



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: EFECTOS DE LA SUBNUTRICIÓN
PRECOZ EN EL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL

Autor: Alejandro Ciriano Cervantes

D.N.I.: 11855184H

Tutor: Fernando Escrivá Pons

Convocatoria: Febrero 2016

RESUMEN

La Malnutrición Proteico-Energética (MPE) es una de las causas prevenibles que más muertes prematuras producen en los niños a nivel mundial. La gravedad de la MPE consiste en su afectación al organismo incluso antes del nacimiento, lastrando un desarrollo saludable en los niños. En este trabajo se detallan algunos mediadores bioquímicos involucrados en la MPE precoz a nivel del sistema nervioso central (SNC), y se enumeran las consecuencias neuro-psiquiátricas en la descendencia, como una mayor incidencia de esquizofrenia y depresión, a las cuales los individuos están expuestos si experimentan desde el útero una MPE materna.

Palabras clave: Malnutrición, BDNF, placenta, esquizofrenia, depresión.

ABSTRACT

Protein-Energy Malnutrition (PEM) is one of the worldwide issues which cause more preventable deaths on children. The seriousness of PEM consists on its capacity of affecting the organism even before birth, undermining a healthy development on children. In this paper, we detail some biochemical mediators involved in PEM, on central nervous system-level, and we number the neuro-psychiatric consequences on the offspring, such as higher rates of schizophrenia and depression, when exposed to maternal malnutrition.

Key words: Malnutrition, BDNF, placenta, schizophrenia, depression.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Una malnutrición es definida como un desequilibrio entre la ingesta proteica y energética, por una parte, y las necesidades para asegurar un crecimiento y funcionalidad óptimos.¹

Tradicionalmente, se han considerado distintas entidades en la malnutrición o desnutrición. El kwashiorkor se define como un déficit de proteínas en la dieta², mientras que el marasmo es un consumo inadecuado por falta de alimentos ricos en energía.³ Sin embargo actualmente las fronteras entre ambos tipos se han difuminado, por lo que ahora existe un consenso en llamarla Malnutrición Proteico-Energética (MPE). La etiología de la MPE es muy compleja, involucrando factores externos al individuo como la situación socioeconómica, e internos, como el aumento de necesidades o un metabolismo alterado.⁴

Actualmente existen unos 795 millones de personas subalimentadas en el mundo, lo cual supone 167 millones menos que hace un decenio. El descenso ha sido más

pronunciado en las regiones en desarrollo, a pesar de su considerable crecimiento demográfico. Sin embargo, en los últimos años, los progresos se han visto obstaculizados por un crecimiento económico más lento y desequilibrado. Las situaciones de crisis prolongada e inestabilidad política han imposibilitado la protección de los grupos de población vulnerables y el fomento de las oportunidades de ingresos para todos. Asimismo, en estos países, los beneficios del crecimiento económico no se han extendido a la población pobre, debido a la ausencia de políticas eficaces de protección social y redistribución de los ingresos. Muchas veces, el fin principal de los alimentos, consistente en nutrir a la población, ha sido subordinado a los deseos de varias multinacionales que han conseguido monopolizar todas las etapas en la producción de alimentos, desde las semillas hasta las cadenas de distribución, erigiéndose como uno de los sectores más beneficiados de la crisis global.⁵ A corto plazo, la única forma de hacer frente a la inseguridad alimentaria en estos territorios es la intervención humanitaria.⁶

Esta inseguridad en el logro de una correcta alimentación afecta a los humanos así como a los animales a su alrededor, que constituyen su fuente de ingresos y alimento en muchos casos. Pero especialmente se ceba en los sectores vulnerables de la población, las mujeres y los niños. No se puede hablar del efecto en unas sin mencionar a los otros, especialmente cuando nos referimos a las consecuencias de la malnutrición precoz en los bebés y sus repercusiones tangibles, en países donde el sistema sanitario público es prácticamente inexistente.

