



7^o Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

“Cuidando desde el inicio
para un futuro más saludable”

Dra Debora Sabatelli

Subcomisión DOHaD. Orígenes de Salud y Enfermedad en el curso de la vida

debora.sabatelli@gmail.com

Mientras que algunas enfermedades pueden aparecer clínicamente a lo largo de la vida es claro que algunas tienen su origen durante el desarrollo...



Enfermedad en el futuro



Concepto DOHaD

- **D** Developmental
- **O** Origins
- **H** Health
- **A** and
- **D** Disease

Concepto DOHaD

Campo multidisciplinario que examina cómo los factores ambientales actúan durante la fase de plasticidad del desarrollo, interactúa con la variación genética para cambiar la capacidad del organismo de hacer frente a su entorno en la vida posterior

Qué es plasticidad ?

Es la capacidad de una determinada especie de desarrollar adaptaciones a corto plazo, además de las adaptaciones genéticas a largo plazo que se producen como consecuencias de la selección natural.

La evidencia experimental sostiene que las **intervenciones endocrinas o nutricionales durante la vida posnatal temprana pueden revertir la epigenética** y los cambios fenotípicos inducidos, por ejemplo, por una dieta materna disbalanceada durante el embarazo podría mejorarse su impacto luego del nacimiento

Epigenética



Es el estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y meiosis sin modificación de la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles.

JANUARY 18, 2010

Joe Klein:
The CIA's
Afghan Disaster

Yemen: The
New Center
Of Terror

Why the Recession
Hasn't Been Cool
To Teens

TIME

WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

The new science of epigenetics
reveals how the choices you
make can change your genes
—and those of your kids

BY JOHN CLOUD

Los genes
por si solos
no
determinan
el destino
humano
sino **cómo**
y cuándo
son leídos



El enlace entre los factores del ambiente prenatal temprano y las enfermedades de la vida posterior fue desarrollado por **David Barker**, quien enuncia una hipótesis...

El feto sometido a desnutrición disminuye su tasa de crecimiento para reducir el requerimiento de nutrientes, pero este período de desnutrición puede llevar a reducir funciones claves en los órganos, alteraciones metabólicas y endocrinas y una mayor vulnerabilidad para el entorno adverso

Una nutrición materna deficiente durante el embarazo genera señales que ponen en alerta al feto, sugiriendo la existencia de un medio ambiente carente de nutrientes, frente a lo cual el feto responde con adaptaciones como una **talla menor y un metabolismo «ahorrativo»**



Las madres holandesas

Los hechos

Zona occidental de Holanda

Cerca del final de la Segunda Guerra Mundial

Hambre y sufrimientos

Las raciones oficiales eran casi exclusivamente pan y patatas

A finales de noviembre de 1944 su contenido energético fue de 900 kcal diarias

En abril de 1945 había bajado a 700 kcal diarias

Murieron más de 30.000 personas

La hambruna finalizó en el momento de la liberación

La sorpresa

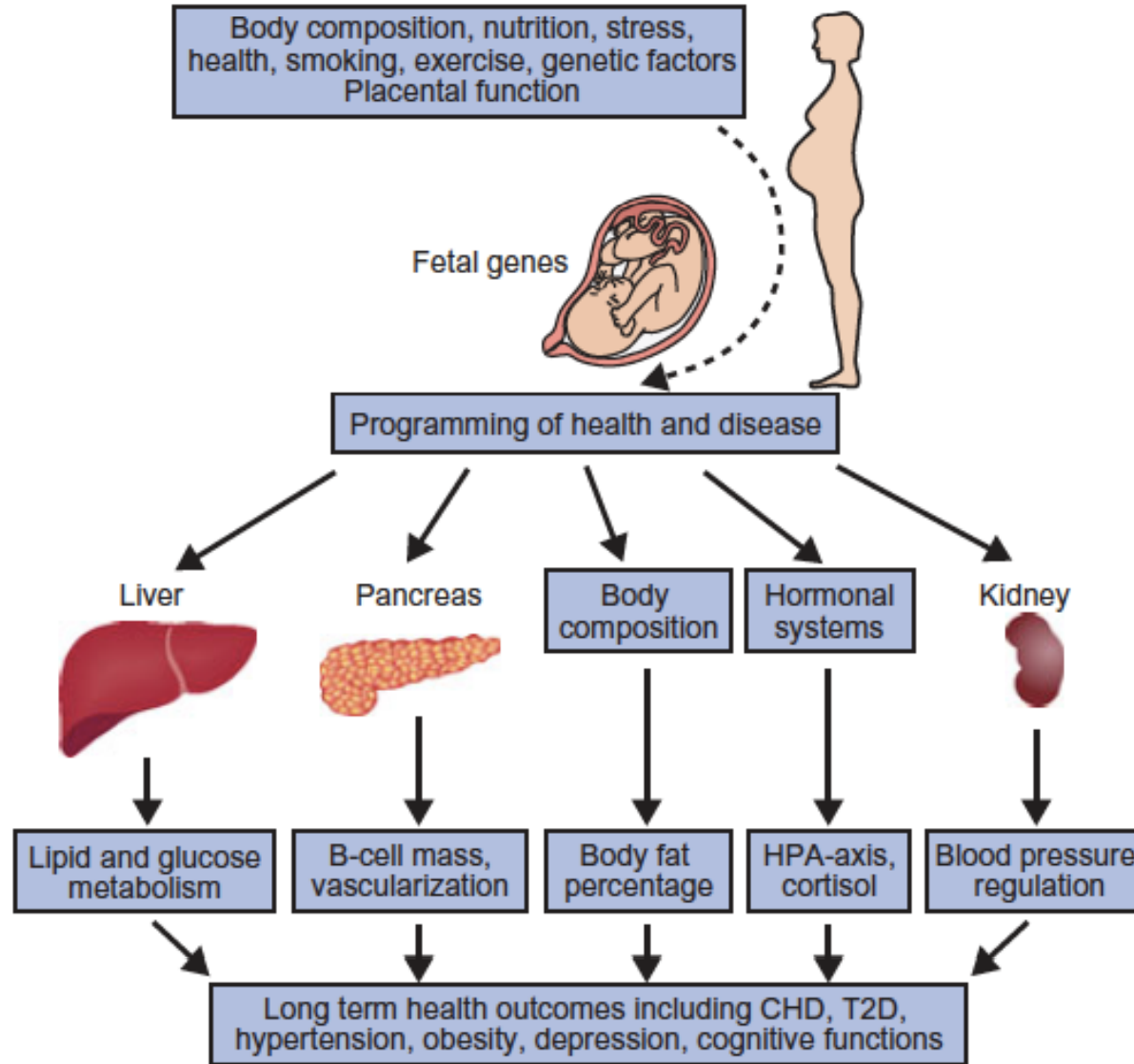
Las generaciones posteriores han quedado afectadas (peso al nacer, asma, etc) lo que implica que el efecto del hambre en las madres holandesas se había perpetuado hasta afectar a sus nietos.

