

**CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES
FETALES ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO
DE PESO EN LAS EMBARAZADAS**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



**CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES FETALES
ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO EN LAS
EMBARAZADAS**

**Doctorando: Pablo Emilio Hernández Rojas
Tutora: Dra. Marisol García de Yéguez**

VALENCIA, SEPTIEMBRE 2019



ACTA DE DISCUSIÓN DE TESIS DOCTORAL

En atención a lo dispuesto en los Artículos 145, 147, 148 y 149 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 146 del citado Reglamento, para estudiar la Tesis Doctoral titulada:

CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES FETALES ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO EN LAS EMBARAZADAS

Presentada para optar al grado de **Doctor en Ciencias Médicas** por el (la) aspirante:

HERNANDEZ R., PABLO E

C.I. V- 10229052

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Marisol García C.I. 3921290, decidimos que el mismo está **APROBADO CON MENCIÓN HONORÍFICA**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **18/09/2019**

Conlazo
Dr. (a) Guillermina Salazar de Dugarte (Presidente)

C.I. V- 3765343

lll
Dr. (a) Marisol García

C.I. 3921290

Fecha 18/09/2019

Daniel Márquez
Dr. (a) Daniel Márquez

C.I. 3921290

Fecha 18/09/2019

TG-C3:10-19

Mani Páez
Dr. (a) María Páez

C.I. 2766230

Fecha 18/09/2019

Luzardo Canache
Dr. (a) Luzardo Canache

C.I. V- 2694459

Fecha 18-09-19



TG-CS: 10-19

ACTA DE CONSTITUCIÓN DE JURADO Y DE APROBACIÓN DEL TRABAJO

Quienes suscriben esta Acta, Jurados de la Tesis Doctoral titulada:

"CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES FETALES ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO EN LAS EMBARAZADAS" Presentado por el (la) ciudadano (a): **HERNANDEZ R., PABLO E** titular de la cédula de identidad **Nº V-10229052**, Nos damos como constituidos durante el día de hoy: 18-09-2019 y convenimos en citar al alumno para la discusión de su Trabajo el día: 18-09-2019.

RESOLUCIÓN

Aprobado: X Fecha: 18-09-2019 *Reprobado: _____ Fecha: _____

Observación: El jurado consideró que el trabajo fue aprobado con Mención Honorífica

Conrado

Mauricio

Maria Cruz

Presidente del Jurado

Nombre: Guillermo Silex

C.I. 3765343

Elfen

Miembro del Jurado

Nombre: LUZARDO C. MAC

C.I. 2094459

[Firma]

Miembro del Jurado

Nombre: MARIA C. PAEZ

C.I. 2466230

Miembro del Jurado

Nombre: Mansel Garcia

C.I. 3921290

Miembro del Jurado

Nombre: [Firma]

C.I. V-1645033

Nota:

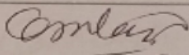
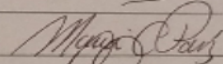
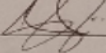
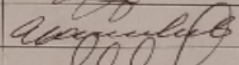
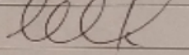
1. Esta Acta debe ser consignada en la Dirección de Asuntos Estudiantiles de la Facultad de Ciencias de la Salud (Sede Carabobo), inmediatamente después de la constitución del Jurado y/o de tener un veredicto definitivo, debidamente firmada por los tres miembros, para agilizar los trámites correspondientes a la elaboración del Acta de Aprobación del Trabajo.
2. *En caso de que el Trabajo sea reprobado, se debe anexar un informe explicativo, firmado por los tres miembros del Jurado.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

VEREDICTO

Nosotros Miembros del Jurado designado para la Evaluación de la Tesis Doctoral Titulada: **CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES FETALES ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO EN LAS EMBARAZADAS** presentado por el ciudadano **HERNÁNDEZ R., PABLO E.**, titular de la C.I. N° V-10.229.052, para optar al Título de **DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS** acordamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado:

APROBADO CON MENCIÓN HONORIFICA

Nombre y Apellido	Cédula de Identidad	Firma del Jurado
Dra. Guillermina Salazar de Dugarte	V- 3765343	
Dra. María Páez	V- 2766230	
Dr. Daniel Márquez	V- 12645033	
Dr. Luzardo Canache	V- 2094459	
Dra. Marisol García	V- 3921290	

En Valencia a los Dieciocho (18) días del mes de Septiembre de Dos Mil Diecinueve.

Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud. Pabellón 6, Campus Universitario de Bárbula. Nagsanangun



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



**CAMBIOS ANATÓMICOS CEREBRALES FETALES
ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO EN LAS
EMBARAZADAS**

Trabajo que se presenta ante la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, para su aprobación como Tesis Doctoral para optar al Título de

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

**Doctorando: Pablo Emilio Hernández Rojas
Tutora: Dra. Marisol García**

VALENCIA. SEPTIEMBRE 2019

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso, y la Santísima Virgen de Guadalupe, que me mantuvieron enfocado a lo largo del Doctorado en Ciencias Médicas.

A mi bella esposa Cachi. Por su apoyo y paciencia.

A mi hija Eloísa Gabriela, por ti he hecho de mi vida un propósito.

A Marisol García de Yégüez; mi tutora, mentora, ejemplo a seguir, profesora y amiga.

A mis padres Chalo y Pedro. Mis hermanos y sus familias.

A mis suegros Soledad y Rafael. Mis cuñados y sus familias.

A mis tíos Carlos Rojas Malpica (Carlucho) y Joyce, quienes fueron los primeros en enterarse y apoyarme en este reto doctoral.

A mi tío Leoncio Landáez, aunque no estás aquí, sé que estarías feliz con mis logros. Igual mi **tía Nelly de Landáez**, otros PhD de mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de profesores del Doctorado en Ciencias Médicas, mis respetos a sus enseñanzas en este andar científico y filosófico de altísimo nivel educativo.

A la Unidad de Investigación en Perinatología del Hospital Adolfo Prince Lara de Puerto Cabello al cual pertenezco, por su apoyo y orientación, en especial a la Dra. Marianela Rivas y su grupo de profesores y alumnos.

A mis compañeros de la V Cohorte del Doctorado en Ciencias Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Orgulloso de cada uno de ustedes. Muy especialmente a Miguel López, quien me apoyó sin interés en el análisis estadístico. Eres un libro andante, amigo.

A la Abog. Alexandra González, secretaria del Doctorado, por sus valiosas recomendaciones.

Al equipo de Coaching de Carlotti Coaching Center, en especial a mi Coach Juan Carlos Vegas, quien me enfocó en la meta de lograr culminar la tesis doctoral.

A mis alumnos de la Universidad de Carabobo, pues sus trabajos especiales de grado y postgrado contribuyeron a formar el cuerpo y antecedentes de esta investigación. Mis respetos a ustedes.

A los miembros del Jurado Evaluador, por lo mucho que aprendí al final del camino.

A mis pacientes y sus bebés. Con ustedes y por ustedes.

A la Universidad de Carabobo, mi Alma Mater.

A mi bello país, Venezuela. Te amo profundamente.

ÍNDICE

	Pág.
Dedicatoria.....	vii
Agradecimientos.....	viii
Índice.....	ix
Índices de figuras.....	x
Índices de Tablas.....	xi
Índices de Gráficos.....	xii
Resumen.....	xiii
Summary.....	xiv
Introducción.....	1
CAPÍTULO I.	
Planteamiento del problema.....	5
CAPÍTULO II.	
Marco teórico referencial.....	17
CAPÍTULO III.	
Marco metodológico.....	111
CAPÍTULO IV.	
Presentación de los resultados.....	124
CAPÍTULO V.	
Discusión y análisis.....	137
CAPÍTULO VI.	
Conclusión y recomendaciones.....	146
Referencias Bibliográficas.....	153
ANEXOS:.....	168

ÍNDICES DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA I. Ecofotografía de los planos transventricular y transcerebelar axial en fetal..... neurosonografía	66
FIGURA II. Plano transtalámico para la medición del diámetro biparietal y la circunferencia cefálica.....	118
FIGURA III. A.-Puntos de referencia para la medición del atrio ventricular cerebral (AVC). B.- Puntos de referencia para la medición de la cisterna magna (CM).....	119
FIGURA IV. Planos de medición del cavum del septum pellucidum (A) y ventrículos laterales en su porción súpero-anterior (B).....	120
FIGURA V. Planos de medición axiales según normas ISUOG (a, b y c) más el plano de medición de los ventrículos laterales (d).....	121

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLA1. Comparación de ganancia de peso mensual en Kg e índice de masa corporal.....	124
TABLA 2. Comparación de medianas (cm) del atrio ventricular cerebral, cisterna magna, cavum septum pellucidum y ventrículos laterales.....	126
TABLA 3. Distribución en percentiles de AVC, CM (cm), CSP y VL (mm) de pacientes con aumentos exagerados de peso comparados con grupos controles.....	127
TABLA 4. Probabilidad de cambios cerebrales fetales superiores al percentil 75 asociados a aumento exagerado de peso en el embarazo.....	132

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
GRÁFICO I. Comparación de ganancia de peso mensual e IMC pregestacional	124
GRAFICO II Distribución de los percentiles del AVC en pacientes con aumentos exagerados de peso gestacional y sus controles.....	128
GRÁFICO II. Distribución de los percentiles de la CM en pacientes con aumentos exageradosde peso gestacional y sus controles.....	129
GRÁFICO III. Distribución de los percentiles del CSP en las pacientes expuestas a aumento exagerado de peso gestacional y sus controles.....	130
GRÁFICO IV. Distribución de los percentiles de los VL en pacientes con aumentos exagerados de peso gestacional y sus controles.....	131
GRÁFICO V. Probabilidad de cambios cerebrales superiores al percentil 75 asociados a aumento ponderal gestacional.....	133



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



RESUMEN

Cambios anatómicos cerebrales fetales asociados al aumento exagerado de peso en las embarazadas

Doctorando: Pablo Emilio Hernández Rojas

Tutora: Dra. Marisol García de Yéguez

September 2019

El presente trabajo de tesis doctoral está inserto en la línea de investigación de Medicina Perinatal de la Unidad de Investigación en Perinatología del Hospital Prince Lara, paradigma empírico-analítico positivista cuyo objetivo fue identificar si el aumento exagerado de peso (AEPG) gestacional se relaciona con cambios cerebrales fetales en el sistema ventricular, a través de la medición ecográfica de las estructuras: atrio ventricular cerebral, cisterna magna, cavum septum pellucidum y ventrículos laterales en una muestra de 320 pacientes distribuidos en 72 casos de AEPG y 248 controles. Se realizó un estudio transversal, observacional donde se evalúa la distribución de los segmentos cerebrales entre los percentiles superiores al 75 y menores del 90, considerados como cambio cerebral mínimo en ambos grupos. Percentiles menores al 75 se consideran sin cambios. Utilizamos los softwares estadísticos libres PAST 3.04 y Epi Info 7 para distribución percentilar en ambos grupos. Los datos se organizaron en tablas de contingencia de 2 x 2 para conocer la probabilidad de cambio cerebral fetal ante AEPG y el test no paramétrico Man Whitney, considerando significancia estadística $p < 0,05$ para diferencias entre los grupos. Las embarazadas con AEPG presentan medidas de las estructuras cerebrales con distribución en percentiles mayor que el grupo control. Hubo cambios leves en estructuras estudiadas y presumimos que la exposición al estrés metabólico producido en el AEPG puede ser coadyuvante de condiciones adversas en la función cerebral futura de los individuos.

Palabras clave: Nutrición, embarazo, ganancia de peso, sistema nervioso fetal.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS



SUMMARY

Fetal brain changes associated to excessive weight gain during pregnancy

Doctorando: Pablo Emilio Hernández Rojas

Tutora: Dra. Marisol García de Yégüez

September 2019

The present doctoral thesis is inserted in the line of research of perinatal medicine of the unit of investigation in Perinatology of the Hospital Prince Lara, Paradigm empirical-analytical positivist whose objective was to identify if the exaggerated increase of gestational weight (EGW) is related to fetal brain changes in the ventricular system, through the ultrasound measurement of the structures: cerebral ventricular atrium, cisterna magna, cavum septum pellucidum and lateral ventricles in a sample of 320 patients distributed in 72 cases of EWG and 248 controls. A cross-sectional, observational study was conducted evaluating the distribution of the brain segments between the percentiles higher than 75 and less than 90, considered as minimal cerebral change in both groups. Percentiles less than 75 are considered unchanged. We use the free statistical software PAST 3.04 and Epi Info 7 for percentile distribution in both groups. The data were organized in 2 x 2 contingency tables to know the probability of fetal brain change before EWG and the non-parametric Man Whitney test, considering statistical significance $p < 0.05$ for differences between the groups. Pregnant women with EWG present measures of brain structures with distribution in percentiles greater than the control group. There were mild changes in studied structures and we hypothesized that exposure to metabolic stress produced in EWG may be coadjuvant with adverse conditions in the future brain function of individuals.

Key words: Nutrition, pregnancy, gestational weight gain, fetal central nervous system.

INTRODUCCIÓN

El embarazo, como período inicial de la existencia de los mamíferos, se manifiesta como un momento donde los cambios fetales ocurren con una velocidad increíble, mediado por la programación celular, con alta capacidad de mitosis, meiosis y diferenciación de las diferentes series celulares que dan lugar a un organismo pluricelular, con órganos y tejidos con una diferenciación única y con capacidades físicas aptas para el mantenimiento de la especie. Los humanos, somos los seres más diferenciados y evolucionados del reino animal, y esto se debe a la alta capacidad de organización cerebral evidenciable por una compleja red neuronal con capacidad para modular la actividad de todos los demás órganos y sistemas.

La etapa embrionofetal, es la protagonista de la multiplicación, neuroformación, formación de sinapsis, desarrollo de las vías de conducción de los impulsos nerviosos y de diferenciación en la función de cada órgano interno dentro del sistema nervioso central (SNC). Decir que el cerebro y médula espinal son órganos únicos puede resultar contraproducente, pues cada región cerebral funciona con estructuras neuronales diferentes, con neurotransmisores diferentes y con conexiones hacia áreas corticales y motoras muy disímiles. Las cepas celulares ubicables dentro del cerebro, aunque parecidas, son capaces de tener diferente función neuroendocrina que se ve influenciada con los cambios de la economía corporal. Todo esto, lo logra el

cerebrogracias a la garantía que le otorga el cuerpo en cuanto a la facilidad de oxígeno y nutrientes, con una circulación privilegiada y con un sistema de drenaje igual de complejo.

En la vida fetal, cualquier noxa que altere el correcto flujo de oxígeno y nutrientes hace pensar que comprometerá la función cerebral futura en etapas tempranas o tardías, y debido a la naturaleza misma de ella, las condiciones que afecten la correcta nutrición cerebral tendrán grandes repercusiones futuras y de manera temprana en la vida infantil.

Uno de estos agentes morbígenos que estudiamos en el presente tema es el aumento exagerado de peso gestacional, condición de alteración de la conducta alimentaria que supone una tendencia por parte de la madre hacia una mala alimentación, lo que eventualmente traería consecuencias en su progeñe.

La correcta alimentación materna garantiza la homeostasis materna y fetal, la indemnidad de las estructuras vasculares placentarias que organizan el intercambio de gases y nutrientes entre ambos y los trastornos en la conducta alimentaria es un hecho plausible para la aparición de patologías¹.

De hecho, la asociación entre factores nutricionales como el consumo de algunas vitaminas y minerales, como el ácido fólico y calcio entre muchos otros y la aparición de malformaciones fetales es algo demostrado en evidencia científica².

El cerebro fetal es sensible a cambios metabólicos, y los déficits nutricionales han sido asociados a defectos del tubo neural, así como en otras zonas del sistema nervioso, y dicho hallazgo ha incluido en la farmacopea obstétrica el consumo adecuado de ácido fólico, incluso secundado por la industria alimenticia anexando a los alimentos ácido fólico, yodo, grasas como el ácido docosahexaenoico (DHA), contenido en el complejo omega 3. Por el contrario, excesos en ciertas sustancias como la vitamina A, entre otros, también llegan a ser teratogénicos y los preparados multivitamínicos se ajustan a dosis terapéuticas¹.

En esta investigación se busca la asociación entre alimentación inadecuada en exceso durante el embarazo que causa aumento exagerado de peso materno y aparición de cambios mínimos en la estructura cerebral fetal, principalmente evidenciado en cambios en el sistema ventricular cerebral en aquellos sitios susceptibles a la evaluación ecográfica habitual.

Este estudio está inserto en la Línea de Investigación Doctoral “Medicina Perinatal” y adscrito a la Unidad de Investigación en Perinatología “Dr. Pedro Faneite”, Hospital Prince Lara, Puerto Cabello, Carabobo. Departamento Clínico

Integral de la Costa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. La estructura del trabajo doctoral está compuesto por los siguientes capítulos: Capítulo I, Planteamiento del Problema, Capítulo II, Marco Teórico Referencial, Capítulo III, Marco Metodológico, Capítulo IV Presentación de Resultados, Capítulo V Discusión y Análisis, Capítulo VI Conclusión y Recomendación, para culminar con las Referencias Bibliográficas pertinentes y anexos correspondientes.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Problema

En humanos, la nutrición implica un correcto balance entre ingresos de diferentes nutrientes y su gasto en el metabolismo interno, y su disrupción genera el inicio de procesos fisiopatológicos que eventualmente terminan en la alteración de diferentes órganos y sistemas.

En el embarazo, la situación no es diferente. Existen múltiples trabajos que relacionan directamente la deficiencia de varios nutrientes con alteraciones anatómicas, tal como la deficiencia de ácido fólico con la aparición de defectos del tubo neural, así como los valores de minerales y vitaminas pueden disminuir y ser detectables con exámenes de laboratorio³ y pasar desapercibidas por la paciente, pero causar manifestaciones clínicas y malformaciones fetales, incluso algunas incompatibles con la vida.

Ahora, la realidad, es que las pacientes en las que aparece un feto con una malformación del sistema nervioso central, así como en otros aparatos y sistemas, no son en su mayoría, pacientes desnutridas, sino pacientes que pertenecen a un grupo en

el que su peso está acorde con su talla, con índices de masa corporales normales o incluso superiores a lo normal⁴.

Si a esto le sumamos la relación de otros nutrientes con patologías que no involucran al SNC, tales como deficiencia de calcio con aparición de enfermedad hipertensiva del embarazo, deficiencia de hierro con anemias microcíticas hipocrómicas, déficit proteico con edemas gestacionales e hipoglobulinemia y excesos tales como hiperlipidemias en relación a la aparición de preeclampsia/eclampsias, trastornos secundarios a enfermedades metabólicas maternas como la embriopatía diabética, hipotiroidismo congénito, hipomagnesemia e hiperinsulinemia fetal en la diabetes gestacional, como simples ejemplos, entonces podemos sospechar una relación directa entre cambios alimenticios con problemas fetales como malformaciones fetales mayores y menores de diferente índole⁵.

La alimentación de la embarazada tiene muchos componentes biológicos, sociales (ideológicos, culturales, folclóricos) y la interpretación de una nutrición normal varía de sujeto a sujeto, gracias a costumbres, creencias, gustos específicos, consejos de familiares, amigas que han estado embarazadas y orientación de sus médicos tratantes⁶.

Tradicionalmente, el paradigma social de la correcta alimentación durante el embarazo, incluso evidenciable en la población médica de especialistas con

preparación inadecuada⁷ propone una dieta hipercalórica, lo cual puede estar relacionado directamente con el aumento exagerado de peso durante el embarazo⁸.

Hay suficiente evidencia de la relación que existe entre la correcta nutrición materna y el desarrollo fetal, desde el ámbito molecular hasta la expresión fisiopatológica de las alteraciones de ingesta de cada nutriente⁴. La visión médica actual es muy permisiva ante aumentos exagerados de peso entre cada control, siendo la consulta prenatal el momento ideal para un buen consejo nutricional. Ante esta paradoja, que el equipo de salud (médicos, obstetras, especialistas en medicina materno fetal) reconozcalas posibles alteraciones cerebrales fetales con la significación clínica de las mismas en el feto, obligaría al médico a dedicar mayor tiempo a dicha orientación, así como, identificar la importancia del manejo de cada embarazada en forma multidisciplinaria, que incluya la consulta obligatoria a un nutricionista con una dieta adecuada para la misma paciente, y así lograr que el desarrollo de condiciones patológicas de función cerebral o sutiles cambios en la conducta puedan ser prevenidos desde la etapa concepcional⁹.

En otro orden de ideas, debemos mencionar que el SNC completa su madurez en la infancia, y gran parte del proceso dinámico ocurre en el período fetal, de manera tal que resulta fácil monitorizar mediante neurosonografía la evolución, el crecimiento y desarrollo del cerebro fetal dependiendo de variables técnicas y entrenamiento del observador.

Embriológicamente, la formación del SNC comienza desde la tercera semana del desarrollo con la formación del tubo neural a partir del ectodermo y parte del mesodermo, formando la placa notocordal en la región posterior del embrión, formando el neuroectodermo, continuando una serie de plegamientos del tubo en la porción cefálica dando origen a la etapa de neurulación primaria. En la cuarta semana, el plegamiento del tubo en la porción superior forma el futuro cerebro medio o mesencéfalo, limitado anteriormente por el prosencéfalo e inferiormente por el rombencéfalo. En la quinta semana se forman los hemisferios cerebrales a partir del plegamiento del prosencéfalo. El rombencéfalo se pliega posteriormente, formando el puente, cerebelo y médula oblonga en la porción distal¹⁰.

Durante la evaluación ecográfica del neurodesarrollo pueden observarse tempranamente, a través de transductores transvaginales, las vesículas cerebrales que desde la sexta semana del desarrollo se ven en el embrión como imágenes anecoicas en la porción cefálica embrionaria y evidencian etapas tempranas de la formación del SNC¹¹.

A partir de la décima semana, es posible observar a los ventrículos laterales y sus plexos coroideos, que ocupan casi todo su interior. En las semanas 11 a la 14 se evalúa casi la totalidad de las estructuras cerebrales. En el segundo trimestre es posible realizar una correcta neurosonografía fetal, y las estructuras de nuestro objeto de estudio se visualizan con precisión¹².

Se pretende identificar los cambios en la curva percentilar del normograma de valores del atrio ventricular cerebral (AVC), cisterna magna (CM), cavum del septum pellucidum (CSP) y ventrículos laterales (VL) en la población local. No se estudiarán los casos que se encuentran en parámetros patológicos (p. ej.: Atrios mayores de 1 cm para diagnóstico de ventriculomegalia), sino de aquellos que, dentro de la normalidad, se encuentran entre percentiles mayores del 75 y menores del 90, los cuales llaman la atención del ecografista, pero, que no se asocian a malformaciones estructurales bien definidas. Se han publicado tablas de normalidad nacionales¹³ e internacionales^{12, 14} que definen percentiles que delimitan las estructuras estudiadas en cada edad gestacional.

Es pertinente mencionar que se han publicado las tablas de normalidad del tamaño del AVC y la CM en poblaciones diferentes a la nuestra, y por consenso de especialistas en Medicina Materno Fetal (Perinatólogos), se tomó como punto de corte para la medida normal hasta 10 mm en cualquier edad gestacional debido a las escasas variaciones de tamaño que presenta la población normal¹⁴.

Se ha estandarizado mundialmente en menos de 1 cm el valor promedio del AVC en cualquier feto, por lo que ordinariamente no se relaciona con otro parámetro de normalidad para cada edad gestacional, sexo fetal ni ritmos biológicos en la medición de estas estructuras¹⁵.

Los ecografistas buscan incluir en tablas de normalidad cada estructura fetal que evalúa, y como quiera que, no existe suficiente evidencia de curvas de normalidad de estructuras cerebrales fetales que contengan líquido cefalorraquídeo y sean medibles a través de neurosonografía. Los trabajos publicados al respecto son pocos¹⁴, algunos desactualizados y realizados con instrumentación antigua o con poco rigor metodológico.

A lo largo de la evaluación sistemática del neurocráneo durante el segundo trimestre se ha descrito que el AVC es una estructura plástica que aumenta o disminuye su tamaño ante cambios del peso materno evidenciables en el control prenatal¹⁶, y ordinariamente tiene valores menores de 1 cm cuando no hay malformaciones anatómicas válidas que alteren el tamaño de los ventrículos. Este fenómeno de plasticidad del AVC, no se ha evidenciado en otras estructuras medibles como el CSP o en los mismos VL en cortes ecográficos más apicales¹⁷. Lo que hace sospechar que el AVC y probablemente las demás estructuras que contienen líquido cefalorraquídeo podrían reflejar el equilibrio metabólico materno ante cambios exagerados de peso gestacionales. Esta observación llevaría implicaciones médicas sumamente importantes, por cuanto, estos niños nacen sin alteraciones anatómicas reconocibles por el equipo médico, puntuaciones APGAR normales al nacer y evolución neuropsicomotora neonatal normal en su primera infancia, pero con un riesgo teórico de padecer enfermedades del adulto. Dichas estructuras tienen un papel protagónico en la fisiopatología de las mismas, como el autismo, depresión,

bipolaridad e incluso enfermedades degenerativas como el Alzheimer o Parkinson¹⁸⁻²⁰.

Por otra parte, el retardo en la adquisición de habilidades propias de la edad se ha relacionado con problemas del embarazo como diabetes gestacional, intolerancia a los carbohidratos, aparición de hipertensión gestacional²¹, pero, el aumento exagerado de peso gestacional, no se plantea como agente causal de dichas enfermedades, sino más bien la obesidad materna, por ser la base fisiopatológica común en la gestación^{18, 22, 23}.

De tal manera que, algunos problemas médicos muy concretos, tales, como aparición de trastornos del espectro autista²⁰, niños hiperactivos, déficit de atención han sido relacionados con la obesidad que aparece en el embarazo²¹, pero no hay estudios que relacionen esta patología con las estructuras cerebrales como causa directa de alguna alteración funcional cerebral posterior al nacimiento.

No es fácil establecer relación causa – efecto en estas patologías, por lo que nos referiremos a estos hallazgos como componentes de una estructura mayor. En este sentido, Hobbs et al²⁴ buscaron diferencias entre las medidas realizadas por ultrasonido de DBP y CC en niños autistas comparadas con normales, encontrándose cráneos levemente más largos en los autistas. White et al²⁵, también encuentran asociación entre CSP amplios, evaluados en planos coroneales por resonancia

magnética nuclear y trastornos del comportamiento psiquiátrico en los infantes, tales como trastornos de conducta, alteraciones visuales, y defectos en línea media cerebral.

Existen tablas de normalidad de estructuras ventriculares cerebrales fetales²⁵ pero pocos trabajos vinculan que existe relación entre ellas y otras patologías^{14, 16, 25}. La meta de esta investigación es evaluar a aquellas pacientes en cuyos fetos estas estructuras se ubican entre el percentil 75 y el 90 para la edad gestacional en estudio, además de la evaluación del AVC, CSP, la CM y de los VL en su porción anterior y su relación con los aumentos exagerados de peso materno basado en parámetros del Institute of Medicine (IOM), así como el comportamiento de dichas estructuras ante la instauración de un régimen dietético balanceado calculado para cada embarazada según sus requerimientos personales por índice de masa corporal y edad gestacional, manejadas por la consulta de un médico nutriólogo.

A tal efecto, nos planteamos los siguientes objetivos en esta investigación:

Objetivo General

Establecer la relación que existe entre el aumento exagerado de peso durante la gestación y cambios en el sistema ventricular cerebral fetal.

Objetivos específicos

1. Distinguir cambios en el AVC fetal, CM, CSP y VL asociados a aumentos exagerados de peso materno durante el embarazo.
2. Discriminar los cambios en el tamaño de dichas estructuras ante el estímulo de aumento exagerado de peso gestacional.
3. Advertir el riesgo que tienen las pacientes con aumentos exagerados de peso durante el embarazo a presentar cambios cerebrales fetales en el sistema ventricular cerebral y en el CSP.

Sistema de Hipótesis:

General:

El estímulo inadecuado del aumento exagerado de peso durante la gestación produce cambios estructurales leves en el sistema nervioso central fetal, en especial en los sitios que contienen líquido cefalorraquídeo tales como el AVC fetal, CM, VL, así como en el CSP.

Específicas:

Hipótesis nula (H_0): El aumento exagerado de peso durante la gestación no produce cambios estructurales fetales en el sistema ventricular.

Hipótesis alterna (H_a): El aumento exagerado de peso produce cambios estructurales medibles y muy sutiles en el sistema ventricular fetal, evaluado por ultrasonido obstétrico y representado por las siguientes estructuras: AVC, CM, CSP y VL.

La hipótesis alterna que se maneja encontraría asociación entre el aumento exagerado de peso gestacional basado en estándares del IOM²⁶, un cambio anatómico en el AVC y otras estructuras como CSP, la CM y los VL, en el que sus mediciones estén en percentiles superiores al 75 y menores al 90, lo cual estaría proporcionando un efecto de presión alrededor de estas estructuras justo en la etapa de mayor neurogénesis en la vida intrauterina con posibles repercusiones y manifestaciones clínicas en etapas tardías del desarrollo del ser humano.