En palabras de Anthony Lake, director ejecutivo de UNICEF, “no es justo que las desigualdades entre las sociedades y dentro de ellas empiecen a determinar, incluso antes de su nacimiento, las oportunidades que muchos niños van a tener en sus vidas. No es justo que los niños y las niñas de los hogares más pobres del mundo tengan casi el doble de probabilidades de morir antes de cumplir 5 años que los niños de los hogares más pudientes.⁷ (...) Estas grandes desigualdades impulsan un círculo vicioso intergeneracional de pobreza y desventaja”

En ese sentido, en el Día Universal del Niño, UNICEF presentó el informe *Para cada niño, una oportunidad. La promesa de la equidad*. En éste se indican datos positivos que muestran una reducción de la desprotección infantil desde 1989, año de creación de la Convención de Derechos del Niño: la mortalidad infantil ha bajado en datos absolutos, la desigualdad entre hogares por su nivel económico se ha hecho más pequeña, al igual

que el porcentaje de menores de 5 años con insuficiencia ponderal y subalimentación crónica (39,3 % y 44,5 % menor, respectivamente). Pero este panorama queda ensombrecido por la constatación de que aproximadamente una cuarta parte de los menores de 5 años del mundo presentan retraso en el crecimiento, la inmensa carga que soporta África con la mitad de los niños con desnutrición crónica, y la aparición de obesidad como una reciente expresión de malnutrición.⁶

La subalimentación se prevé que disminuirá a un ritmo más alto que la insuficiencia ponderal infantil; esta paradoja se debe a la dificultad de conjugar los factores de higiene óptima, acceso a agua limpia y dieta variada que se necesita para ello. Esto se puede constatar en el caso de Asia Sudoriental y en África Septentrional, donde una dieta rica en carbohidratos mantiene a raya la subalimentación, pero no impide un peso menor al que por edad correspondería.⁷

Una vez establecido un marco de la situación a nivel global, es de vital importancia entender la significación de estos números en relación a las consecuencias a las que se enfrentan los recién nacidos y niños de corta edad. Su organismo es muy vulnerable e influenciado por la situación nutricional de la madre. Durante los dos primeros años de vida se producen la mayoría de procesos de maduración en el sistema nervioso y estos cambios son decisivos para el crecimiento y desarrollo integral de la persona. Datos procedentes de campos de refugiados de países vecinos a Siria, demuestran la existencia de una malnutrición aguda que afecta al 6 % de los niños de 6 a 29 meses.⁸

La problemática de la desnutrición infantil ha sido estudiada a partir de mediados del siglo pasado desde varios frentes. Gracias a los avances en el campo de la Bioquímica y Biología Molecular, se han podido relacionar ciertos comportamientos psicoafectivos con la concentración de diversos biomarcadores. Siendo capaces de estudiar esa relación desde la época de la gestación, se ha considerado el estado nutricional de la madre como uno de los factores principales que impactan sobre el desarrollo del cerebro. En el caso de que no ocurra un aborto, las consecuencias más comunes en la vida adulta del feto que ha experimentado subnutrición son: perturbaciones en el comportamiento y la cognición y un mayor riesgo en la prevalencia de enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus 2 (DM2) y diversas patologías cardiovasculares.⁹ El estudio en individuos de corta edad se encuentra con varios escollos, siendo el primero ético, y el segundo económico, pues hay que seguirles la pista durante un periodo de tiempo prolongado. Por

ello, los estudios sobre la subnutrición utilizando modelos animales han probado ser de enorme ayuda, si bien es cierto que existen limitaciones a la hora de trasladar los resultados al ser humano. Sin embargo en los modelos animales es posible investigar ciertos procesos básicos del cerebro como el aprendizaje, la memoria o algunas emociones.¹⁰

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en tratar de explicar los mecanismos moleculares sobre los cuales puede repercutir la subnutrición precoz y su relación con la posterior aparición de trastornos del sistema nervioso central en edades adultas.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de explicar los mecanismos moleculares involucrados en la subnutrición precoz y las consecuencias a largo plazo sobre el sistema nervioso central del niño. Para su elaboración se emplearon diversos textos científicos referentes al tema, recogidos en la bibliografía, obtenidos a través de las bases de datos electrónicas *PubMed*, y *ScienceDirect*. No se dejaron fuera artículos por su antigüedad, sin embargo se contrastó que su información todavía estuviese vigente. Se excluyeron los artículos de pago y que no estuviesen escritos en inglés o en español.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Desarrollo del SNC

El encéfalo y la médula espinal derivan de una estructura tubular del ectodermo denominada tubo neural. El desarrollo del sistema nervioso comienza entre las 2-3 semanas de gestación en seres humanos. A continuación la porción anterior del tubo neural se ensancha, comprime y pliega formando tres vesículas que darán lugar al prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo, mientras que la porción más caudal dará lugar a la médula espinal. A partir de estas tres vesículas y mediante una serie de complejos procesos de división, migración y diferenciación celular, se formarán las diferentes regiones del cerebro. El encéfalo y el sistema nervioso central crecen rápidamente a partir del segundo trimestre de la gestación hasta el segundo año de vida postnatal. Durante el segundo trimestre se produce un alto desarrollo neural, con una intensa diferenciación. Estos acontecimientos deben ocurrir de forma dinámica y ordenada (Figura 1) y su sucesión está determinada genéticamente y modulada epigenéticamente, por cambios

estables y heredables en la expresión génica. Todos estos procesos son muy sensibles a las influencias medioambientales como los anestésicos, tabaco y hormonas.^{11, 12}