Alan Lucas

Programación o “programming”

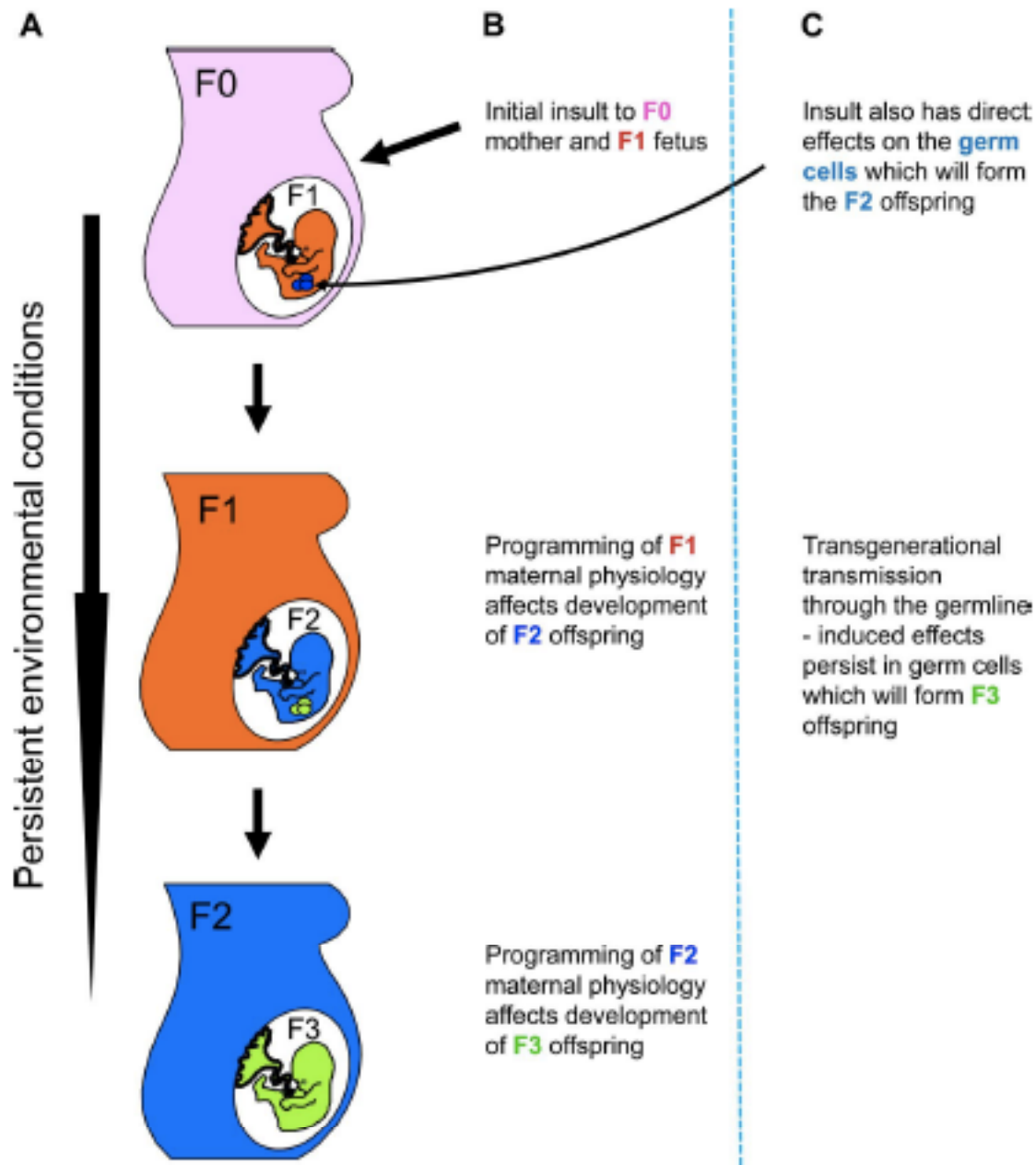
- Proceso mediante el cual un estímulo o agresión en un período crítico del desarrollo tiene significación a largo plazo.
- Se ha aplicado tanto al desarrollo de enfermedades y condiciones metabólicas como al desarrollo del SNC