Justificación de la Investigación

Aunque a nivel mundial se aceptan puntos de corte para delimitar la normalidad de lo patológico en partes específicas cerebrales fetales, el comportamiento del tamaño de esas estructuras tiene variación a lo largo de las diferentes semanas. La observación rutinaria durante la evaluación perinatal ha permitido evidenciar discretas variaciones de estas estructuras, las cuales varían aumentando ligeramente su tamaño cuando las embarazadas tienen incrementos exagerados de peso, independientemente del estado nutricional pregestacional individual.

Dichos cambios nunca han sido descritos en la literatura mundial; de hecho, las repercusiones de los cambios leves en el cerebro que se aceptan como normales tampoco han sido sujetas al escrutinio científico. Para los investigadores el conocer si son ciertos estos cambios proporcionaría la base teórica para explicar procesos neurológicos anormales en rangos sutiles que aparecerían en etapas tardías del desarrollo infantil, que se deben evaluar con posteriores investigaciones tales como niños con déficit de atención, niños hiperactivos, trastornos límites de la personalidad, así como trastornos del espectro autista²⁷⁻²⁹, aunque la asociación causal por evidencia actual es poca.

Conocer la etiología de los problemas de la infancia, y más si es un factor modificable como el comportamiento alimentario de la embarazada implicaría una mejoría en la programación de la salud de generaciones futuras, mucho más sanas, y desde etapas tan tempranas como en el período fetal. Conocer los pequeños cambios anatómicos que ocurren en el cerebro fetal a consecuencia de una mala nutrición apoyaría a diferentes grupos de especialistas médicos para orientar sus pacientes, así como a replantear las recomendaciones nutricionales ideales durante el embarazo.

Para el programa doctoral esta investigación genera múltiples investigaciones pues es un tema inédito, con asociación epidemiológica plausible y que emprendería ámbitos de investigación social, anatómico, de uso de tecnologías médicas y paramédicas, de múltiples especialidades, sociales, culturales, bioéticos y educativos. En fin, es la investigación pionera, por lo tanto, proyectará al Doctorado en Ciencias Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo en la literatura científica nacional e internacional.

Delimitación de la investigación.

La presente investigación se realizó en la ciudad de La Victoria, Estado Aragua, Venezuela, con población que habita en esta ciudad y que acudió a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Centro Clínico La Fontana desde enero del 2015 a

diciembre de 2016, temporalidad de 2 años. Con análisis desde el punto de vista estadístico, redacción y diagramación desde el 2017 hasta la fecha.

CAPITULO II

MARCO TEORICO REFERENCIAL

Antecedentes de la investigación.

La alimentación en la embarazada es motivo de mucha controversia y ha estado influenciada por aspectos sociales, ambientales, orgánicos y en muchos casos, con orientación médica. Ahora, su asociación con enfermedades fetales, neonatales y del adulto ha estado en el quehacer médico investigativo desde fecha muy reciente, acumulando experiencia a través de la investigación científica.

Anterior a 1970, la creencia general era que las embarazadas debían ganar entre 7-9 kg a lo largo de todo el embarazo, y el sobrepeso era el causante de fetos grandes, lo que dificultaba el parto vaginal³⁰.

Posteriormente, diferentes grupos de expertos han recomendado patrones de alimentación distintos, orientados principalmente a una dieta balanceada acorde a requerimientos especiales de la embarazada por cada trimestre de la gestación, y ajustada al peso pregestacional.

El comité de la Food and Nutrition Board en nutrición materna recomendó una ganancia ponderal más alta, de 9 a 11,5 kg durante toda la gestación³¹. Este incremento se basó en nueva evidencia de que la ganancia de peso gestacional baja estaba asociada a recién nacidos de bajo peso, incrementándose los problemas mentales del desarrollo (déficit de atención, niños hiperactivos, trastornos del espectro autista), mortalidad infantil y problemas de salud en el adulto (obesidad, dislipidemias, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico) como se explicará más adelante. Las recomendaciones de este estudio estaban orientadas a lograr un peso gestacional apropiado a través de una ingesta nutricional adecuada. En el hemisferio norte, diversas organizaciones gubernamentales como el Departamento de Agricultura de los EEUU, establecieron programas educativos para una correcta alimentación durante el embarazo a las mujeres nutricionalmente vulnerables. Este programa condujo a una mejoría en los estándares de ganancia ponderal en dicha población y una generación de recién nacidos más sanos con una reducción de los de bajo peso³¹.

Por su parte, la Food and Nutrition Board del IOM recomendó rangos de ganancia ponderal basados en su estado nutricional (índice de masa corporal) pregestacional, debido a riesgos específicos según su estrato. Se estableció el cálculo del índice de masa corporal el cual se obtiene con el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros (kg/m^2)^{1, 32, 33}.

Ganancia de peso gestacional total recomendado a nivel mundial recomendado desde 1970.

<i>Reference</i>	<i>Year</i>	<i>Recommended total gain</i>	
		<i>(kg)</i>	<i>(lb)</i>
Standard obstetric practice ^a	Prior to 1970	8–9	18–20
National Research Council, Food & Nutrition Board Committee on Maternal Nutrition	1970	9–11.5	20–25
Institute of Medicine ^b Food & Nutrition Board	1990	11.5–16	25–35
World Health Organization	1995	10–14	22–31

^aFrom [2]

^bRecommended total weight gain for pregnant women with normal body mass index (19.8–26)

Fuente: Guías Clínicas de Nutrición en el Embarazo del Institute of Medicine³²

En dicho consenso, se establecieron diferencias entre la ganancia adecuada relacionada con edad materna, etnicidad, patologías maternas de base y características especiales como controles nutricionales ante vegetarianas, requerimientos según diversas religiones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su “Estudio colaborativo en antropometría materna y pronóstico en el embarazo”³⁴ revisó información en 11.000 nacimientos de 20 países diferentes para definir la ganancia de peso gestacional adecuada. Comparando las recomendaciones de la OMS con las del IOM, la primera sugiere una ganancia menor que la de la otra, tal como se observa en la figura antes expuesta.

Basado en investigaciones de Barker^{35, 36}, hubo una primera asociación causal de problemas obstétricos asociados a enfermedades en la vida adulta, reevaluados por Breier et al³⁷, Luo et al³⁸ y otros, donde observaron que hombres y mujeres con obesidad, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, tenían en común que sus madres habían tenido problemas nutricionales en el embarazo, lo que habló de una “programación” del feto que puede ser moldeada con acción médica, tal como un correcto manejo nutricional de la embarazada.

El US Department of Health and Human Services³⁹ publicó el documento “Gente saludable para el 2010”, con objetivos específicos para la salud materna e infantil. Uno de los objetivos era incrementar el número de madres que logaran una ganancia de peso gestacional adecuada. Desafortunadamente, las mujeres no recibían suficiente orientación nutricional para alcanzar tales objetivos, hubo 14% de ellas con menor ganancia y 22% con aumento ponderal mayor a lo recomendado.

En líneas generales, las ganancias de peso aceptadas por la población médica mundial son del IOM, la cual ha recibido críticas propias del proceso de investigación médica, y los rangos fuera de las recomendaciones de aumento ponderal gestacional tanto en déficit como en exceso son considerados inadecuados, con incremento de la morbilidad perinatal^{1, 2, 30, 32, 37, 40}.

Para mejorar las percepciones del IOM, se han establecido tablas de normalidad por edad gestacional para ganancia de peso⁴¹, específicamente para mejorar la detección de aquellas embarazadas con ganancia ponderal exagerada y escasa.

Hui et al⁴² informan que existen condiciones especiales en la ganancia de peso con condiciones patológicas (hipertensas, nefrópatas, lúpicas, miomatosis uterina), fisiológicas (multiparidad, mujeres atletas), obstétricas (polihidramnios, oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, fetos macrosómicos, alto orden fetal e iatrogénicas (cirugías bariátricas previas⁴³) que influyen directamente en alterar las curvas de normalidad de ganancia de peso, los cuales no son propósito de la investigación.

Por consenso, la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG)⁴⁴, publicó la metodología que debe se debe aplicar al evaluar el SNC fetal de forma básica y avanzada; y la técnica ecográfica fetal recomendada fue la utilizada en esta investigación.

Dentro de las patologías del sistema ventricular cerebral se encuentra la ventrículomegalia y la hidrocefalia. En ambas condiciones es obvio el acúmulo de líquido cefalorraquídeo en las vías de drenaje del mismo. Para el diagnóstico de estas enfermedades, a finales del siglo pasado se tomaron valores de normalidad arbitrarios

por consenso entre asociaciones mundiales de radiología⁴⁵, sin distinguir entre edad gestacional ni sexo fetal. Dichos valores se determinaron 10 mm para el AVC y la misma medida para la CM^{45, 46}. A partir de este siglo se conoce que existen diferentes rangos de normalidad (expresados en percentiles por cada semana de gestación) en poblaciones diferentes para cada parámetro evaluado (AVC, CM, CSP), siendo Salomón et al^{15, 47} quien más ha publicado acerca del AVC y otros autores en diferentes áreas cerebrales como Serhatlioglu et al⁴⁸ para CM, CSP y cerebelo. En los actuales momentos, y debido a la estabilidad del tamaño de los ventrículos laterales a lo largo del embarazo, aún existen diferencias de criterios entre sociedades para determinar parámetros ecográficos para el diagnóstico correcto de la ventriculomegalia e hidrocefalia, y existe controversia acerca de la utilización de las tablas en percentiles o seguir tomando puntos de corte arbitrarios (10, 13 o 15 mm inclusive) para el diagnóstico de estos problemas del SNC fetal.

Con respecto a la asociación de la alimentación materna asociada a patologías neurológicas pediátricas como la aparición de trastornos del espectro autista (TEA), que incluyen niños hiperactivos, déficit de atención y autismo en sus diferentes clasificaciones, Bilder et al⁴⁹ identificaron la asociación de dichos trastornos con el aumento exagerado de peso gestacional, excluyendo a las mujeres con IMC pregestacional en rangos de sobrepeso y obesas, lo que sugiere que no es la obesidad previa la que aumenta el riesgo para la aparición del TEA, sino el aumento de peso exagerado gestacional. Sin embargo, la obesidad previa al embarazo por si sola es

considerada de alto riesgo para la aparición de TEA, tal como lo expresan Surén et al⁵⁰, siendo pioneros en cuanto a evaluar asociación causal entre obesidad y ganancia de peso gestacional y aparición de TEA, sin embargo, previamente Gardener et al²⁹ ya habían encontrado factores prenatales como algunos medicamentos durante el embarazo, edad materna avanzada, diabetes gestacional multiparidad y preeclampsia como posibles factores etiológicos de TEA, lo cual supone que el embarazo es una etapa clave para la aparición de dicha patología⁵¹.

Sin embargo, pensar que se puede evaluar al feto autista es una aseveración muy controversial, y basado en teorías como la “neurodegeneración”, la cual supone una regresión en la forma anatómica e histológica básica a estados patológicos tales como encefalopatía progresiva, pérdida de neuronas, niveles elevados de 8-oxo-guanosina que denota estrés oxidativo, Kern et al⁵² plantean que dicho proceso puede tener inicio en la vida fetal, y que probablemente sea evidenciable por ultrasonido los pequeños cambios anatómicos que posteriormente tendrán manifestación clínica en el infante.

Con este pensamiento, y basado en el trabajo de Shen et al⁵³ en el que encuentran diferencias anatómicas en áreas cerebrales que contienen líquido cefalorraquídeo en los infantes, es presumible que dichas diferencias puedan ser evaluables en etapas más tempranas como la vida fetal, y evidentes por ultrasonido prenatal, y de existir, se pueden aplicar conductas médicas orientadas a la corrección

de dichos cambios, tales como la prescripción de una nutrición adecuada durante la gestación, limitar el uso de oxitocina, mejorar los riesgos atribuidos a prematuridad y mejorar la oxigenación placentaria, lo cual limitaría la expresión genética de actividad del ácido gamma amino butírico (GABA) en células corticales cerebrales fetales⁵⁴.

Sin embargo, la aparición de los TEA tiene origen multifactorial, pero pueden existir factores ambientales fetales que eventualmente servirían como gatillo para que se expresen genes asociados a esta patología, tal como la alimentación materna inadecuada²⁷.

En cuanto a la biometría cerebral fetal, existen muchos trabajos a lo largo de la historia de la medicina de imágenes realizadas por radiólogos y ecografistas que han propuesto técnicas de evaluación ultrasonográficas, puntos cerebrales de reparo para la medición de estructuras y tablas de normalidad de estas.

Harding⁵⁵ ya en el 2001 hablaba de la base nutricional fetal en la patología del adulto, y no es sino en esta década cuando se describen los cambios estructurales genéticos que se activan con agresiones alimentarias y que posteriormente se expresan en la vida adulta como enfermedades metabólicas y sus consecuencias en cerebro, corazón y patología vascular⁵⁶.

En la misma década, Godfrey⁵⁷ encuentra alteración en el crecimiento placentario, en su resistencia vascular y al metabolismo hormonal, que altera el paso de sustancias a nivel placentario lo cual produce fenómenos de adaptación fetal centrales para su programación en la vida adulta.

Desde el punto de vista genético, Bedregal et al⁵⁸ explican el aporte de la epigenética al desarrollo de patologías del adulto, Hall⁵⁹, los factores uterinos que interactúan con la estructura de los genes y procesos fisiológicos que ayudan al individuo a lo largo de la vida, e introduce los conceptos de programación al micromerismo materno-fetal, factores de crecimiento y cómo la nutrición materna afecta el desarrollo transgeneracional.

Bale et al¹⁹ enfocan la programación fetal a trastornos del neurodesarrollo, como base etiológica de entidades psicopatológicas definidas como desordenes afectivos, esquizofrenia, autismo y desórdenes alimentarios.

Pocas investigaciones nacionales se han realizado tanto en el área de biometría fetal cerebral, nutrición materna y programación fetal.

El primer obstetra que realiza estudios ecográficos en el cerebro fetal fue el Dr. Freddy Guevara como trabajo de ascenso a Miembro Titular en la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, cuya publicación no está disponible, pero si

su referencia en el libro “Historia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela”, escrita por el Dr. Oscar Agüero⁶⁰.

Sosa et al⁶¹ publican la neurosonografía fetal normal en la cual se enumeran los parámetros internacionales de evaluación del SNC fetal, así como las condiciones anormales evaluables por ultrasonido.

Pacheco², de la Fundación Bengoa, publica los parámetros y recomendaciones nacionales para la nutrición en el embarazo y la lactancia.

Uzcátegui⁶² publica los objetivos del desarrollo sostenible de la población venezolana, en donde se busca erradicar la pobreza, mejorar el estado nutricional de la población y mejorar la orientación obstétrica para un mejor desarrollo fetal.

La Unidad de Investigación en Perinatología “Dr. Pedro Faneite” del Hospital Prince Lara, en el marco de esta Tesis Doctoral, ha realizado algunos estudios que sirven de base teórica a lo expuesto en este trabajo:

D’Intinosante et al⁶³ demostraron la asociación entre aumento exagerado de peso materno y trastornos del espectro autista, observando que 69% de las madres de hijos con autismo que acudían a clases en el Centro de Atención Integral para Personas con Autismo (CAIPA) habían tenido aumentos de peso en el embarazo superiores a 15 kg.

Hernández-Rojas et al⁶⁴ descubren cambios en la microscopía óptica de placentas de madres que ganaron peso de manera exagerada durante el embarazo, observando aumento del grosor de la pared vascular de los capilares vellositarios, y mecanismos compensadores del vaso sanguíneo como vasodilatación, así como aparición de formas anómalas en dichos vasos sanguíneos, como aparición de microaneurismas, vasculosis y engrosamiento del espacio intervellositario, lo cual afecta el correcto intercambio de oxígeno entre madre y feto.

Hernández-Rojas y García¹³ publican los valores de normalidad del sistema ventricular fetal en condiciones normales, donde se puede observar la distribución no paramétrica de los valores de normalidad, poniendo en relieve que los valores tomados a nivel mundial como referencia de normalidad varían según la edad gestacional en el AVC, CM, CSP y VL.

Hernández-Rojas et al⁶⁵ proponen en la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela los postulados recientes de la programación fetal y el papel del obstetra para poder tener una sociedad más sana con énfasis en la orientación nutricional durante la consulta prenatal.

Alfonzo et al⁶⁶ buscan la asociación entre los aumentos exagerados de peso materno y las complicaciones obstétricas más frecuentes, consiguiendo una

asociación causal estadísticamente significativa para trastornos hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento fetal.

Celis et al⁶⁷ publican las características nutricionales de la población aragüeña según los diferentes estratos sociales, encontrando que las clases sociales más bajas tienen dietas ricas en carbohidratos y pobres en proteínas, mientras que en las clases sociales más altas predomina la comida rápida o chatarra, con las complicaciones que se derivan de la malnutrición propia de cada estrato social.

Finalmente, Hernández-Rojas et al⁶⁸ hicieron un análisis teórico de las bases bioéticas en la evaluación del SNC fetal, con énfasis en pruebas no invasivas aplicando la prueba cuádruple de Rotary International.

Marco Conceptual

El embarazo, que es un período fisiológico de la vida de la mujer, requiere especial atención en la planificación de una estrategia de alimentación balanceada.

Son muchos, los factores influyentes para que una mujer, al embarazarse modifique sus hábitos dietéticos preconcepcionales, así como sus costumbres sociales, su gasto energético, la realización de actividad física y su ambiente laboral.

Las mujeres durante la edad fértil son vulnerables a convertirse en obesas, en parte debido, al aumento exagerado de peso durante sus embarazos, y esta condición les proporciona un mayor riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus en su vida futura⁶⁹.

Así también, es necesario que se identifique a la obesidad como un verdadero problema de salud pública, pues, incluso a nivel mundial ya se le reconoce como una epidemia, con graves repercusiones en salud de la humanidad, llevando a comités de expertos a plantear guías de manejo a este grupo poblacional, especialmente en edad reproductiva, que incluye prevención del aumento de peso durante el embarazo como parte de ella⁷⁰.

Múltiples investigaciones han corroborado que las fallas en la alimentación, en déficit y en exceso, producen condiciones patológicas tanto a la madre como al feto, por lo que el control obstétrico del peso en el embarazo tiene una importancia significativa.

Finalmente, como consenso, cada subgrupo regional de especialistas en las áreas de nutrición, medicina materno fetal y obstetricia, deben coincidir en la forma correcta de orientar a las embarazadas en cuanto a alimentación, pero en líneas generales, se toma como base la revisión del 2009 del IOM¹, en el cual se establecen los parámetros de ganancia de peso de acuerdo al IMC pregestacional.

1. Causas del aumento de peso en el embarazo

El peso ganado en un embarazo normal incluye los procesos biológicos diseñados para fomentar el crecimiento fetal. Aunque existen variaciones individuales, se puede establecer un patrón de composición del peso expresadas en la siguiente tabla:

Relación de pesos (g) acumulados a lo largo de la gestación

Peso por componente	Semana 10	Semana 20	Semana 30	Semana 40
Feto	5	300	1500	3400
Placenta	20	170	300	650
Líquido amniótico	30	350	750	800
Útero y mamas	150	500	950	1100
Sangre	100	600	1300	1450
Resto de órganos maternos	310	2100	3200	4500
Total	615	4020	8000	12000

Fuente: Tabla Modificada de Hytten, 1991⁴⁰.

Alrededor de 25-30% del peso corresponde al feto, 30-40% en los órganos genitales maternos, placenta, líquido amniótico y sangre y alrededor del 30% en depósitos maternos de grasa¹.

El patrón de ganancia de peso gestacional se describe como una curva sigmoidea, con ganancia de la mayor parte del peso en el segundo trimestre del embarazo e inicio del tercero. Las ganancias de peso gestacional total en mujeres adultas con un peso normal se obtuvieron recién nacidos a término sanos fluctuaron desde un mínimo de 10,0 kg hasta un máximo de 16,7 kg, en tanto, que se describen ganancias de peso gestacional menores en mujeres obesas (ganancia media: 11 kg) y mujeres muy obesas con ganancia media de 9 kg.

El IOM propuso en 1990 y luego lo corrobora en el año 2009, que las ganancias de peso ideales para cada biotipo materno deben ser los postulados en esta tabla¹: En la fase inicial, las embarazadas con $IMC < 25$ depositan grasa en sus caderas, espalda y tercio superior de los muslos, lo cual constituye una importante reserva calórica para el embarazo y lactancia posteriores. La secreción de insulina y sensibilidad aumentan, favoreciendo el incremento de lipogénesis y acumulación de grasa como preparación para las mayores necesidades energéticas del feto²².

No obstante, en mujeres obesas ($IMC > 30$ pregestacional), la sensibilidad periférica a la insulina disminuye, con el resultado de un incremento escaso o nulo de grasa en el embarazo inicial, tal vez a causa de una menor necesidad de reservas calóricas adicionales. En fase tardía del embarazo, la resistencia a la insulina aumenta en todas las embarazadas, aunque en modo más considerable en obesas, adaptación

fisiológica que desplaza el metabolismo energético materno desde los carbohidratos hasta la oxidación lipídica, y, por tanto, ahorra glucosa para el feto⁷¹.

Nueva recomendación de la ganancia total y porcentual de peso durante el embarazo, según el IMC pregestacional.

Prepregnancy BMI	Total Weight Gain		Rates of Weight Gain [*] 2nd and 3rd Trimester	
	Range in kg	Range in lbs	Mean (range) in kg/week	Mean (range) in lbs/week
Underweight (< 18.5 kg/m ²)	12.5-18	28-40	0.51 (0.44-0.58)	1 (1-1.3)
Normal weight (18.5-24.9 kg/m ²)	11.5-16	25-35	0.42 (0.35-0.50)	1 (0.8-1)
Overweight (25.0-29.9 kg/m ²)	7-11.5	15-25	0.28 (0.23-0.33)	0.6 (0.5-0.7)
Obese (≥ 30.0 kg/m ²)	5-9	11-20	0.22 (0.17-0.27)	0.5 (0.4-0.6)

^{*}Calculations assume a 0.5-2 kg (1.1-4.4 lbs) weight gain in the first trimester (based on Siega-Riz et al., 1994; Abrams et al., 1995; Carmichael et al., 1997).

Fuente: Tomado de "Nutrition in pregnancy guidelines", Institute Of Medicine 2011¹.

De esta tabla se identifica lo siguiente: Debe ser mayor la ganancia de peso si la mujer comenzó su embarazo con IMC muy bajo, y, por el contrario, las mujeres obesas son las que menos peso deben ganar.

Para una mujer con IMC normal pregestacional, la ganancia de peso promedio debe ser 13,75 kg (sumatoria de ganancia mínima esperada más ganancia máxima entre 2), lo cual en promedio mensual (embarazo de 9 meses, o sea, culminado al término) debe dar una ganancia de peso de 1,5 kg/mes.

Para lograr una mejor visualización, se describe aquí el promedio de ganancia de peso mensual para cada subgrupo de pacientes de acuerdo con el IMC preconcepcional:

Ganancia de peso durante el embarazo promedio total y mensual en subgrupos según IMC pregestacional.

IMC pregestacional	Rango total de ganancia (Kg)	Promedio total (Kg)	Promedio mensual (Kg)
Bajo peso	12,5 – 18,0	15,25	1,7
Peso normal	11,5 – 16	13,75	1,5
Sobrepeso	7,0 – 11,5	9,25	1,0
Obesas	5,0 – 9,0	7,0	0,7

Fuente: Datos calculados según la tabla anterior del Institute of Medicine¹

Esta tabla permite dar la orientación nutricional adecuada durante el control prenatal. Para efectos de esta investigación, se tomará como normal la ganancia de peso mensual de 1,7 kg.

De los postulados previos, consideraremos que los grupos vulnerables a una ganancia de peso inadecuada en el embarazo son, en primer lugar, las obesas independientemente de su edad cronológica; y si investigamos los grupos etarios, las adolescentes, tal vez, debido a inmadurez social.

Existen consideraciones especiales en cuanto a la ganancia de peso mensual para las pacientes con enfermedades de base como la diabetes mellitus e hipertensión gestacional, embarazos múltiples, pacientes con antecedentes de cirugías bariátricas y deportistas, en las que el IMC no corresponde a la realidad de su ganancia de peso por cuanto tienen mayor o menor masa muscular, el peso fetal es diferente a las pacientes promedio, así como cantidades de líquido amniótico y sus capacidades en absorción de nutrientes por cada trimestre del embarazo, los cuales varían según su condición¹.

Sin embargo, los postulados del IOM en cuanto a ganancia de peso son muy permisivos, pues los rangos de ganancia total son muy amplios. Por ejemplo, en una mujer con carga genética para diabetes mellitus que inicia su embarazo con sobrepeso, el médico tratante puede esperar una ganancia de peso total de hasta 11,5 kg, rango que para algunas pacientes puede causar diabetes gestacional en su caso particular. Las críticas a los postulados de ganancia de peso del IOM asocian los límites máximos de ganancia de peso con preeclampsia, eclampsia, resultado perinatal adverso, mayor número de cesáreas y APGAR al nacer patológico⁷², lo cual obliga al análisis correcto en cada caso particular.

Además, existen otros factores como multiparidad, consumo de tabaco durante el embarazo, edades maternas de riesgo, etnias negras e hispana, mujeres solteras y la educación limitada que asocian a una ganancia de peso inadecuada, incluso Lederman⁷³ señala que 2/3 de las embarazadas ganan un promedio mayor que

lo estipulado por el IOM y que las embarazadas de raza negra con obesidad mórbida, el 100% ganan más peso que lo recomendado.

Lo anterior hace pensar que la ganancia de peso durante el embarazo también se modifica según las costumbres sociales en cada cultura.

En las hispanas⁷⁴, particularmente en las venezolanas, existen paradigmas culturales que asocian al embarazo como un período en el que se es permitido el aumentar exageradamente de peso, esto incluso estimulado por los mismos médicos, con consecuencias en la antropometría de sus recién nacidos⁷⁵.

Son comunes expresiones de pica, antojos principalmente de productos con chocolates y grasas trans, dietas hipercalóricas y consumo de bebidas gaseosas en el período gestacional de casi todas las culturas, en especial aquellas con dieta occidental. El consumismo de la cultura americana, las costumbres familiares y el impulso determinado por el instinto animal en el humano influyen también en comer dietas con alto contenido en carbohidratos y grasas⁷⁶.

Existe también una predisposición genética que define el aumento de peso en ciertas mujeres⁷⁷, aumentándoles el riesgo a sus hijos para aparición de enfermedades en la vida adulta.

2. Consulta preconcepcional

Debido a la importancia que reviste la correcta nutrición durante el embarazo, las mujeres deben recibir dicha información desde la primera visita preconcepcional. La búsqueda del peso ideal debe hacerse de manera consciente, en especial en condiciones de hábitos alimentarios mórbidos. Así se podrá tener el objetivo de acercarse a un IMC óptimo con el compromiso de la mujer de cumplir su plan alimentario.

Se debe recomendar quedar embarazada con un IMC menor de 30 kg/m^2 , e idealmente entre 18 y 25 kg/m^2 ¹. En los casos de obesidad mórbida se debe recomendar el prorrogar el embarazo hasta tanto no se alcance un IMC adecuada, con un equipo multidisciplinario²³. En estos casos, la cirugía bariátrica podría ser una opción que considerar.

Los diferentes tipos de cirugías bariátricas, malabsortivas, no malabsortivas imponen criterios adecuados en cuanto al momento ideal para embarazarse, la suplementación de vitaminas y oligoelementos adecuados, el manejo de dietas hiperproteicas, instauración de un plan de ejercicios, terapia psicológica adecuada y control postquirúrgico de las complicaciones que pudieron haberse presentado, así como enfermedades concomitantes propias del paciente obeso que son muy frecuentes⁷⁸. El problema mayor se presenta en las cirugías malabsortivas tipo Bypass

Gástrico Roux en Y, en donde hay disminución de la absorción de las proteínas, vitaminas liposolubles, complejo B, ácido fólico e hierro, y esto se asocia a mayor frecuencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, síndrome anémico microcítico hipocrómico, edema en miembros inferiores, pero, dicho riesgo es mucho menor que en el grupo de obesas sin cirugías⁷⁹.

En la consulta preconcepcional es necesario orientar a las pacientes postoperadas de cirugías bariátricas de un método anticonceptivo cuidando la malabsorción de los anticonceptivos orales, sin embargo, si la paciente se embaraza durante el primer año post bariátrica sus riesgos son similares a la mujer obesa, y no son asociables a trastornos de absorción de nutrientes⁷⁹.

Este período es el ideal para comenzar un plan de ejercicios aeróbicos adecuado de al menos 30 minutos diarios, lo cual mejora el flujo sanguíneo genital, incrementa endorfinas, ayuda a disminuir el IMC y tonifica huesos y músculos⁵⁶. Se debe recomendar continuar dichos ejercicios después de logrado el embarazo, ajustando el impacto, carga según la tolerancia de la mujer y los objetivos de su entrenamiento. Nunca debe prohibirse a una mujer atleta a que suspenda los ejercicios, sino a que ajuste su plan hasta un 60% de la resistencia máxima⁵⁶.

3. Manejo del aumento de peso durante el embarazo

Ganancia adecuada de peso en el embarazo

La ganancia adecuada de peso en el embarazo debe basarse en el IMC previo al embarazo, aquí la importancia en determinar dicho parámetro durante la consulta previa al embarazo o bien, en el primer control prenatal¹.