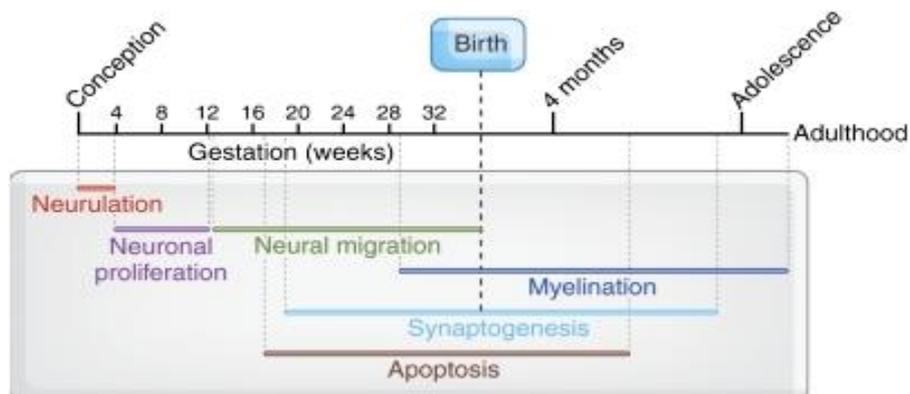


Figura 1 – Tomada de Gregory Z. Tau et al. 2010

b. Efectos de una subnutrición sobre el SNC

Importancia de los modelos animales

Como se mencionó anteriormente, la mayor parte de los estudios hechos sobre MPE se basan en el uso de animales, concretamente roedores, por varias razones: son fáciles de criar y mantener y, además, tienen una esperanza de vida corta, lo que disminuye el coste económico. Sin embargo se debe tener en cuenta que varios procesos de maduración son distintos a los característicos de la especie humana (Figura 2), como la sinaptogénesis, que en humanos se da sobre todo en el tercer trimestre de embarazo hasta los 2 años, mientras que en ratones ocurre principalmente durante la lactancia.¹³

Esto se ha aprovechado para someter a estrés a las crías durante la lactancia y trasladar esos resultados a humanos, con resultados dispares muchas veces. Sí que se ha observado que la separación de la madre produce cambios en el eje hipotálamo – hipófisis – glándula adrenal (HHA)¹⁴ y conduce comportamientos de tipos ansioso y disminución de actividades de juego¹⁵, además de un menor nivel de mielinización en machos.¹⁶

Ahondando en las respuestas ambientales, los individuos que sufrieron una malnutrición proteica pre y posnatal muy fuerte (reducción del 66% de la ingesta proteica, que no se da en países desarrollados), presentaron alteración en la evaluación del riesgo y en la flexibilidad cognitiva, así como problemas de aprendizaje y memoria.¹⁷

Varios estudios han llegado a la misma conclusión de que en etapas precoces de la vida, la neurogénesis, la migración celular, la diferenciación, y la plasticidad son afectadas cuando existe una malnutrición.¹⁸

En estos modelos murinos fue donde se encontró en bebés nacidos de una madre sometida a una disminución proteica de la dieta del 55 %, una disminución del mensajero *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), al igual que en ratones recién nacidos separados de la madre y ratones modelo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Aparte se observó una acetilación de las histonas 3 y 4 alterada.¹⁹