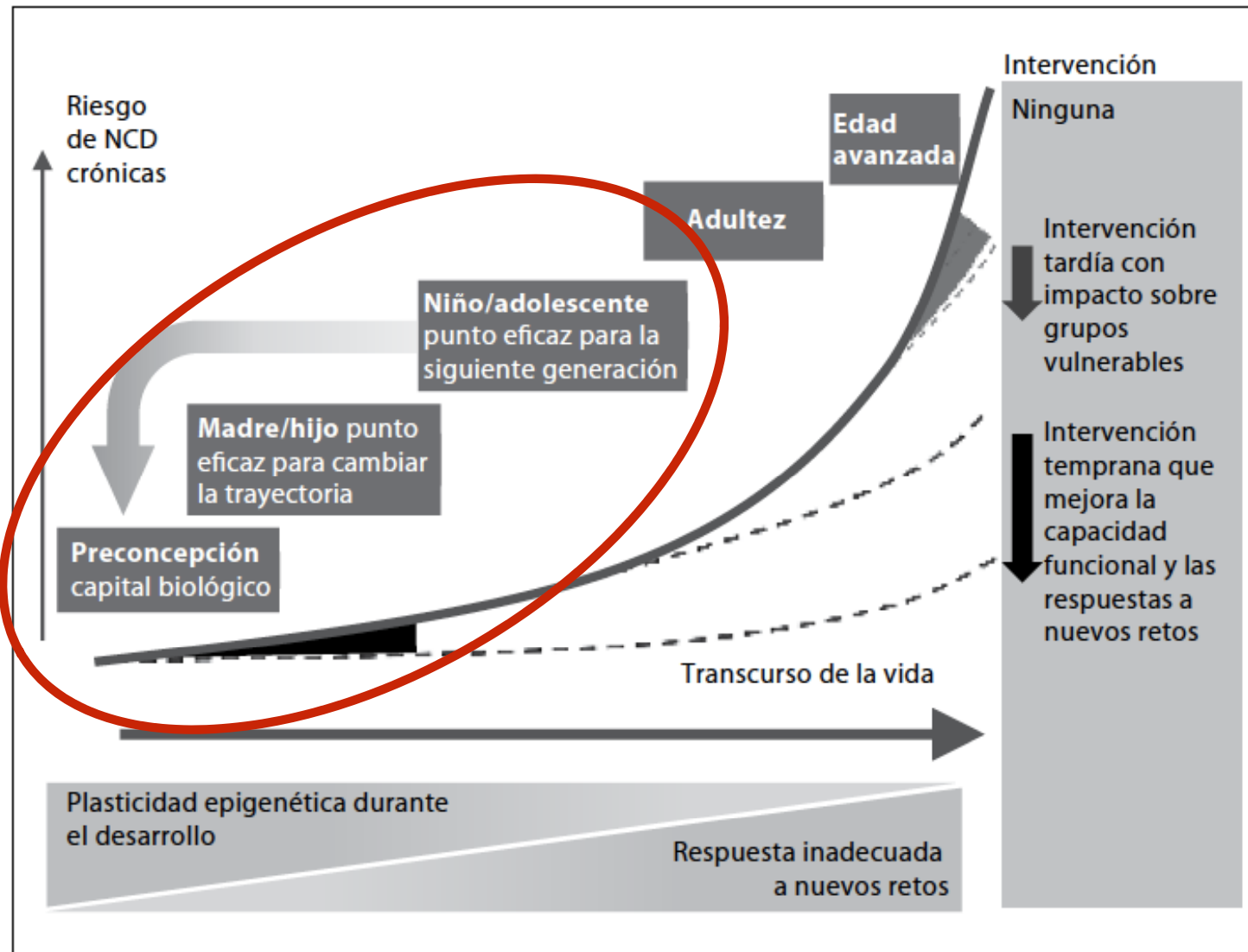




Estas alteraciones en el curso de crecimiento y desarrollo intrauterino, como durante los primeros años de la vida generan cambios funcionales en el adulto llevando a un mayor riesgo de padecer:

- Enfermedades cardiovasculares
- Diabetes mellitus
- Obesidad
- Dislipidemia
- Asma
- Cáncer





