵ y el balance nitrogenado dejó de ser negativo (estado catabólico) para volverse positivo (estado anabólico).¹³ Además, la tasa de síntesis de glutatión, el antioxidante intracelular principal, también fue más alta.¹⁶ No se detectó algún efecto colateral negativo. Así, este estudio demostró que la complementación de 2.4 g/kg/día de aminoácidos a neonatos pretérmino permitió un efecto benéfico claro a corto plazo. Otros estudios cuestionaron la eficacia y alertaron sobre efectos lesivos potenciales.^{17,18} En fecha muy reciente, se dispuso de los resultados de seguimiento a largo plazo de uno de estos estudios, que demostraron disminución del crecimiento durante los primeros 2 años de vida en un grupo pequeño de neonatos ($n = 43$).¹⁹ Las concentraciones plasmáticas acumuladas y específicas de aminoácidos tuvieron una correlación negativa con el índice de desarrollo mental y el crecimiento posnatal.

El seguimiento a 2 años de este estudio ($n = 111$ en el seguimiento, 98% de los sujetos susceptibles) no reveló efectos nocivos. Aunque por el contrario, los varones pretérmino mostraron una posibilidad significativa mayor de encontrarse vivos sin discapacidades importantes si consumieron un suplemento con alto contenido de aminoácidos a partir del nacimiento. No se observó efecto significativo en las niñas [enviado para publicación]. En fecha muy reciente se concluyó el segundo estudio relativo al apoyo nutricional temprano en neonatos pequeños. Se incluyeron 144 neonatos con distinto consumo de lípidos y aminoácidos a partir del nacimiento. El grupo con el consumo más elevado (3.6 g de aminoácidos y 2 g de lípidos) tuvo anabolismo mayor, lo que se demostró por medio de técnicas de isótopos estables y de balance nitrogenado clásico.

En conclusión, las estrategias nutricias óptimas para los neonatos pretérmino aún deben desarrollarse. Las consecuencias a largo plazo de la calidad y la cantidad de nutrimentos tienen probabilidad de establecerse incluso durante los primeros días de vida. El seguimiento a largo plazo de las intervenciones debe ser obligatorio, con el objetivo de evaluar las decisiones que se toman para la alimentación de esta población vulnerable.

Referencias

- 1 Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261.

- 2 Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al: First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337–1343.
- 3 Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al: Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006;118:e115–e123.
- 4 Lucas A, Morley R, Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481–1487.
- 5 Singhal A, Cole TJ, Lucas A: Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413–419.
- 6 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A: Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004;363:1571–1578.
- 7 Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, et al: Insulin sensitivity in prematurely born adults: relation to preterm growth restraint. *Horm Res Paediatr* 2011;75:252–257.
- 8 Finken MJ, Meulenbelt I, Dekker FW, et al: Abdominal fat accumulation in adults born preterm exposed antenatally to maternal glucocorticoid treatment is dependent on glucocorticoid receptor gene variation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1650–E1655.
- 9 Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al: The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63:308–314.
- 10 Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, et al: Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010;67:357–362.
- 11 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91.
- 12 Senterre T, Rigo J: Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:536–542.
- 13 te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al: Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147:457–461.
- 14 van den Akker CH, te Braake FW, Wattimena DJ, et al: Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants. *Pediatr Res* 2006;59:732–735.
- 15 van den Akker CH, te Braake FW, Schierbeek H, et al: Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1003–1008.
- 16 Te Braake FW, Schierbeek H, de Groof K, et al: Glutathione synthesis rates after amino acid administration directly after birth in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2008;88:333–339.
- 17 Clark RH, Chace DH, Spitzer AR: Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;120:1286–1296.
- 18 Blanco CL, Gong AK, Green BK, et al: Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;158:543–548, e1.
- 19 Blanco CL, Gong AK, Schoofield J, et al: The impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:601–607.

