

Influencia de la hipoxia como noxa en el origen temprano de la obesidad y sus complicaciones durante la vida intrauterina

Influence of hypoxia as noxa in the early origin of obesity and its complications during intra-uterine life

Dr. José María Basain Valdés ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1855-6405>

MSc. María del Carmen Valdés Alonso² <https://orcid.org/0000-0001-5594-2108>

MSc. Margarita Pérez Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-4106-7354>

MSc. Cecilia Pérez Gesen³ <https://orcid.org/0000-0001-7051-7011>

¹Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo Lambert. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

³Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Endocrinología Pediátrica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: josemb@infomed.sld.cu

RESUMEN

La hipoxia es un factor importante que regula el desarrollo placentario y estimula la invasión del trofoblasto y la diferenciación, la angiogénesis y la vasculogénesis. Cuando ocurre la fecundación, la hipoxia a la que está expuesta el blastocisto regula su crecimiento, a la vez que limita el número de células del trofoblasto y el desarrollo placentario posterior, lo cual es clave en el transporte de nutrientes y oxígeno al feto en desarrollo; sin embargo, la hipoxia crónica fetoplacentaria conduce a disfunción vascular placentaria y a la programación intrauterina de enfermedades vasculares y metabólicas, ya que regula, a largo plazo, la expresión de enzimas relacionadas con la vía L-arginina/óxido nítrico en células endoteliales de diferentes lechos vasculares, incluyendo la placenta. Teniendo en cuenta los planteamientos anteriores en la presente

investigación se describen los efectos de la hipoxia como noxa durante la vida intrauterina y su influencia en el origen temprano de la obesidad y sus complicaciones.

Palabras clave: hipoxia; noxa; programación fetal *in utero*.

ABSTRACT

Hypoxia is an important factor that regulates the placental development and stimulates the invasion of trophoblast as well as differentiation, angiogenesis and vasculogenesis. At the moment of fertilization, hypoxia to which the blastocyte is exposed, regulates its growth, at the same time that it limits the number of trophoblast cells and the posterior placental development, that is essential in the transport of nutrients and oxygen to the developing fetus; however, chronic fetus-placental hypoxia leads to vascular placental dysfunction and to intra-uterine programming of vascular and metabolic diseases, since it regulates, at long term, the expression of enzymes related to the L-arginine/nitric oxide way in endothelial cells of different vascular beds, including placenta. Taking this into account the effects of hypoxia as noxa during intra-uterine life and its influence in the early origin of obesity and its complications are described in the present investigation.

Key words: hypoxia; noxa; *in uterus* fetal programming.

Recibido: 30/12/2016

Aprobado: 30/08/2019

Introducción

La prevalencia de la obesidad en la infancia se ha triplicado en los últimos 30 años. Es el resultado del desequilibrio entre la ingesta y las necesidades de energía para el crecimiento y desarrollo, que resulta en una acumulación neta de las reservas de energía en el cuerpo, con el desarrollo consecuente de la enfermedad.⁽¹⁾

El incremento del sobrepeso y la obesidad es ocasionado mayoritariamente por el aumento en la ingesta de alimentos industrializados, con densidad calórica alta; por la ablactación temprana, con base en alimentos industrializados tendientes a la sobrealimentación y por la disminución del consumo de alimentos con densidad calórica baja como son las frutas y verduras. Otros factores que han influido son la urbanización y mecanización del transporte, lo cual disminuye el tiempo y la intensidad de la actividad física cotidiana que requiere gasto de energía, además de que los niños han disminuido el tiempo dedicado a realizar actividades deportivas y recreativas.⁽¹⁾

Hasta hoy día se piensa que 2,6 billones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso y más de 300 millones son obesos. Para el 2030 se calcula un total de 1,12 millones de personas con obesidad.^(2,3) Por su parte, según las cifras obtenidas del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III* en la década de los noventa se estimó en Latinoamérica 20 % de hombres y 25 % de mujeres adultas con obesidad, cuya prevalencia se incrementó a mayor edad (60-69 años).^(4,5,6)