Hay algunos aspectos específicos dentro del ambiente del desarrollo tales como :

- *La dieta materna y su composición corporal
- *Nivel de stress
- *Nivel de actividad física
- *Si es su primer embarazo

Todo esto puede afectar como factor de riesgo de enfermedad futura

La vulnerabilidad en el proceso del desarrollo cerebral, región o circuito es basado en 2 factores:

- El momento del déficit nutrientes
- Requerimiento de la región para ese nutriente en ese momento

Ej: Riesgo de déficit de Fe en edad pediátrica, pico de incidencia, período feto neonatal, 6 a 24 meses, durante el periodo menstrual en la adolescencia

Origen del desarrollo y el cerebro: El verdadero costo para la sociedad que genera la mala nutrición temprana

- La disfunción en el adulto, cuantificado en algunos estudios **como pérdida de oportunidad en educación y potencial empleo**, es el **verdadero costo en la sociedad!**
- La desnutrición fetal se manifiesta como RCIU **reduciendo el IQ en 7 puntos a los 7 años de edad** e incrementa el riesgo de **esquizofrenia en la vida adulta** (Eide MG et al. Psychol Med 2013; 43: 2057-66)
- La deficiencia de hierro en la vida fetal y postnatal **incrementa el riesgo de autismo, esquizofrenia, depresión, ansiedad y pobre función ejecutiva en la vida adulta** (Insel BJ, et al. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 1136-44).

Erradicando las 3 formas de deficiencias de micro nutrientes:

- Hierro
- Zinc
- Yodo

Podríamos aumentar el **IQ en 10 puntos** a nivel mundial!!!

Macronutrientes

Déficit de macro y micronutrientes



aumento en la morbilidad y mortalidad materno-fetal llevando a RN con bajo peso al nacer, prematuros y/o restricción de crecimiento intrauterino



La falla en el crecimiento es la manifestación más común de desnutrición en el mundo

La forma fetal es el RCIU: peso fetal menor al Pc 10 para la EG

Se debe a un déficit de múltiples nutrientes (macro y micro)

Por qué necesitamos proteínas?

- Síntesis y mantenimiento de ADN y ARN
- Producción de neurotransmisores (eficacia en sinapsis)
- Síntesis de factores de crecimiento
- Proteínas estructurales de extensión neuríticas (dendritas y axones)
- Formación sináptica (conectividad)
- Cerebro pequeño

Por qué necesitamos grasas?

- Composición de membranas neuronales con ácidos grasos
- Formación de sinapsis
- Señalización de células mielínicas

AGCL (LC - PUFA)

El impacto de la suplementación con LC - PUFA particularmente DHA (22: 6m -3) y ARA (20: 4m -6) durante la gestación, lactancia e infancia temprana en el desarrollo cognitivo fue ampliamente estudiado

Disparidad en los hallazgos en los estudios sobre suplementación durante la gestación y en la infancia

Una serie de estudios examinaron el efecto de suplementar ARA y DHA desde la semana 18 a los 3 meses de vida post natal y evaluaron los resultados cognitivos. En la suplementación de ARA comparada con DHA, los niños que recibieron ARA no presentaron efecto benéfico a largo plazo pero **los niños cuyas madres recibieron DHA durante el embarazo presentaron mejor puntuación de procesamiento mental a los 4 años y mejor puntuación de procesamiento de secuencias a los 7 años**

El DHA es necesario para la neurogénesis y la migración neuronal, la composición de las membranas con Acidos grasos y fluidos y la sinaptogénesis

Los LC -PUFA tienen un profundo efecto en el sistema de conducción gabaérgico

Particularmente! Sistema visual y áreas de corteza prefrontal que median en la atención inhibición e impulsividad

Alimentación durante el embarazo

- Hay estudios que demuestran las propiedades inmunomoduladoras específicas entre algunos componentes de la dieta, como vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC PUFA) ω 3 y ω 6

Los LC PUFA:

- × tienen múltiples funciones metabólicas y estructurales que pueden modular la respuesta inflamatoria
- × modulan el stress oxidativo fetal y el metabolismo de los leucotrienos (función inmune)

Suplementación de aceite de pescado y pescados de mar durante el período preconcepcional, el embarazo y el periodo postnatal temprano (aumentan los depósitos de ω 3)



asociado a reducción de enfermedades alérgicas, efecto benéfico biológico en el desarrollo cognitivo y visual



**Otro punto es la
microbiota....**

- La MI interactúa con el sistema inmune e influencia el desarrollo de marcas epigenéticas en el huésped.
- Los AGCC producto de la fermentación de la MI sobre la fibra de la dieta, la vitamina D y los folatos son ejemplo de nutrientes que modifican la expresión de los genes y la respuesta inmune



Relación entre dieta, microbiota intestinal y Función cerebral

La microbiota juega un papel esencial la función y desarrollo de muchos procesos fisiológicos, incluyendo algunos en el cerebro

Una disrupción en la composición microbiana en el intestino puede estar asociado a algunas enfermedades metabólicas, inflamatorias, del neurodesarrollo y neurodegenerativas

La nutrición es una de los principales factores que contribuyen a formar la microbiota durante la infancia y a lo largo de la vida, afectando así la estructura y función cerebral.