Estrategias de intervención para promover el crecimiento apropiado

Ekhard E. Ziegler, Susan J. Carlson y Steven E. Nelson

La falta de crecimiento posnatal entre los neonatos prematuros se relaciona de manera importante con un deficiente desarrollo neurocognitivo y con retinopatía de la prematuridad. Puesto que la falta de crecimiento es ante todo, si no en su totalidad, causada por el consumo inadecuado de nutrientes, se están concentrando esfuerzos para mejorar la provisión de nutrientes a los neonatos prematuros. La administración de nutrientes a los neonatos prematuros es compleja, e implica tanto el uso de nutrición parenteral como enteral en proporciones variables y la fortificación de la leche humana.

La razón principal por la que los consumos de nutrientes suelen ser inadecuados es que se piensa, correcta o incorrectamente, que su administración es peligrosa. Otras razones incluyen la incertidumbre sobre los requerimientos nutricios y, de forma relevante, la carencia de instrumentos apropiados, como fortificadores con concentraciones adecuadas de nutrientes. En el pasado también existió la percepción de que la falta de crecimiento era inocua y que el crecimiento se compensaría. Ese ya no es el caso, puesto que ahora se reconocen de forma amplia los efectos adversos a corto y largo plazos de una nutrición inadecuada.

En el pasado, las inquietudes de seguridad fueron responsables de que se diferieran tanto la nutrición parenteral como la alimentación enteral. La nutrición parenteral se consideró peligrosa durante un mayor tiempo en neonatos prematuros, por lo tanto, se difería durante los primeros días después del nacimiento, y luego se introducía e incrementaba de manera muy cautelosa. Ahora está definido que restringir de forma inicial la nutrición parenteral tiene efectos adversos graves en el desarrollo neurocognitivo. De igual forma, se demostró que la nutrición parenteral que se inicia de inmediato después del nacimiento carece de efectos adversos. En la actualidad se recurre de manera rutinaria a la nutrición parenteral pocas horas después del nacimiento. Algunas inquietudes que persisten sobre la seguridad de la nutrición parenteral son responsables de que persista en el uso de dosis inadecuadas de aminoácidos y lípidos intravenosos, y de la terminación prematura de la terapia con nutrición parenteral. Pero la nutrición parenteral se utiliza de manera universal en los países industrializados.

Las alimentaciones enterales también se difirieron durante muchos años debido a que se creía que esta práctica disminuía el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN). Después de varias décadas de investigación se aclaró que el tubo digestivo inmaduro del neonato prematuro no es capaz de aceptar y digerir los alimentos al inicio, y es susceptible a la ECN. Pero la maduración del intestino inmaduro puede inducirse con cantidades pequeñas de alimentos (preparación intestinal), justo lo que antes se evitaba. Después de unos días de preparación intestinal, la alimentación puede incrementarse al utilizar como guía los datos de maduración de la motilidad intestinal (residuos gástricos). La leche humana es por mucho superior como agente para preparación intestinal comparada con otro tipo de alimento, puesto que tiene efectos tróficos sobre el intestino. También es más segura que otros alimentos por sus componentes inmunoprotectores. El inicio rápido de la preparación intestinal no sólo es seguro (libre de riesgo de ECN) sino que, de hecho, reduce el riesgo de ECN e infecciones nosocomiales. También incrementa la capacidad del neonato para tolerar la alimentación enteral y por lo tanto reduce la necesidad de nutrición parenteral.

Una causa importante y persistente de la falta de crecimiento es la fortificación inadecuada de la leche humana con nutrimentos. La concentración de proteínas de la leche humana extraída es muy variable. Debido al “temor a las proteínas” que prevalece, los fortificadores de la leche humana que existen se diseñan con el objetivo central de evitar consumos “elevados” inapropiados de proteínas. En consecuencia, puesto que el contenido proteínico de la leche es en su mayoría bajo, los consumos proteínicos de los lactantes que reciben leche humana fortificada casi siempre son demasiado bajos. Esto es, a menos que se administre proteína adicional de una u otra manera. Entre los distintos métodos para incrementar la fortificación proteínica, sólo uno recibe respaldo de evidencia publicada en cuanto a eficacia y seguridad.¹