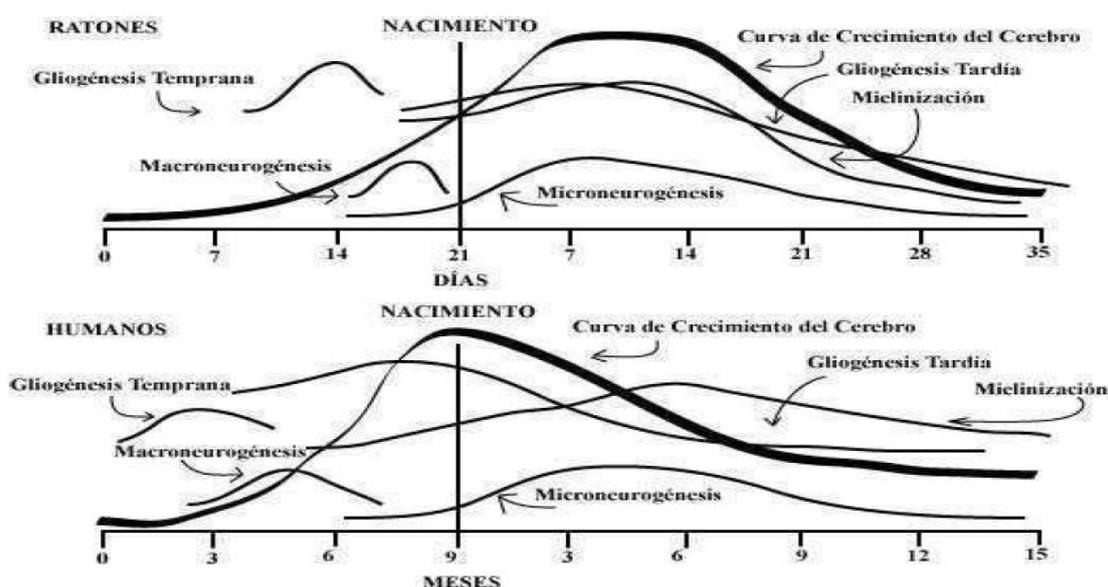


Figura 2 – Tomada de Laura María Belluscio. 2014

Estudios en seres humanos

Los estudios que tratan sobre las situaciones adversas precoces en humanos, incluyendo exposición a las drogas, tóxicos ambientales, malnutrición o trauma (que pueden darse tanto intra- como extrauterinamente) cuentan con evidencias amplias e inequívocas sobre su impacto negativo.^{20, 21}

Las consecuencias para el no-nato de la exposición de la madre a distintos agentes o situaciones de estrés orgánico dependen en gran medida del momento en que ocurren; un ejemplo contrastado sería el de la toxoplasmosis. Esta parasitosis causa mucho más daño si el contagio se produce en etapas tempranas de la gestación.²²

En el contexto nutricional, Dickerson *et al* demostraron que la etapa del desarrollo en que ocurre el déficit es clave y por lo tanto constituye el momento adecuado para actuar

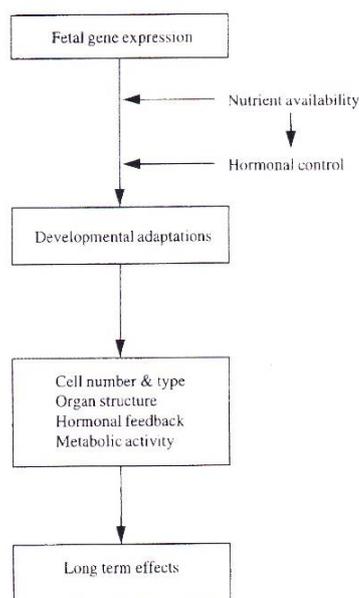


Figura 3- Tomada de Keith M. Godfrey et al. 1998

mediante la suplementación. Si la falta de nutrientes ocurría en el segundo trimestre del embarazo, la consecuencia predominante era un número de neuronas inferior al normal, mientras que un déficit nutricional en el tercer trimestre afectaba en mayor grado a la población de células gliales y a la maduración de las neuronas, resultando en un menor tamaño celular.²³ En cuanto a la etapa postnatal, está demostrado que en los primeros 2-3 años de vida el SNC es especialmente vulnerable a la subnutrición y que cuanto más precozmente ocurra ésta, menor volumen cerebral tendrá el individuo. Esto no significa que tras ese

periodo, el SNC ya no sea vulnerable a un ambiente adverso; una MPE sigue teniendo efectos desfavorables evidentes sobre la atención, capacidad cognitiva, memoria y funciones visual-espaciales y se sabe que las consecuencias negativas sobre el desarrollo cerebral son evidentes incluso frente a cuadros de intensidad media-baja.¹⁰

Durante el crecimiento y desarrollo fetal, los diferentes tejidos del organismo pasan por varios “puntos críticos”, en los cuales tiene lugar una división celular muy rápida. Si durante este periodo aparecen alteraciones hormonales o nutricionales, se puede modificar la expresión del genoma fetal, teniendo como consecuencia efectos permanentes en el genotipo (Figura 3). Este fenómeno se llama “programación fetal”²⁴ y los procesos involucrados son: reducción del número de células, modificación en la distribución de los distintos tipos celulares y en la estructura de varios órganos, incluyendo entre ellos el cerebro.²⁵ En este sentido, la definición de la herencia entendida como forma canónica, mediante los gametos, es incompleta, porque la información puede ser transferida a través de las generaciones por un gran número de sustancias bioactivas como hormonas y citoquinas sin la participación de los gametos.²⁶