La colonización masiva del intestino ocurre al nacimiento y muchos factores como la vía de nacimiento (vaginal vs cesárea), método de alimentación (lactancia vs fórmula) y tratamientos antibióticos, influyen en el desarrollo de la microbiota en edades tempranas

La diversidad y la madurez de la microbiota permanece más o menos estable entre los 3 a 5 años

Esto coincide también con los estadios del desarrollo cerebral

Microbiota



Intestino



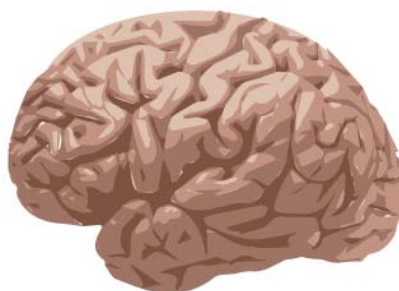
Cerebro

- Sistema Nervioso central
- Sistema Nervioso Autónomo
- Ramas Simpático- Parasimpático
- Sistema Inmune
- Células entero-endócrinas
- Microbiota Intestinal y sus metabolitos

El eje Microbiota-intestino-cerebro es necesario para mantener una homeostasis

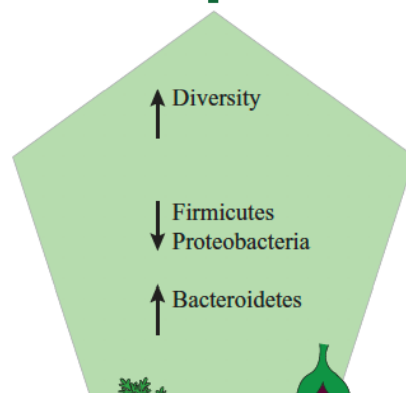
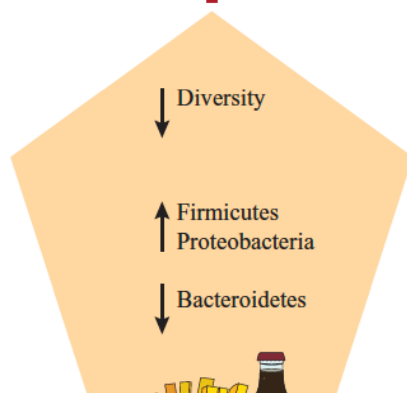
Sus alteraciones están asociadas con manifestaciones de tipo:

- síndrome metabólico
- enfermedades autoinmunes
- enfermedades neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad y trastornos del espectro autista)



Affected brain structure
& function

Healthy brain structure
& function



Western Diet
- High in sugar
- High in saturated fat
- Refined grains

Mediterranean Diet
- LCPUFA
- Polyphenols
- Dietary fibers
- Vitamins

Micronutrientes



- Es preferible la prevención que tratar el déficit de hierro
- En etapas tempranas el cerebro está protegido para niveles subóptimos de Fe (etapa prenatal)
- Pero no hay que desestimar que el exceso de hierro también lleva a malos resultados en el neurodesarrollo

El hierro es necesario para el desarrollo anatómico del cerebro fetal, mielinización, desarrollo y función de sistemas de dopamina, serotonina y noradrenalina

También modifica la epigenética cerebral

- La deficiencia de hierro es la deficiencia de micronutrientes más común
- Afecta a 2000 millones de personas de las cuales 40-50% son embarazadas
- No solo es un problema de los países pobres sino a nivel mundial

La deficiencia de hierro en la madre genera:

× riesgo de bajo peso al nacer

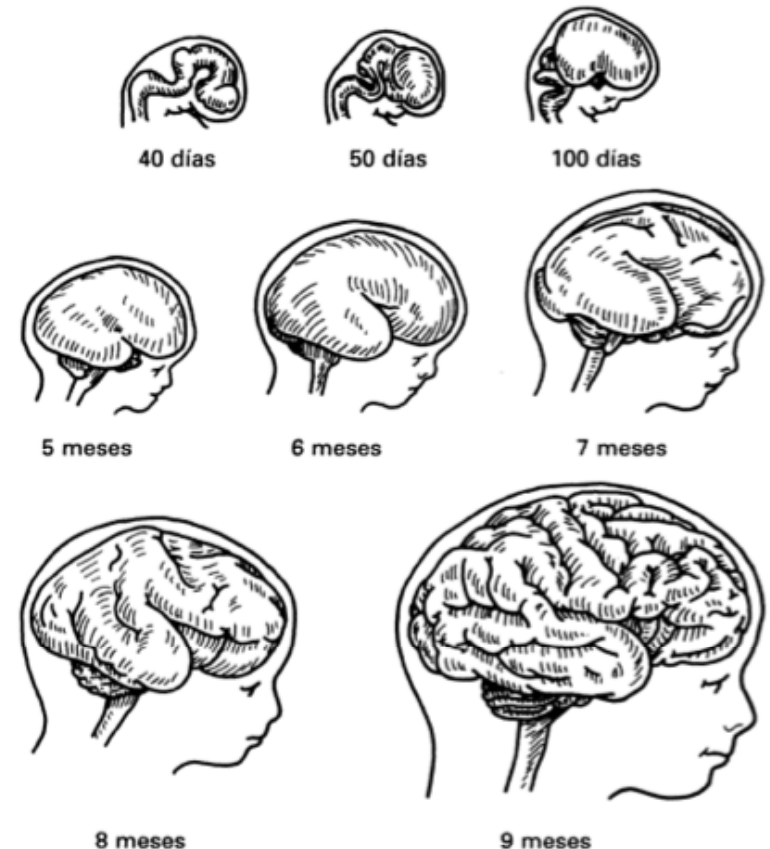
× prematuridad

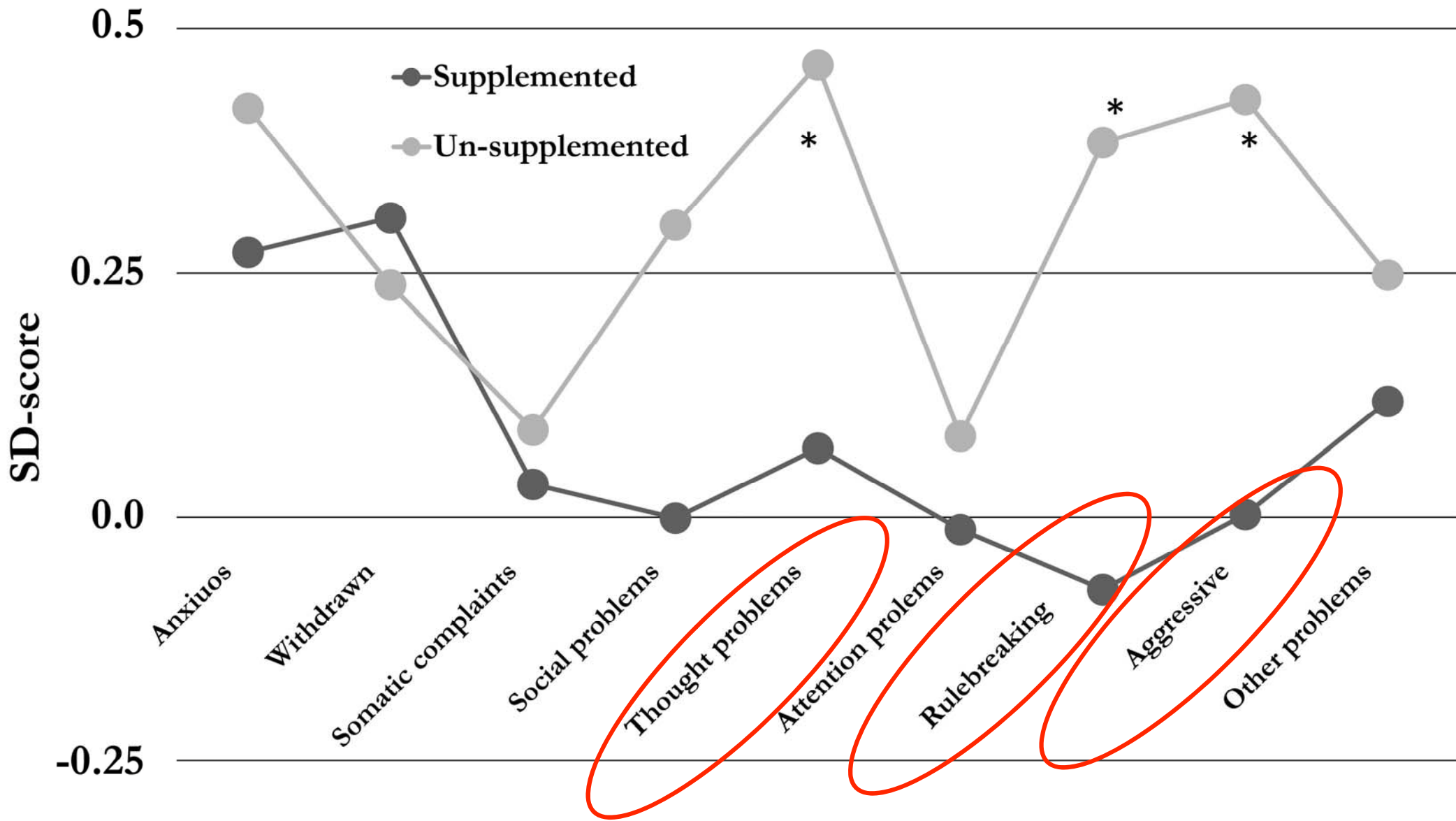
× restricción de crecimiento intrauterino

**asociado con retraso neurocognitivo que
luego es difícil de corregir**

× La deficiencia de hierro es deletéreo durante el desarrollo temprano cerebral, llevando a daño neurológico a largo plazo incluyendo **déficit en el hipocampo** que afectará el **aprendizaje y la memoria**

× Es aún más preocupante si los problemas de aprendizaje y memoria persisten en la adolescencia y adultez a pesar del intento de replecionar los depósitos de hierro durante la infancia





Zinc

30

zn

65.38

La deficiencia de Zinc debe ser prevenida en la infancia temprana.