La ganancia de peso durante la gestación tiende a ser menor cuanto mayor es el depósito de grasa que tiene la mujer al comenzar el embarazo. Y será mayor cuanto menor sea el IMC pregestacional. Las mujeres delgadas tienden a ganar mayor peso que el promedio y mujeres obesas tienden a ganar menos peso o incluso perderlo durante el embarazo, ya que no es necesario el acúmulo de tanta grasa para asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo fetal. Las mujeres delgadas deben ganar más peso, acumulando mayor cantidad de grasa de reserva, lo que la dejaría al finalizar el embarazo en un estado nutricional más próximo al adecuado³².

Según el IOM¹, la ganancia total de peso entre el comienzo y el final del embarazo deberá ser superior al 10% de su peso corporal inicial, planteándose que al final de cada trimestre las ganancias máximas deben ser: para el primer trimestre, no inferior al 2,0%; segundo trimestre 3,5% y para el tercer trimestre 4,5%. A pesar de las directrices actuales, solo un 30% de las embarazadas estudiadas en los Estados Unidos adquieren la adecuada cantidad de peso durante el embarazo⁷³.

Más de la mitad de las mujeres excede las recomendaciones nutricionales, lo que aumenta significativamente los riesgos para la salud tanto durante el embarazo (diabetes gestacional, hipertensión arterial, complicaciones del parto) como a largo plazo (sobrepeso en la mujer y en su hijo, enfermedades cardiovasculares, etc.). Este exceso también aumenta el riesgo de producir fetos con macrosomía, trauma durante el parto con secuelas en la vida futura⁷⁴.

Conocer si un especialista en obstetricia y ginecología asesora adecuadamente a sus pacientes es algo muy difícil, por cuanto en la consulta prenatal la recomendación es algo usual, pero poco registrado. Sin embargo, al menos un estudio se encontró en donde hablan de una proporción de 1:10 mujeres que se sienten bien asesoradas por su obstetra, lo cual deja en entredicho la aplicabilidad de los postulados del IOM⁸⁰.

Para lograr una dieta adecuada en el embarazo, se propone una dieta balanceada^{32, 80}, sin embargo, diferentes escuelas de nutrición preconizan dietas hipocalóricas, hiperproteicas e hipolipídicas⁸¹. Incluso en un metaanálisis revisado concluye que una dieta hiperproteica y con suplementación proteica alimentaria reduce un 31% la aparición de fetos pequeños para la edad gestacional, si se compara con aquellas mujeres que tuvieron dietas balanceadas, y este efecto es aún mayor en mujeres que llegaron al embarazo con bajo IMC⁸¹.

Por otro lado, una dieta baja en proteínas aumenta el riesgo de edema gestacional de aparición temprana, enfermedad hipertensiva gestacional, fetos pequeños para la edad gestacional², además aumenta el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular en décadas posteriores por regulación epigenética alterada de los receptores alfa peroxisomal proliferador-activador fetales en ratones, lo cual cursa con miocardiopatías muy sutiles, con representación patológica en la vida adulta⁸².

Concepto de ganancia exagerada de peso gestacional.

A pesar de que continúa el debate sobre el intervalo óptimo en ganancia de peso gestacional para madres con sobrepeso u obesas, las madres en todas las categorías de IMC pregrávido, cuya ganancia se sitúa en los intervalos recomendados es muy reducido⁴⁰.

Como concepto, el aumento o ganancia exagerada de peso gestacional se establece cuando una paciente acumula más peso que el promedio mensual de las recomendaciones del IOM.

Varias intervenciones para fomentar la ganancia de peso gestacional recomendada han incluido el consejo médico como los componentes de la intervención. Sin embargo, estas intervenciones no han sido satisfactorias en cuanto a

la mejora de proporción de mujeres que ganan peso dentro de los límites recomendados⁴².

Sin embargo, existe evidencia de que cambios en el estilo de vida y en la dieta de las embarazadas reducen el aumento exagerado de peso, mejorando los índices de obesidad posterior al nacimiento y el pronóstico⁸³.

Numerosos médicos obstetras no proporcionan a sus pacientes orientación alguna referente a los límites máximos de ganancia de peso gestacional mensual, y están influenciados por sus propias creencias, valores y paradigmas sociales para recomendar asesoría nutricional, dejando solo para patologías especiales (diabéticas, obesas extremas, por ejemplo) la referencia a un servicio o consulta de nutrición apropiado. Incluso, las recomendaciones de los médicos que, si lo hacen, pueden no estar basados en las recomendaciones del IOM.

La evidencia actual recomienda el manejo multidisciplinario a través de los médicos obstetras, nutricionistas y nutriólogos, servicio social, psiquiatría y endocrinología para el manejo de la paciente con aumento exagerado de peso^{42, 83}.

Los efectos del aumento exagerado de peso durante la gestación han tomado mayor importancia en esta década, a través de investigaciones que sugieren una programación adecuada del feto para evitar enfermedades en la vida adulta, como

enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, diabetes mellitus, etc. Sin embargo, este terreno de investigación está apenas comenzando.

Cálculo de una dieta balanceada y consideraciones especiales.

En la embarazada no se debe implementar ninguna dieta para bajar de peso. Es preferible una dieta con alto consumo proteico, con suplementos nutricionales adecuados (calcio, ácido fólico, hierro y otros en casos especiales)⁸⁴ y mantener una vida activa.

Como asesoramiento nutricional a toda mujer se debe insistir de evitar consumir alimentos altos en grasas, frituras, comida chatarra (alta en carbohidratos, grasas trans, sodio), bebidas gaseosas, carbohidratos en exceso, dulces, chocolates y helados, aunque hay controversia en cuanto al consumo de chocolate. Para efectos prácticos, en la dieta recomendada, se sugiere a las pacientes evitar su consumo. Se debe sugerir siempre incluir proteínas en cada comida principal, como carnes, pollo, pescados y granos, así como sopas, cremas, ensaladas, alimentos ricos en fibras, jugos naturales, agua, carbohidratos de manera adecuada y variada con meriendas como frutas de bajo índice glicémico, carbohidratos no complejos, frutas y vegetales.

Para la ganancia adecuada de peso, se calcula el IMC al momento del primer control prenatal. Para el cálculo del peso ideal durante el embarazo se utiliza la siguiente tabla de referencia, tomado de la Dra. Sandoval Rodríguez et al⁸⁵:

Peso Esperado para la talla y ganancia en Kg según edad gestacional.

Talla (cm)	A (Kg)	Semana	B (Kg)
139	42.4	20	5.2
140	43.1	21	5.4
141	43.8	22	5.7
142	44.5	23	5.9
143	45.2	24	6.2
144	45.9	25	6.4
145	46.6	26	6.7
146	47.3	27	7.0
147	48.0	28	7.2
148	48.7	29	7.4
149	49.4	30	7.7
150	50.1	31	8.0
151	50.9	32	8.2
152	51.6	33	8.5
153	52.3	34	8.8
154	53.0	35	9.0
155	53.7	36	9.3
156	54.4	37	9.5
157	55.1	38	9.8
158	55.8	39	10.1
159	56.5	40	10.3
160	57.2	41	10.6
161	57.9	42	10.8
162	58.6		
163	59.3		
164	60.0		
165	60.7		
166	61.4		
167	62.2		
168	62.9		
169	63.6		
170	64.3		

Fuente: Tabla tomada de Sandoval-Rodríguez y col⁸⁵.

Peso ideal = Peso A + Peso B según edad gestacional.

% peso para la talla y edad gestacional = (Peso real de la paciente x 100) / Peso ideal.

Para el cálculo de la dieta de cada embarazada en particular se toma en cuenta el IMC

IMC > 27 corresponden 25 kcal x peso ideal.

IMC < 27 corresponden 30 kcal x peso ideal.

IMC < 20 corresponden 35 kcal x peso ideal.

Consideraciones especiales:

1. Nunca una dieta de embarazada debe tener menos de 1500 kcal diario.
2. En la lactancia se deben sumar 300 kcal, por lo que lo mínimo a consumir serán 1800 kcal/día.
3. En los embarazos múltiples se deben sumar 300 kcal/día por cada feto.
4. La cantidad de kilocalorías diarias deben ser repartidas en 3 comidas principales y dos meriendas, hiperproteicas con proteínas de bajo impacto renal, ricas en fibras.
5. El manejo de la dieta para cada paciente debe ser llevado por un especialista en nutrición, médico nutriólogo o licenciado en nutrición, idealmente con conocimiento comprobado del control de embarazadas.
6. La ganancia de peso esperado mensual en el embarazo en promedio será de 1.5 kg como lo estipulado por el IOM.

7. Se considera aumento exagerado de peso para cualquier edad gestacional una ganancia mayor de 1.7 kg mensual para cualquier paciente, en ausencia de edemas, macrosomía fetal, polihidramnios o embarazo múltiple.
8. Se debe orientar al nutriólogo evitar dietas restrictivas en carbohidratos o grasas, buscando siempre tener una dieta lo más balanceada posible, con orientación hiperproteica.

Consecuencias del aumento de peso exagerado en la madre y el recién nacido.

Es bien conocido que el aumento exagerado de peso durante el embarazo se asocia a múltiples complicaciones maternas y neonatales. Existe evidencia que esta condición se acompaña de resultados perinatales adversos como nacimiento con puntuaciones de APGAR bajo, convulsiones, hipoglicemia, policitemia, aspiración meconial y macrosomía, en comparación a mujeres que están dentro de rangos normales de ganancia ponderal⁸³, incluso, el aumento excesivo también se asocia a mayor incidencia de enfermedad hipertensiva gestacional, diabetes gestacional, aparición de polihidramnios idiopático, intolerancia a los carbohidratos, edema en miembros inferiores⁸⁶. De igual manera, un aumento de peso insuficiente eleva el riesgo de restricción del crecimiento fetal de origen nutricional, y se relaciona con tasas más altas de morbilidad y mortalidad perinatal⁸⁷.

En cuanto a los resultados maternos, las mujeres con excesiva ganancia de peso durante la gestación tienen un riesgo aumentado de comorbilidad durante el embarazo como, por ejemplo: hipertensión gestacional y diabetes, además de tener más cesáreas, retención de líquidos durante el parto y hemorragias postparto⁸⁷. Otros estudios asocian la ganancia excesiva de peso en el embarazo con sobrepeso y obesidad posterior al parto, en especial si sus períodos intergenésicos son cortos lo que crearía una sumatoria de ganancia de peso en las gestaciones⁴².

Aumento de peso en condiciones especiales.

La evaluación personalizada de cada caso permitirá un abordaje correcto para la orientación nutricional de las embarazadas. En líneas generales, como se nombró previamente, se debe buscar indicar una dieta balanceada hiperproteica, pero existen condiciones especiales que pueden variar el manejo de la gestante. A continuación, nombraremos algunas de estas condiciones:

1. Pacientes con desnutrición previa al embarazo o con IMC menor de 20.

Este grupo de pacientes se beneficia de un incremento en el aporte calórico un poco mayor al calculado, con carbohidratos de fácil digestión y con proteínas de bajo impacto renal. Generalmente, la mujer en edad fértil desnutrida tiene dificultad para embarazarse, y tiene riesgos incrementados fetales por sus deficiencias en vitaminas y

electrolitos. Se sugiere un aporte de suplementos nutricionales con batidos de proteínas sin carbohidratos, utilización de L-carnitina como aporte de aminoácidos y precursor de proteínas, multivitamínicos con aporte suficiente de hierro y ácido fólico. Se sugiere también complementar con fármacos basados en complejo Omega 3³².

2. Pacientes con obesidad mórbida.

La restricción de carbohidratos y manejo conjunto con nutriólogo y endocrinólogo son necesarios en este grupo. La paciente con obesidad mórbida debe manejarse en conjunto con un psicólogo para controlar la ansiedad y diagnosticar base depresiva de su patología. Debido el riesgo incrementado de patología materna y fetal, el manejo multidisciplinario debe incluir la consulta con un especialista en Medicina Materno Fetal para el correcto diagnóstico y manejo de sus comorbilidades. En cuanto a la dieta, el cálculo de esta es obligatorio al iniciar el embarazo, conociéndose de antemano que nunca una dieta debe tener menos de 1500 kcal.

El protocolo de inicio de control prenatal de toda paciente embarazada obesa debe incluir lo siguiente: Interconsulta con nutrición, endocrinología, medicina materno-fetal y psicología. Exámenes de laboratorio de inicio: biometría hemática básica, pruebas de funcionalismo hepático (pantalla de coagulación, transaminasas, bilirrubinas), pruebas de funcionalismo renal (depuración de creatinina, proteinuria en

24 h basal), perfil lipídico, pruebas de funcionalismo tiroideo, curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 g en 2 h para tamizaje temprano de diabetes pregestacional e intolerancia a los hidratos de carbono. Sus consultas prenatales serán orientadas como alto riesgo obstétrico y debe notificarse desde el inicio sus riesgos basales y las limitaciones que por su condición se tiene para el diagnóstico de patología fetal por ultrasonido.

3. Pacientes bariátricas.

Depende de la cirugía bariátrica que se le aplicó será la orientación nutricional de este grupo de embarazadas. Sus riesgos son menores que el grupo de las obesas mórbidas, siendo más frecuente las restricciones del crecimiento fetal en las que tuvieron cirugías malabsortivas (Bypass Gástrico). Debe orientarse a una dieta hiperproteica pues estas pacientes tienen déficit de la absorción de estas. Toleran muy bien las proteínas de fácil digestión (pollo, pescado, granos) y muy mal las carnes rojas. Son necesarios los suplementos de hierro y ácido fólico. De hecho, se debe indicar niveles de hierro sérico, transferrina y determinación de folatos para llevar un mejor seguimiento antes que la paciente presente anemia por malabsorción de estos nutrientes. Debe suplementarse con complejos de vitaminas B también por su déficit de absorción intestinal⁴⁰.

Es difícil orientar nutricionalmente a estas pacientes, que se sienten con libertad para consumir cualquier tipo de comidas, pero en muy pequeñas cantidades, por lo que se sugiere manejo conjunto con el nutricionista bariátrico del equipo quirúrgico que ella conoce.

Las cirugías bariátricas no malabsortivas (banda gástrica, gastroplastia) no implican un riesgo en sí, sino por las cantidades reducidas de alimentos, en especial durante los dos primeros años posteriores a su cirugía. Se sugiere la complementación vitamínica de acuerdo con esquemas de pacientes sin este antecedente, pero con vigilancia estricta en el crecimiento fetal y en los valores hematológicos⁷⁸.

4. Pacientes con enfermedades de base.

De manera obvia, cada patología incluirá un protocolo de manejo adecuado a su proceso. Las diabéticas pregestacionales deberán ajustar sus dietas para tener como objetivo principal mantener sus glicemias postprandiales menores a 120 mg/dl, así como sus dosis de insulina de necesitarlo. Las pacientes nefrópatas deben ser manejadas con un control proteico estricto. Este grupo se beneficia de una dieta normoproteica con proteínas de bajo impacto renal, bajo el manejo con nefrólogo y nutriólogo. Las hipertensas se benefician de dietas hiperproteicas cuando no hay enfermedad renal subyacente. Hay condiciones especiales para pacientes con

enfermedades gastrointestinales como estreñimiento, celíacas, síndrome de intestino irritable, etc., en donde para cada caso se planteará una dieta acorde a su condición².

5. Pacientes con malnutrición

Generalmente, la orientación nutricional se impone porque los hábitos alimentarios de las embarazadas no son los adecuados. Las adolescentes tienden mucho a las comidas altas en grasas y de carbohidratos complejos (comida chatarra o rápida), por lo que es común en ellas el déficit de folatos y de hierro, con el aumento de riesgo para malformaciones del tubo neural fetal, anemia gestacional y otros déficits vitamínicos. Este grupo en especial es de difícil manejo psicológico, por lo que se recomienda el apoyo con médicos ginecólogos infanto-juveniles, adolescentólogos y psicólogos.

Con una simple inspección el médico puede observar si una mujer tiene sobrepeso, por lo que hay que asumir que esta paciente está malnutrida, con orientación nutricional errónea y que necesita apoyo médico para que conozca sus errores alimenticios.

Recomendaciones dietéticas para el obstetra y sus embarazadas.

A continuación, se presentan algunos consejos sobre la alimentación saludable establecida en la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE) de 2010⁸⁸:

- Las frutas y las verduras son ricos en vitaminas y son bajos en calorías y grasas.
- Se debe instruir en comer alimentos ricos en fibras como la avena, granos, semillas, frutas, verduras, vegetales, arroz, pan y pasta integrales.
- Elegir productos lácteos bajos en grasas.
- Las fuentes proteicas de los alimentos se pueden encontrar en carnes, aves, pescados, mariscos y granos.
- Preferir el consumo de jugos naturales a los envasados. Tomar suficiente agua antes de las 5 pm (evitar enuresis nocturna).
- Acompañar el plan nutricional con ejercicios aeróbicos de bajo impacto.

Alimentos que se deben evitar:

- Chocolate y helados cremosos (existe controversia con respecto al uso del chocolate)⁴⁰
- Bebidas gaseosas y refrescos.
- Comida chatarra (considerando comida chatarra toda aquella alta en grasas, carbohidratos, sodio de venta en la calle o en centros comerciales).
- Alimentos muy dulces.
- Alimentos muy salados.

- Frituras y alimentos grasosos.
- Harinas en exceso⁸⁸.

Evaluación de la anatomía cerebral fetal

La comprensión de la estructura y función del SNC fetal ha sido el propósito de muchos médicos por siglos. Los esfuerzos pioneros de Ian Donald en el ultrasonido obstétrico a finales del siglo XX han permitido que este sueño se convirtiera en realidad⁸⁹. La contribución inicial del ultrasonido obstétrico se enfocó en la estructura normal y anormal. Inicialmente, la anencefalia fue descrita y seguida progresivamente por anomalías sutiles del SNC tales como la agenesia del cuerpo calloso y los cambios del desarrollo de los vasos cerebrales.

El reto actual y evolutivo para los investigadores en el ultrasonido obstétrico es tener un éxito similar con la comprensión de las funciones neurológicas fetales. Hay muchas anomalías neurológicas tales como la parálisis cerebral cuyas causas son pobremente entendidas⁹⁰. Esta incertidumbre en cuanto a la causalidad vitaliza las demandas de los abogados en países desarrollados, al relacionar estas anomalías neurológicas exclusivamente a los eventos en el momento del parto como el uso de

oxitocina, partos instrumentales con fórceps y el inadecuado diagnóstico o precisión para realizar una cesárea.

Un reto evolutivo para la profesión médica es el definir mejor estructura y función neurológica normal y anormal del feto en el útero de tal manera que podamos predecir mejor antes del nacimiento qué fetos están en riesgo de resultados neurológicos adversos independientemente del momento del parto.

Los avances tecnológicos en ultrasonido, introduciendo la alta definición, exploración tridimensional, ha permitido al observador llevar a cabo evaluar en tiempo real con una dinámica suficiente y una buena resolución de imagen. A pesar de que las investigaciones clínicas de posibles aplicaciones del ultrasonido 4D son infrecuentes, la nueva herramienta diagnóstica es bastante promisoría, particularmente para evaluaciones más precisas y fiables del comportamiento fetal a través de todos los trimestres del embarazo. Además, el período embrio-fetal, de tan solo 9 meses, es muy corto para poder evaluar los posibles daños que produce una noxa determinada, por cuanto sus representaciones clínicas y de imágenes pueden producirse más tarde después del nacimiento. Este período, también por lo corto, permite una plasticidad al feto para adaptarse a cambios de manera rápida, así como de recuperarse también velozmente y el SNC no escapa a esta realidad.

Embriología del SNC fetal.

El tejido neural, incluyendo el cerebro y la médula espinal, surge de la capa ectodérmica, se identifica en el disco embrionario durante la segunda semana post fertilización. El tejido ectodérmico pronto se engruesa para formar la placa neural simétrica, es precursora del cerebro y médula espinal. Para el día 18 aparece un surco en la línea media del disco embrionario, el cual se hace más profundo y largo debido al desarrollo de los pliegues neurales bilaterales a lo largo de los extremos naturales del surco neural. Alrededor del día 20, el primordio de las tres vesículas cerebrales primarias (el cerebro anterior del prosencéfalo, el cerebro medio o mesencéfalo y el rombencéfalo) son discernibles como unos engrosamientos de la placa neural. El modo de fusión de los pliegues neurales no es el mismo en las diferentes especies, y al menos dos sitios de iniciación son reconocidos en embriones humanos. Las aperturas en los extremos cefálico y caudal del tubo neural, por ejemplo, los neuroporos anterior y posterior, cierran a los 24 y 28 días respectivamente, y completan la formación del tubo neural. Si el cierre de los neuroporos es interrumpido, pueden ocurrir varias formas de defecto del tubo neural.

La formación del tubo neural descrita arriba, que es lograda por la fusión de los pliegues neurales, es llamada neurulación primaria. Por otro lado, el extremo caudal de la médula espinal es formado de una manera un poco diferente al neuroporo posterior. Esta parte caudal del tubo neural es inducido en la mesénquima (cordón

neural) de la protuberancia de la cola o eminencia caudal, y este evento evolutivo es llamado neurulación secundaria⁹¹.

Neurulación en embriones humanos

El cierre del tubo neural ha sido descrito convencionalmente como el proceso que comienza en la región del futuro cuello (entre la tercera y sexta somita) y procede tanto craneal como caudalmente como una cremallera (modelo de cierre continuo), modelo recientemente cuestionado pues se propone actualmente un “modelo de cierre en múltiples sitios” donde están presente cinco sitios de iniciación (cuatro en la cabeza, uno en la región lumbar) durante el cierre del tubo neural⁹².

Patrón de formación del cerebro

Las tres divisiones del cerebro embrionario (prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo) pueden ser reconocidos días antes de que se comience el cierre del tubo neural. Estas partes son conocidas también como vesículas primarias del cerebro. Después del cierre neural, comienzan a plegarse formándose tres acotaduras: acotadura mesencefálica a nivel del cerebro medio, acotadura cervical en la unión entre el rombencéfalo y médula espinal, y acotadura pontina en el cerebro posterior.

El cerebro anterior pronto se divide en una porción final, el telencéfalo y el diencéfalo desde los cuales surgen lateralmente las vesículas ópticas. El cerebro posterior (rombencéfalo) también se divide en una parte rostral, metencéfalo y una parte caudal, bulbo raquídeo. La unión entre cerebro medio y posterior es estrecha y es conocido como istmo romboencefálico. Los futuros hemisferios cerebrales son reconocidos en el telencéfalo. Los hemisferios cerebrales se agrandan rápidamente y cubren completamente el diencéfalo para el final del período embrionario.

Durante el período fetal (nueve semanas y posteriormente), los hemisferios cerebrales continúan expandiéndose, debido a la formación activa y diferenciación de las neuronas y la glía, y se forman los lóbulos cerebrales, los surcos y los giros. Además, la formación de conexiones comisurales, en particular las del cuerpo calloso y el desarrollo del cerebelo, son eventos evolutivos importantes que ocurren durante el período fetal⁹¹.

Histogénesis de la corteza cerebral

Hasta las 6 semanas de desarrollo, el neuroepitelio del cual se forma el cerebro y la médula espinal aparece como un tejido homogéneo compuesto por células neuroepiteliales. Durante las siguientes semanas, algunas zonas se vuelven histológicamente reconocibles: la zona ventricular, está compuesta por células ventriculares y células divisorias precursoras neurales; zona subventricular; zona

intermedia, a través de la cual las neuronas migran radialmente a lo largo de los procesos radiales; la subplaca; placa cortical, donde se condensan neuronas postmitóticas y que se convertirá en las capas II-IV de la corteza madura y zona marginal, capa superficial importante para restablecer la organización laminar de la corteza⁹².

Las neuronas corticales son generadas en la zona ventricular, migran radialmente y alcanzan su destino. La migración radial es el mecanismo mediante el cual las neuronas en desarrollo se mueven a lo largo de células gliales asociadas.

Mielinización

Para una función apropiada y efectiva del sistema nervioso, los axones de las fibras necesitan ser sometidas a la mielinización. La mielinización en el SNC es llevada a cabo por los oligodendrocitos, mientras que la del sistema nervioso periférico (SNP) depende de las células neurimales derivadas de la cresta neural. El proceso es muy lento y la mielina comienza a estar presente en la médula espinal al final del primer trimestre.

En el tallo cerebral, la mielinización comienza a las ocho semanas de desarrollo embrionario. El tracto vestibulo-espinal se vuelve mielinizado al final del segundo trimestre, y los tractos piramidales comienzan luego finalizando el tercer

trimestre. La mielinización de estos tractos se completa en la vida extrauterina. La tasa de deposición de mielina es más grande durante los dos primeros años de vida, y las fibras de asociación cortical son las últimas en ser mielinizadas. Por lo tanto, el cerebro humano es un tanto inmaduro en el momento del nacimiento en relación con el grado de mielinización.

La mielinización resulta en una disminución significativa del contenido acuoso, que conlleva a una disminución en las constantes de relajación longitudinales y transversales⁹².

Neuroanatomía fetal visualizada en ultrasonido bi y tridimensional.

El cerebro en el primer trimestre

Desde la introducción del transductor transvaginal de alta frecuencia, la visualización ultrasonográfica de embriones y fetos en etapas tempranas ha progresado significativamente y la sonoembriología ha sido establecida como tal⁹³. Además, la introducción reciente de ultrasonidos en 3D y 4D combinados con el abordaje transvaginal ha producido una información más objetiva y precisa del desarrollo embrionario y fetal temprano^{94, 95}.

La demostración de embriones menores de 10 mm de longitud ha sido difícil y no visualizada en detalle. Con mucha paciencia se puede demostrar de manera tridimensional el esbozo de tubo neural en la sexta semana y con equipos ultrasonográficos de alta definición. El modo máximo de ultrasonidos 3D puede evaluar estructuras óseas como suturas metópicas anormales en el segundo trimestre temprano. Los huesos craneofaciales osifican rápidamente durante el primer trimestre.

La estructura ósea craneofacial puede ser demostrada desde la 10ª semana de gestación mediante ultrasonido. La diferencia en el aspecto del hueso frontal entre las 11 y 14 semanas de gestación indica la osificación membranosa en esta etapa.

Durante el proceso embrionario temprano, la estructura del SNC cambia su apariencia rápidamente. Recientemente con el ultrasonido 3D avanzado se produjo imágenes en alta resolución de embriones en etapas tempranas mediante tecnología de imágenes de ultrasonido tomográficas e imágenes ortogonales en tres planos. La aplicación de la tecnología tridimensional ha permitido al ecografista ser testigo del desarrollo neurológico desde etapas muy tempranas.

El cerebro en el segundo y tercer trimestre.

La tecnología de imágenes ha sido mejorada de manera extraordinaria y ha contribuido a la evaluación del desarrollo del SNC y sus anormalidades^{91, 94, 95}.

La ultrasonografía transabdominal convencional, mediante la cual es posible observar al feto a través de la pared abdomino pélvica materna, pared uterina y algunas veces la placenta, ha sido el método más ampliamente utilizado a nivel mundial para el diagnóstico por imágenes prenatales. Mediante abordaje transabdominal, el SNC completo del feto tiene muchos obstáculos tales como la pared abdominal materna, la placenta y los huesos craneales y es difícil obtener imágenes claras y detalladas de estructuras del SNC fetal⁹⁵.

La introducción de los transductores transvaginales de alta frecuencia ha contribuido a establecer la sonoembriología, y el uso general reciente de la sonografía transvaginal del embarazo temprano permite diagnósticos de malformaciones en etapas iniciales de la gestación.

En la mitad y al final del embarazo, el SNC fetal generalmente es evaluado a través de la pared abdominal materna. El cerebro, sin embargo, es una estructura tridimensional y debe ser evaluado en los tres planos de los cortes básicos sagital, coronal y axial. La evaluación sonográfica del cerebro fetal en los cortes sagitales y coronales requiere un abordaje a través de la fontanela anterior y posterior y/o la

sutura sagital. La ISUOG presentó el consenso de evaluación por el cual todos los ecografistas deben guiarse⁴⁴.

Conocimiento ecoanatómico básico del cerebro

El cerebro, así como la médula espinal, debe ser evaluado en los diferentes cortes axiales, coronales y sagitales tal como se ha recomendado, por tratarse de un órgano cuya complejidad en su estructura lo amerita. Además, es un órgano que tiene diferente anatomía a través de la vida fetal, con estructuras y proporciones internas que cambian con la edad gestacional, por lo que se requiere un entrenamiento adecuado al obstetra para identificar los patrones y puntos de referencias normales, así como el evaluar lo que no es normal para realizar una clasificación patológica sindromática adecuada.

El obstetra con entrenamiento de postgrado en Medicina Materno Fetal es el mejor entrenado por las escuelas universitarias, sin embargo, un buen entrenamiento en ecografía básica puede descartar al menos lo que no está en rangos normales en la subjetividad del observador, para así referirlo al especialista en medicina materno fetal.

Las malformaciones del SNC constituyen una de las anomalías congénitas más frecuentes. Los defectos del cierre del tubo neural son la alteración más frecuente

del SNC y tienen una incidencia de alrededor de 1-2 casos por cada 1000 nacimientos⁹⁶.