En general, la malnutrición precoz ha sido relacionada con las siguientes alteraciones: reducción en el número de neuronas, sinapsis, arborización dendrítica y mielinización, resultando en un tamaño cerebral disminuido.²⁷

Es importante recalcar que una MPE incluirá determinadas deficiencias en micronutrientes que por la gravedad de la subnutrición no serán identificadas adecuadamente, pero que resultan claves para el buen desarrollo del no-nato, como es el yodo²⁸, ácido fólico²⁹, hierro, ácidos grasos esenciales y vitamina D.³⁰ Estos nutrientes, así como otros, necesitan ser incluidos en la valoración nutricional y en el plan de choque en regiones castigadas.

La malnutrición materna también afectará a la capacidad de producción de leche materna, teniendo consecuencias nefastas para el bebé. No hay sustituto para un alimento tan completo como la leche materna. Existe evidencia de que promueve el desarrollo de la sustancia blanca, a través de una mayor mielinización y producción de células gliales robustas.³¹

- El papel de la placenta

Varios estudios epidemiológicos, ahondando en el concepto “programación fetal”, sugieren que un ambiente adverso tiene un efecto directo sobre el feto, donde la placenta es el factor implicado. La placenta humana es la estructura que se forma en el interior del útero para aislar la circulación materna de la fetal, protegiendo al feto de agentes nocivos al mismo tiempo que permite su adecuada nutrición.³²

En estudios animales en roedores y en humanos, se ha visto que el estrés materno aumenta el nivel de glucocorticoides. Aunque los glucocorticoides son esenciales para la maduración intrauterina, un exceso de ellos resulta en hipertensión, retraso en el crecimiento y alteración del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA), provocando una insuficiencia adrenal. La placenta contiene una enzima esencial para proteger al feto, la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (11 β -HSD). Ésta convierte el cortisol en cortisona (ya inactivo), lo cual es fundamental para la protección del feto³³; sin embargo en situaciones de estrés mantenido, la concentración de sustrato supera la capacidad de la enzima, y el cortisol llega hasta el feto. Esto se ha comprobado usando ratones knock-out en 11 β -HSD, en humanos con mutaciones en el gen que codifica para esta enzima y en madres a las cuales no les quedaba otra opción que ser tratadas con glucocorticoides. La descendencia de estas mujeres mostraba un menor peso al nacer, un eje HHA alterado, una presión arterial basal elevada, y una mayor probabilidad de desarrollar desórdenes neuro-psiquiátricos.³⁴

Esta “programación fetal” puede responder a cambios sostenidos en factores de transcripción, incluidos los del receptor de glucocorticoides, donde se ha observado modificaciones en varios exones iniciales y en los promotores del gen. Se ha observado también que estos cambios parecen haberse trasladado a la siguiente generación que nunca fue expuesta a un ambiente alto en glucocorticoides, lo que implica un cambio epigenético y consecuencias mucho más profundas para la comunidad.³⁵

- La importancia del BDNF

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-Derived neurothrophic factor*), anteriormente mencionado, es un miembro de la familia de factores de crecimiento de neuronas. En el cerebro tiene una acción trófica sobre neuronas colinérgicas, retinales y dopaminérgicas, y en el SNP actúa en las neuronas sensitivas y en las motoras.³⁶

Se ha observado que en cerebros expuestos a ambientes intrauterinos desfavorables, el patrón de expresión del BDNF y del receptor Tirosina Quinasa B (TrkB) está disminuido. Por lo tanto existe evidencia para pensar que los procesos de memoria y aprendizaje normales pueden verse comprometidos, teniendo consecuencias a largo plazo en el adulto. Además, esta línea de investigación está muy relacionada con el estudio de otros desórdenes neuronales con regulación negativa del gen BDNF.¹⁹

Trastornos neuro-psiquiátricos

Múltiples estudios muestran que la malnutrición incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, desórdenes de la personalidad y esquizofrenia, aunque no se limitan a esas patologías.^{37, 38}

- Interés por el entorno

Se ha estudiado que los niños de corta edad con MPE cambian su comportamiento cuando su dieta pasa a ser suficiente en macro y micronutrientes. En un espacio de tiempo tan corto como 24 semanas ya duermen menos, utilizan menos apoyos mecánicos para moverse, juegan más y se niegan en mayor medida a ser llevados en brazos. A las 36 semanas se puede corroborar que su comportamiento se vuelve más complejo, aumentando su interacción con ambos progenitores, lo que crea un refuerzo positivo en su estado de ánimo. Sin embargo, todavía no está claro si la malnutrición per se contribuye a impedir el desarrollo cognitivo de los niños malnutridos afectando más o menos que las condiciones sociales y medioambientales adversas.¹²