El zinc es necesario para la neurogénesis normal y migración neuronal, mielinización, sinaptogénesis, regulación de la liberación de neurotransmisores en el sistema gabaérgico particularmente en la corteza prefrontal, hipocampo, cerebelo y sistema nervioso autónomo

Desde el punto de vista del comportamiento **la deficiencia en etapa temprana resulta en pobre aprendizaje, atención, memoria y estado de ánimo**

El zinc es quizás el micronutriente más estudiado en niños pequeños porque está involucrado como componente como intermediaria en muchas reacciones químicas involucradas en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos

Las manifestaciones clínicas de deficiencia de Zinc incluyen:

- Anorexia
- Fallo de crecimiento
- Irritabilidad
- Dermatitis periorificial y en zonas extensas
- Estomatitis
- Glositis distrofia de uñas
- Diarrea
- Mayor susceptibilidad a la infección
- Deficits neurológico

* En los pacientes con pérdidas significativas de líquidos por enterostomía, debe vigilarse el zinc plasmático porque puede llevar a deficiencia de zinc



29

Cu

Copper

Por qué necesitamos cobre?

- Actividad de Dopamina mono-oxygenasa
- ROS (sustancias reactivas al oxígeno)(Cu-Zn SOD)
- Transporte de Hierro (multi-cobre oxidasa)
 - **Deficiencia de Cu => Deficiencia de Fe**
- Metabolismo energético Neuronal (roedores)
 - Actividad de Citocromo- oxidasa
 - Particular efecto en el desarrollo del **cerebelo e hipocampo**
 - Deficiencia Perinatal efecto a largo plazo

Efectos en período prenatal y neonatal

- Incremento de necesidad de Cu durante el embarazo y lactancia
- Los Prematuros y los RCIU nacen con bajos depósitos
- Prematuros aportan un exceso de Zn y Fe (Hay una competencia entre los transportadores de los metales divalentes)

No existen datos sobre la evolución en Neurodesarrollo en prematuros sobre la función del nivel de Cu

Colina: Cuales son sus funciones?

- Componente en los neurotransmisores
- Acetil**colina**
- Componente de la Mielina
- Fosfatidil**colina**
- Dador Metilo
- Potencial efecto epigenético (Zeisel, et al, 2010)

Colina Prenatal y Neurodesarrollo

- Resultados confusos ; no hay meta-análisis
- Solo estudios observacionales
 - Aporte de colina en el 2do trimestre (406 mg/d) se asoció con **mejor memoria visual a los 7 años** compartido con un aporte de (250 mg/d) (Boeke y col, 2013)
- RCT con 750 mg suplementario de fosfatidilcolina en mujeres que consumen 360 mg/d de colina en la dieta (Cheatham et al, 2012)
 - **No afectó** la memoria y aprendizaje a los 12 meses
- **Mejoría en el aspecto cognitivo a los 2-3 años en Síndrome alcohólico-fetal** (Wozniak et al, 2015)
- No hay estudios en prematuros

53 126.90

I

YODO

Es un elemento traza que forma parte integral de las hormonas tiroideas:

- Tiroxina (T4)
- Triyodotironina (T3)

Son esenciales para:

- Regulación y estimulación del metabolismo
- Control de la temperatura
- Crecimiento
- Desarrollo normal

Qué pasa cuando hay deficiencias?

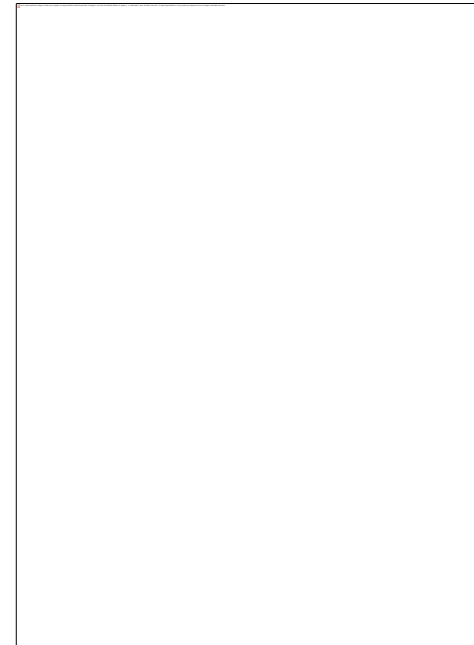
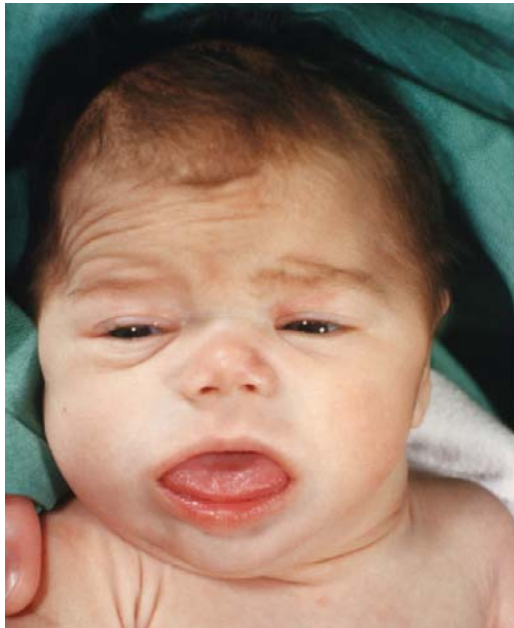
- Durante el embarazo produce daños irreversibles en el cerebro fetal: cretinismo (deficiencia endémica)
- **Cretinismo:**
 - Retraso mental grave
 - Sordera
 - Estrabismo
 - Espasticidad motriz