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial en la que la información genética se modifica por factores ambientales y este es el principal determinante en la creciente prevalencia de obesidad en las sociedades industrializadas y en vías de desarrollo. El incremento en la ingesta de calorías diarias totales, el mayor tamaño de las raciones y el consumo excesivo rico en azúcares refinados y grasas saturadas, junto con un mayor sedentarismo, conduce a un balance energético global positivo. Los niños actualmente son menos activos y consumen más calorías que en el pasado, el exceso de horas frente al televisor, el uso de videojuegos y actividades en las computadoras también contribuyen al incremento de la inactividad. El cambio relativo en el costo de los alimentos también estimulan una mala nutrición, lo cual posiblemente explica el gran aumento de la obesidad en las familias de muy bajos ingresos, que deben elegir entre consumir frutas y verduras a precios altos, o refrescos, azúcar, golosinas, frituras, productos ricos en grasas saturadas e hidratos de carbono simples, con precios más bajos.⁽³⁾ La accesibilidad a los alimentos de peor calidad y precocinados en estos sectores podría justificar una mayor incidencia.⁽¹⁾ En fin, todos estos cambios mencionados anteriormente que están sucediendo en el mundo hace que los problemas nutricionales, como consecuencia de los cambios en los patrones alimentarios y la

cada vez mayor inactividad física, merezcan una mayor atención, por lo que el conocer el estado nutricional de niños y adolescentes y el aporte que da en el crecimiento alcanzado, son los 2 aspectos que deben ser atendidos.⁽⁷⁾

Como bien se conoce, la alimentación y la nutrición son procesos influenciados por aspectos biológicos, ambientales y socioculturales y que durante la infancia contribuyen a un desarrollo y crecimiento óptimos, así como a una maduración biopsicosocial, por lo que es necesario que durante esta etapa los niños adquieran hábitos alimentarios saludables;^(8,9) no obstante, es importante resaltar que la salud de por vida de un individuo se forma durante los períodos críticos del desarrollo, donde uno de ellos es el período fetal, en el cual el feto es particularmente susceptible a los estímulos internos y externos, muchos de los cuales pueden alterar la trayectoria de desarrollo y la susceptibilidad posterior a la enfermedad.⁽¹⁰⁾

La hipoxia es un estímulo que controla el desarrollo embrionario y fetal, la función placentaria y la fisiología vascular.⁽¹¹⁾ Teniendo en cuenta este último aspecto, los autores se sintieron motivados a realizar la presente revisión bibliográfica para describir los efectos de la hipoxia como noxa durante la vida intrauterina y su influencia en el origen temprano de la obesidad y sus complicaciones.

Desarrollo

La asociación entre factores ambientales presentes durante el desarrollo embrionario/fetal y las enfermedades que puedan presentarse durante la vida representa un campo de creciente interés. Durante la última parte de los años 1980, estudios epidemiológicos en Gran Bretaña correlacionaron antecedentes clínicos perinatales (bajo peso al nacer o crecimiento intrauterino retardado y rápida ganancia de peso infantil), con el desarrollo de enfermedades cardíacas, intolerancia a la glucosa, diabetes *mellitus* de tipo 2 e hipertensión.⁽¹²⁾

En este contexto, la evidencia actual apoya fuertemente que las alteraciones en el crecimiento intrauterino son de mayor influencia en el riesgo de que se desarrollen enfermedades cardiovasculares a largo plazo que los antecedentes genéticos del

paciente.^(13,14) La persistencia y reproducibilidad de los fenotipos asociados con alteraciones en el desarrollo temprano, sugiere la participación de mecanismos moleculares que registran dichas modificaciones, lo cual genera una reprogramación celular y fisiológica.⁽¹⁵⁾ Dicho de otra manera, la programación fetal y perinatal puede definirse como el establecimiento de una respuesta modificada a nivel sistémico y celular, como respuesta a estímulos ambientales que tienen lugar en un momento determinado del desarrollo embrionario, fetal y neonatal.⁽¹²⁾

Con referencia a lo anterior, estos estímulos inducen cambios funcionales que suponen una adaptación a fin de enfrentar, de la mejor manera, las posibles condiciones ambientales existentes al nacer, de ahí que la programación fetal representa la inducción de respuestas fetales por el entorno uterino, que condicionan cambios estructurales y funcionales en el propio feto con repercusión a corto y largo plazos. Así, durante toda la gestación, el feto mantiene una continua interacción con el entorno uterino que, a su vez, actúa como catalizador de factores ambientales. Esta compleja dinámica se lleva a cabo a través de varios factores psicobiológicos con manifestaciones tanto inmediatas como futuras.^(15,16,17)

La programación es el fenómeno mediante el cual los estímulos o lesiones producidos durante períodos críticos y sensibles en la vida fetal pueden tener consecuencias a largo plazo, lo que está demostrado en animales de experimentación.⁽¹⁸⁾