En la University of Iowa, se ha intentado durante muchos años mejorar el consumo de nutrimentos en los neonatos prematuros. Se adoptó la nutrición parenteral temprana (en el transcurso de 36 horas del nacimiento) en 1999, y la nutrición parenteral inmediata (en el transcurso de 2 horas del nacimiento) en 2002. En 1998, se adoptó la preparación intestinal temprana en el transcurso de los primeros 2 días de vida extrauterina.² Y se estableció el banco de leche materna de Iowa, que ha permitido utilizar leche humana como agente para preparación intestinal en todos los neonatos, que incluye a aquéllos cuyas madres no pueden extraerse leche. Durante muchos años se han utilizado cantidades mayores que las estandarizadas de fortificador con el objetivo de incrementar el consumo de proteínas de los neonatos. En fecha más reciente se adoptó el uso de complementos proteínicos para reforzar la proteína provista en los fortificadores comerciales.

La Figura 1 resume el crecimiento de los neonatos nacidos en el año 2010 con peso < 1 250 g, divididos en tres grupos, los neonatos con peso ade-

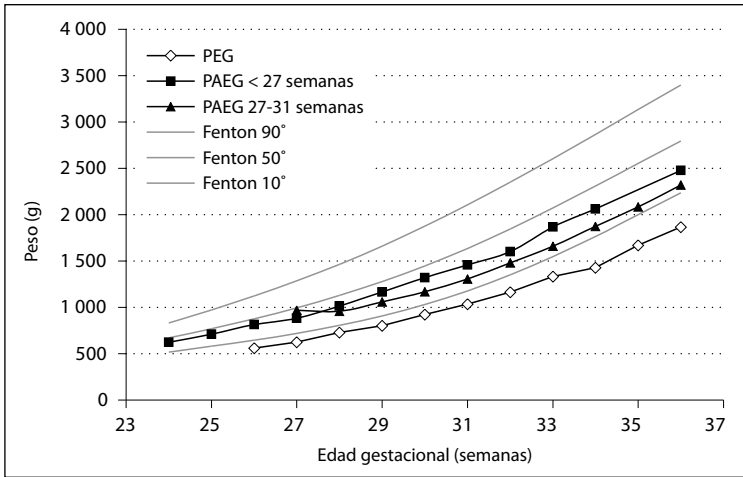


Figura 1. Resumen del crecimiento de lactantes nacidos durante el año 2010 con peso < 1 250 g.

cuado para la edad gestacional (PAEG) nacidos antes de las 27 semanas de gestación, los neonatos PAEG nacidos entre las 27 y 31 semanas de gestación, y los neonatos PEG nacidos entre las 26 y 34 semanas. Como referencia se muestran las percentiles 10°, 50° y 90° de los estándares de crecimiento fetal de Fenton.³ Resulta evidente que en el año 2010, el crecimiento se aproximó al crecimiento fetal. Se presume que cierto desplazamiento posnatal hacia abajo en las curvas de crecimiento es inevitable por la contracción perinatal de los espacios de agua corporal. En tanto se piensa que el crecimiento de estos neonatos es bueno según los estándares actuales, de hecho existe espacio para mejorarlo. En particular, parece que se debe prestar más atención a las necesidades en especial a las elevadas de nutrimentos de los neonatos PEG.

Referencias

- 1 Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE: Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-621.
- 2 Carlson SJ, Ziegler EE: Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1998;18:252-258.
- 3 Fenton TR: A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13-22.

Deficiencias de hierro y otros micronutrientes en los neonatos con bajo peso al nacer

Magnus Domellöf

El bajo peso al nacer (BPN) que se define como un peso al nacer $< 2\,500$ g, es un problema importante de salud pública. En 2009, la UNICEF estimó que la prevalencia global del problema era de 14%, y las prevalencias locales varían entre 5% (Suecia) y 28% (India).¹ El BPN es un importante factor de riesgo para problemas de salud a lo largo de toda la vida, entre otros los cognitivos y los conductuales. No obstante, los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN; $< 1\,500$ g) se encuentran en riesgo elevado de deficiencias múltiples de macronutrientes y micronutrientes, la mayoría de los neonatos con BPN sólo presenta BPN marginal o moderado (1 500-2 500 g), y el problema nutricional más frecuente de esos neonatos es la deficiencia de hierro (DH).