Los **programas de yodación de la sal** son los que han evitado actualmente que sea poco frecuente esta enfermedad en USA Canada y Australia y en muchos países europeos

Se debe tener especial cuidado con el uso excesivo de Yodo porque también puede derivar en un hipotiroidismo posterior Debido a actualmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales se han dejado de usar los antisépticos que contienen yodo en lactantes prematuros y sus madres en períodos de lactación

En el RN la TSH (Hormona estimulante de Tiroides) sérica constituye un marcador sensible del estado del yodo por eso se lo incluye en la **Pesquisa Neonatal** en los primeros días de vida para detectar **Hipotiroidismo congénito**.

Enfermedad tratable y que puede evitar retraso mental severo



Lactancia: El mejor alimento para el niño....

Se ha demostrado que tiene los siguientes beneficios

- 40% reducción en riesgo de diabetes tipo II y 30% tipo I
- Disminución 15% y el 30% el riesgo de obesidad futura
- Reducción riesgo de leucemias y linfomas en la vida adulta (15% y 20% respectivamente)
- 52% menos riesgo de enfermedad celíaca
- 31% menor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal
- 36% menor riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante
- 50% menor riesgo de internación por enfermedades respiratoria en 1° año de vida
- Menor riesgo gastroenteritis y OMA (63%)
- Formación de una microbiota saludable: bacteria bifidogénicas



<http://www.who.int>

<http://www.cesni.org.ar/>

Intervención Nutricional	Efecto estimado
Mujer en edad reproductiva o embarazada	
Suplementación con Ácido Fólico	Embarazo: Reducción 79% Anemia Megaloblastica
Suplementación con Fe y Ac Fólico-Fe	Emb: 70% Reducción anemia y 19% disminuye el BajoPeso
Suplementación con múltiples multinutrientes maternal	11-13% Reducción en Bajo peso y PEG
Suplementación con Calcio	52% reducción de incidencia de preeclampsia
Yodo a través de iodación de la sal	73% reducción de cretinismo y 10-20% incremento en scores de neurodesarrollo en niños con deficiencia de yodo
Suplementación materna con energía y proteínas	34% reducción de riesgo de PEG

Intervención Nutricional

Efecto estimado

Neonatos

Ligadura demorada de cordón

Incremento significativos de Hb y alta concentración de ferritina a los 6 m de vida

Administración de vitamina K neonatal

Reducción de sangrados en los primeros 7 días de vida

Suplementación con vitamina A

En países en desarrollo:14% de reducción de mortalidad a los 6 m de vida

Cuidados con Método canguro y promoción de lactancia materna

27% de incremento de alimentación con leche humana en los primeros 4 m de vida

Intervención Nutricional

Efecto estimado

Lactantes y Niños

Promoción de lactancia	43% Lactancia exclusiva desde el día 1, 30% incremento al mes y 90% de incremento de 1 a 6 m de vida
Promoción de alimentación complementaria	Reducción del riesgo de baja talla y bajo peso
Suplementación preventiva con vitamina A	Reducción 24% en todas las causas de mortalidad y 28% de mortalidad asociada a diarrea en niños de 6-59 meses
Suplementación con Fe	49% reducción del riesgo de anemia y 76% reducción de deficiencia de Fe
Suplementación con múltiples micronutrientes	Mejoramiento del crecimiento linear y ganancia de peso
Suplementación con Zinc	En países en desarrollo: 13% reducción de incidencia de diarrea, 19% reducción de neumonía

Cuáles son las acciones desde la Salud Pública?

- **Ley de enriquecimiento de sal: Ley 17259 (1967) y su Decreto reglamentario N° 4277/67. (yodato de potasio)**
("Sal enriquecida para uso alimentario humano, Ley Nacional 17.259" o "Sal enriquecida para uso alimentario animal, Ley Nacional 17.259")
- **Ley de fortificación obligatoria de leche (programas alimentarios): Ley 25459 (2001). (hierro, zinc y vitamina C)**
- **Ley de enriquecimiento de harinas: Ley 25630 (2002)**

Resumiendo

- Existe cada vez más evidencia de la relación entre la nutrición en etapas tempranas y el desarrollo de enfermedad en la infancia y a largo plazo.
- Los 1000 días representan una ventana de oportunidad para corregir y modificar acciones.
- Ciertos nutrientes tienen un alto impacto en el desarrollo y producen efectos globales y su deficiencia puede producir enfermedad en la edad adulta.

**Muchas
gracias...**

Preguntas?