Resulta oportuno destacar que la identificación de los primeros años de vida como período crítico, ha sido siempre reconocida en Pediatría y se concibe la importancia de la salud del niño desde el momento mismo de la concepción. Es en dicho período cuando un efecto adverso del ambiente desencadena un proceso denominado programación de los primeros años de vida, que influye en los resultados posteriores para la salud.⁽¹⁹⁾

Las alteraciones en la trayectoria de crecimiento y desarrollo intrauterino, así como durante los primeros años de vida, generan cambios funcionales que en el adulto llevan a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus*, obesidad, dislipidemia y asma bronquial, entre otras. Este proceso resulta de alteraciones en el equilibrio natural de factores ambientales, que en el feto en desarrollo, provienen del ambiente intrauterino y de las señales que la madre gestante —producto

de su alimentación, exposición al medio ambiente, contaminación y uso de medicamentos, por citar algunos— pasa al feto a través de la placenta.⁽²⁰⁾

El patrón de crecimiento fetal se determina por las condiciones de salud materna y la función placentaria. La placenta es el órgano principal encargado de percibir las señales maternas y ambientales y señalizar hacia el feto, lo que libera factores de crecimiento y regula la disponibilidad de nutrientes. Tan pronto como ocurre la concepción, la nutrición materna y la hipoxia a la que está expuesto el blastocisto, regulan el crecimiento, así como también limitan el número de células del trofoblasto y el desarrollo placentario posterior. En este contexto, el desarrollo y la función de la placenta, como órgano clave en el transporte de nutrientes y oxígeno al feto, y el transporte inverso de los desechos metabólicos hacia la circulación materna, se convierten en un aspecto central para el crecimiento y desarrollo fetal normal con importantes consecuencias en la adultez.⁽¹¹⁾

Por otra parte, la hipoxia crónica fetoplacentaria conduce a disfunción vascular placentaria y a programación intrauterina de enfermedades vasculares y metabólicas.⁽²¹⁾

Durante los períodos periconcepcional y perimplantacional el nivel de oxígeno afecta el desarrollo del oocito y del blastocisto, a la vez que altera el número de células destinadas al trofoblasto y el potencial de crecimiento de la placenta.⁽¹²⁾

La hipoxia es un factor importante que regula el desarrollo placentario, estimula la invasión del trofoblasto y la diferenciación, la angiogénesis y la vasculogénesis.⁽¹¹⁾ El mecanismo celular inducido por la hipoxia incluye la acumulación de factor inducible por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés), HIF-1 α o HIF-2 α , que constantemente son degradados en normoxia y la translocación de los heterodímeros de HIF (HIF-1 α /HIF-1 β o HIF-2 α /HIF-1 β) al núcleo, lo cual activa genes específicos para enfrentar la deficiencia de oxígeno. En tanto, la activación de la expresión génica por hipoxia se produce a través de la unión de los heterodímeros de HIF a una secuencia de consenso en la región promotora de estos, llamada elemento de respuesta a hipoxia, caracterizada por una alta presencia de dinucleótidos CpG,⁽²²⁾ la que determina que la unión de heterodímeros de HIF al ADN podría estar sujeta a la metilación del ADN.⁽¹¹⁾

A pesar de que la hipoxia aguda está relacionada con el desarrollo embrionario y vascular placentario temprano, la crónica se asocia con menor desarrollo fetal y placentario.

En el embrión de ratón, la mayor señalización por hipoxia, a través de HIF- α , induce un desarrollo defectuoso de las vellosidades coriónicas y del lecho vascular placentario.

La hipoxia prolongada también está relacionada con apoptosis de las células endoteliales y se produce por la activación de la proteína p53 y del factor nuclear kappa B (NF κ B); mientras que la hipoxia crónica regula, a largo plazo, la expresión de enzimas relacionadas con la vía L-arginina/óxido nítrico en células endoteliales de diferentes lechos vasculares, incluyendo la placenta. Las células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC, por sus siglas en inglés) normales, expuestas a hipoxia, presentan una reducción en la expresión de la sintasa del óxido nítrico endotelial y del transportador de aminoácidos catiónicos-1, pero mayor expresión y actividad de la sintasa del óxido nítrico endotelial inducible; mientras que las HUVEC en el crecimiento intrauterino retardado muestran un fenotipo persistente similar a hipoxia, incluso después de varios días de cultivo en normoxia.^(11,23)

La función de la sintasa del óxido nítrico endotelial es sintetizar óxido nítrico, un radical libre que constituye el vasodilatador clave en el lecho vascular placentario, lo que se debe a que la placenta no presenta inervación y que los factores hormonales y locales (como los derivados de endotelio) son los que ejercen un control efectivo sobre el tono vascular local.⁽¹¹⁾ En embarazos que cursan en condiciones de hipoxia fetal, la función vascular placentaria está afectada, lo que disminuye la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial como se explicó anteriormente.