La incidencia de anomalías intracraneales con tubo neural intacto es incierta, se cree que la mayoría pasa desapercibida en el nacimiento y solo se manifiesta más tarde en la vida postnatal.

Consideraciones generales de evaluación:

a. Edad Gestacional.

La evaluación del SNC difiere en apariencia a lo largo del embarazo. Para evitar errores diagnósticos el entrenamiento del ecografista debe incluir la familiarización con dichos cambios. Las mejores imágenes para evaluarlo se obtienen después de las 20 semanas de gestación, sin embargo, algunas anomalías pueden ser detectadas en el primer y segundo trimestre temprano. Aunque representan la minoría, generalmente son los más severos y ameritan especial consideración. La ventaja de un escaneo cerebral temprano en las semanas 14-16 es que los huesos son finos y permiten la evaluación del cerebro desde todos los ángulos.

En general, un buen examen ultrasonográfico de las estructuras del SNC puede lograrse en el segundo y tercer trimestre. A finales de la gestación, la

visualización de las estructuras intracraneales con frecuencia se ve obstaculizada por la osificación de la bóveda craneana⁴⁴.

b. Factores técnicos

Los transductores de alta frecuencia aumentan la resolución espacial, pero disminuyen la penetración del haz de ultrasonido. La elección del transductor y frecuencia óptimos está influenciada por un número de factores, incluyendo el biotipo materno, la posición fetal y el enfoque utilizado. La mayoría de los exámenes básicos son realizados satisfactoriamente con transductores transabdominales de 3-5 MHz. El ultrasonido tridimensional puede facilitar la evaluación del cerebro y columna⁴⁴.

El SNC fetal se desarrolla desde etapas tempranas del embarazo, a lo largo de cada trimestre y prosigue después del nacimiento. Está expuesto a que se produzcan alteraciones importantes por el efecto de accidentes o por la presentación de situaciones de riesgo de diferente naturaleza en cualquier edad gestacional (infecciones, traumatismos, hipoxia). Por lo tanto, en la planificación de la detección prenatal de las anomalías del SNC debe tenerse en cuenta que: los patrones de normalidad cambian con la edad gestacional, las lesiones son progresivas, pasa un tiempo desde que se ha presentado la situación de riesgo hasta que la anomalía se evidencia en la imagen; una ecografía normal en la semana 20-22 no excluye patología que se pueda presentar posteriormente.

Planificación del diagnóstico ecográfico de las anomalías del SNC

Se basa en dos niveles de atención definidos por el contenido y la complejidad de la exploración:

a) Ecografía básica.

Su objetivo es conformar la normalidad y la ausencia de imágenes asociadas a diferentes patologías. Su contenido no se limita a la ecografía de las 20-22 semanas, sino que es extensivo a todas las ecografías realizadas, con independencia de la edad gestacional. En las exploraciones nos podemos encontrar con diferentes grados de anormalidad: Anomalía segura, sospecha de anomalía, variante de la normalidad y alarma. Cualquiera de ellas justifica que sea remitida a un equipo especializado.

b) Neurosonografía detallada.

Centrada en el diagnóstico y caracterización de las anomalías es realizada por especialistas en el estudio del SNC fetal idealmente integrados en un equipo multidisciplinario formados por genetistas, neurólogos pediatras, neonatólogos, patólogos y especialistas en diferentes aspectos de la Medicina Fetal con capacidad de proporcionar la atención más integral del SNC, incluidas la indicación de pruebas complementarias, información a los padres, emisión del pronóstico a corto y largo

plazo, planificación de los controles, planteamiento de las diferentes opciones de tratamiento y asesoramiento genético para futuros embarazos.

Cómo se realiza la ecografía básica sistemática del SNC fetal

La evaluación del SNC en la ecografía de screening se realiza mediante ecografía transabdominal. Comprende la evaluación de los planos axiales de la cabeza fetal y la evaluación de la columna vertebral en los 3 planos axial, sagital y coronal.

La sistemática incluye:

- a. Barrido de la cabeza fetal en sentido cráneo caudal.

Para evaluar la morfología e integridad del cráneo, grado de osificación y la posible deformación por efecto de la mínima presión del transductor. Comprobación de la disposición del eco medio y de la simetría de las estructuras intracraneales en todos los planos.

- b. Corte transventricular.

Es el corte más alto. Incluye la visualización de las astas frontales, el CSP y las astas posteriores del ventrículo con los plexos coroideos en su interior. En todos los casos, entre las 18 y 37 semanas, a nivel del tercio anterior, el eco medio se aprecia interrumpido por el CSP, formado por dos líneas paralelas que separan las astas anteriores de los VL, que a este nivel adoptan la forma de una coma. A nivel del AVC las astas posteriores están ocupadas por el glomus del plexo coroideo⁴⁴. Con objeto de que no pase desapercibida la ausencia del CSP es importante tener en cuenta que en un plano discretamente inferior y a su mismo nivel se pueden identificar las columnas del fórnix (3 líneas paralelas)⁹⁷. La morfología en gota de agua de los VL, dilatados a nivel de las astas anteriores y puntiagudas y separadas las anteriores, junto a la ausencia del CSP son signos indirectos de agenesia del cuerpo calloso.

Tamaño de las astas de los ventrículos laterales a nivel del atrio: La medición se realiza en un plano intermedio entre el corte transventricular y el transtalámico. La referencia del plano óptimo es la identificación de la fisura parieto occipital y del eco medio en posición horizontal. Se debe realizar a nivel del glomus de los plexos coroideos, trazando una línea perpendicular al eje longitudinal de los ventrículos laterales y colocando los calipers en la parte interna de las paredes ventriculares. En todos los casos debe estimarse la medida de ambos ventrículos. Su valor se mantiene estable a lo largo del segundo y tercer trimestre de la gestación (6-8 mm) y se considera patológico cuando es mayor de 10 mm⁴⁶. Existe, sin embargo, variación

dependiente de la edad gestacional, siendo proporcionalmente mayor en edades gestacionales tempranas y casi no visible al término del embarazo^{15, 45, 98}.

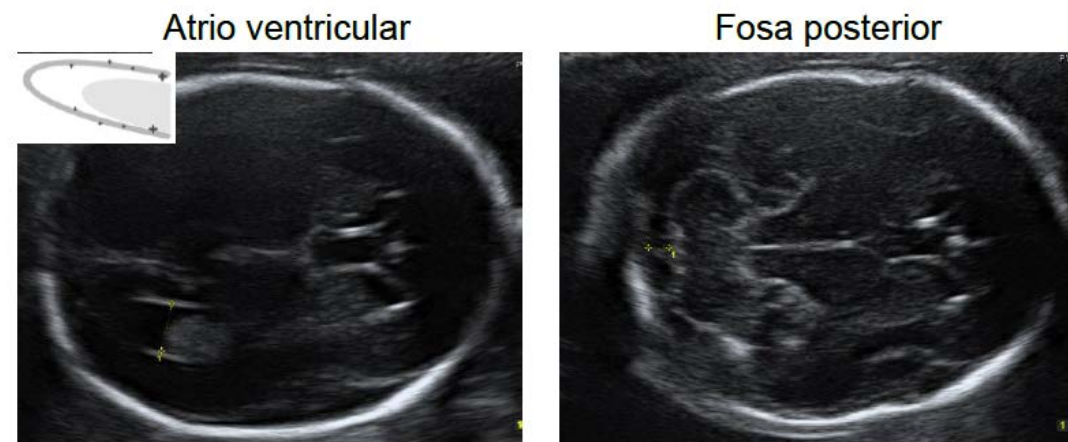


Figura I. Ecofotografía de los planos transventricular y transcerebelar axial en neurosonografía fetal.

Fuente: Ecofotografía realizada por los investigadores

Corte Transtalámico

Es el corte del DBP. Es ligeramente inferior y paralelo al transventricular. Se deben identificar las astas frontales de los VL, el CSP, los tálamos y el giro hipocampal. En este corte se realiza la medición de: Diámetro biparietal (DBP), que es la distancia comprendida entre el límite externo proximal y el límite interno distal del cráneo. Perímetro cefálico (PC), que corresponde al contorno externo del cráneo y el índice cefálico (IC), que es el cociente DBP/diámetro occípito frontal. Sus límites

normales son entre 75-85%. Cifras inferiores a 75 advierten de dolicocefalia y superiores a 85 de braquicefalia⁴⁴.

c. Corte Transcerebelar

Es un corte más inferior, obtenido por una discreta oblicuación del transductor hacia la parte posterior de la cabeza en relación con los cortes transventricular y transtalámico. Se considera que el corte es correcto si incluye el CSP, las astas anteriores de los VL, los tálamos, el cerebelo y la cisterna magna con una correcta visualización del hueso occipital. El cerebelo está formado por los dos hemisferios, de morfología, dimensiones y disposición simétricas y el vermis, estructura más ecogénica y de localización central entre ambos. En ningún caso debe apreciarse comunicación entre la fosa posterior y el IV ventrículo. En este corte se realiza la medición de:

- Diámetro transversal del cerebelo (DTC): Con los calipers en el límite externo de ambos hemisferios.
- Diámetro anteroposterior de la fosa posterior: A nivel del plano suboccípito-bregmático. Corresponde a la distancia entre el límite posterior del vermis y el borde interno del hueso occipital, simulando la continuación del eco medio. Su valor normal

se mantiene estable entre 2 y 10 mm durante toda la gestación. Es muy importante tener en cuenta que el desarrollo del vermis no se completa antes de las 22 semanas, por esta razón no se debe establecer el diagnóstico de anomalía del vermis hasta pasadas las 24 semanas. Incluso en edad gestacional más avanzada, la insonación de la fosa posterior en cortes demasiado coronales puede dar lugar a falsos diagnósticos de anomalía del lóbulo inferior del vermis (hipoplasia/disgenesia)⁴⁴.

d. Evaluación de la columna vertebral.

Por la elevada sensibilidad y especificidad de los marcadores craneales de defecto del tubo neural, la translucencia intracraneal, la morfología del cerebelo (signo de la banana) y la depresión de los huesos frontales (signo del limón)⁴⁵, la evaluación ecográfica de la columna vertebral debe iniciarse con la evaluación craneal. Otros signos que obligan a confirmar su indemnidad son la ventriculomegalia y los pies equinovaros.

De allí la importancia de comprobar la identificación clara de la disposición, osificación e integridad de los cuerpos y de los procesos laterales de todas las vértebras en los tres planos axial, coronal y sagital, y confirmar la integridad de la piel.

En caso de una presentación podálica y que la evaluación no sea concluyente se debe identificar o programar una nueva evaluación ecográfica con objeto de evaluar la porción más caudal de la columna⁹⁹.

e. Evaluación del desarrollo cortical:

La evaluación de las circunvoluciones debe realizarse a lo largo de toda la gestación en la exploración neurosonográfica en los diferentes planos. Las fisuras y circunvoluciones principales son la cisura de Silvio, cingulata, parieto occipital, calcarina y surcos convexos. Es muy importante tener en cuenta tanto su aparición, como las características morfológicas guardan una relación precisa con la edad gestacional²¹.

En casos seleccionados, la adición del Doppler color puede mejorar la capacidad diagnóstica de la neurosonografía, como en imágenes quísticas, sospecha de aneurismas o anomalías arterio-venosas y ante imágenes heterogéneas intra o extraparenquimatosas. La ecografía tridimensional permite la adquisición de volúmenes cefálicos para su posterior análisis en diferido o para ser remitido a expertos. Ha demostrado un potencial diagnóstico considerable y un importante avance para la docencia y comprensión de las anomalías. La resonancia magnética nuclear es también una alternativa diagnóstica importante, pero como soporte del estudio ecográfico¹⁰⁰.

c. Formación del líquido cefalorraquídeo fetal.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se forma a partir de los plexos coroideos, los cuales son estructuras que están situadas dentro de los ventrículos cerebrales, III y IV ventrículo, y compuestos de un núcleo vascular con tejido conectivo y rodeado de un epitelio simple derivados del epéndimo. Las células epiteliales poseen en la superficie ventricular un borde en “cepillo” formado por microvillis y es semejante a otros epitelios implicados en el transporte de fluidos como el renal, pero a diferencia de éste, posee gruesas uniones intercelulares tipo desmosoma que lo hacen impermeable a un gran número de moléculas y constituyen la base anatómica de la barrera hematoencefálica⁶¹.

La membrana basal del epitelio es permeable a moléculas de 40.000 Da. y los capilares también son muy permeables. El transporte vía pinocitosis o transporte vesicular es muy frecuente. El transporte a través de los plexos coroideos no es unidireccional, sino que estas células son capaces de reabsorber moléculas desde el LCR. Dicho fluido es producido en un 90% en dichos plexos coroideos a razón de 0,35 ml/min o 500 cm³ cada 24 h. Su drenaje se lleva a cabo a través de las vellosidades aracnoideas, proyección de las células de la aracnoides sobre los senos vasculares que alberga la duramadre. Estos senos desembocarán directamente en el

torrente sanguíneo y en ningún caso esta salida del LCR se llevará a cabo vía linfática, ya que no existen capilares linfáticos en el SNC.

El epéndimo que se encuentra en el techo del IV ventrículo está recubierto externamente por la piamadre formando el plexo coroideo. La proliferación de las células piales provoca una invaginación hacia el IV ventrículo de la tela coroidea (plexo coroideo del IV ventrículo). La función de los plexos coroideos es la secreción de LCR hacia el sistema ventricular. La absorción del LCR se realiza hacia el sistema venoso a través de vellosidades aracnoideas.

Circulación del LCR

De los ventrículos laterales pasa al III ventrículo a través de los agujeros de Monro, del III al IV ventrículo sigue el flujo utilizando el acueducto de Silvio y a través de los agujeros de Magendie y Luschka fluye hasta el IV ventrículo y las cisternas aracnoideas o rodea la parte superior del cerebro bajando posteriormente hasta la médula espinal. Finalmente es absorbido en los cuerpos de Pacchioni y en las vellosidades aracnoideas a ambos lados del seno sagital superior.

4. Enlazando la función neurológica al estrés fetal y sus consecuencias prenatales y durante la vida.

La función del cerebro humano es uno de los fenómenos más increíbles que se conocen, con interpretaciones desde muchos puntos de vista científicos y no científicos, artísticos, empíricos, etc. Todo el comportamiento, consciente e inconsciente, es el resultado de la función cerebral. Los 100 billones de células nerviosas son el hogar de nuestros centros de sentimientos y sensaciones, placer y satisfacción; es donde están localizados los centros para el aprendizaje, memoria y trabajo creativo; es donde están las áreas de la risa y el llanto y los centros de nuestra mente. Nuestras funciones cognitivas, tales como el pensar, hablar o crear trabajos de arte y ciencia, residen en nuestra corteza cerebral. Una de las tareas de la ciencia neural es explicar cómo el cerebro organiza sus millones de células nerviosas individuales para producir el comportamiento, y cómo estas células son afectadas por el ambiente¹⁰¹. La función del cerebro aún permanece envuelta en un velo de misterio, pero lo que se sabe es que más del 99% de la neocorteza humana es producida durante el período fetal¹⁰².

Debido al empleo de las técnicas actuales y métodos en investigaciones prenatales, un fondo creciente de información sobre el desarrollo del SNC y los patrones de conducta durante la vida intrauterina ha estado disponible en la literatura¹⁰³.

En la presente investigación, estudiamos la asociación entre un factor estresante como lo es el aumento exagerado de peso y la aparición de cambios

cerebrales en el feto, que pueden ser el resultado de esta agresión, lo cual decimos como comentario plausible. Los cambios anatómicos y funcionales del cerebro, los mecanismos de adaptación ante un proceso estresante cualquiera, si ocurren en el período fetal, están sucediendo en la etapa de formación neuronal, dendrítica y glial mayor de la vida humana, y deben existir consecuencias a corto, mediano y largo plazo en la vida de este individuo en formación.

El estrés fetal ha sido un tema de mucha controversia durante décadas, pero recientemente ha quedado claro que los efectos del estrés fetal pueden dejar secuelas a largo plazo sobre nuestra salud. Estudios de fetos humanos y animales han indicado que las experiencias de vida temprana pueden tener consecuencias fenotípicas a largo plazo¹⁰⁴. Además, las hormonas del estrés que se producen durante el desarrollo influyen fuertemente en la expresión fenotípica. En general se cree que el feto mantiene un equilibrio entre oportunidad de crecimiento y el riesgo de mortalidad en ese entorno. Esta compensación es detectada por sensores fisiológicos como una función de balance de energía y estrés ambiental, y efectores que inician respuestas fisiológicas, de desarrollo y de comportamiento a estos factores¹⁰³. La plasticidad fenotípica es el proceso que subyace a todas las modificaciones de la morfología, fisiología y comportamiento. Este fenómeno fascinante no es propiedad exclusiva de los seres humanos, ya que puede ser observado en casi todas las plantas y especies animales.

El desarrollo y crecimiento del feto, así como el momento del nacimiento, están influenciados por el ambiente intrauterino. Un gran número de factores ambientales pueden desencadenar la respuesta fetal del estrés. La desnutrición materna o la insuficiencia placentaria pueden alterar el ambiente intrauterino, causando sufrimiento fetal. Incluso el estrés emocional materno, los eventos estresantes de su vida y conductas agresivas para su misma salud, dentro de los que se enumeran aumentos de peso exagerados durante su embarazo, consumo de medicamentos o sustancias tóxicas, trabajo en ambientes de ruido, vibración, etc, pueden influir en el ambiente fetal^{105, 106}.

La función principal del estrés es la protección del organismo, pero la exposición fetal al estrés puede afectar su desarrollo neurológico, así como al desarrollo de muchos sistemas de órganos y tener consecuencias de por vida. El eje neuroendocrino del estrés, que incluye la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol, que actúan tanto a nivel central como periférico, traduce señales ambientales en respuestas de desarrollo.

Muchos cambios adaptativos inducidos por el estrés fetal aumentan la posibilidad de supervivencia del feto mediante la creación de una protección a corto plazo. Sin embargo, estos cambios pueden dejar profundas alteraciones en la estructura y función del organismo. Se ha sabido que el cerebro y la maduración pulmonar se pueden acelerar como una adaptación al estrés intrauterino¹⁰⁷. Nuevos

datos experimentales sugieren la participación del feto desde el punto de vista endocrinológico en la elección del parto^{108, 109}, estos hallazgos, junto con la evidencia de una maduración acelerada de los pulmones y el cerebro, puede explicar el hecho de que los embarazos de alto riesgo a menudo terminan con partos pretérmino y de que estos niños suelen ser funcionalmente más maduros de lo que podría esperarse considerando su edad gestacional. También se ha comprobado que el cortisol puede tener una influencia negativa sobre el crecimiento de los pulmones, el desarrollo de los septos alveolares secundarios e incluso el crecimiento de todo el organismo¹¹⁰.

La maduración acelerada del cerebro también se asocia con cambios estructurales, así como de comportamiento. De acuerdo con experimentos con animales, los cambios estructurales del hipocampo inducidos por el estrés incluyen la disminución del número de neuronas y los receptores de corticosteroides, un menor nivel de serotonina, y el decrecimiento de la densidad sináptica en regiones distintas al hipocampo¹¹⁰. También se describe reducción de los niveles de neurotrofina (el factor neurotrópico derivado del cerebro) en fetos sometidos a estrés en el hipocampo¹¹¹.

Los niveles cerebrales de aminos biogénicas fetales, que tienen la función de facilitar la formación y mantenimiento de las sinapsis en diversas regiones del SNC también han estado bajo la influencia de factores ambientales. El número total de las sinapsis mantenidas por las aminos biogénicas es crucial para la adquisición del

aprendizaje y la memoria¹¹². Los cambios de comportamiento asociados con la maduración acelerada del cerebro incluyen el estado hiperalerta y la respuesta fetal acelerada ante estímulos nuevos, posiblemente debido a los efectos de la CRH y las hormonas del estrés.

En modelos animales (ratones), unos cuantos estudios en recién nacidos con bajo peso al nacer han indicado que el deterioro selectivo de la memoria podría explicar la alta incidencia de problemas de aprendizaje observados en esta población, incluso en el grupo considerado neurológicamente normal^{105, 107,110}. Según Amiel-Tison et al. en recientes investigaciones, existe un deterioro profundo del funcionamiento del hipocampo en las crías de madres expuestas a estrés prenatal¹⁸. Los roedores que fueron expuestos a estrés prenatal muestran un menor rendimiento en tareas de aprendizaje mediadas por el hipocampo, que incluso están más expresadas durante el envejecimiento¹⁸.

La alternancia en la respuesta endocrina al ambiente estresante y novedoso también se ha observado más adelante en la vida, lo que sugiere que el estrés prenatal produce un deterioro más general de la capacidad para enfrentar noxas externas^{101, 106}. La ACTH por sí misma, deteriora la coordinación motora y la tonicidad muscular, reduce la capacidad de atención y aumenta la irritabilidad¹¹².

Estudios retrospectivos en niños cuyas madres experimentaron estrés durante el embarazo han sugerido efectos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico del niño¹⁰⁶. El desorden de hiperactividad por déficit de atención, los trastornos del sueño, la conducta insociable y desconsiderada, así como los trastornos psiquiátricos, incluyendo episodios esquizofrénicos, depresivos y los síntomas neuróticos, el abuso de drogas, estado de ánimo y la ansiedad, pueden ser reconocidos en estos niños¹⁸. Además, la exposición prenatal al estrés materno tiene consecuencias para el desarrollo del temperamento infantil y las funciones cognitivas²⁸ y adversamente influyen en el aprendizaje y la memoria a la edad de 6 años¹⁰⁶. Afortunadamente, las pruebas recientes han demostrado que cambios en los niveles de estrés materno a través del cuidado médico y el enriquecimiento ambiental pueden compensar los efectos inducidos por estrés prenatal¹¹².

La etiología subyacente de muchas enfermedades crónicas tales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, han sido detectadas que podrían tener su origen en la etapa fetal. La adaptación a una nutrición inadecuada durante la vida intrauterina tiene efectos definidos sobre el metabolismo y estructura de los órganos que determinan la aparición de enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes en la edad adulta⁵⁵. La explicación de estas enfermedades se debe buscar en el eje neuroendocrino, hiperrespuesta al estrés, que incluye reacciones ampliadas o prolongadas de CRH y cortisol a factores de estrés agudo, aumento de alimentos asociados con mayor riesgo de obesidad y la disfunción metabólica⁵⁵.

Todo habla que los cambios adaptativos del feto ante el estrés tienen un costo posterior en la salud del individuo adulto.

La programación fetal

En nuestra propuesta teórica, los cambios cerebrales leves que hemos observado son generados por estímulos estresantes como consecuencia del aumento de peso de manera exagerada por parte de la madre, lo cual, eventualmente, podrían causar efectos en el individuo a lo largo de su vida como individuo, su vida infantil y adulta.

Hoy día es ampliamente aceptado que los riesgos de un número significativo de enfermedades del adulto tienen su origen en la etapa fetal. De hecho, la revista Times en la edición de septiembre 2010 sorprendió al mundo informando que diferentes enfermedades como el cáncer, patologías cardíacas, obesidad, depresión, asma, diabetes, eventualmente podrían tener su origen en los primeros nueve meses de la vida¹¹³; de hecho, desde el punto de vista científico, se ha sospechado con la teoría de la programación el origen de la patología hipertensiva, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca coronaria desde la vida fetal⁵⁵.

La mayoría de los trabajos se han basado en estudios epidemiológicos en donde cohortes de sujetos con historias obstétricas bien documentadas y que se pudieron seguir hasta la adultez. Allí se encontró que las medidas realizadas al nacer tales como peso al nacimiento, longitud, proporciones corporales y peso placentario estaban fuertemente relacionadas a una mayor incidencia en la vida adulta de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus no insulino dependiente³⁷, o en factores de riesgo para enfermedades como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia¹¹⁴.

La base teórica de esta observación epidemiológica se definió como “programación”, y se trata de que un evento que ocurre en un período crítico o sensible de la vida de un individuo resulte en un cambio a largo plazo en la estructura o función del organismo. La programación es un fenómeno biológico bien establecido y hay muchos ejemplos comunes y bien conocidos. Por ejemplo, a las ratas hembras a las que se estimularon con testosterona durante los primeros 4 días de vida desarrollaron un patrón de conducta masculino en su secreción de gonadotrofinas en la pubertad, y a pesar de tener una función ovárica y pituitaria normal, no tuvieron patrones de conducta femeninos⁵⁵.

A pesar de que un estímulo de programación en la vida fetal se propone como productor de cambios en la talla al nacer, puede también alterar mecanismos homeostáticos tales como la regulación de la presión arterial o sensibilidad a la

insulina, lo que puede llevar a aumentar la susceptibilidad para enfermarse posteriormente en la vida.

La interrogante que surge es del origen mismo y la naturaleza de este estímulo de programación. La desnutrición se propuso tempranamente como un estímulo plausible, así como otros autores propusieron a la excesiva exposición fetal a glucocorticoides¹¹⁵.

En esta investigación nos enfocamos en la nutrición en exceso como estímulo principal de estos cambios en la programación.

Importancia de la nutrición en la embarazada

La propuesta que la nutrición en la vida fetal es un estímulo central para la programación y la susceptibilidad a enfermedades en el adulto está soportada por tres amplios grupos de evidencias:

- a) La manipulación de la nutrición durante el embarazo en animales produce muchos de los fenómenos observados en estudios epidemiológicos. Las publicaciones nos han permitido verificar experimentalmente la relación entre bajo peso al nacer y el riesgo de enfermedad más tardío en la vida. El peso al nacer es fácilmente manipulado modificando la dieta de la embarazada⁵⁵. Los trabajos que surgieron posteriormente

investigaban las consecuencias del peso al nacer con la fisiología posterior al parto, produciéndose mucha literatura al respecto en los años recientes. Por ejemplo, reduciendo la proporción de proteínas en la dieta de ratas embarazadas resultó en críos que tenían peso al nacer reducidos y también presión arterial elevada e intolerancia a la glucosa en la vida adulta¹¹⁶, otros estudios han encontrado los mismos hallazgos en ovejos¹¹⁷ y cobayos¹¹⁸. De esta manera no existe duda de que cambios en la alimentación materna pueden alterar tanto el peso al nacimiento como alterar permanentemente (programar) aspectos de su fisiología que de alguna manera han sido consistentes con la susceptibilidad a enfermarse más tarde en la vida adulta.

- b) La segunda línea de evidencia se basa en “pseudo experimentos” de manipulación de la nutrición materna en embarazos humanos. Estos estudios muestran que las mujeres expuestas a limitaciones nutricionales durante el embarazo, impuestos por hambre (guerras, hambrunas) tuvieron recién nacidos con tamaños reducidos, y un riesgo incrementado para intolerancia a la glucosa y obesidad en la vida adulta¹¹⁹.
- c) La tercera línea que soporta a la nutrición como un estímulo esencial de programación fetal es por la plausibilidad biológica, basada en el conocimiento actual de la regulación del crecimiento en el desarrollo fetal en los mamíferos. Hay certeza de que el peso al nacer está influenciado por el ambiente uterino materno, y éste está modelado por el genotipo paterno¹²⁰. El incremento del tamaño fetal en la gestación tardía normalmente está limitada por la talla materna y su capacidad para suplementar

nutrientes a su feto, un fenómeno conocido como “restricción materna”, por lo tanto, el crecimiento fetal normalmente está regulado por la suplementación de nutrientes al feto, y además, se conoce que el mayor mediador hormonal del crecimiento fetal es la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), los cuales están regulados por el ingreso al feto de los nutrientes³⁵. Por lo tanto, un reducido aporte de glucosa al feto resulta en menor cantidad de insulina y concentraciones de IGF, y en un menor crecimiento fetal.

En un principio es difícil conciliar el rol central de la nutrición en la regulación del crecimiento fetal a través del conocimiento tradicional que la dieta de una embarazada tiene poca influencia en el tamaño del hijo al nacer. Un metaanálisis de suplementos alimenticios maternos mostró poco efecto sobre el peso al nacer, incluso en situaciones de dietas balanceadas de proteínas/calorías en mujeres desnutridas en donde se esperaba tener el mejor efecto, resultó que el incremento real del peso al nacer era muy pequeño¹²¹. La paradoja actual consiste en conocer exactamente la manera como la nutrición materna afecta a la nutrición fetal. Los fetos mamíferos crecen en una línea delgada que tiene en un extremo a la dieta materna y en otro extremo la captación tisular fetal. A lo largo de la línea se incluye la ingesta de nutrientes maternos, el metabolismo materno y su entorno endocrino, flujo sanguíneo uterino, luego flujo sanguíneo umbilical también a través de transferencia y metabolismo interno placentario.

Sin embargo, cambios maternos en la nutrición significativos terminarán teniendo poco impacto en la ganancia de peso fetal. A la inversa, causas clínicas comunes de crecimiento fetal restringido tales como hipertensión arterial materna están asociadas a flujo sanguíneo uterino disminuido, infartos placentarios que resultan en capacidad de transferencia placentaria reducida, lo que limita la suplementación de nutrientes, sin ningún cambio alimentario por parte de la madre³².