Los niños pequeños, y en particular los neonatos con BPN se encuentran en alto riesgo de padecer DH, puesto que su crecimiento rápido genera requerimientos elevados de hierro. En todo el mundo se calcula que alrededor de 25% de los niños en edad preescolar padece anemia ferropénica (AF), la manifestación más grave de la DH.

El crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso central es rápido durante los primeros años de vida, y se requiere hierro para varios procesos del desarrollo del cerebro: la mielinización, la función de los neurotransmisores monoamínicos, y el metabolismo energético neuronal y de la glía.² Varios estudios de casos y controles realizados en niños demostraron una asociación constante entre la AF durante la niñez y el deficiente desempeño cognitivo y conductual a largo plazo, lo que también se respalda con la información derivada de algunos estudios de intervención.³

Sin embargo, el hierro no puede excretarse de forma activa, y los complementos de hierro, en particular los que se administran a niños pequeños para la repleción de hierro pueden inducir efectos adversos, como el incremento del riesgo de infección y los trastornos de crecimiento.⁴ Por lo tanto, resulta importante identificar los requerimientos de hierro en los neonatos para evitar tanto la deficiencia como la sobrecarga del mismo.

Debido a las reservas de hierro en el momento del nacimiento y la redistribución de este elemento entre los compartimientos corporales que lo contienen, a término un neonato de peso normal es casi autosuficiente en relación con el hierro durante los primeros 6 meses de vida, pero los requere-

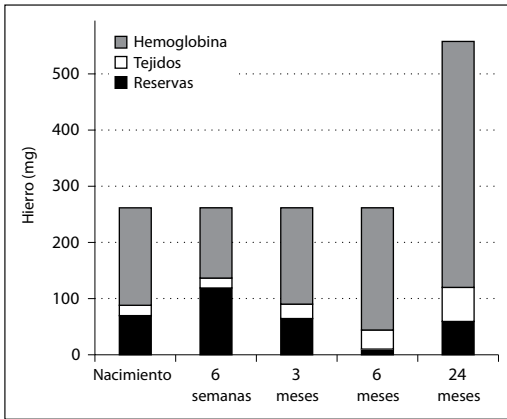


Figura 1. . Compartimentos corporales de hierro y hierro corporal total en un neonato a término con peso al nacer de 3 500 g.

rimientos dietéticos de hierro son elevados entre los 6 y 24 meses de edad, lo que corresponde a alrededor de 1 mg/kg/día de hierro dietético (Figura 1).⁵ Los neonatos con BPN tienen reservas de hierro menores debido a su peso corporal más bajo, y sus requerimientos de hierro son más altos durante los primeros meses de vida como consecuencia del crecimiento posnatal más rápido. A partir del crecimiento esperado y si se asumen pérdidas de hierro, el incremento del hierro corporal total corresponde a los requerimientos dietéticos de hierro de 1 a 2 mg/kg/día entre las 6 semanas y los 6 meses de edad en un neonato con BPN de 2 000 g (Figura 2).

El pinzamiento tardío del cordón umbilical permite la transfusión de sangre de la placenta al neonato, incrementa las reservas de hierro, y previene la DH entre los 3 y 6 meses de edad en neonatos con peso normal al nacer.⁶ Esto puede ser incluso más importante en neonatos pretérmino.