- Esquizofrenia

La esquizofrenia es una forma común de enfermedad mental severa caracterizada por pensamientos desordenados, alucinaciones y psicosis, así como un deterioro en la inclusión social culminando en un aislamiento de la sociedad. Es una enfermedad multifactorial con factores genéticos y ambientales; estos últimos cuando son precoces están ganando cada vez más importancia. A la hora de establecer la prevalencia de esquizofrenia, nos encontramos con datos no totalmente concordantes debido a la diferente metodología empleada, abarcando una ventana desde 0.2 – 2%. Intentando estrechar el margen, teniendo en cuenta distintos factores, se ha estimado que la prevalencia es 0.5 – 1%, siendo la incidencia considerablemente inferior, estimada en 1/10.000 al año.³⁹

Aunque no se encuentren totalmente contrastados, existe suficiente evidencia para pensar que entre los factores predisponentes están: la exposición prenatal al virus de la influenza, complicaciones obstétricas, estrés materno y deficiencias nutricionales del feto, entre otras.⁴⁰

Intentar llevar a cabo estudios poblacionales sobre malnutrición en humanos como se indicó más arriba se enfrenta a dilemas éticos, pero desgraciadamente ha habido épocas de la historia donde se ha creado las condiciones precisas para poder estudiar las consecuencias de una MPE precoz. Dos casos destacan por encima de los demás: la hambruna holandesa (1944-1945) y la hambruna china (1958-1961).

La hambruna holandesa

Los Países Bajos fueron invadidos en 1940 y, tras 4 años de ocupación, la liberación del país por los Aliados desde el Oeste parecía cuestión de tiempo, hasta que el frente Aliado fue bloqueado en Arnhem. Entonces el gobierno holandés en el exilio llamó a una paralización de las infraestructuras y del transporte para mermar la defensa alemana. En represalia los alemanes bloquearon los transportes de alimentos y combustible a los núcleos urbanos. A este hecho se unió un invierno inusual por su dureza, los canales se congelaron y los bienes y materias primas transportados por barcos no podían abastecer a la población, que sufría una tormenta perfecta. Entre Noviembre 1944 y Abril 1945, la ingesta diaria se situaba por debajo de 1000 Kcal, en ocasiones llegando a las 400 Kcal.⁴¹ En medio de esta hambruna extrema, aún se producían nacimientos. Es en los nacidos en la época más dura, donde se ha podido estudiar las consecuencias a

largo plazo de una subnutrición severa en la madre. Se han llevado a cabo varios estudios, lo cual es fundamental para poder comparar sus resultados y tener datos más fiables. En todos los casos se siguió una estructura de estudio de cohortes: una los niños expuestos en el ambiente intrauterino a condiciones de malnutrición materna y la otra aquéllos que no fueron expuestos. Se acepta que el riesgo relativo de desarrollar un cuadro esquizofrénico es alrededor del 1 % en la población total.⁴⁰

En el primer estudio⁴² se obtuvo un aumento del riesgo de alrededor del doble entre los expuestos y no expuestos (riesgo relativo [RR] = 2.0; 95% intervalo de confianza (IC) = 1.2 - 3.4; $P < .01$) en hombres (RR = 1.9; 95% IC = 1.0 - 3.7; $P = .05$) y mujeres (RR = 2.2; 95% IC = 1.0 - 4.7; $P = .04$). Estos resultados indican que se alcanzó un pico de riesgo entre 1944 y 1945 en la zona. Otro estudio⁴³ aumenta el riesgo relativo global a 2.7; (95% IC = 1.5-5.1) en las personas que fueron concebidas en la época más dura de la hambruna (Diciembre - Abril 1945), y además postula que la esquizofrenia tiene más incidencia en mujeres que en hombres, por lo que sugiere que existe algún mecanismo subyacente que explique ese hecho. A este hecho también se hace referencia en otro estudio, donde se divide a aquellos afectados por esquizofrenia según la clasificación “restrictiva”, basada en criterios consensuados, y en “amplia”, según clínica. Se obtuvieron riesgos relativos de 2,56 en mujeres y de 2,17 en hombres, con mayor incidencia en mujeres. Estos hallazgos, sugieren que la esquizofrenia y su origen intrauterino pudieran tener algún componente dependiente del género.⁴⁴