Un desbalance proteico/calórico significaría entonces alteración a nivel de la membrana placentaria, ocurriendo cambios a nivel de la vasculatura de la vellosidad corial, cambiando el grosor de la membrana placentaria, y esto influiría en el paso de nutrientes y oxígeno hacia y desde el feto, influyendo directamente en la ganancia de peso del producto⁶⁴. En este estudio, se evidencia un cambio en los vasos ante aumento de peso exagerado, lo que condiciona a un engrosamiento de la pared vascular, con vasodilatación arteriolar y formación de neovascularización, para así garantizar un aporte nutricional hacia el feto y asegurando el intercambio gaseoso entre los compartimientos fetal y materno⁶⁴.

Ahora, para el crecimiento fetal la nutrición materna no lo es todo. Es un pensamiento verosímil que para lograr un tamaño adecuado fetal al nacer la embarazada debe alimentarse adecuadamente, pero si ella conjuga a su embarazo con un aporte nutricional desbalanceado, con dietas inadecuadas (hipercalóricas, hiperlipídicas), con alimentos de bajo valor nutricional como comida rápida, entonces

tendrá un desarrollo vascular intravellositario inadecuado que creará un sustrato patológico que servirá de inicio a la aparición de patología fetal, y de aquí las consecuencias a una programación fetal alterada que culminarán en aparición de enfermedades en etapas más tardías de la vida como obesidad, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, síndrome metabólico y algunas otras enfermedades no estudiadas en detalle como problemas psiquiátricos³⁵.

¿Cómo se realiza la programación fetal?

La formación del feto humano siempre se pensó que dependía exclusivamente de la carga genética de ambos padres, y que su desarrollo era independiente de factores externos. Sin embargo, con el descubrimiento de los efectos del virus de rubeola como agente teratogénico, y luego con las amplias malformaciones que se desarrollaban con el uso de talidomida, el panorama cambió y se volteó la mirada a encontrar agentes etiológicos de patología del recién nacido y el infante durante la vida fetal. Luego, el valioso descubrimiento de ciertas deficiencias en la alimentación, que originaban mayor riesgo de malformaciones en el feto, como del ácido fólico y defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida), así como que el consumo prenatal de esta servía como prevención del 85% de aparición de estos defectos, demostró la importancia de la nutrición en esta etapa para que ocurriera un desarrollo embrionario y fetal normal⁹.

Actualmente se conocen nuevos factores que interactúan con la expresión de genes in útero y establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. Algunos de éstos no sólo influyen en el sujeto, sino que también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras⁵⁹.

Se piensa que estímulos o agresiones en etapas tempranas de la vida originan consecuencias permanentes; esto es algo establecido en el campo de la biología del desarrollo y se denomina programación. Así mismo, un correcto caudal de estímulos en las mismas etapas tempranas programará un individuo con la mejor carga fenotípica para su propio futuro. El estímulo o noxa puede originarse por medios endógenos (señalización hormonal) o exógenos (medio ambiente). Un factor importante de programación ambiental es la nutrición. Durante la vida fetal e infancia temprana la nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos (hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad)^{59, 65}.

Una programación inadecuada que se observa con pacientes que han tenido aumentos exagerados de peso durante la gestación asociados a cambios cerebrales fetales que eventualmente sirven de base para patologías del neurodesarrollo de estos individuos, o sea, programación fetal cerebral que es evidenciable a través de una sistemática de evaluación ultrasonográfica durante la vida fetal. Eventualmente, al identificar cambios cerebrales producidos por la noxa conocida como aumento

exagerado de peso, se evaluarán los cambios que se suceden al iniciar la acción médica de la orientación nutricional, evaluando los probables cambios resultantes de tal terapia.

Hipótesis de Barker

Barker y su grupo señalan que el tamaño pequeño al nacimiento, según la edad gestacional, se asocia con riesgo elevado de sufrir eventos adversos en la vida adulta (concentraciones anormales de lípidos sanguíneos, diabetes mellitus, hipertensión arterial y muerte por enfermedad coronaria isquémica). La restricción del crecimiento fetal se ha identificado como marcador de nutrición fetal deficiente que adapta al feto y programa al individuo para ser propenso a enfermedades en la vida adulta³⁶. Los estudios de Barker et al³⁵ en la década de los 80 establecieron que la incidencia de algunas enfermedades en el adulto, como accidente vascular, diabetes tipo 2 y dislipidemias, se relacionaban con el ambiente intrauterino durante el desarrollo (hipótesis de Barker). Actualmente esta hipótesis se conoce como el origen de enfermedades del adulto.

La inducción de diferentes fenotipos, mediante las variaciones ambientales en etapas tempranas de vida, incluida la nutrición, se asocia con diversos grados de enfermedad metabólica. La inducción de cambios persistentes en función y estructura

de los tejidos, por diferencias ambientales tempranas, produce alteraciones permanentes en la regulación de transcripción genética^{59, 77, 122}.

La hipótesis de Barker señala que ciertas estructuras y funciones de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta. El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades de la vida adulta¹²³.

La alteración de la disponibilidad de nutrientes durante el embarazo resulta en adaptación del desarrollo fetal. Esto se realiza mediante ajustes hormonales por el embrión y feto para adecuarse a dichos cambios, de manera que el recién nacido estará mejor preparado para un ambiente adverso (desnutrición). Sin embargo, el adecuado aporte nutricional durante la etapa postnatal, que permita aceleración del crecimiento, puede originar alteraciones metabólicas que lo hagan susceptible a funciones fisiológicas aberrantes y enfermedades en la etapa adulta, al igual que otras afecciones in útero, incluida exposición a tóxicos⁷⁷.

Los neonatos con peso menor de 2.500 g al nacer tenían un OR de 7,5 de padecer diabetes o intolerancia a la glucosa, en comparación con los que pesaron más de 4.000 g¹²⁴. Esta situación dio lugar a la teoría del genotipo-fenotipo ahorrador¹²⁵. Estudios en roedores demostraron que las modificaciones alimentarias alteran la

expresión de genes. Aun se investiga la reversión de las marcas epigenéticas en nutrición humana.

Epigenética

La epigenética es el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo o el complejo proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo. Esto se realiza a través de tres mecanismos que controlan la expresión de los genes a nivel molecular: La metilación de la citosina de los pares de nucleótidos citosina-guanina del ADN, la modificación química de las histonas de la cromatina, tales como la acetilación y un tercer mecanismo es el denominado “micro ácido ribonucleico interferente”(ARNs) que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes⁵⁸.

Actualmente se conoce que las modificaciones epigenéticas participan en un importante número de procesos, como, por ejemplo, la adquisición inmunológica de los linfocitos T, en las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje y la respuesta al estrés mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se han asociado también mecanismos epigenéticos a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión, autismo y desórdenes alimenticios¹⁹.

Los mecanismos biológicos subyacentes de esta hipótesis no son bien entendidos, la regulación epigenética durante el desarrollo y su asociación entre desregulación y enfermedades en el humano, apoyan la hipótesis de los mecanismos epigenéticos implicados en este proceso.

Cada tipo celular diferenciado tiene su propia firma epigenética que refleja su genotipo, antecedentes de desarrollo e influencias ambientales, y al final señala el fenotipo de la célula y el organismo. Algunas células tienen amplia reprogramación epigenética durante la vida fetal. El tratamiento adecuado o inadecuado en estos períodos puede causar efectos adversos a corto y largo plazo en el recién nacido y su progenie¹²⁶.

Desde las etapas tempranas del desarrollo suceden modificaciones covalentes en el ADN y sus proteínas relacionadas, que determinan los patrones de linaje específicos de la expresión genética y, por tanto, representan los mecanismos más importantes mediante los que los factores ambientales pueden influir sobre el desarrollo durante la vida¹⁹.

La metilación del ADN es el principal regulador epigenético del genoma, pues regula aspectos cruciales de su función. En las células somáticas diferenciadas, los patrones de metilación genómica son estables y heredables; sin embargo, en los mamíferos existen por lo menos dos períodos del desarrollo (células germinales y

embriones en período de preimplantación), en los que dichos patrones reprograman todo el genoma para originar células con amplio potencial de desarrollo. La reprogramación epigenética de las células germinales y embriones tempranos afecta la impronta genómica. La reprogramación parece establecer totipotencia nuclear en el desarrollo normal y en los animales clonados y eliminación de información epigenética adquirida⁵⁸.

La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas mejor estudiadas en los organismos uni y multicelulares. En los mamíferos y otros vertebrados, la metilación ocurre, principalmente, en el dinucleótido simétrico CpG. La metilación simétrica y el descubrimiento del ADN – metiltransferasas (Dnmt), en concreto la Dnmt1, sugieren un mecanismo de mantenimiento en los patrones específicos de metilación del genoma. Los patrones impuestos en el genoma, puntos definidos durante el desarrollo en células precursoras, se mantienen por la Dnmt1 y originan programas predeterminados de expresión génica durante el desarrollo en la descendencia de células precursoras¹²⁷. Lo anterior explica por qué los patrones de diferenciación se mantienen por poblaciones celulares. Los eventos específicos de desmetilación en tejidos diferenciados pueden causar cambios posteriores.

Se han demostrado efectos de metilación en la expresión de genes específicos *in vivo*, particularmente los improntados, pero aún no es claro si está implicada en el control de la expresión génica durante el desarrollo normal. Aunque se han detectado

enzimas que metilan ADN de Novo (Dnmt3a y Dnmt3b), se desconoce cómo se establecen los patrones específicos de metilación en el genoma¹²⁷. Se han sugerido mecanismos para la desmetilación, aunque no se han detectado enzimas que realicen esta función. La metilación anormal, como la producida por la abolición de genes de la metilasas, provocan alteraciones en todo el genoma que resultan en mortalidad embrionaria o en defectos del desarrollo; sin embargo, aún se desconocen sus bases en el desarrollo anormal. La hipo e hipermetilación se ha asociado con distintos tipos de cáncer.

Se piensa que los mamíferos pueden tener períodos de reprogramación, en los patrones de metilación, en todo el genoma. Con frecuencia, una parte importante del genoma es desmetilada y después de algún tiempo remetilada, siguiendo un patrón celular o tisular específico. Aun se estudia la dinámica de los eventos de reprogramación y el propósito biológico de los mismos¹²⁷.

El bajo peso al nacimiento, especialmente cuando es seguido de un crecimiento acelerado durante la infancia y gran adiposidad central en la etapa adulta, es un factor de riesgo para sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Estas observaciones proporcionan las bases para hipótesis de programación y significan un reto para descubrir cuáles son los mecanismos que registran, recuerdan y posteriormente revelan, en una etapa posterior de la vida, deficiencias nutricionales recibidas durante la gestación⁵⁹.

La programación fetal implica funciones de plasticidad durante el desarrollo (como respuesta a señales ambientales y nutricionales) y etapas tempranas de la vida, y sus efectos adversos en la vida adulta. Aunque los primeros estudios se relacionaron con crecimiento fetal deficiente, se ha demostrado que las señales ambientales producen efectos adversos independientes del crecimiento. Los efectos adversos a largo plazo reflejan desigualdad entre condiciones ambientales tempranas (fetales y neonatales) y a las que se enfrenta el individuo en etapas posteriores de la vida¹²².

Los mecanismos subyacentes a este riesgo no se conocen, pero los estudios experimentales en roedores y humanos sugieren que los cambios epigenéticos, en los genes reguladores y los relacionados con el crecimiento, tiene una función importante en la programación fetal¹²².

Estrés Oxidativo

Las alteraciones epigenéticas que marcan el genoma son la clave para la exposición nutricional in útero y su influencia en expresión de genes y el fenotipo. La nutrición dentro del útero es capaz de cambiar estructura de cromatina, expresión génica y modular la salud durante toda la vida¹²⁸.

El estrés oxidativo es una de las causas o trastornos, conocidas o probables, asociada con el crecimiento fetal adverso (disminución o exceso) o parto pretérmino; éste puede ser el factor común de programación, en la asociación de dichas condiciones y el riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta. Los mecanismos de programación del estrés oxidativo pueden ser directos, a través de la modulación de las expresiones génicas o indirectas, mediante el efecto de ciertas moléculas oxidadas¹²⁹.

Diversos experimentos han demostrado la función del balance redox en la modulación de la expresión genética. Estudios recientes comprueban que la función de la insulina y la tensión arterial son blancos sensibles de programación por el estrés oxidativo. La programación adversa puede ocurrir sin afectar el crecimiento fetal, pero ésta es más frecuente en los niños de bajo peso, porque con mucha frecuencia experimentan alteraciones, conocidas o desconocidas, con efectos oxidativos¹²⁹.

El estrés oxidativo se modifica fácilmente durante el embarazo y en los períodos postnatales tempranos (que son ventanas críticas admisibles). Esta hipótesis, de probarse su validez, puede ser útil para combatir la epidemia del síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades coronarias isquémicas. Actualmente se estudia la prescripción de antioxidantes durante el embarazo para prevenir la preeclampsia. Es importante que los infantes nacidos de mujeres con este

tratamiento tengan seguimiento a largo plazo para probar la hipótesis de programación del estrés oxidativo³⁸.

Citocinas Maternas

También las causas de programación se asocian estrechamente con la alteración materna durante el embarazo, y, por lo tanto, el ambiente fetal. El ambiente fetal subóptimo, debido a la nutrición inadecuada, infección, anemia, hipertensión, inflamación, diabetes gestacional o hipoxia en la madre, expone al feto a factores hormonales, de crecimiento, citocinas o adipocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos, del crecimiento, y mitocondriales en etapas posteriores de la vida, y origina deficiencia en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad cardíaca en la etapa adulta. Dichos eventos se combinan con sobrealimentación o estilos de vida diferentes a los adquiridos por el feto durante su programación¹⁹.

Deficiencias funcionales en otros órganos

Además del riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y diabetes, se han investigado diversas alteraciones funcionales asociadas con el desarrollo fetal deficiente.

La exposición a citocinas maternas durante la vida fetal y neonatal produce efectos particulares, según el período y tejido específicos. Con base a esto, las citocinas se consideran factores de crecimiento que ejercen un efecto positivo o negativo. El efecto de los corticosteroides en las madres para acelerar la maduración pulmonar fetal en los partos pretérmino, no se circunscribe sólo al pulmón, pues el mensaje esteroideo produce que otros órganos, como el riñón y el corazón, también aceleren su maduración y disminuyan el número de células, lo que resulta en riesgo elevado de padecer hipertensión y enfermedad cardíaca.

Dicha exposición a citocinas maternas por procesos infecciosos se asocia con riesgo elevado de sufrir parálisis cerebral, por lo tanto, dichas moléculas no sólo suprimen el proceso inflamatorio en la madre, sino el crecimiento y maduración del sistema nervioso central en el feto⁵⁹. Aún se estudia el efecto de diferentes factores en otros órganos.

Función del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales.

Estudios en animales y humanos han demostrado que la programación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal (HPAA), por alteraciones de la vida fetal, es un factor importante que origina diversos trastornos que se distinguen por su

sobreactividad. Los estudios preliminares sugieren una función similar para la programación temprana del eje simpático – suprarrenal.

La actividad reducida del eje HPAA es característica importante de diversas enfermedades relacionadas con el estrés, como trastornos del estrés postraumático, dolor crónico, fatiga y depresión melancólica atípica. Por lo tanto, es altamente admisible que la susceptibilidad a estos trastornos se origine de manera similar en las etapas tempranas de la vida, aunque hasta la fecha no se cuenta con gran evidencia^{28, 110, 123}. El entendimiento de los mecanismos moleculares y bioquímicos que participan en la programación fetal ayudará a identificar a los niños con riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta y desarrollar estrategias de prevención.

La ganancia de peso excesiva durante el embarazo, ¿es un síndrome que ha pasado inadvertido por la comunidad médica?

En medicina, un síndrome, originaria del griego *syndromé*, “concurso”, es un cuadro clínico o un conjunto sintomático que presenta alguna enfermedad con cierto significado y que por sus características posee cierta identidad; es decir, un grupo significativo de signos y síntomas (datos semiológicos) que concurren en tiempo y forma, y con variadas causas o etiología. Un síndrome es un conjunto de síntomas o signos que conforman un cuadro¹³⁰. Todo síndrome es una entidad clínica que asigna un significado particular o general a las manifestaciones semiológicas que la

componen. El síndrome es plurietiológico porque tales manifestaciones semiológicas pueden ser producidas por diversas causas.

Basado en las observaciones planteadas previamente en este marco teórico, nos damos cuenta que el aumento exagerado de peso en el embarazo es una entidad patológica individual, cuya aparición se debe a causas sociales, culturales, hormonales, psicológicas e incluso genéticas, y que al aparecer puede producir cambios en la madre y el feto que conllevan a un embarazo y progeñe rodeado de patologías múltiples gracias a cambios genéticos y reactivación epigenética de patologías en la madre y el niño.

Debe hacerse la distinción entre obesidad y aumentos exagerados de peso durante la gestación. Una paciente obesa, por definición de la OMS es aquella que tiene una enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible, caracterizada por la acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo, y se define cuando el IMC de cualquier individuo es mayor a 30 kg/m^2 ¹³¹.

Para la definición de ganancia de peso exagerada en el embarazo, se considera de aquella paciente cuya ganancia de peso total excede los postulados del IOM previamente revisados en este marco teórico, discriminando su IMC previo al embarazo.

Obviamente, las pacientes ubicadas en los extremos de la tabla (mujeres con bajo peso y obesas), tendrán procesos adaptativos diferentes al aumento exagerado de peso y es en estos grupos donde aparecerán mayor número de complicaciones obstétricas, bien sea maternas, fetales, neonatales o su repercusión más tarde durante la vida adulta a través de programación fetal.

También se puede definir de forma parcial al aumento exagerado de peso como la ganancia mensual superior a lo esperado para el subgrupo del IMC pregestacional sin esperar a clasificarla al final.

Gracias a esta última definición, el obstetra tendrá la capacidad de identificar a las pacientes que presentan la condición patológica de aumento exagerado de peso durante el mismo control prenatal, puede reorientar a esta paciente como paciente de alto riesgo obstétrico, puede solicitar exámenes de protocolo de búsqueda de patologías metabólicas asociadas al ganancia ponderal exagerada, puede buscar patologías fetales propias y puede aplicar la conducta médica de correcciones dietéticas, estabilización metabólica, tratamiento de las complicaciones tratables, vigilancia correcta de situaciones anatómicas fetales tales como restricción del crecimiento fetal, macrosomía fetal, etc. con el manejo que imponga el estado del arte actual; y visto desde un punto de vista mucho más moderno, el obstetra puede, eventualmente, mejorar la calidad de vida de la sociedad al mejorar la programación

de los fetos, teniendo a largo plazo adultos más sanos con menor incidencia de enfermedades que pueden ser prevenibles desde la etapa fetal.

No se trata entonces de vigilar a la paciente con sobrepeso o la obesa. Se trata de que toda embarazada debe ser monitoreada estrictamente en cuanto a su ganancia de peso mensual, y así prevenir la aparición de enfermedades obstétricas.

A continuación, se describe una pequeña lista de enfermedades prevenibles al corregir aumentos exagerados de peso durante el embarazo, según criterio diversas investigaciones^{35, 55, 132}:

Maternas:

- Obesidad
- Trastornos hipertensivos del embarazo
- Diabetes gestacional.
- Patologías tromboticas venosas y arteriales.
- Hiperémesis gravídica.
- Alteración del estado de ánimo materno, principalmente depresión.
- Edema gestacional.

Fetales:

- Restricción del crecimiento fetal.
- Enlentecimiento del crecimiento fetal.
- Fetos macrosómicos.
- Polihidramnios idiopático.
- Oligohidramnios
- Insuficiencia placentaria.
- Patrón acelerado de la maduración placentaria.
- Óbitos fetales de causa desconocida.
- Alteraciones anatómicas varias, objeto de estudio de esta tesis.

Y patologías a largo plazo, producto de mala programación fetal:

- Obesidad remanente postgestacional.
- Obesidad.
- Síndrome metabólico.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Dislipidemias.
- Diabetes mellitus tipo 2
- Cardiopatía isquémica.

- Enfermedades mentales: Esquizofrenia, depresión.
- Enfermedades del niño, en como parte de investigación de este mismo autor, como alteraciones del espectro autista, niños hiperactivos, déficit de atención, retardo en adquisición de habilidades mentales y motoras. Obesidad infantil.

Ante todos estos procesos que ocurren con el aumento exagerado de peso durante la gestación (punto de inicio), este autor tiene la hipótesis que esta situación es un síndrome aparte, y como síndrome médico tiene también la capacidad de ser identificado precozmente y ser tratado para mejorar el pronóstico.

El tratamiento de este síndrome sería el cambio en el régimen alimenticio acorde a los requerimientos particulares de la embarazada, así como la identificación de las patologías concomitantes y su tratamiento específico. Esto lograría una mejoría en el paso de sustancias, nutrientes, gases a través de la membrana placentaria que corregirían los problemas que se susciten en el feto⁶⁴.

Intervención obstétrica para programar una sociedad sana.

El control prenatal tiene como objetivo una oportuna identificación y un manejo adecuado de los factores de riesgo obstétricos, la realización de pruebas de laboratorio básicas y el seguimiento de parámetros básicos como son altura uterina,

peso materno, presión arterial, estatura materna y evaluación semiológica básica ayudan a un diagnóstico oportuno de factores de riesgo que benefician la salud materna y perinatal conjuntamente con el suministro de micronutrientes (hierro, ácido fólico y calcio), especialmente en pacientes con estados carenciales, pacientes malnutridas dentro de las que se incluyen a las obesas o clasificadas como alto riesgo obstétrico¹³³.

Como vimos a lo largo de este marco teórico, las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto (ECNTs) relacionadas con la alimentación y la actividad física, como la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, representan causas de mortalidad importante a nivel mundial.

La obesidad es sin duda la enfermedad nutricional de mayor importancia en la actualidad y constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y otras ECNTs como la hipertensión arterial y la diabetes Tipo 2. La obesidad “abdominal, diagnosticada por la circunferencia abdominal) constituye una causa importante para la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y disfunción del endotelio vascular. Un 30% de la población adulta venezolana presenta obesidad abdominal¹³².

El análisis de la situación nutricional de la mujer en el país revela que coexisten, en todos los grupos etarios, déficit nutricionales y problemas por exceso, con amplio predominio de estos últimos en la forma de sobrepeso y obesidad, sobre todo los grupos de menor ingreso económico¹³².

El embarazo constituye una de las etapas de mayor vulnerabilidad en la vida de la mujer pues en ella recae no solo la reproducción biológica (embarazo, parto, puerperio, lactancia), sino responsabilidad social (cuidado de los hijos) de la familia, de tal modo que representa un eje central.

En el embarazo la mujer se encuentra más sensible y receptiva a educarse y por lo tanto es una etapa especialmente indicada para cambiar algunos hábitos dañinos como ingesta excesiva de azúcares y grasas, falta de aseo bucal y el hábito tabáquico.

Hasta ahora el énfasis sobre nutrición materna y ganancia de peso durante el embarazo ha estado centrado en desnutrición y en prevención del bajo peso al nacer, sin embargo en nuestro país, al igual que en el resto de América Latina, el sobrepeso y obesidad materna han ido aumentando de forma significativa, lo cual requiere reevaluar las estrategias de intervención nutricional con miras a los potenciales efectos que esta nueva condición nutricional por exceso puede tener sobre el pronóstico materno e infantil en el corto y largo plazo³³.

Es necesario que además del programa alimenticio, se instruya a la embarazada a que inicie o permanezca realizando ejercicios moderados, dependiendo de su condición particular obstétrica⁵⁶.

El ambiente nutricional intrauterino es de especial importancia en términos de imprimir en el feto características metabólicas que influyen en el riesgo de desarrollar ECNTs durante la vida adulta.

Pero la programación debe comenzar incluso antes del embarazo. En la consulta preconcepcional se puede inducir a la mujer a que abandone hábitos mórbidos como fumar o alcohol. El período más crítico del embarazo son las primeras 8 semanas, cuando recién se inician los mecanismos de formación de la placenta. En este momento intervienen de forma negativa las condiciones mórbidas descritas, y es este período en donde muchas mujeres incluso desconocen que están embarazadas, y de allí la importancia de iniciar la intervención médica lo más precozmente posible¹³⁴.

La intervención dietética durante el embarazo debe ser obligatoria para todo obstetra y para toda paciente. El manejo multidisciplinario en casos de riesgo obstétrico es bien visto por la paciente y sus familiares, pues generalmente provienen

de hogares con costumbres dietéticas susceptibles a modificación. Es importante intervenir efectivamente sobre la obesidad en la mujer en todas las etapas de su vida.

Ejes de intervención médica preventiva¹³⁴:

1. Relevar el tema nutricional a nivel de equipo de salud y poblacional.
2. Insertar consejería en alimentación saludable en todos los controles habituales de la mujer y del niño.
3. Vigilar estrictamente la ganancia de peso en el embarazo.
4. Referencia a manejo por especialistas en riesgo obstétrico (Médicos Materno-Fetales - Perinatólogos) a aquellas pacientes con aumentos exagerados de peso, y éste lidera el equipo multidisciplinario.
5. Promover la recuperación del estado nutricional pregestacional.
6. Promover la lactancia materna.
7. Educar en alimentación al destete.
8. Intervenir oportunamente en la infancia
9. Establecer redes de apoyo

Es trabajo del obstetra en cada caso particular el vigilar la salud de su paciente, y depende de este manejo la modificación en los indicadores de salud a largo plazo

Aspectos Bioéticos y Legales

En cuanto al basamento bioético y legal de esta investigación, se realiza cumpliendo lo establecido en la Ley del Ejercicio de la Medicina, Código de Deontología Médica y los postulados de bioética de la Declaración de Helsinki, Código de Ética Médica y Declaración de Nuremberg, según el siguiente esquema:

- 1) En cuanto a la actividad profesional institucional:
 - a. Según Gaceta Oficial Número 158 del 10 de septiembre de 2010. En la que se crea en su artículo 1 La Comisión Nacional de Bioética y Bioseguridad en Salud adscrita al MPPS la cual regula y supervisa lo relacionado a los aspectos éticos de la investigación científica y de la atención de la salud. En su artículo 4 establece sus funciones entre las cuales en su párrafo “c” define las normas éticas para la investigación, promoción en salud, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y en el “d” promueve la creación de Comisiones de Bioética y Bioseguridad en todos los establecimientos e instituciones de salud y supervisa su funcionamiento¹³⁵.
 - b. **La Ley del Ejercicio de la Medicina**¹³⁶ en su **Título III, Capítulo I Artículo 90**: Se entiende por ejercicio de la Medicina Institucional la relacionada con las funciones de atención a la salud, a la docencia y a la investigación cumplidas por los médicos o

médicas al servicio de las instituciones oficiales o privadas, con objeto de atender los problemas de salud de la comunidad.

- c. **La Ley del Ejercicio de la Medicina** en su **Capítulo II. De la investigación en seres humanos**, explica de los **Artículos 92 al 101** que la investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos, y no debe realizarse si no está precedida de suficientes pruebas de laboratorio y del correspondiente ensayo en animales de experimentación. La investigación clínica sólo es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicamente calificadas, sólo puede realizarse cuando la importancia del objetivo guarda proporción con los riesgos a los cuales sea expuesta la persona. El médico responsable de la investigación clínica debe tomar precauciones especiales cuando la personalidad del sujeto pueda alterarse por el empleo de drogas o cualquier otro factor implícito en la experimentación. En el tratamiento del paciente, el médico puede emplear nuevos procedimientos terapéuticos si después de un juicio cuidadoso, considera probable el restablecimiento de la salud o alivio del sufrimiento. La persona debe hallarse bien informada de la finalidad del experimento y de sus riesgos y dar su libre consentimiento. En caso de incapacidad legal o física, el consentimiento debe obtenerse por escrito del representante legal del paciente y a la falta de éste, de su familiar más cercano o responsable. El método que simultáneamente implica investigación clínica y procedimiento terapéutico, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, sólo puede justificarse cuando involucra valor terapéutico para el paciente.

En casos de investigación clínica con fines científicos en sujetos sanos es deber primordial del médico o médica:

- i. Ejercer todas las medidas tendientes a proteger la vida y la salud de la persona sometida al experimento.
- ii. Explicar al sujeto bajo experimentación la naturaleza, propósito y riesgos del experimento y obtener de éste, por escrito, el libre consentimiento.
- iii. Asumir, no obstante, el libre consentimiento del sujeto, la responsabilidad plena del experimento que debe ser interrumpido en cualquier momento en que el sujeto lo solicite.

La investigación epidemiológica en seres humanos se regirá por los mismos principios establecidos en la Ley. Es ilícita cualquier intervención mutilante que se practique con fines experimentales, aun cuando se haya obtenido el consentimiento de la persona afectada.

En el Código Internacional de Ética Médica también dicta pautas de conducta del médico en su ejercicio profesional e investigación¹³⁷.

En cuanto a los procedimientos de registro y conservación de la información profesional institucional:

- d. La Ley del Ejercicio de la Medicina de la República Bolivariana de Venezuela, ya citada en los mismos artículos.