Existe evidencia adecuada de que el consumo de 2 mg/kg/día de hierro dietético a partir de las 2 a 6 semanas de edad impide la AF en neonatos con BPN sin generar efectos adversos. En fecha reciente se demostró en un estudio clínico ciego, controlado y aleatorio ($n = 285$) relacionado con los complementos de hierro en neonatos suecos con BPN, saludables en otros sentidos y peso al nacer de entre 2 000 y 2 500 g, que esos suplementos en dosis de 2 mg/kg/día redujeron de manera significativa el riesgo de AF a los 6 meses en comparación con el placebo.⁷ En este estudio se encontró que los complementos de hierro redujeron en grado significativo el riesgo de problemas conductuales a los 3 años de edad, en comparación con el placebo. Los neonatos con MBPN tienen requerimientos un poco más altos y necesitan entre 2 y 3 mg/kg/día a partir de las 2 semanas de edad. Para cubrir estos requerimientos, los neonatos con BPN alimentados al seno materno deben

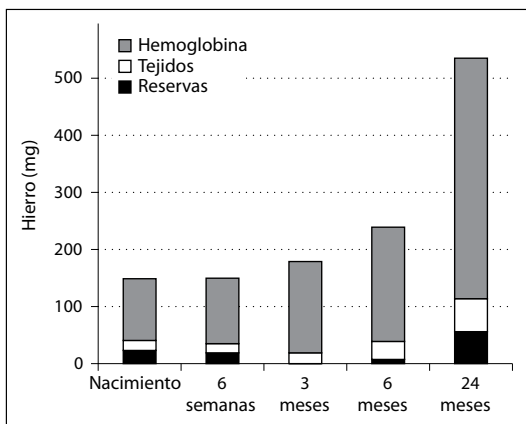


Figura 2. Compartimientos corporales de hierro y hierro corporal total en un neonato con bajo peso al nacer (BPN) de 2 000 g.

recibir complementos de hierro durante por lo menos 6 a 12 meses, y los neonatos con BPN alimentados con fórmula deben recibir cantidades suficientes de alguna fórmula infantil fortificada con hierro.

Referencias

- 1 United Nations Children's Fund (UNICEF): The State of the World's Children 2009: Maternal and Newborn Health. United Nations Children's Fund, New York, 2008.
- 2 Beard J: Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133(suppl 1):1468S-1472S.
- 3 Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A: Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1684-1690.
- 4 Domellöf M: Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:329-335.
- 5 Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993;329:190-193.
- 6 Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M: Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d7157.
- 7 Berglund S, Westrup B, Domellöf M: Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;126:e874-e883.

Mejoramiento de los resultados del neurodesarrollo en los neonatos con bajo peso al nacer

Maria Makrides, Amanda Anderson, Robert A. Gibson y Carmel T. Collins

Los neonatos con bajo peso al nacer (BPN) constituyen un grupo heterogéneo de neonatos que nacen con un peso < 2 500 g. El BPN puede derivar del nacimiento pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino o de ambas situaciones. Cualquiera que sea la razón, los neonatos que nacen con BPN tienen más posibilidad de obtener calificaciones menores en las metas de neurodesarrollo hasta la niñez, en comparación con los neonatos a término con peso normal.¹

Los neonatos pretérmino tienen un riesgo peculiar de desarrollar problemas cognitivos y educativos a largo plazo, que es directamente proporcional a su grado de prematuridad, y aquéllos con prematuridad más extrema muestran un coeficiente intelectual (CI) promedio de 0.8 a 1.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de los valores de niños nacidos a término.² Los neonatos nacidos a término con BPN tienen dos veces más probabilidad de presentar un CI 2 DE más bajo que los neonatos a término con crecimiento apropiado.³ Evidencia reciente también sugiere que existen tasas más altas de retraso del desarrollo en los neonatos pretérmino nacidos con restricción del crecimiento, en comparación con neonatos pretérmino con crecimiento apropiado.^{4,5}