La hambruna China

Durante 1959-1961, en varias regiones de China se produjo una escasez de alimentos por la combinación de una climatología adversa, menor superficie cultivable y decisiones erróneas a nivel científico, económico y social, enmarcadas en lo que se conoce como “El Gran Salto Adelante”. Aunque no existen datos contrastados, se calcula que el número de muertos llegó a estar en torno a los 30 millones.⁴⁵

El estudio⁴⁶ se centró en la zona de Wuhu, encuadrada en la región de Anhui, uno de los territorios más castigados por la hambruna. Se accedió al censo y se cruzó el número de nacimientos totales por año con el número de ingresos con un diagnóstico ICD (*International Classification of Diseases*) de esquizofrenia entre los años de 1971 y 2001. Todos los sujetos del estudio tenían que haber vivido en la región de Wuhu y alrededores entre 1955 y 1965. Se estableció un estudio de cohortes, donde una manga había sido

expuesta a la hambruna en la región, y la otra no había tenido carencias por haber nacido tras la hambruna.

Los resultados mostraron que si bien los nacimientos habían descendido, al igual que los casos de esquizofrenia, de forma absoluta, si se considera proporcionalmente, el riesgo acumulado de sufrir esquizofrenia estaba aumentado (Figura 4). Los datos ajustados muestran un riesgo de desarrollar la enfermedad en un 0.93% para la población que no nació en los años más duros, y de 2.30 % y 1.93% durante los años más duros ($P < 0.001$)

Table 3. Risk for Schizophrenia for Years 1956 Through 1965 in Wuhu and Surrounding Counties*

Year	Cases	No. of Births	Unadjusted Risk, %	Mortality Estimate, %†	Adjusted Risk, %	Adjusted RR (95% CI)‡	χ^2	P Value
1956	483	59088	0.82	20	1.02			
1957	455	68210	0.67	20	0.83			
1958	307	49037	0.63	20	0.78			
1959	197	36261	0.54	35	0.84	0.89 (0.78-1.03)	2.34	.13
1960	192	13748	1.40	35	2.15	2.30 (1.99-2.65)	128.8	<.001
1961	191	16339	1.18	35	1.81	1.93 (1.68-2.23)	80.68	<.001
1962	536	75365	0.71	20	0.89	0.95 (0.87-1.04)	1.16	.28
1963	779	81674	0.95	5	1.00			
1964	762	78437	0.97	5	1.02			
1965	695	83536	0.83	5	0.88			
1956-1958 and 1963-1965			0.83		0.93			

Figura 4 – Tomada de St Clair et al, 2005

En los casos de Holanda y China, se ha podido estudiar el riesgo relativo (RR) de desarrollar esquizofrenia porque los censos estaban conservados así como el registro de ingresos hospitalarios o en centros de salud mental.⁴⁷ Otros muchos casos igual de terribles no se han podido estudiar ante la falta de datos oficiales; por ejemplo en la Gran Hambruna de Irlanda o, recientemente, en la desintegración del país de Siria, con ciudades asediadas sin ayuda alimentaria.

- Adicción

Dada la afectación de varias vías en el cerebro⁴⁸, se planteaba la hipótesis de que los problemas de adicciones fueran más numerosos en regiones que habían sufrido hambruna a lo largo de su historia. Al realizar el estudio se pudo constatar que las probabilidades de haber sido expuestos a la hambruna durante su primer trimestre de gestación en 1945 eran más altas en aquellas personas que recibían tratamiento para algún desorden adictivo. Al dividirlo por sexo, se observó que la probabilidad de exposición era más alta en hombres que en mujeres (OR = 1.34, 95% IC 1.05-1.72 en hombres y OR = 1.26, 95% IC 0.88-1.81 en mujeres). Estos resultados sugieren que la exposición prenatal durante el primer

trimestre de embarazo se asocia con problemas de adicción en la edad adulta y alertan sobre las consecuencias que puede tener en el futuro para grandes masas de población que sufren hambruna.

- Depresión

La depresión es un síndrome multifactorial, sin ventana de aparición específica, íntimamente relacionada con las agresiones del medio y con un componente genético.

Un estudio realizado en los niños concebidos durante la hambruna holandesa muestra que la noción propia de salud era más baja si habían estado expuestos en su etapa fetal al estrés materno.⁴⁹ Este estudio indagó además sobre la aparición de cuadros depresivos en los mismos sujetos del estudio. Concluyeron que los sujetos de estudio que habían tenido un periodo de estrés por malnutrición de su madre tenían mayor incidencia de cuadros depresivos, entendiendo por éstos los definidos por el “*Center for Epidemiologic Studies Depression (CISD)*” que tiene en cuenta el cuadro físico y el cuadro psíquico del síndrome depresivo (Figura 5). El grupo control tenía una incidencia de depresión similar a otros estudios sobre la población holandesa.