- e. La Ley Orgánica de Salud de la República de Venezuela, vigente desde 1998, señala en el artículo 69 los derechos de los pacientes, entre los cuales deben recibir explicación en términos comprensibles en lo que concierne a su salud y al tratamiento de su enfermedad, a fin de que pueda dar su consentimiento informado ante las opciones diagnósticas y terapéuticas, a menos que se trate de intervención que suponga riesgo epidémico, de contagio de enfermedad severa y en caso de extrema urgencia, además tiene derecho a un trato confidencial en relación con la información médica sobre su persona.
- f. En la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 39.795 en la que se publica el Reglamento Parcial de la Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Información en el que se dan lineamientos a las comisiones de bioética para dirigir correctamente las investigaciones y el quehacer científico en pro de las normas internacionales en concordancia con el estamento legal existente¹³⁸.

2) En cuanto a la investigación en sí misma.

Se siguen las normas del protocolo de la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas, el Código de Nuremberg para experimentación en humanos y se respetan la legislación venezolana, en especial la Ley Orgánica sobre el Derecho de las Mujeres a una Vida Libre de Violencia en lo referente a violencia obstétrica¹³⁹.

En el “Código de Ética para la Vida”¹⁴⁰, instrumento que sienta las bases bioéticas sobre las cuales debe basarse cualquier investigación científica en Venezuela, publicado por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias (MPPCTII), y en él se definen los principios filosóficos de responsabilidad, beneficencia, no maleficencia, justicia, autonomía y precaución los cuales han sido ampliamente cubiertos en la presente investigación.

Se realizaron todos los cuidados bioéticos normados por diferentes guías de conducta internacionales, en especial para la evaluación del SNC fetal, basados en la prueba cuádruple rotaria, una Organización No Gubernamental filantrópica internacional, Rotary International, analizados con detalles para pruebas no invasivas (ecográficas) y publicadas por nuestra Unidad de Investigación⁶⁸.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Bases Epistemológicas

Se abordó la investigación con una matriz epistémica dentro del positivismo lógico, con un enfoque empírico-analítico que busca como fin último el control y explicación del fenómeno a estudiar, explicado en un lenguaje cuantitativo¹⁴¹.

La naturaleza del fenómeno estudiado es producto de diferentes apreciaciones según el fenómeno a estudiar. La relación causa-efecto en estudios longitudinales, los hallazgos únicos en el tiempo en estudios transversales, entre los fenómenos medibles, comparables y verificables.

El origen del conocimiento es el sistema filosófico del positivismo lógico, cuya matriz epistémica responde a una visión mecanicista-reduccionista de la realidad, donde se aísla el objeto de estudio con finalidad de analizarlo, y una vez hecho esto se procede a ensamblar las partes para explicar su funcionamiento como unidad. Su fin último es controlar la realidad, comprenderla y dominarla¹⁴².

La episteme de nuestra investigación se basó en conocer los cambios que el aumento de peso gestacional exagerado produce en regiones anatómicas cerebrales del feto, con el propósito de teorizar nuevos enfoques en alimentación materna que proyecten una mejor asistencia obstétrica orientados a obtener individuos cerebralmente más sanos.

Diseño de la investigación.

Se trata de un estudio transversal, donde los datos son observados en una única oportunidad para poder determinar asociaciones estadísticas, tal como lo plantea Álvarez-Hernández¹⁴³. Nuestras mediciones se realizaron entre enero del 2015 a diciembre del 2016, a través de un análisis ultrasonográfico realizado por un simple observador, especialista en Medicina Materno Fetal, medidos durante la evaluación rutinaria ecográfica perinatal a todas las pacientes con embarazos normales, sin patologías médicas asociadas, sin antecedentes de infecciones durante el embarazo actual, y medidas por lo menos en dos oportunidades. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado de las pacientes para participar en el estudio, donde no hubo ninguna objeción en las evaluadas.

A cada paciente se le realizó una sola evaluación ultrasonográfica. Se ubicó en el respectivo grupo de casos (pacientes con aumento exagerado de peso en la consulta prenatal) o controles (pacientes cuya ganancia ponderal mensual era adecuada según

estándares establecidos) y se efectuaron las mediciones ultrasonográficas en el cráneo fetal de variables a estudiar: AVC, CM, CSP, VL.

Población:

Pacientes embarazadas que acudieron a la consulta prenatal en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Centro Clínico La Fontana, La Victoria, Estado Aragua y las referidas de la consulta de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital José María Benítez en La Victoria, Estado Aragua.

Muestra:

Censal, no probabilística, intencional y de participación voluntaria para obtener una precisión del 5% con un intervalo de confianza del 95% en el análisis estadístico. Se tomó el 100% de las pacientes que llenaron los criterios de ingreso.

Se incluyeron en el estudio a 320 pacientes que llenaron los criterios de inclusión, de las cuales, 72 (22,5%) individuos tuvieron una ganancia ponderal superior a los 1,7 kg mensuales (casos) y 248 (77,5%) fueron catalogadas como ganancia ponderal normal (controles).

Criterios de inclusión:

1. Embarazos en control prenatal en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Centro Clínico La Fontana y/o la consulta de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital José María Benítez de La Victoria, Edo. Aragua.
2. Pacientes libres de antecedentes mórbidos previos como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, patología tiroidea, renal, inmunológica, desnutrición proteico-calórica, patologías maternas causantes de edema.
3. Sin embarazos múltiples.
4. Fetos sin malformación estructural evidente por ecografía perinatal.
5. Embarazos sin infección perinatal con Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Herpes simple tipo I, Rubeola, Parvovirus B19, sospecha de Zika, Chikungunya u otra infección existente o de aparición durante la gestación.
6. Que acepten participar en el estudio después de ser informadas de los objetivos, beneficios o probables perjuicios del mismo, a través de consentimiento escrito.

Métodos. Descripción de las variables.**Instrumentos de recolección de datos:**

Los instrumentos utilizados para la recolección de datos de la investigación fueron:

- Examinador: Médico ginecoobstetra subespecialista en medicina materno fetal para los estudios ecográficos.
- Equipo: Ultrasonógrafo marca General Electric modelo Voluson E8 Expert BT08, de alta resolución. Transductores convex 3.5 -10 MHZ y volumétrico 3.5 – 10 MHZ.
- Balanza: Mecánica de plataforma, con resolución de 100 g y con capacidad para medir 160 kg, marca “Detecto”, con calibración semanal con pesa de 5 kg previamente certificada.

Ganancia de peso gestacional.

Para estimar la ganancia de peso gestacional se consideró como peso inicial el pregestacional, referido por la paciente o en el primer control prenatal si este

comenzó antes de las 8 semanas de gestación. Como peso final el tomado en la visita del control prenatal entre las semanas 16 a 34 de gestación.

Para la medición del peso se tomaron las siguientes previsiones: Se ubicó la balanza en una superficie lisa, horizontal y plana, sin desniveles. El peso se midió siempre con la misma balanza para todas las pacientes incluidas en la investigación. Se solicitó a la paciente cubrirse con una bata médica ligera y debajo sólo su ropa interior, sin zapatos, ubicándole en el centro de la balanza en posición erguida y mirando al frente de la balanza, con los brazos a los costados del cuerpo y los talones ligeramente separados. La medición se realizó moviendo las pesas mayor y menor hasta obtener el peso actual de la paciente en kilogramos y la fracción en gramos. Todas las mediciones fueron realizadas por la misma persona.

Se calculó la ganancia de peso mensual por la diferencia entre el peso actual y el peso del control prenatal del mes anterior, considerándose aumento exagerado de peso cualquier ganancia mensual mayor a 1,7 Kg. Dicho punto de corte se tomó de acuerdo a parámetros del IOM, cuyo límite máximo esperado para ganancia ponderal en cualquier embarazada corresponde al grupo de “bajo peso” pregestacional, tal como se explicó en el marco teórico de esta investigación, en la ganancia de peso durante el embarazo promedio total y mensual en subgrupos según IMC pregestacional.

Metodología de medición de las estructuras cerebrales fetales a estudiar

- a. Para el cálculo de la edad gestacional se consideró la traspolación desde el primer día de la última menstruación hasta la fecha de evaluación. Si dicha fecha era incierta, se consideró el cálculo desde la realización de la primera ecografía obstétrica donde se midió la longitud céfalo caudal embrionaria o fetal según cada caso, siempre antes de la semana 13 + 6 días.
- b. Las medidas se obtuvieron a través de ultrasonido transabdominal con equipo General Electric Voluson E8 Expert modelo BT 08, con transductor convexo de 7-10 MHZ y transductor volumétrico con la misma capacidad de emisión de ultrasonido. Se utilizó la capacidad del equipo para freeze-frame y cine-loop para encontrar los puntos de reparo ultrasonográficos para realizar las medidas de manera correcta. Calipers en cruz pequeña se usaron para una mejor definición de las estructuras a medir.
- c. Las estructuras evaluadas se realizaron según las recomendaciones de la ISUOG en los cortes de consenso a través de la evaluación básica del SNC fetal y el neurosonograma fetal^{12, 13, 44}, a saber: para la evaluación del DBP y la CC el plano craneal axial transtalámico (figura II). Para la medida del AVC se realizó la medida

en el plano axial transventricular (figura III-A). Para la medida de la CM se realizó la medida en el plano axial transcerebelar (figura III-B). El CSP se midió en el plano transtalámico en sus bordes mediales (figura IV-A). Para la medición de los VL (figura IV-B) en su porción súpero - anterior se realizó un plano accesorio axial no reportado en el consenso de la ISUOG, ubicado superior al CSP, paralelo al plano transtalámico, en donde se aprecian las tablas craneales, la cisura interhemisférica en cuya parte posterior se evidencia la cisura parieto occipital y a ambos lados de ella los VL, medidos con el caliper antes dicho desde el borde interno del ventrículo distal hasta la cisura interhemisférica, tal como se aprecia en la figura V. Todas las medidas se realizaron con exactitud de 0,1 mm.

- d. Una vez realizada la medida de cada estructura, se procedió a ubicarla en las tablas percentilares respectivas para su edad gestacional.
- e. Se define un cambio cerebral leve cuando la medición de una estructura (AVC, CM, CSP o VL) se ubica entre los percentiles 75 al 90.

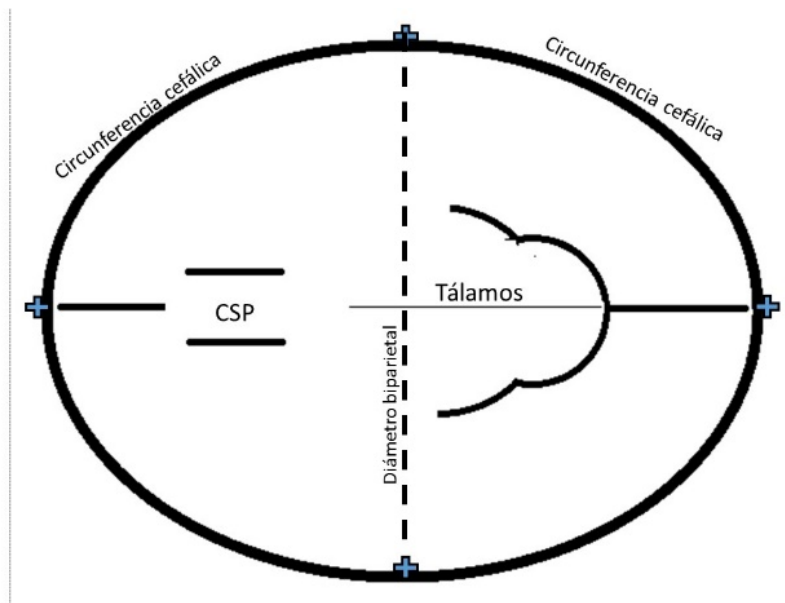


Figura II. Plano transtalámico para la medición del DBP y la CC.
Fuente: Hernández-Rojas et al¹³.

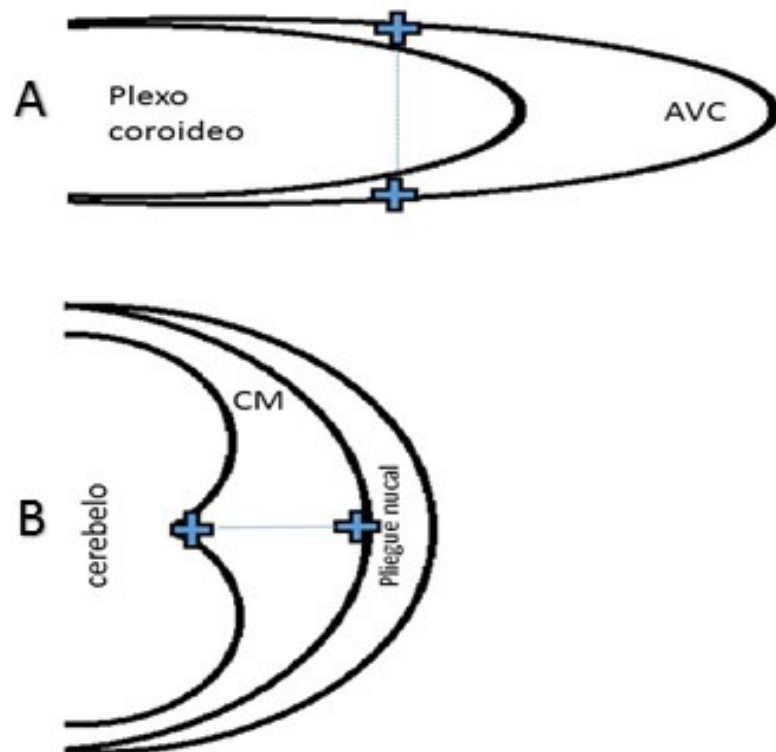


Figura III. A.-Puntos de referencia para la medición del AVC. B.- Puntos de referencia para la medición de la CM.

Fuente: Hernández-Rojas et al¹³.

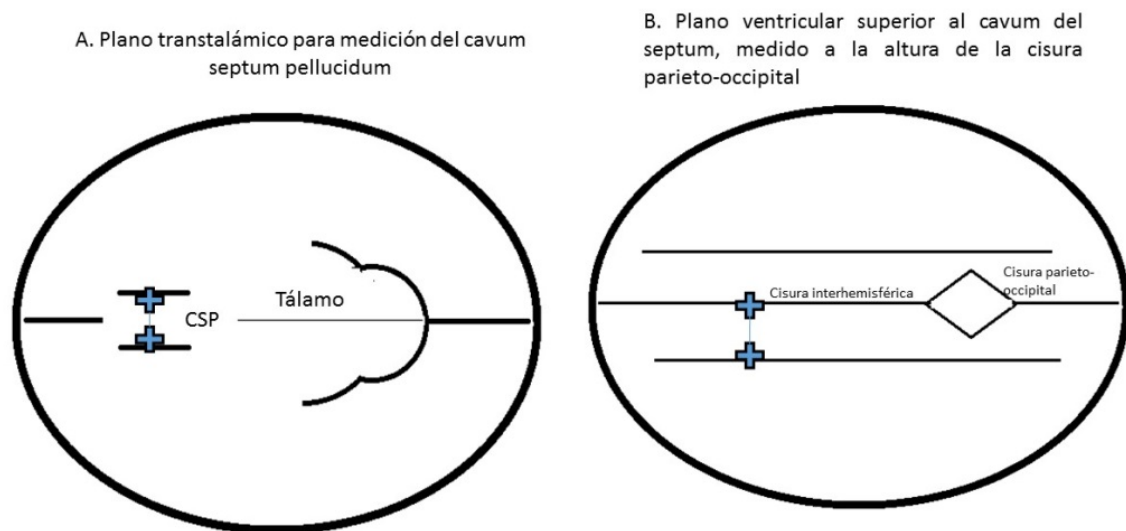


Figura IV. Planos de medición del CSP (A) y VL en su porción súpero-anterior (B).

Fuente: Hernández-Rojas et al¹³.

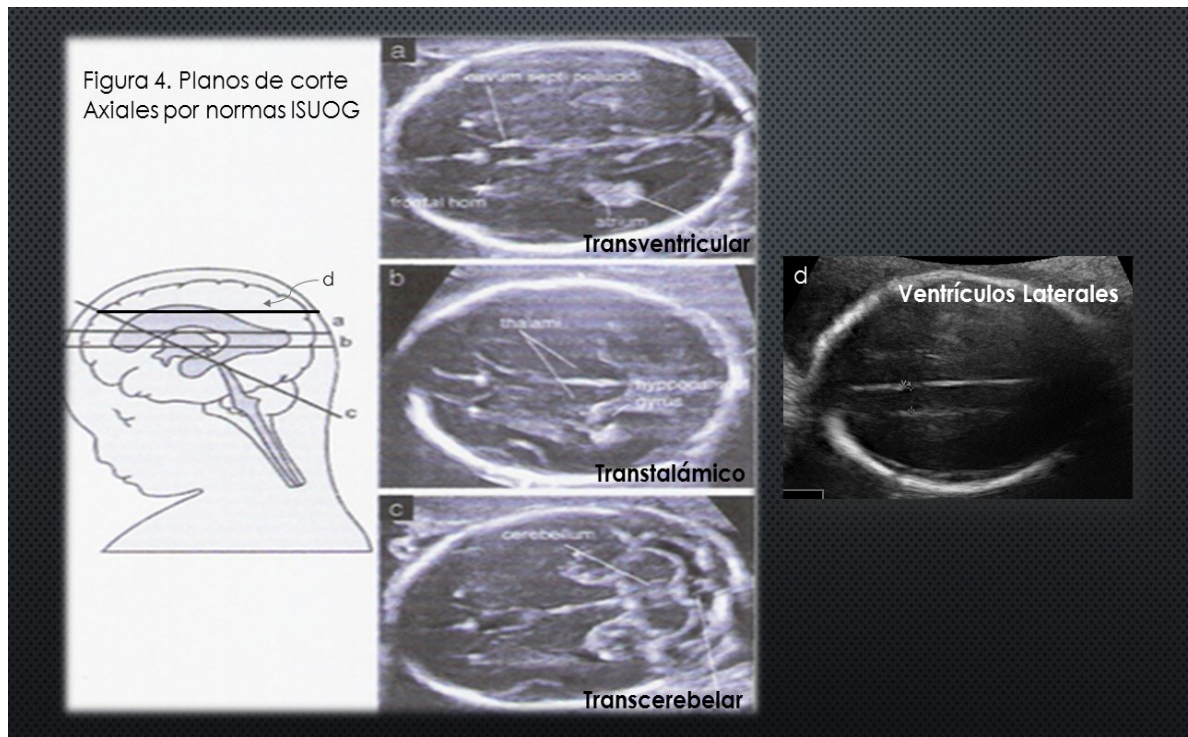


Figura V. Planos de medición axiales según normas de la ISUOG (a, b y c) más el plano de medición de los VL (d)

Fuente: Hernández-Rojas et al¹³.

Análisis estadístico de los datos:

Para datos sociodemográficos, análisis estadístico de las tablas y gráficos se utilizó el software libre estadístico PAST 3.04¹⁴⁴. Se tomó como base teórica las tablas de normalidad del AVC, CM, CSP y VL publicados por Hernández y García¹³, por tratarse de tablas nacionales comparables a las internacionales. Dichos

normogramas de las estructuras estudiadas se utilizan como matriz para la ubicación de las mediciones en los respectivos percentiles de cada individuo examinado¹³.

Se organizaron los datos en tablas de contingencia de 2 x 2 para determinar en los casos (pacientes con aumento exagerado de peso) y los controles (pacientes sin ello) a aquellas estructuras cuyas medidas se ubicaron por encima del percentil 75 (con cambios) o menores del percentil 74 (sin cambios), y así obtener la razón de probabilidades (Odds Ratio) con sus intervalos de confianza al 95% de cada medición. Dichos valores se organizaron en tablas de contingencia con el programa estadístico Epi Info versión 7. Para la significancia estadística se utilizó la comparación de variables Man-Whitney, tomando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Posteriormente se obtienen los percentiles del grupo de expuestas a aumentos exagerado de peso materno y no expuestas (ganancia ponderal adecuada) para organizarlos en cuadros y gráficos comparativos para así conocer la distribución en percentiles de cada grupo. Dichos percentiles se obtienen a través del software PAST 3.04 y las gráficas se obtienen a través del software Excel 2016.

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron organizados en tablas y gráficos para su mejor interpretación.

Los cambios anatómicos observados se representan más fácilmente si se ubica el valor de cada estructura en sus respectivas tablas de percentiles. La hipótesis alterna de esta investigación plantea que las estructuras en estudio crecen alrededor del percentil 50, pero un período de tiempo en que la embarazada mantiene trasgresiones dietéticas hace que aumente el líquido cefalorraquídeo, incrementando el tamaño de las estructuras y acercando los valores de sus percentiles al 90. Todos estos cambios están dentro de la normalidad, por lo cual no existe representación fenotípica en los recién nacidos.

Se aclara que dichos cambios están dentro del espectro de la normalidad, definida esta como la medición de las estructuras que estén dentro de los percentiles 10 al 90, o dentro de las -2 desviaciones estándar (DS) a +2 DS.

No se discriminó por sexo fetal, ni por edad gestacional en la evaluación de los percentiles totales de crecimiento de las estructuras estudiadas.

Tabla 1. Comparación de ganancia de peso mensual en Kg e índice de masa corporal

Grupo	Edad gestacional (semanas) X (rango)	Ganancia de peso (Kg) X (rango)	p	IMC pregestacional X (rango)	p
Expuestos	25 (16-34)	2,9 (1,71-10)	0,0001	24,89 (21,23-27,75)	0,99
Control	21 (16-34)	0,9 (0-1,69)		25,13 (20,30-29,19)	

X= mediana; IMC: Índice de masa corporal pregestacional

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

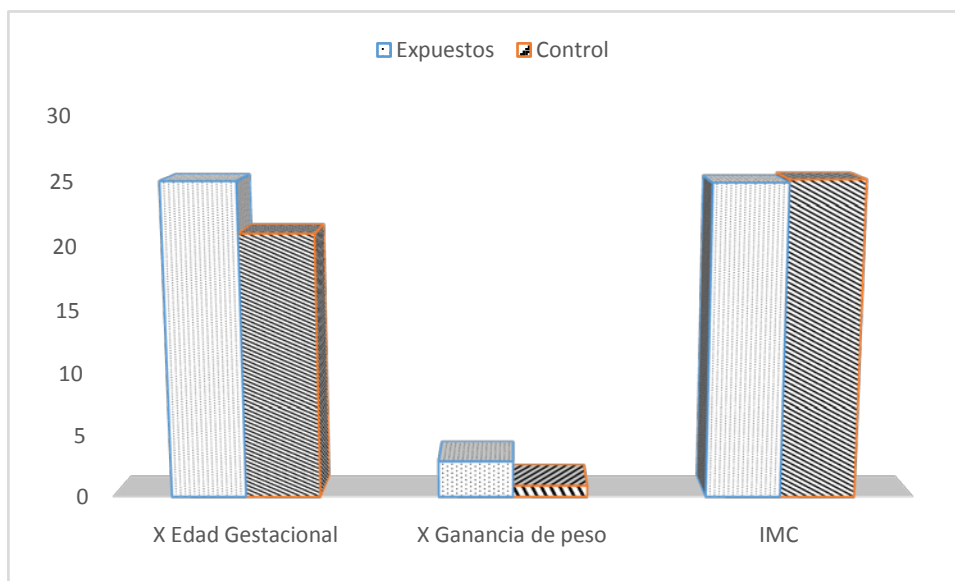


Gráfico I. Comparación de ganancia de peso mensual e IMC pregestacional.

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En la Tabla 1 se comparan los grupos expuestos y no expuestos a aumentos exagerados de peso, encontrándose una mediana de la edad gestacional de 25 semanas para el grupo con aumento exagerado de peso y 21 semanas para el grupo control. La ganancia ponderal ubica su mediana en 2,9 kg, muy diferente del grupo control en quienes se aprecia una mediana de ganancia ponderal de 0,9 kg, con valor estadísticamente significativo. No se aprecia significancia estadística para el IMC pregestacional, encontrándose 24,89 para el grupo expuesto y 25,13 para el grupo control.

La intención de este cuadro es determinar que la comparación en ambos grupos es evidente el aumento de peso, mucho mayor en las expuestas a aumentos ponderales exagerados, a pesar que el IMC pregestacional era muy parecido en ambos (gráfico 1), en donde en ninguno de los grupos existen pacientes obesas, por haberse excluido estas mujeres en el diseño de la investigación.

Tabla 2.Comparación de medianas (cm) del AVC, CM, CSP y VL.

Estructura	Grupo	n	Mediana		Man-Whitney	p
			(cm)	percentil 75		
AVC	expuesto	72	0,56	0,66	2,02	0,1546
AVC	Control	247	0,51	0,65		
CM	expuesto	71	0,47	0,66	13,49	0,0002
CM	control	231	0,41	0,37		
CSP	expuesto	71	0,491	0,577	21,52	0,00001
CSP	control	247	0,358	0,496		
VL	expuesto	70	0,649	0,744	1,58	0.999
VL	control	244	0,599	0,664		

AVC: atrio ventricular cerebral, CM: cisterna magna, CSP: cavum septumpellucidum, VL: ventrículos laterales. Valor de la mediana medida en centímetros

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

La Tabla 2 compara las medianas en las estructuras que conforman el sistema ventricular cerebral fetal, en cuyo interior circula líquido cefalorraquídeo, observándose una diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de la CM y CSP de los grupos expuestos y control con valor de p estadísticamente significativa.

Tabla 3. Distribución en percentiles de AVC, CM (cm); CSP y VL (mm) de pacientes con aumentos exagerados de peso comparados con grupos controles.

Pacientes	P10	P25	P50	P75	P90	P95
AVC (cm)						
Expuestas	0,3	0,41	0,51	0,65	0,85	0,89
Control	0,37	0,44	0,57	0,66	0,75	0,77
CM (cm)						
Expuestas	0,22	0,26	0,32	0,42	0,55	0,72
Control	0,21	0,25	0,31	0,37	0,46	0,5
CSP (mm)						
Expuestas	2,94	3,72	4,91	5,77	6,48	6,75
Control	2,37	2,8	3,88	4,9	6,08	6,5
VL (mm)						
Expuestas	5,08	5,45	6,09	6,73	7,88	8,3
Control	5,45	5,88	6,57	7,44	8,3	8,87

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En la tabla 3 observamos la distribución de percentiles que en promedio se obtuvieron en todas las edades gestacionales para cada estructura estudiada, donde se aprecia que el grupo de expuestas a aumento exagerado de peso tienen valores de sus percentiles mayores en la CM y CSP que en el grupo control; con leve aumento posterior del percentil 75 en el AVC. Los VL no mostraron mayor diferencia en cuanto a valores de los percentiles totales. En estos percentiles totales no se discriminó por edad gestacional, sino que se observa el comportamiento percentilar en los grupos expuestas y sus controles. Dichas diferencias se observan mejor en los gráficos que siguen a continuación:

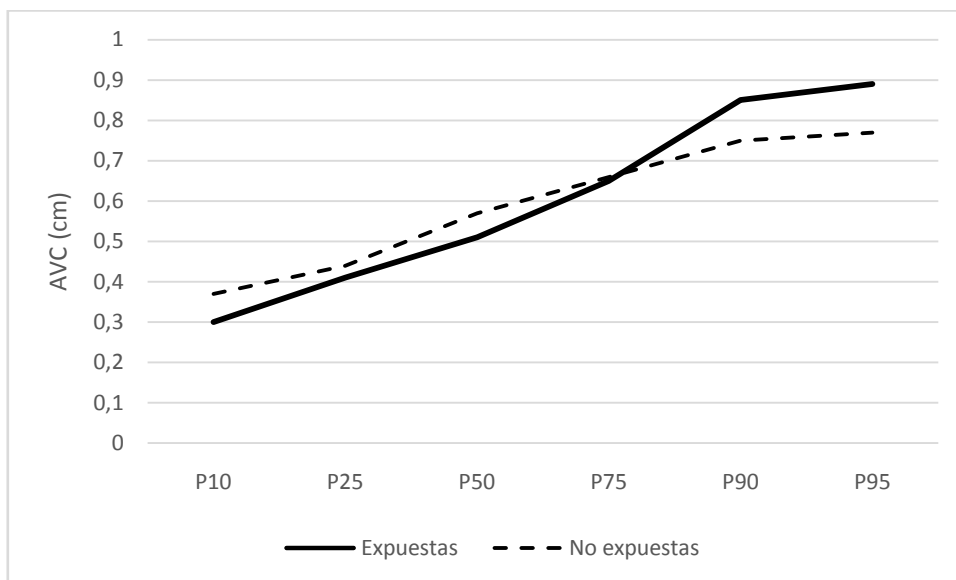


Gráfico II. Distribución de los percentiles del AVC (cm) en pacientes con aumentos exagerados de peso gestacional y sus controles

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En el Gráfico II se puede observar que las pacientes expuestas a aumentos exagerados de peso se ubican en mayor número a partir del percentil 75. Ambas líneas sin embargo aparentan similar distribución, con escasa variación en los valores obtenidos en ambos grupos.