Las estrategias para mejorar la evolución del neurodesarrollo en niños nacidos con BPN son importantes, y muchas intervenciones se enfocan en estrategias nutricias que se aplican durante el periodo posnatal. Se trata de una estrategia evidente, puesto que están implicados los altos requerimientos dietéticos. Los neonatos pretérmino nacen antes de que se complete la rápida acumulación de nutrimentos durante el último trimestre del embarazo, mientras que aquéllos con restricción del crecimiento *in utero* experimentaron algún tipo de privación nutricia. Los estudios clínicos controlados y aleatorios han investigado si la complementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA, *long-chain polyunsaturated fatty acids*) o el enriquecimiento dietético con proteínas y fuentes energéticas durante el periodo posnatal mejora la evolución del neurodesarrollo en los neonatos con BPN.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

La suplementación de las fórmulas infantiles para neonatos pretérmino con LC-PUFA se revisó de manera sistemática en fecha reciente.^{6,7} Las dos revisiones encontraron que la fórmula complementada no tuvo efecto significativo en los coeficientes del desarrollo (CD) en comparación con la falta de complementación. Cuando se analizaron como subgrupo independiente los estudios clínicos que utilizaron la misma versión de las Escalas de Bayley del desarrollo infantil, el CD cognitivo de los neonatos que recibían complementación con LC-PUFA y se valoraron utilizando la versión II de las Escalas de Bayley fue significativamente más alto que el del grupo control.⁷

Dos estudios clínicos recientes que utilizaron dosis de ácido docosa-hexaenoico (DHA) ajustadas a la velocidad de acumulación calculada *in utero* e incluyeron neonatos alimentados con leche humana, informaron mejoramiento del neurodesarrollo.^{8,9} La mejor evidencia derivada del estudio más amplio.⁹ Si bien no existieron diferencias significativas en cuanto al valor del CD cognitivo general a los 18 meses de edad corregida, el retraso mental severo se redujo a la mitad y las niñas tuvieron un mejoramiento significativo de 5 puntos (≈ 0.3 DE) del CD cognitivo.⁹

Proteína y energía

Las investigaciones sobre enriquecimiento con fuentes proteínicas y energéticas datan de la década de 1960. Pocos estudios han cuantificado el neurodesarrollo, de tal forma que es difícil mencionar algún cálculo confiable y preciso del enriquecimiento con proteínas y fuentes de energía. Sin embargo, en la actualidad se considera que la fórmula estandarizada para neonatos a término y la leche humana sin complementos son insuficientes desde la perspectiva nutricia para los neonatos pretérmino, y el foco de atención se dirigió hacia la concentración de proteínas y la alimentación posterior al egreso.

El efecto de una concentración mayor de proteínas en una fase temprana del periodo posnatal sobre la evolución del neurodesarrollo sólo se ha valorado en tres estudios clínicos.¹⁰ En los estudios en los que se controló el consumo energético los resultados fueron mixtos, sin diferencia en un estudio y mejoramiento del neurodesarrollo en otro.¹⁰ En un estudio clínico temprano con complementación muy alta de proteínas (6 a 7 g/kg/día) se encontró un CI menor en la niñez temprana en comparación con la administración de dosis estandarizadas de proteínas (3 a 3.6 g/kg/día).¹⁰ Los efectos de la alimentación de neonatos pretérmino con fórmulas enriquecidas con nutrimentos después del egreso hospitalario no ha generado reporte de beneficios en cuanto al neurodesarrollo.¹¹

En neonatos de término nacidos con BPN el uso de una fórmula estándar contrastado con una fórmula enriquecida con nutrimentos, mostró

un neurodesarrollo más deficiente en mujeres a los 9 meses de edad, sin diferencia en los hombres o las mujeres a los 18 meses de edad; se requiere evidencia adicional antes de poder recomendar una fórmula enriquecida con nutrientes para los neonatos de término con BPN.¹²

Se requieren más estudios clínicos a gran escala con diseño de intervención riguroso y seguimiento del neurodesarrollo a largo plazo para determinar la complementación nutricia óptima, y el momento en que debe administrarse a los neonatos con BPN.