Tal como se ha visto, la hipoxia como noxa ha sido bien documentada, desde el efecto que esta tiene en el crecimiento fetal, lo cual ha sido evaluado en las embarazadas que viven a grandes altitudes; también es relevante la función de la hipoxia en la proliferación trofoblástica a nivel extraveloso y que afecta la diferenciación celular en la placenta. Así, de la falta de oxigenación adecuada se generan tres consecuencias fisiopatológicas importantes:^(24,25)

1. Se activa el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, lo que aumenta la adrenalina, la noradrenalina y el cortisol.
2. Disminuye la progesterona en sangre materna o su acción tisular, de manera que afecta el desarrollo normal del embarazo.
3. Produce déficit primario de insulina y/o aumenta la resistencia de esta como uno de los mecanismos (de adaptación) ahorrador de energía, con la consecuente disminución de su efecto anabólico a corto plazo y su participación en la génesis del síndrome metabólico a largo plazo.

En el período preimplantación, los niveles de oxígeno disponibles pueden afectar el número de células destinadas a la conformación inicial del trofoblasto y afectar la capacidad morfofuncional de la futura placenta.⁽²⁵⁾

La hipoxia, denominada fundamentalmente la posplacentaria o fetal, provoca falta de maduración de las vellosidades coriales y, con esto, disminución de la capacidad de intercambio.⁽²⁵⁾

En estas circunstancias de hipoxia, se activan los genes del denominado genotipo ahorrador, que fueron esenciales, desde el punto de vista biológico, en el proceso evolutivo de la especie humana. Son los genes que posibilitaron que en tiempo de gran necesidad el ser humano optimizara al máximo sus funciones con el menor gasto energético posible. De esta forma, la programación fetal, a corto plazo, optimiza la estructura y función de los órganos en un contexto de escasez de oxígeno; pero a largo plazo, puede contribuir a la enfermedad en la infancia y en la adultez, si estas adaptaciones no coinciden con el ambiente extrauterino.⁽²⁵⁾

Lamentablemente, la activación de este genotipo ahorrador tiene consecuencias indeseadas tales como la resistencia a la insulina, el aumento de la cortisolemia fetal y luego neonatal, entre otros. La primera se acompaña de la disminución de su efecto anabólico en el feto, lo que determina el proceso de hipotrofia fetal. Las deficiencias en la secreción de insulina son primarias y están relacionadas con la sensibilidad de las células beta pancreáticas al estrés oxidativo. La sobreexposición a carbohidratos en la etapa neonatal aumenta aún más el riesgo de obesidad y síndrome metabólico.⁽²⁵⁾

Conclusiones

Los períodos periconcepcional, perimplantacional y fetal constituyen etapas críticas para el crecimiento y desarrollo adecuado del individuo. En dichas etapas se define el futuro, no en términos de sobrevivencia, sino en términos de condiciones y calidad de vida; asimismo, se va programando la posibilidad que tendrá cada niño para crecer y desarrollar todo su potencial hacia un adulto sano, de ahí que, conocer las derivaciones de la programación fetal desde la etapa preconcepcional, redimensiona el rol de médicos generales integrales, pediatras, obstetras y de todo el personal de salud que labore en el primer eslabón de atención a las familias, a las cuales se les debe brindar recomendaciones oportunas para la prevención de las enfermedades crónicas y de otros daños a la salud, con el objetivo de disminuir las diferentes noxas que puedan actuar negativamente en la concepción de un nuevo ser desde la vida intrauterina y que predisponen, a largo plazo, a un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles y otros daños a la salud.