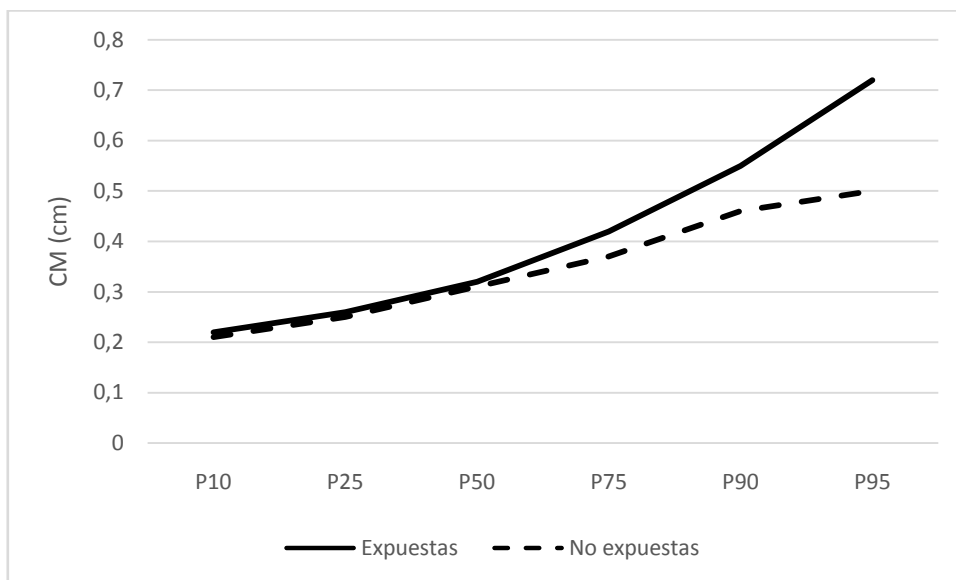


Gráfico III. Distribución de los percentiles de la CM (cm) en pacientes con aumentos exagerados de peso gestacional y sus controles.

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En el Gráfico III se observa la distribución percentilar en la CM, donde vemos una clara diferencia en la distribución entre las pacientes expuestas a aumentos exagerados de peso y aquellas que no estuvieron con dicho estímulo. Esta estructura presentó mediciones mayores a partir del percentil 50 en el grupo sometido a incremento excesivo de peso en la gestación.

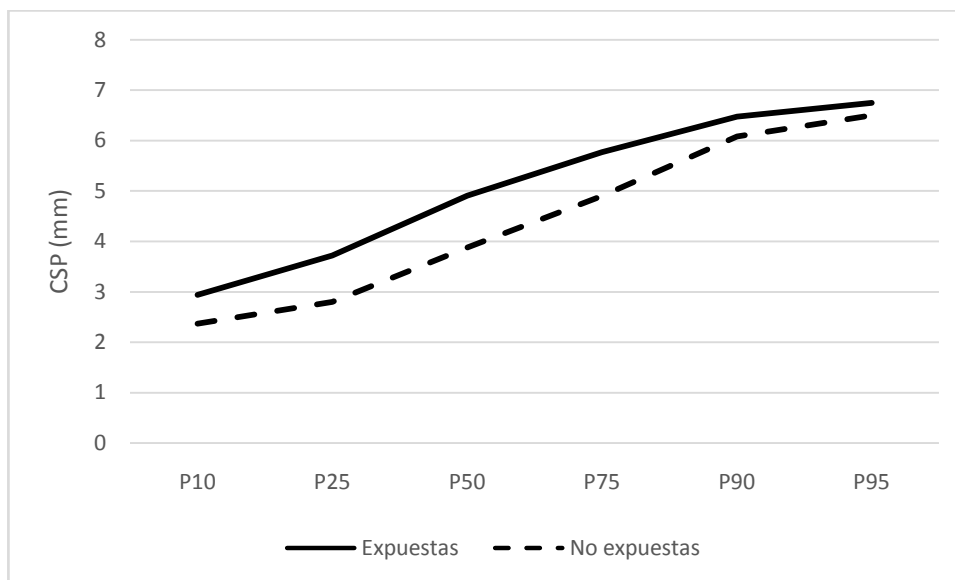


Gráfico IV. Distribución de los percentiles del CSP(mm) en las pacientes expuestas a aumento exagerado de peso gestacional y sus controles.

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

El CSP tiene una distribución similar en el grupo de expuestas y no expuestas a aumentos ponderales durante la gestación, siendo mayor la distribución en el grupo de las expuestas en todos los segmentos percentilares (Gráfico IV).

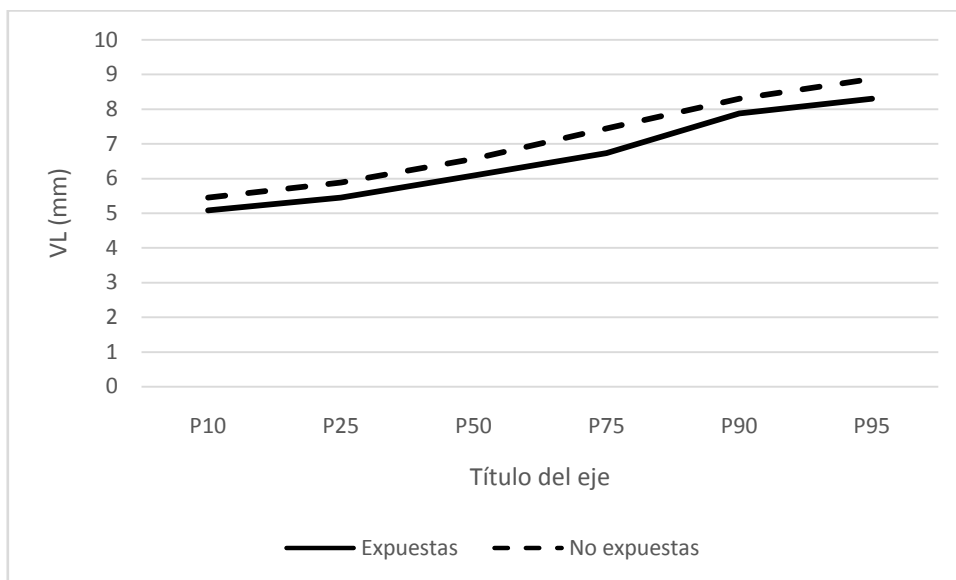


Gráfico V. Distribución de los percentiles de los VL (mm) en pacientes con aumentos exagerados de peso gestacional y sus controles.

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

El Gráfico V muestra que ambas poblaciones de expuestas y no a aumentos ponderales en el embarazo se comportan de manera parecida en su distribución en percentiles en los VL. Incluso en el grupo de expuestas el valor es inferior que el grupo no expuesto. Se infiere que la medición de los VL no se altera con el aumento exagerado de peso gestacional.

Tabla 4. Probabilidad de cambios cerebrales fetales superiores al percentil 75 asociados a aumento exagerado de peso en el embarazo.

Estructura	n	OR	IC 95%	Chi cuad	Z-score	p
AVC	319	2,29	1,24-4,22	7,27	2,697	0,006
CM	302	6,91	3,66-13,05	39,57	5,95	0,0001
CSP	318	2,24	1,24-4,03	7,36	2,68	0,006
VL	317	1,69	0,92-3,10	2,95	1,71	0,08

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

Una vez organizados los percentiles de todas las cuatro estructuras estudiadas, se consideró un cambio cerebral fetal mínimo aquel cuyo percentil se ubicó por encima del percentil 75, por lo que se organizan los datos con tablas de contingencia de 2 x 2 para expresarlos de la siguiente manera: Expuestas con percentil mayor del 75 y con percentil menor del 75 (sin cambio en la estructura), y no expuestas con percentiles mayor del 75 y con percentiles menores del 74,9. De esta manera se obtienen los valores de probabilidad de sucederse dichos cambios en las diferentes estructuras tal y como se aprecia en la Tabla 4, donde podemos observar que tanto el AVC, CM y CSP tienen ORs de 2,299 (IC 95% 1,24-4,22); 6,21 (IC 95% 3,66-13,05) y 2,24 (IC 95% 1,24-4,03) respectivamente, con sus cálculos de $p < 0,05$. Los VL tienen un OR de 1,69; pero con IC 95% 0,92-3,10 y con cálculo de p que no obtiene significancia estadística, observable también en el Gráfico VI.

Se aprecia que el AVC, CM, CSP tienen razón de probabilidades (OR) con intervalos de confianza que no se superponen a la unidad, siendo estadísticamente

significativos con valores de p menores de 0,05; lo cual asocia el aumento exagerado de peso gestacional como factor de riesgo para presentar cambios en las estructuras cerebrales antes nombradas con valor estadístico.

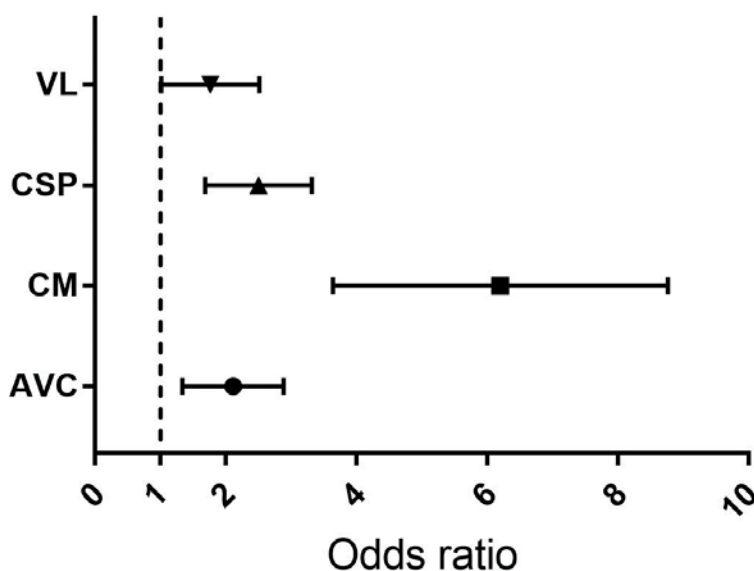


Gráfico VI. Probabilidad de cambios cerebrales superiores al percentil 75 asociados a aumento ponderal gestacional

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En el Gráfico VI se aprecia claramente que la cisterna magna es la estructura que más aumenta de tamaño cuando la gestante aumenta exageradamente su peso, seguido por el CSP y el AVC, según los resultados explicados en los cuadros anteriores. De aquí podemos observar que el AVC, la CM y el CSP tienen un comportamiento estadístico que demuestra su cambio ante aumentos exagerados de peso, principalmente la cisterna magna, la cual sugiere un incremento importante en

su tamaño. De este gráfico podemos interpretar que ante un aumento exagerado de peso se incrementa el tamaño de las estructuras evaluables por ultrasonido que contienen líquido cefalorraquídeo, tales como la CM y el AVC, encontrando también un aumento en el CSP.

Como en los resultados anteriores, los VL no muestran un intervalo de confianza que sea estadísticamente significativo, por lo que esta estructura en específico no se afecta con la exposición al aumento exagerado de peso.

En cuanto al AVC, ha existido controversia a nivel mundial en cuanto a sus valores de normalidad; el diagnóstico de ventriculomegalia e hidrocefalia dependerá de su medida, la cual será diversa por la variabilidad inter-observador y por la estandarización de la medición. Medidas permisivas de hasta 15 mm para hacer el diagnóstico de ventriculomegalia distan mucho de las tablas de normalidad en percentiles que ubican al 90 cercano a 8 mm en casi todas las edades gestacionales. El AVC se comporta a lo largo de la vida fetal con medidas muy estables, por lo que es lógico pensar que a medida que crece la cabeza fetal, el atrio se verá más pequeño pues mantiene un tamaño muy parecido desde la semana 14 hasta el término. Una variación en esa observación debe llamar la atención del examinador, en especial ante ganancia ponderal materna exagerada mensual.

La misma situación ocurre con otras estructuras como la CM o el CSP, que por los hallazgos de esta investigación son estructuras con plasticidad en su tamaño, y que responden a estímulos maternos como la alimentación. Sus efectos en la función cerebral deben ser tema de futuras investigaciones.

CAPITULO V

DISCUSION Y ANÁLISIS.

El ambiente materno, sus costumbres, hábitos alimenticios, enfermedades e incluso condiciones psicológicas pueden influir en la salud fetal, e incluso, definir la salud del individuo en etapas posteriores de la vida¹⁹. En el ambiente intrauterino se conjugan diversos factores nutricionales, hormonales, genéticos que programan a un feto para lo que será su vida futura. Cuando estas condiciones son adversas, se le conoce como condicionantes de estrés originados por el ambiente materno, tal como lo proponen Aniel et al¹⁰⁷.

Se evidencia, tal como se puntualiza en el objetivo general de esta investigación, que existen cambios cerebrales fetales secundarios al aumento de peso de manera exagerada, y evaluable en el control prenatal con temporalidad mensual, evidenciables en las estructuras cerebrales que contienen líquido cefalorraquídeo como la CM y el AVC, así como en estructuras que no son propias del sistema ventricular como lo es el CSP. Dicho incremento en el tamaño de las estructuras se observa de una manera leve, ubicándose entre los percentiles 75 y 90, en comparación con el grupo de no expuestas a aumentos exagerados de peso, cuyos percentiles ubicaron su tendencia a estar cercanos al percentil 50.

En la búsqueda bibliográfica de investigaciones similares, que asociaran cambios estructurales de cualquier región cerebral asociados a cambios del peso (en más o en menos), hemos visto que en escasos modelos animales leves cambios ante el estrés fetal secundario a condiciones patológicas que convergen en restricción del crecimiento fetal, afectando la función del hipocampo, como lo observaron Cumberland et al. en cobayos¹⁴⁵, así como cambios en la estructura histoquímica de la amígdala.

Por ultrasonido, las mediciones cerebrales fetales de las mujeres con malnutrición en exceso tienden a buscar macrosomía o retardo del crecimiento²³. Los problemas placentarios como patrones acelerados de la maduración coriónica también son asociados a malnutrición, pero no así a aumentos exagerados de peso materno⁶⁴.

No encontramos investigaciones que asocien incrementos en el LCR fetal asociados a cambios en el peso materno, por cuanto este trabajo es pionero en el área.

Para explicar el comportamiento alimentario de la venezolana embarazada, se aprecia que sus hábitos están modulados por diferentes factores fisiológicos, ambientales y socioculturales, tal como se observa en la investigación “Nutrición en gestantes y aumento de peso según estratos socioeconómicos”, presentado por Celis et al⁶⁷, en donde estratos sociales más vulnerables (clase baja, escala Graffar IV), tienen dietas ricas en lípidos y carbohidratos en contraste con clases más favorecidas

(clases media y alta) con dietas más balanceadas, hiperproteicas e hipercalóricas. En Venezuela, la pobreza alcanza al 81,8% de la población según la Encuesta sobre condiciones de vida en Venezuela(ENCOVI)¹⁴⁶, en contraste por lo publicado por páginas estatales que reportan apenas un 22%.

Significa esto, que la mala nutrición es muy frecuente en la sociedad venezolana, por ende en las embarazadas y en futuras generaciones. La población más vulnerable a presentar cambios cerebrales es la que se ubica en los estratos sociales más bajos, y es precisamente la mayor población de este país del tercer mundo.

No solamente una dieta desbalanceada causaría problemas a nivel fetal, sino también a nivel obstétrico, observándose en el grupo con aumentos exagerados de peso, mayor riesgo para trastornos hipertensivos del embarazo (Hipertensión gestacional, preeclampsia/eclampsia) y sus comorbilidades, coincidiendo con múltiples autores a nivel internacional^{147, 148} así como también Alfonzo et al⁶⁶ encontraron los mismos hallazgos.

Relacionar el estrés materno con trastornos del neurodesarrollo en el niño fue propuesta hace muchos años, con estudios de diferente rango estadístico¹⁴⁹.

El ambiente materno influye directamente en el desarrollo de toda la economía fetal, y en la parte alimentaria, los desbalances en la nutrición materna (en más o en menos) ejercen estímulos para cambios adaptativos del compartimiento fetal, para así asegurar una correcta homeostasis, tal como lo mencionan Barker y otros investigadores^{65, 122}.

El ambiente intrauterino puede afectar significativamente el desarrollo cerebral del feto. Tal como se ha demostrado en modelos experimentales con animales, en los cuales se inducen condiciones intrauterinas adversas que podrían existir durante la gestación humana, se han evaluado los efectos de las exposiciones agudas y crónicas a factores nocivos y alteraciones producidas por procesos inflamatorios, ocupando una posición central en teorías del neurodesarrollo de diferentes psicopatologías, tal como lo expresa Gaviria en su estudio “Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología”¹⁵⁰.

En la presente investigación se usaron tablas locales publicadas por Hernández-Rojas et al¹³, las cuales son tablas con población venezolana y comparables a tablas similares internacionales^{15, 97}; a través de estos nomogramas se analizó la ubicación en percentiles de las estructuras estudiadas, como lo son el AVC, CM, CSP y los VL.

El aumento exagerado de peso, y su secuencia de alteraciones metabólicas, son considerados un evento estresante al microambiente celular placentario estudiado por Hernández-Rojaset al⁶⁴ quienes encontraron en las pacientes sometidas a aumentos exagerados de peso vasos placentarios que se adaptan ante una alteración del transporte de sustancias, con un aumento del grosor de la vasculatura, de vasos vellositarios, así como de la luz arteriolar. Lo primero que ocurre es el engrosamiento de la pared del vaso, y posteriormente los mecanismos adaptativos para garantizar el correcto aporte de oxígeno y nutrientes al compartimiento fetal. El riesgo de que ocurra un incremento del grosor vascular en la vellosidad placentaria es de OR: 8,06 (IC 95% 1,61-39,67). Este riesgo alto se puede considerar un estado de estrés producido por la madre, basado sólo en sus hábitos nutricionales.

Se infiere que entonces, un aumento exagerado de peso gestacional produce un estado de hipoxemia fetal relativa leve, lo cual llevará a mecanismos adaptativos casi imperceptibles, pero, que a largo plazo podrían llevar consigo errores en la programación de ese feto, siendo agente causal de patologías del adulto, tal y como lo han reportado ampliamente los investigadores de la línea de programación fetal, basados en los postulados de Harding¹⁵¹ quien publicó las “bases nutricionales de los orígenes fetales de las enfermedades del adulto”.

Las investigaciones en esa línea apuntan a problemas del adulto como diabetes mellitus, enfermedad ateromatosa, obesidad, síndrome metabólico,

cardiopatía isquémica como principales, tal y como se reportaen “¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana?” Hernández-Rojas et al⁶⁵. En dicho artículo se explica el concepto de “programación” fetal, con las bases epigenéticas que se activan ante problemas estresantes en el microambiente fetal, y cómo la nutrición materna influye para minimizar o maximizar los defectos en programación, no sólo para enfermedades de base metabólica como las antes mencionadas, sino incluso en trastornos psiquiátricos, renales, cardiovasculares y hormonales.

En esta investigación, los hallazgos apuntan a que, de hecho, ocurren cambios cerebrales mínimos, dentro del rango de la normalidad, pero lo suficientemente importantes como para resultar estadísticamente significativos en estructuras que contienen LCR, como lo son la CM, el AVC, así como también en el CSP.

Aunque las suturas craneales colindan desde etapas tempranas del embarazo unidas con tejido conectivo, son lo suficientemente plásticas como para permitir el modelaje de la cabeza durante el trabajo de parto. Sin embargo, el contenido intracraneal se encuentra con limitaciones para su expansión ante problemas anatómicos que incrementen su tamaño, acercando los lóbulos correspondientes a las tablas craneales. Vizcarra et al¹⁵² relacionaron el aumento exagerado de peso materno con el perímetro cefálico del recién nacido, evidenciando una tendencia a tener menores dimensiones cefálicas, pero con resultados no concluyentes al respecto.

Se supone que un aumento leve temporal de las estructuras que se estudian no debe tener consecuencias a corto o largo plazo. Pero si el estímulo se mantiene en el tiempo, como un AVC, CM o CSP borderline (sobre el percentil 75) a lo largo de varios meses en la gestación, eventualmente produciría alteraciones secundarias al aumento de la presión intracraneal en las zonas afectas. Dichos cambios serían imperceptibles a corto plazo, pero se desconocen los efectos en reprogramación neuronal a largo plazo, pues es en la etapa fetal cuando ocurre la neuroformación, la neurodiferenciación, la formación glial, activación epigenética y maduración en las células cerebrales.

Como ejemplo a esta hipótesis, existen investigaciones en enfermedades psiquiátricas y neurológicas asociadas a aumentos exagerados de peso, sin conocerse en sí el mecanismo fisiopatológico subyacente en cada patología. Así como Puhget al¹⁵³ observan que los hijos de madres con ganancia ponderal exagerada y obesas tienen coeficientes intelectuales más bajos y tardan más en realizar tareas complejas que aquellas con ganancia ponderal adecuada. También Shen et al¹⁵⁴ observan un riesgo incrementado para autismo con un OR: 2,46 (IC95%: 1,102-5,526).

A su vez, se encontró un riesgo incrementado para trastornos del espectro autista en el Estado Aragua, Venezuela, con una prevalencia de 69% en las madres de autistas que tuvieron aumentos mayores de 15 kg en sus embarazos, con OR de 3,22 (IC 95% 1,412–7,356)⁶³.

Un AVC borderline (sobre el percentil 75) produciría algún efecto de presión sobre la corteza cerebral parietal posterior, donde se encuentran las neuronas de asociación produciendo leves dispraxias somato espaciales y los conectomas en desarrollo¹⁵⁵, propias de los trastornos del espectro autista. Además, la CM borderline (también sobre el percentil 75) nos habla de un poco o inadecuada formación de células del vermis cerebelar, lo cual también forma parte del cerebro del niño autista.

En el nacimiento, estos individuos presentarán escalas de APGAR normales, crecimiento adecuado en los controles pediátricos, pero en edades más avanzadas eventualmente comenzarían los signos clínicos propios de la desprogramación neuronal.

Las causas del autismo, aún en estudio, son multifactoriales, incluyendo problemas ambientales, genéticos, anatómicos, etc. Pero si el gatillo que sirve de dintel entre la aparición clínica de la enfermedad o no, es la dieta materna durante el embarazo, entonces el papel de la consulta prenatal y la orientación nutricional durante la misma por parte del personal de salud es primordial para evitar la génesis de este. Esta investigación es solo un primer paso para posteriores trabajos.

Por lo expuesto, cabe preguntarse qué tan normal es una medida estándar como manejo común del AVC y de la CM. Lo recomendable sería, para un correcto

control desde el punto de vista ecográfico, utilizar las tablas en percentiles y ubicar entonces a los individuos con estructuras con medidas borderline para ejercer la acción médica de recomendación con respecto a los hábitos nutricionales, además de otras variables responsables de este problema.

Nos llama la atención encontrar un AVC en percentiles mayores al 75 o la persistencia del cavum Vergae, prolongación posterior del CSP, en edades gestacionales avanzadas, principalmente posterior a la semana 28. Falta conocer si dichos cambios asociados a aumentos exagerados de peso materno vuelven al percentil 50 (mediana estadística) o a valores cercanos después de someter a dichas pacientes a cambios nutricionales más saludables.

CAPITULO VI

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Conclusión

Los percentiles de la CM, CSP y AVC son de mayor tamaño, o sea, ubicados entre el percentil 75 y 90, en las pacientes que tienen aumentos exagerados de peso comparándolas con las embarazadas con ganancias ponderales adecuadas, las cuales tienden a ubicarse cercanas al percentil 50. No podemos establecer igual relación en los VL. Estos hallazgos verifican la hipótesis principal de esta investigación y supone que en períodos de tiempo cortos en que la embarazada mantiene trasgresiones dietéticas ocurrirían alteraciones metabólicas en el feto que estimulan una mayor formación de líquido cefalorraquídeo, incrementando el tamaño de las estructuras que lo contienen, en especial la CM y el AVC, acercando sus valores al percentil 90.

En medicina aceptamos los límites de normalidad basados en percentiles, generalmente entre 10 y 90. A partir de estos extremos aparece la definición de patologías. Sin embargo, la determinación de puntos de corte son medidas arbitrarias que ofrecen consensos de expertos, tomando en cuenta la generalidad de la población y no cada caso en particular. Para algunos individuos, cuya carga genética será tener

una estructura cerebral en una medida predeterminada, tal vez modificando dicho valor por estímulos inadecuados como una sobrealimentación materna, darían signos clínicos tardíos en la vida porque se aumenta el tamaño de las estructuras más allá de sus límites normales personales, aunque los tamaños de estas áreas cerebrales correspondan a un percentil cercano al 90 al compararse con la población general. Y cuando hablamos de función cerebral en la vida fetal, cambios pequeños en las medidas de las estructuras podrían significar expresiones fenotípicas diversas a lo largo de la vida.

Las mujeres incluidas en este estudio no eran obesas, por lo que no es esta condición patológica la causante de los trastornos metabólicos fetales, sino el simple estímulo alimentario excesivo. La patología propia del aumento de tamaño en la CM (megacisterna magna, formación inadecuada del vermix cerebelar, síndrome Dandy Walker, etc) o del AVC (ventriculomegalia, hidrocefalia) no se contaron como hallazgos en la población estudiada. Estos fetos eran anatómicamente normales en su totalidad.

Las consecuencias fisiopatológicas de los hallazgos de este estudio pueden suponerse como un efecto de leve compresión a estructuras vecinas que podrían comprometer los procesos de migración neuronal y de las células de soporte, diferenciación, proliferación, neuro y tractogénesis, de manera teórica, lo cual podría investigarse en futuros trabajos. En la vida de un individuo desde la concepción, es la

etapa fetal la de formación cerebral. Las consecuencias de un estímulo que altere el correcto tránsito y formación neuronal y glial podrían no ser evidenciables en etapas iniciales después del nacimiento, pero teóricamente tener manifestación clínica en el futuro del individuo. Áreas vecinas como la corteza tétoro-parietal, surcos parietales y temporales, área hipocampal, área paraolfatoria y visual, podrían verse afectadas en su diferenciación y maduración. La función de estas áreas afectaría la interacción de estos individuos con su medio ambiente, memoria e interacción con otros individuos.

Es difícil establecer el aumento del tamaño de estas estructuras como factor causal de enfermedades del neurodesarrollo, pero, la asociación a otros problemas como información genética anómala, alteraciones epigenéticas debidas al estrés oxidativo, toxicidad en el ambiente materno, infecciones, podrían desencadenar enfermedades multicausales como trastorno del espectro autista, déficit de atención, niños hiperactivos, así como, de manera teórica, servir de sustrato a enfermedades degenerativas cerebrales a lo largo de la vida.

La nutrición materna, evaluable y tratable en la consulta prenatal, sería primordial para prevenir dichos problemas neurológicos. Y la evaluación ultrasonográfica obstétrica servirá para conocer los cambios que se producen debido a los excesos alimentarios de la embarazada, detectando al feto en riesgo, aplicando la

terapia con las correcciones dietéticas adecuadas y disminuyendo la prevalencia de problemas neurológicos, asegurando una función cerebral futura más saludable.

Como consecuencia de esto, se pudiera implementar un manejo nutricional adecuado de la embarazada que corrija las desviaciones en menos y en más del peso y determinar si esto modifica los valores encontrados en el tamaño de AVC, CSP, CM ante cambios de hábitos nutricionales maternos, específicamente aumentos de peso superiores a lo que se espera a la edad gestacional y su probable relación en la adquisición de habilidades neuromotrices del lactante, el infante e incluso repercusiones posteriores¹⁴.

Gracias a los resultados obtenidos, se acepta como válida la hipótesis de que el feto, ante la ganancia excesiva de peso materno durante el embarazo, tendrá cambios cerebrales, especialmente en la CM, el AVC y el CSP, ubicando el crecimiento de estas estructuras en valores cercanos al percentil 90 para su edad gestacional.

Al conocer la importancia de la alimentación materna en la expresión fenotípica de la estructura cerebral fetal evaluable por ultrasonografía, faltará conocer los efectos que la modificación de los hábitos nutricionales tendrán en las estructuras estudiadas, si dichos percentiles se modifican y vuelven a percentiles cercanos al 50, lo cual supondría un tratamiento y una mejoría teórica en la función cerebral de

estructuras vecinas al AVC, CM y el CSP, o si por el contrario, permanecen dichas medidas cercanas al P90 y su expresión clínica futura.

El aporte final de esta investigación al conocimiento científico actual se basa en que se demuestra la influencia del aumento exagerado mensual de peso, asociado a una alimentación materna desbalanceada, en grandes cantidades y principalmente hipercalórica, en cambios en la estructura cerebral fetal evaluable por el ultrasonido de rutina, en los sitios que contienen líquido cefalorraquídeo medibles en neurosonografía como la CM, y AVC, así como en el CSP, aumentando su tamaño a valores cercanos al percentil 90 en la edad gestacional donde se presenta el estímulo mórbido materno del incremento ponderal excesivo.

Recomendaciones

- Es equivocado tomar puntos de corte únicos arbitrarios para las medidas de las estructuras cerebrales (por ejemplo, 10 mm para AVC y CM), tal como usualmente se realiza en la práctica ecográfica mundial, pues es ideal ajustarse a las tablas por cada edad gestacional para poder identificar aquellas estructuras cuyas medidas estén superiores al percentil 75.
- Aunque cualquier medida entre el P75 y el P90 es considerada normal, debe ser reevaluado, si hay evidencia de trasgresiones nutricionales en exceso.
- El neurosonograma fetal avanzado es una técnica ecográfica para prevenir probables problemas neurológicos futuros, aun en fetos cuyas medidas están normales, pero superiores al P75, por lo que se recomienda su realización por especialistas entrenados en todas las embarazadas.
- La alimentación en exceso de la embarazada y el consecuente aumento de peso exagerado mensual es entonces una conducta inadecuada. El control prenatal debe incluir una correcta orientación nutricional al respecto y las pacientes con esta condición alimentaria anómala deben manejarse desde puntos de vista multidisciplinarios.