Referencias

- 1 Rogers EE, Piecuch RE: Neurodevelopmental outcomes of infants who experience intrauterine growth restriction. *Neoreviews* 2009;10:e100–e112.
- 2 Anderson PJ, Doyle LW: Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol* 2008;32:51–58.
- 3 Jelliffe-Pawlowski LL, Hansen RL: Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for-gestational-age. *J Perinatol* 2004;24:505–514.
- 4 Morsing E, Åsard M, Ley D, et al: Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011;127:e874–e882.
- 5 Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al: Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011;127:e883–e891.
- 6 Schulzke SM, Patole SK, Simmer K: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD000375.
- 7 Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M: Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;87:912–920.
- 8 Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, et al: Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* 2008;121:1137–1145.
- 9 Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al: Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:175–182.
- 10 Premji SS, Fenton TR, Sauve RS: Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003959.
- 11 Henderson G, Fahey T, McGuire W: Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004696.
- 12 Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, et al: Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics* 2004;113:515–521.

Listado de ponentes

Prof. Jatinder Bhatia

Division of Neonatology
Medical College of Georgia
1120 15th Street, BIW 6033
Augusta, GA, 30912-3740 USA
Correo electrónico:
jatindeb@mcg.edu

Prof. Zulfiqar Ahmed Bhutta

Aga Khan University Hospital,
Karachi
Stadium Road, PO Box 3500
Karachi 74800 Pakistan
Correo electrónico:
zulfiqar.bhutta@aku.edu

Prof. Frank H. Bloomfield

Liggins University of Auckland
Private Bag 92019 Auckland 1142
New Zealand
Correo electrónico:
f.bloomfield@auckland.ac.nz

Dr. Magnus Domellöf

Department of Clinical Sciences
Umeå University
90185 Umeå Sweden
Correo electrónico:
Magnus.Domellof@pediatri.umu.se

Prof. Caroline H.D. Fall

MRC Lifecourse Epidemiology Unit
University of Southampton
Southampton General Hospital
Tremona Road
Southampton SO16 6YD UK
Correo electrónico:
chdf@mrc.soton.ac.uk

Prof. Abigail Lesley Fowden

Department of Physiology, Develop-
ment and Neuroscience
University of Cambridge
Cambridge CB2 3EG UK
Correo electrónico: alf1000@cam.ac.uk

Prof. Johannes B. van Goudoever

Academic Medical Center
University of Amsterdam
Meibergdreef 9 1105 AZ, Amster-
dam The Netherlands
Correo electrónico:
h.vangoudoever@amc.nl

Prof. Satish C. Kalhan

Lerner Research Institute (NE-40)
9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195 USA
Correo electrónico: sck@case.edu

Prof. Michael S. Kramer

Departments of Pediatrics and of
Epidemiology, Biostatistics and
Occupational Health
McGill University Faculty of Medicine
2300 Tupper Street, Les Tourelles
Montreal, QC H3H 1P3 Canada
Correo electrónico:
michael.kramer@mcgill.ca

Prof. Maria Makrides

Women's & Children's Hospital
72 King William Road
North Adelaide, SA 5006 Australia
Correo electrónico:
maria.makrides@health.sa.gov.au

Dr. Usha Ramakrishnan

Emory University
1518 Clifton Road NE Atlanta, GA
30322 USA
Correo electrónico:
uramakr@sph.emory.edu

Prof. Ricardo Uauy

Instituto de Nutrición
INTA Universidad de Chile

Macul 5540 Santiago, 11 Chile
Correo electrónico: uauy@inta.cl

Dr. Pathik D. Wadhwa

University of California, Irvine
School of Medicine
3117 Gillespie Neuroscience Research
Facility
837 Health Sciences Road Irvine, CA
92697-4260 USA
Correo electrónico:
pwadhwa@uci.edu

Dr. Chittaranjan S. Yajnik

Diabetes Unit
King Edward Memorial Hospital
Rastha Peth Pune 411011 India
Correo electrónico: diabetes@vsnl.com

Prof. Ekhard E. Ziegler

University of Iowa
Department of Pediatrics
136A MTF
2501 Crosspark Road
Coralville, IA 52241-3471 USA
Correo electrónico:
Ekhard-ziegler@uiowa.edu