Referencias bibliográficas

1. Caballero Noguéz B, Cardoso Gómez MA, Méndez Durán A, González Carmona Alicia A, Yazmín Martínez Jiménez CF, Zamudio Sánchez D. Prevalencia de sobrepeso y obesidad relacionada con *acantosis nigricans* en niños de 8 a 12 años de edad de escuelas públicas de una comunidad urbano marginal del Estado de México. Gaceta Médica de Bilbao. 2016;113(1):8-14.
2. Castillo Parodi L, Navarro Jiménez E, Arango Quiroz Y, López Avendaño A, Mejía Varela V, González Torres HJ, *et al.* Asociación de obesidad con la enfermedad renal crónica de pacientes atendidos en la Clínica de la Costa. 2005-2014. Rev Colomb Nefrol. 2016 [citado 02/11/2016];3(1): 14-9. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/217>

3. Fundación Colombiana de Obesidad. Guías colombianas para el manejo científico de la obesidad y el sobrepeso. Bogotá: FCO; 2012 [citado 02/11/2016]. Disponible en: http://www.med-informatica.net/TERAPEUTICA-STAR/Obesidad_GuiasColombianasParaManejoCientificoObesidad_FUNCOBES.pdf
4. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A, Cortés LY, Herrera Cuenca M, *et al.* Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): rationale and study design. *BMC Public Health.* 2015;16(1):93.
5. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Andrews KG, Engell RE, Mozaffarian D. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open.* 2015 [citado 02/11/2016]; 5(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408285>
6. O'Brien MJ, Alos VA, Davey A, Bueno A, Whitaker RC. Acculturation and the Prevalence of Diabetes in US Latino Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *Prev Chronic Dis.* 2014 [citado 02/11/2016];11:176. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299982>
7. Jaime Pajuelo R, Sánchez Abanto J, Álvarez Dongo D, Tarqui Mamani C, Agüero Zamora R. Peso bajo, sobrepeso, obesidad y crecimiento en adolescentes en el Perú 2009-2010. *An Fac med.* 2015;76(2):147-54.
8. Macias AI, Gordillo LG, Camacho EJ. Hábitos alimentarios de niños en edad escolar y el papel de la educación para la salud *Rev Chil Nutr.* 2012; 39(3):40-43.
9. Acosta Favela JA, Medrano Donlucas G, Duarte Ochoa G, González Santana SR. Malos hábitos alimentarios y falta de actividad física: principales factores desencadenantes de sobrepeso y obesidad en los niños escolares. *Culcyt/Nutrición.* 2014 [citado 02/11/2016];54(1): 81-90. Disponible en: <http://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/culcyt/article/view/871>
10. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29(3):99-105.
11. Casanello P, Castro Rodríguez JA, Uauy R, Krause BJ. Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(3):154-61.

12. Krause BJ, Castro Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(1):4-10.
13. Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, Patterson CC, Halliday HL. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: A follow-up study of 50-year-olds. *Public Health.* 2012;126(7):561-5.
14. El Shamieh S, Visvikis-Siest S. Genetic biomarkers of hypertension and future challenges integrating epigenomics. *Clin Chim Acta.* 2012;414:259-65.
15. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: Physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014;94(4):1027-76.
16. Cabanyes Truffino J. El comportamiento fetal: una ventana al neurodesarrollo y al diagnóstico temprano. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014; 16(251): 101-10.
17. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrarto B, Lai C, Taylos K, *et al.* Fetal programming effects of testosterone on the reward system and behavioral approach tendencies in humans. *Biol Psychiatry.* 2012; 72(10):839-47.
18. Rodríguez Vargas N, Martínez Pérez T, Martínez García R, Monaga Docasal M, Fernández Britto JE, Blanco Aranguren F, *et al.* Señales ateroscleróticas tempranas en el escolar con antecedentes de alto peso al nacer. *Rev Cubana de Invest Bioméd.* 2014 [citado 02/11/2016]; 33(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v33n3/ibi02314.pdf>
19. Cabana J. El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(3):194-95.
20. Casanello P, Krause BJ, Castro Rodríguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):135-7.
21. Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, Reyes R, Casanello P. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol.* 2014;5:149.
22. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors—similar but not identical. *Mol Cells.* 2010;29(5):435-42.

23. Ock CY, Hong KS, Choi KS, Chung MH, Kim Ys, Kim JH, Hahm KB. A novel approach for stress-induced gastritis based on paradoxical anti-oxidative and anti-inflammatory action of exogenous 8-hydroxydeoxyguanosine. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(1):111-22.
24. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health.* 1997;87(6):1003-7.
25. Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP, Tomasso G. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horiz Med.* 2013; 13(4): 45-53.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).