- Las oportunidades de futuras investigaciones son muy amplias en este sentido, es preciso que el mundo médico defina a la ganancia excesiva de peso en el embarazo como una condición patológica independiente de la obesidad y que conlleve a riesgo incrementado de múltiples patologías maternas, fetales y ovulares, con un aumento en la morbi-mortalidad perinatal y agente causal de patologías futuras en etapas posteriores de la vida.
- Una generación humana más sana puede ser promovida por un correcto control prenatal, con un enfoque multidisciplinario que incluya a los especialistas en nutrición para la embarazada, la evaluación ecográfica con personal bien entrenado en neurosonografía, así como el personal de salud apropiado para cada caso particular ante presencia de otros problemas de salud materna y fetal.

Referencias Bibliográficas

1. Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight gain during pregnancy, reexamining the guidelines. Institute of Medicine and National Research Council. The National Academy Press. 2009.
2. Pacheco-Romero J. Nutrición en el embarazo y lactancia. *Rev peru ginecol obstet.* 2014; 14(2): p. 141-46.
3. Agarwal , Gupta S, Sekjon L, Sha R. Redox Considerations in Female Reproductive Function and Assisted Reproduction: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2008 June; 10(8): p. 1375-1404.
4. Parul C, Stewart CP. Maternal Micronutrient Deficiency, Fetal Development, and the Risk of Chronic Disease. *J Nutr.* 2010 January; 140(3): p. 437-445.
5. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal Nutrition and Fetal Development. *J Nutr.* 2004 September; 134(9): p. 2169-2172.
6. Yajnik C, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocrinol Metab Disord.* 2012 June; 13(2): p. 121-127.
7. Ipiates MB, Rivera F. Prácticas, creencias alimentarias y estado nutricional de las mujeres embarazadas y lactantes atendidas en el centro de salud N° 1 de la ciudad de Ibarra. diciembre del 2009 a diciembre de 2010. In Norte RidlUTd. Tesis de grado en Licenciatura en Nutrición. Ibarra; 2011.
8. Ramírez G, Vásquez M, Landaeta-Jiménez M, Herrera M, Hernández R P, et al. Estudio Venezolano de Nutrición y Salud: Patrón de consumo de alimentos. Grupo del Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud. *An Venez Nutr* 2017; 30(1): 38-52. 2017; 30(1): p. 38-52.
9. Bestwick JP, Huttly WJ, Morris K, Wald NJ. Prevention of Neural Tube Defects: A Cross-Sectional Study of the Uptake of Folic Acid Supplementation in Nearly Half a Million Women. *PLoS ONE.* 2014 Feb; 9(2).
10. Mtui E, Gruener G. *Clinical Neuroanatomy and Neuroscience.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

11. Sadler TW. Embryology of Neural Tube Development. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2005 January; 135(C): p. 2-8.
12. Barnewolt CE, Estroff JA. Sonography of the fetal central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004; 14(2): p. 255-271.
13. Hernández-Rojas PE, García de Y M. Biometría del cráneo y sistema ventricular cerebral fetal tablas de normalidad a través de pruebas no paramétricas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016; 76(3): p. 159-168.
14. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Reference ranges for fetal ventricular width: a non-normal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 March; 30(1): p. 61-66.
15. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Reference ranges for fetal ventricular width: a non-normal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May; 30: p. 61-66.
16. Tao , Lu , Zhan X, Li J, Cheng L, Lee , et al. Sonographic appearance of the cavum septum pellucidum et vergae in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2013 November/December; 41(9): p. 521-531.
17. Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 March; 36(6): p. 693-699.
18. Amiel-Tison C, Vabrol D, Denver R. Fetal adaptation to stress part II. Evolutionary aspects; stress induced hippocampal damage; long-term effects on behavior, consequences in adult health. *Early Human Dev*. 2004 Jul; 78(2): p. 81-94.
19. Bale T, Baram T, Brown A, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy M, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 May; 68(4): p. 314-319.
20. Bradley E, Cadwell P, Underwood L. Autism Spectrum Disorder. *Handbook of Psychopathology in Intellectual Disability*. 2014;; p. 237-264.
21. Suren P, Gunnes N, Roth C, Bresnahan , Hornig M, Hirtz D. Parental Obesity and Risk of Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2014 May; 133(5).

22. Gallo L, Díaz-López MA, Gómez-Fernández J, Hurtado F, Presa JC, Valverde M. Síndrome Metabólico en Obstetricia. *Clin Invest Gin Obst*. 2010 jun; 37(6): p. 239-245.
23. Stothart K, Tennant P, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies, a sistematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2009 feb; 301(6).
24. Hobbs K, Kennedy A, DuBray M, Bigler E, Petersen PB, Mc Mahon W, et al. A Retrospective Fetal Ultrasound Study of Brain Size in Autism. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(9): p. 1048-1055.
25. White S, Brislin S, Sinclair S, Fowler K, Pope K, Blair J. The relationship between large cavum septum pellucidum and antisocial behavior, callous-unemotional traits and psychopathy in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 May; 54(5): p. 575–581.
26. Cox J, Phelan S. Nutrition during Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2008; 35(3): p. 369-383.
27. Arberas C, Ruggieri V. Autismo y epigenética. Un modelo de explicación para la comprensión de la génesis en los trastornos del espectro autista. *Med BA*. 2013; 73(supl I): p. 20-29.
28. Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, de Medina PG, Visser GH. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging*. 2003 Jun; 24(1): p. s53-s60.
29. Gardener H, Spiegelman D, Buka S. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 jun; 195(1): p. 7-14.
30. Institute of Medicine and Food and Nutrition Board. Historical trends in clinical practice, maternal nutritional status, and the course and outcome of pregnancy. In *Nutrition During Pregnancy*. National Academy Press; 1990; Washington D.C. p. 37-62.
31. National Research Counsil. Maternal Nutrition and the course of pregnancy. In *National Academy of Sciences*; 1970; Washington, D.C.
32. Benddich A. Handbook of nutrition and pregnancy. 1st ed. Lammi-Keefe CJ, Couch S, Philipson E, editors. New Jersey: Humana Press; 2008.

33. López de Blanco M, Carmona A. La transición alimentaria y nutricional: un reto en el siglo XXI. *An Venez Nutr.* 2005; 18(1): p. 90-104.
34. World Health Organization. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes - a WHO collaborative study. In *Bulletin of the World Health Organization*; 1995; New York. p. 1-69.
35. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998 Aug; 95(2): p. 115-128.
36. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non - insuline dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993 Jan; 36(1): p. 62-67.
37. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WPS. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Dec; 185(1-2): p. 73-79.
38. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Walker M. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses.* 2006; 66(1): p. 38-44.
39. US Department of Health and Human Services. Maternal, infant and child health. In *Healthy People 2010: understanding and improving health.* 2nd ed. Washington D.C.: US Government Printing Office; 2000. p. 3-56.
40. Gallo M. Nutrición, vitaminas y oligoelementos en el embarazo. In Gallo L, Gallo MA, Gallo ML, Gallo J, editors. *Aumento de Peso en el embarazo.* Madrid: AMOLCA; 2014. p. 149-57.
41. Hutcheon JA, Platt W, Abrams B, Himes K, Simham H, Bodnar LM. A weight-gain-for-gestational-age z score chart for the assessment of maternal weight gain in pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2013 May; 97(5): p. 1062-7.
42. Hui A, Black L, Ludwig S, Gardiner P, Sevenhuisen G. Lifestyle intervention on diet and exercise reduced excessive gestational weight gain in pregnant women under a randomised controlled trial. *BJOG.* 2012 Oct; 119(1).
43. Salinas P H, Naranjo D B, Rojas J, Retamales M B, Vera N F, Sobrón B M. Cirugía bariátrica y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006; 71(5): p. 357-

363.

44. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 jan; 29(1): p. 109-16.
45. Seligman N. Ultrasound for fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Clin.* 2013; 8: p. 13-25.
46. Almong B, Gamzu R, Achiron R, Fainaru O, Zalei Y. Fetal Lateral Ventricular Width: What Should Be Its Upper Limit? *J Ultrasound Med.* 2003 Jul; 22: p. 39-43.
47. Salomon IJ, Alfievic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SI, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 37: p. 116-126.
48. Serhatlioglu S, Sampaz E, Kocako E, Bozgeyik Z. Sonographic measurement of the fetal cerebellum, cisterna magna and cavum septum pellucidum in normal fetuses in second and third trimesters of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2003 may; 31(4): p. 194-200.
49. Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, Clark EA, Botts EL, Smith KR, et al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2013 Aug; 132(5).
50. Surén P, Gunnes N, Roth C, Bresnahan M, Hornig M, Hirtz D, et al. Parental obesity and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2014; peds-2013: p. e1-128-138.
51. Gómez SL, Torres RMR, Ares EMT. Los riesgos maternos pre, peri y neonatales en una muestra de madres de hijos con trastorno generalizado del desarrollo. *Psicothema.* 2008 may; 20(4): p. 684-690.
52. Kern J, Geier D, Sykes L, Geier M. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. *Transl Neurodegener.* 2013 aug; 2(1): p. 1-6.
53. Shen M, Nordahl C, Young GS, Wootton-Gorges L, Lee A, Liston S, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism

- spectrum disorder. *Brain*. 2013 apr; 136(9): p. 2825-2835.
54. Zimmerman AW, Connors SL. Could autism be treated prenatally? *Neuroscience*. 2014; 12502104(620): p. 343.
 55. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *International Journal of epidemiology*. 2001; 30: p. 15-23.
 56. Blaize N, Pearson K, Newcomer S. Impact of maternal exercise during pregnancy on offspring chronic disease susceptibility. *Exerc Sport Sci*. 2015 Oct; 43(4): p. 198-203.
 57. Godfrey K. The role of the placenta in fetal programming - a review. *Placenta*. 2002; 23(16): p. 20-27.
 58. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile*. 2010 mar; 138(3): p. 366-372.
 59. Hall JG. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet*. 2007 Aug; 72(2): p. 67-73.
 60. Agüero O. Historia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela Caracas: Ateproca; 2003.
 61. Sosa-Olavarría A. Neurosonografía embrio-fetal normal. *Ultrasonografía Embrio-Fetal*. 2009; 4: p. 1-21.
 62. Uzcátegui O. Objetivos del desarrollo sostenible 2015 - 2030. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016; 76(2): p. 73-75.
 63. D'Intinosante D, Gámez G, González O, Hernández N, Hernández-Rojas PE, Infranco M. [www.riuc.bc.uc.edu.ve](http://riuc.bc.uc.edu.ve). [Online].; 2015 [cited 2018 febrero 17]. Available from: <http://riuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/4413>.
 64. Hernández-Rojas PE, García M, Antequera Y, Hermoso J, Ruiz J, Infranco M, et al. Estudio vascular de la vellosoidad placentaria en pacientes con ganancia de peso gestacional exagerada. *Electron J Biomed*. 2016; 3(1): p. 9-21.
 65. Hernández-Rojas PE, Hernández A, García de Yégüez M. ¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana? *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017; 77(2): p. 133-142.

66. Alfonzo M B, Hernández-Rojas P, García de Yéquez M. Complicaciones obstétricas asociadas a aumento exagerado de peso durante el embarazo. JONNPR. 2018; 6(3): p. 412-422.
67. Celis Y, Gouveia G, Lezama H, Valbuena D, Henríquez M, García de Yéquez M, et al. Nutrición en gestantes y ganancia de peso según estratos socioeconómicos, experiencia en Aragua, Venezuela. JONNPR. 2018 Jul; 3.
68. Hernández-Rojas PE, García de Yéquez M, Ramos-Piñero M, Eblén-Zajjur A. Bioethics in the evaluation of the fetal central nervous system in third world countries: applying Rotary International's four way test. JONNPR. 2018; 3(5): p. 337-346.
69. Rooney BL, Schauburger CW, Mathiason MA. Impact of perinatal weight change on long term obesity and obesity-related illness. Obstet Gynecol. 2005 Dec; 106(6): p. 1349-56.
70. Dietz WH. The response of the US Center for Disease Control and prevention to the obesity epidemic. Annu Rev Public Health. 2015 Jan; 36: p. 575-96.
71. Fabiana RM, David L, Roque A, Tula E. Insulina-resistencia y embarazo. Fertil Steril. 2006; 85(1): p. 1208-15.
72. Truong Y, Yee L, Caughey A, Cheng Y. Weight gain in pregnancy: Does the Institute of Medicine have it right? Am J Obstet Gynecol. 2015 March; 212(3): p. 362 e1-8.
73. Lederman SA, Alfasi G, Deckelbaum RJ. Pregnancy associated obesity in black women in New York City. Matern Child Health J. 2002 mar; 6(1): p. 37-42.
74. Tarqui-Mamani C, Alvarez-Dongo D, Gómez-Guizado G. Estado Nutricional y ganancia de peso en gestantes peruanas 2009-2010. An Fac Med. 2014 feb; 75(2): p. 99-105.
75. Sánchez A, Del Real SI, Perdomo E, Barón A. Índice de masa corporal al comienzo del embarazo en un grupo de gestantes venezolanas de bajo estrato socioeconómico y su relación con la antropometría de sus recién nacidos. Arch latinoam nutr. 2011 mar; 61(4).
76. Orloff N, Hormes J. Pickles and Ice cream! Food cravings in pregnancy: hypotheses, preliminary evidence and directions for future research. Front

Psychol. 2014 sept; 5(1076).

77. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2015 Apr; 39(4): p. 633-41.
78. González Navarro I, Pereira Cunnil JL, Serrano Aguayo P, Morales Conde S, Martos Martínez JL, García Luna PP. Resultados materno fetales de la gestación tras cirugía bariátrica. *Nutr Hosp*. 2011 feb; 26(2): p. 376-83.
79. Dao T, Kuhn J, Ehmer D, Fisher T, Mc Arthy T. Pregnancy outcomes after bariatric surgery. *Am J Surg*. 2006 Apr; 192: p. 762-66.
80. Mc Donald SD, Pullenayegum E, Taylor VH, Lutsiv O, Braken K, Good C. Despite 2009 guidelines, few women being counseled correctly about weight gain during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct; 205(333.e): p. 1-6.
81. Imdad A, Bhutta Z. Effect of balanced protein energy supplementation during pregnancy on birth outcomes. *BMC Public Health*. 2011 oct; 11(3).
82. Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA, Townsend PA, Torrens C, Hoille SP, Hanson MA, et al. Feeding a protein-restricted diet during pregnancy induces altered epigenetic regulation of peroxisomal proliferator-activated receptor- α in the heart of the offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2011 Aug; 2(4): p. 250-55.
83. Thangaratinam S, Rogozińska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012 May; 344.
84. López Rodríguez MJ, Sánchez Méndez JI, Sánchez Martínez MC, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas, controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010; 34(4): p. 117-128.
85. Sandoval Rodríguez T, Manzano Treviso CE, Ramos Ponce JD, Martínez Chequer JC. Evaluación del índice de masa corporal, ganancia de peso materno y porcentaje de peso ideal en mujeres con embarazos normales. *Ginecol Obstet Mex*. 1999 Aug; 67(8): p. 404-407.
86. San Román Diego MA. Aumento de peso durante el embarazo, modificaciones fisiológicas relacionadas con la ganancia de peso y necesidades nutricionales. Tesis de Grado. Cantabria: Universidad de Cantabria, Escuela Universitaria de

Enfermería; 2013.

87. Stotland NE, Cheng YW, Hopkins L, Caughey A. Gestational Weight Gain and Adverse Neonatal Outcome Among Term Infants. *Obstet Gynecol.* 2006 September; 180(3): p. 635-43.
88. National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk. [Online].; 2015 [cited 2015 Nov 02. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph27/chapter/Introduction>.
89. Wikipedia. www.wikipedia.org. [Online].; 2015 [cited 2015 11 04. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Ian_Donald.
90. Garfinkle J, Wintermark P, Shevel M, Platt RW, Oskoui M. Cerebral Palsy after Neonatal Encephalopathy: How Much Is Preventable? *J Pediatr.* 2015 Jul; 167(1): p. 58-63.e1.
91. Sadler TW. Embryology of Neural Tube Development. *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)*. 2005; 135(c): p. 2-8.
92. Shiota K. Embriología del cerebro humano. In Cruz GS, editor. *Neurología fetal*. New Delhi: AMOLCA; 2011. p. 1-13.
93. Oviedo-Cruz H. Sonoembryology: staging early pregnancy sonographic features for clinical application and research. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Sep; 40(1): p. 283.
94. Kurjak A, Pooh RK, Merce L, Carrera M, Salihagic-Kardic A, Andonotopo W. Structural and functional early human development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography. *Fertil Steril.* 2005 Nov; 84(5): p. 1285-1299.
95. Pooh RK. 3D sonoembryology. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar; 5(1): p. 7-15.
96. Myrianthopoulos NC. Epidemiology of central nervous system malformations. In Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1977. p. 139-171.
97. Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Jul; 16: p. 549-

553.

98. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, et al. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jul; 23: p. 14-18.
99. Schut PC, Cohen-Overbeek TE, Galis F, Ten Broek CM, Alemayehu WG, Steegers EA, et al. Abnormal vertebral pattern and adverse fetal and neonatal outcome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 sept; 46(1): p. 213.
100. Muñoz H, Aiello H, Ortega X, Pietrani M, Guerra F, Herrera M, et al. Consenso latinoamericano sobre resonancia magnética fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013 ene; 78(2): p. 139-141.
101. Kandell ER. The brain and behavior. In Kandell ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural science.* New York: McGraw-Hill; 2000. p. 5-35.
102. Nowakowski RS. Stable neuron numbers from cradle to grave. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(33): p. 12219-20.
103. Pooh RK, Kurjak A. Avances en Neurofisiología fetal. In Pooh R, Kurjak A, editors. *Neurología Fetal.* New Delhi: AMOLCA; 2011. p. 161-220.
104. Crespi EJ, Denver RJ. Ancient origins of human development plasticity. *A J Human Biol.* 2005 feb; 17(1): p. 44-54.
105. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology.* 2007 May; 18(3): p. 356-61.
106. DiPietro JA, Hilton SC, Hawkins M, et al.. Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol.* 2002 Sep; 38(5): p. 659-668.
107. Amiel-Tison C, Cabrol D, Denver R. Fetal adaptation to stress. Part I: acceleration of fetal maturation and earlier birth triggered by placental insufficiency in humans. *Early Human Dev.* 2004 Jun; 78(1): p. 15-27.
108. Howe DC, Gertler A, Challis JR. The late gestation increase in circulating ACTH and cortisol in the fetal sheep is suppressed by intracerebroventricular infusion of recombinant ovin leptin. *J Endocrinol.* 2002 Aug; 174: p. 259-266.
109. Hernández-Rojas PE. Humanizando al Nacimiento. I ed. Castellanos H, editor.

La Victoria: Vida Alternativa C A; 2007.

110. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal L, Maccari S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects on prenatal stress. *J Neurosci*. 1996; 16: p. 3943-9.
111. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intrauterine environment. *Neurosci Lett*. 2004 May; 361(1-3): p. 111-114.
112. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Life Sci*. 2008 Aug; 32(6): p. 1073-1086.
113. Murphy Paul A. [www.time.com](http://time.com/84145/how-the-first-nine-months-shape-the-rest-of-your-life/). [Online].; 2010 [cited 2015 nov 10. Available from: <http://time.com/84145/how-the-first-nine-months-shape-the-rest-of-your-life/>].
114. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Semin Perinatol*. 2008 oct; 32(5): p. 371-374.
115. Levitt N, Lambert E, Woods D, Hales N, Andrew R, Seckl J. Impaired Glucose Tolerance and Elevated Blood Pressure in Low Birth Weight, Nonobese, Young South African Adults: Early Programming of Cortisol Axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar; 85(12).
116. Mcmillen C, Robinson J. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiol Rev*. 2005 Apr; 85(2): p. 571-633.
117. Oliver MH, Gluckman PD, Breier BH, Harding JE. Brief undernutrition of sheep in late gestation causes insuline resistance in the adult offspring. In ; 1999; Aspen. p. A19.
118. Persson E, Jansson T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea pig. *Acta Physiol Scand*. 1992; 145: p. 195-196.
119. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ, al e. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1988; 351: p. 173-77.
120. Snow MHL. Effect of genome on size at birth. In Sharp F, Fraser RB, Milner RSD. *Fetal Growth*. Londres: Royal College of Obstetricians and

Gynaecologists; 1989. p. 3-12.

121. Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. Cochrane Library. 2002; Issue 4.
122. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 feb; 22(1): p. 1-16.
123. Martínez de Villarreal LE. Programación fetal de enfermedades expresadas en la vida adulta. *Med Univer.* 2008 mar; 10(39): p. 108-113.
124. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Research C Embryo Today.* 2005 Jan; 72(4): p. 300-312.
125. Hong KL, Kyong SP, Young MC, Yun YL, Youngmi KP. Mitochondria-Based model for fetal origin of adult disease and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci.* 2005 May; 1042(1): p. 1-18.
126. Nafee TM, Farrell WE, Carrol WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG.* 2007 Oct; 115(2): p. 158-168.
127. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science.* 2001 Aug; 293(5532): p. 1089-1093.
128. Mathers J. Early nutrition: Impact on epigenetics. *Forum Nutr.* 2007 dec; 60: p. 42-48.
129. Thompson L, Al-Hazan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy.* 2012 June;(ID: 582748).
130. Real Academia Española. Real Academia Española "síndrome". 23rd ed. Madrid: Espasa; 2014.
131. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. [Online].; 2015 [cited 2015 noviembre 15. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
132. Campos G, Ryder E, Diez-Ewald M, Rivero F, Fernández V, et al.. Prevalencia de obesidad e hiperinsulinemia en una población aparentemente sana de Maracaibo, Venezuela, y su relación con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del suero. *Invest CLin.* 2003; 44(1): p. 5-19.

133. Herrera J. Evaluación del riesgo obstétrico en el cuidado prenatal. *Colomb Med.* 2002; 33(1): p. 21-25.
134. Pizarro T. Intervención nutricional a través del ciclo vital para la prevención de obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78(1): p. 76-83.
135. Gaceta Oficial N° 158. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela. 2010 septiembre 10.
136. Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela. Ley del Ejercicio de la Medicina. 2011 Dic.
137. Navarra Ud. <http://www.unav.es>. [Online].; 2002 [cited 2016 Marzo 21. Available from: <http://www.unav.es/cdb/ammlondres1.html>.
138. 39.795 GODLRBDVN. Reglamento Parcial de la Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Información (LOCTI). 2011 Noviembre 8.
139. Faneite J, Feo A, Toro Merlo J. Grado de conocimiento de violencia obstétrica por el personal de salud. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012 mar; 72(1): p. 4-12.
140. Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Código de ética para la vida. 2011 enero.
141. Leal-Gutiérrez J. Matriz epistémica integral holónica. In Leal-Gutiérrez J. La anatomía del sujeto investigador. Valencia, Venezuela: Signos; 2012. p. 119-121.
142. Hernández Rojas PE, Rojas Malpica C, Guevara H. Positivismo y pragmatismo en anticoncepción oral versus la exigencia de la paciente. *Rev Bioet Latinoam.* 2016; 17: p. 123-132.
143. Alvarez-Hernández G, Delgado-Delamora J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. El Estudio Transversal: Tomando una Fotografía de la Salud y la Enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2015; 32(1): p. 26-34.
144. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistic software package for education and data analysis. *Palaentologia Electronica.* 2014; 4(1): p. 9 pp.
145. Cumberland AL, Palliser HK, Rani P, Walker DW. Effects of combined IUGR

and prenatal stress on the development of the hippocampus in a fetal guinea pig model. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2017; 8(5): p. 584-596.

146. AFP. www.el-carabobeno.com. [Online].; 2017 [cited 2018 febrero 17. Available from: <https://www.el-carabobeno.com/pobreza-venezuela-aumento-818-segun-encovi/>.
147. Abu-Saad K, Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev*. 2010 March; 32: p. 5-25.
148. Minjarez-Corral M, Rincón-Gómez I, Morales-Chomina YA, Espinosa-Velasco M, Zárate A, Hernández-Valencia M. Ganancia de peso gestacional como factor de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas. *Perinatol Reprod Hum*. 2014; 28(3): p. 159-166.
149. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: p. 502-8.
150. Gaviria A. Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2006; 35(2): p. 210-224.
151. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001 January; 30(1).
152. Vizcarra B, Marcano D, Tovar M, Hernández A, García de Y M, Hernández-Rojas PE. Relationship between the maternal nutritional status and the newborn cephalic perimeter. *JONNPR*. 2019; 4(9): p. pp.
153. Pugg S, Richardson G, Hutcheon J, Himes K, Brooks M, Day N, et al. Maternal Obesity and Excessive Gestational Weight Gain Are Associated with Components of Child Cognition. *J Nutr*. 2015; 145(11): p. 2562-2569.
154. Shen Y, Dong H, Lu X, Lian N, Xun G, Shi L, et al. Associations among maternal pre-pregnancy weight gain and risk of autism in the Han Chinese population. *BMC Psychiatry* (2018) 18:11. 2018; 44(3): p. 870–883.
155. Scheinost D, Sinha R, Cross S, Hyun S, Sze G, Constable T, et al. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatric Research*. ; 81(1): p. 214-226.

Anexo

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CAMBIOS ANATOMICOS CEREBRALES FETALES ASOCIADOS AL AUMENTO EXAGERADO DE PESO MATERNO

Nombre de la gestante: _____

Cédula de Identidad: _____

Por medio del presente documento autorizo al equipo de investigación conformado por el Dr. Pablo Emilio Hernández Rojas, CI: 10.229.052, Número de Ministerio para el Poder Popular para la Salud: 51.907, número del Colegio de Médicos del Estado Aragua: 7.495 y sus colaboradores médicos asociados, pertenecientes al Programa Doctoral en Ciencias Médicas del Área de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, a participar en este estudio, el cual tiene como objetivo determinar cambios que aparecen en el cerebro del feto que estoy gestando ante cambios de mi peso durante el embarazo. Durante este estudio apruebo lo siguiente:

1. Se me interroga acerca de datos personales, así como costumbres en alimentación de mi persona y mi familia.
2. Se realice en mi persona la medición de mi peso y talla
3. La realización de un ultrasonido obstétrico (ecografía) para evaluar las características de estructuras cerebrales de mi bebé. Por tal motivo se me ha informado lo siguiente con respecto a dicho estudio:

La ecografía es una técnica del diagnóstico por la imagen que puede ser practicada por vía vaginal o abdominal (según la época de la gestación y condiciones) y que permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, etc.). ¿Qué resultados tiene actualmente? Si bien la ecografía permite detectar anomalías morfológicas fetales, la precisión de la técnica depende de la época de la gestación (es más fiable alrededor de las 20 semanas), del tipo de anomalías (algunas tienen poca o nula expresividad ecográfica), de las condiciones de la gestante que pueden dificultar la exploración (obesidad, poca cantidad de líquido amniótico u otras) y de la propia posición del feto. La tasa de detección depende del tipo de anomalía y está entre el 18 y el 85%, con una media del 56%, incluso en los casos en que la ecografía es realizada en condiciones óptimas. ¿Qué otras cosas se deben tener en cuenta? 1. La ecografía sólo puede informar de la existencia de posibles anomalías físicas y no de defectos congénitos de otra naturaleza (bioquímicos, metabólicos, genéticos, cromosómicos, etc.). Por tanto, una ecografía con resultado normal no garantiza que el niño nazca sin alteraciones o retraso mental. 2. En algunos casos, la detección de una anomalía será forzosamente tardía (infecciones fetales, algunas anomalías digestivas, obstrucciones urinarias e intestinales, trastornos del desarrollo del esqueleto, etc.), dado que tales patologías se originan o manifiestan en una etapa

avanzada de la gestación. 3. La ecografía, aunque orienta sobre la evolución del feto, no tiene por sí sola un valor absoluto para asegurar el bienestar fetal.

La ecografía es un procedimiento completamente seguro e inofensivo para la embarazada y para su feto, y la exposición a evaluaciones en diferentes ocasiones no genera ningún riesgo médico para nuestra salud.

4. Se me realizará un plan alimenticio adecuado a mi talla, peso previo al embarazo y a mi edad gestacional coordinado por un médico nutriólogo, y tendré la libertad de cumplirlo o no.
5. Dichas evaluaciones serán realizadas de acuerdo con el esquema del control prenatal planificado por mi obstetra.
6. La información recabada en este estudio será completamente confidencial, y autorizo que los hallazgos encontrados en mi persona y mi bebé en formación me sean comunicados y sean utilizados para hacer crecer el conocimiento científico nacional y mundial.

Por todo lo antes dicho, manifiesto que he sido informada por el equipo médico que me atiende de la conveniencia de efectuar un control ecográfico periódico de mi embarazo, de sus resultados y sus limitaciones. La información me ha sido facilitada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que tomo libremente la decisión de autorizar mi participación en este estudio científico de acuerdo con el protocolo establecido. No obstante, podré revocar mi consentimiento en cualquier momento si esa es mi voluntad.

La Victoria, en fecha: ____/____/____

Firma de la paciente: _____

Cédula de Identidad: _____