Self-reported quality of life and depressive symptoms among Dutch adults assessed in 2003-2005, by exposure to the Dutch Famine before conception or during gestation.

	No famine exposure		Famine exposure					
	Hospital controls (n=218)	Sibling controls (n=294)	Any exposure (n=411)	Pre-conception (n=91)	Weeks 1-10 (n=72)	Weeks 11-20 (n=126)	Weeks 21-30 (n=136)	Weeks 31 to delivery (n=124)
Quality of Life (SF-36)								
Mental component score	53.1 (9.7)	52.9 (8.5)	51.8 (9.8)	50.4 (10.5)	51.1 (9.1)	52.3 (9.5)	52.4 (10.2)	52.6 (9.4)
Physical component score	48.6 (9.0)	49.7 (8.8)	48.6 (9.2)	50.2 (9.8)	48.3 (9.7)	48.3 (8.7)	47.9 (9.0)	48.0 (9.6)
Physical Functioning	83.2 (18.5)	84.8 (17.9)	81.7 (21.1)	85.2 (19.9)	81.9 (20.4)	82.7 (19.4)	80.9 (22.2)	78.3 (23.8)
Role-Physical	79.6 (35.5)	82.7 (33.4)	77.9 (36.2)	80.5 (35.7)	72.9 (38.9)	76.0 (36.8)	78.3 (35.2)	78.6 (35.7)
Bodily Pain	78.1 (22.8)	79.2 (23.1)	78.1 (22.0)	79.9 (23.9)	76.7 (24.7)	77.3 (22.2)	76.5 (21.1)	78.8 (20.5)
General Health	66.6 (16.6)	69.0 (16.4)	65.9 (17.7)	67.5 (17.3)	65.3 (17.2)	65.3 (16.3)	64.6 (17.1)	66.5 (19.6)
Vitality	69.2 (18.7)	69.9 (17.1)	68.0 (18.3)	66.3 (18.5)	66.9 (18.1)	68.3 (19.4)	69.3 (19.0)	68.5 (18.0)
Social Functioning	86.1 (20.5)	86.0 (18.6)	84.7 (20.2)	83.9 (21.4)	86.5 (17.6)	86.1 (18.4)	83.7 (22.7)	84.5 (19.5)
Role-Emotional	88.5 (29.6)	87.4 (28.0)	82.2 (34.2)	82.4 (34.9)	78.7 (38.1)	81.5 (35.4)	83.8 (30.9)	83.9 (32.5)
Mental Health	77.6 (16.9)	78.2 (15.3)	76.1 (16.5)	73.9 (16.9)	74.3 (14.4)	77.6 (15.6)	76.9 (17.5)	77.2 (16.6)
Depressive symptoms (CES-D)	11.1 (7.8)	10.5 (6.8)	12.6 (7.4)	13.2 (7.9)	12.7 (7.2)	12.7 (7.3)	12.4 (7.3)	11.6 (7.3)

Figura 5 – Tomada de Roseboom et al, 2003

- Conducta antisocial

En otro estudio⁵⁰ se relacionó la exposición del feto a malnutrición materna con comportamientos considerados antisociales en la vida adulta, partiendo de la base de que ejercía alguna influencia, englobados en ASPD (*Anti-Social Personality Disorder*). En los años 60, los jóvenes eran enrolados en el servicio militar obligatorio, donde se les practicaron estudios psicológicos, psíquicos y físicos. Estos datos recogidos en el pasado fueron usados para diagnosticar ASPD según el ICD-6. Luego los resultados eran cruzados con la fecha de nacimiento de los entonces jóvenes reclutas, prestando atención a si habían nacido en la época de la “hambruna holandesa”. La conclusión a la que se llegó fue que una exposición fetal a la malnutrición extrema durante el primer y segundo trimestre de embarazo estaba relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de ASPD (Figura 6), siendo este estudio consistente con otros conducidos hasta la fecha.^{51, 52}

Table 3. Association Between Antisocial Personality Disorder in Dutch Men at Age 18 Years and Moderate or Severe Prenatal Nutritional Deficiency: Western Holland (Famine Region), 1944-1946

Level of Nutritional Deficiency ^a	Population, No.	Cases of Antisocial Personality Disorder, No.	Prevalence of Antisocial Personality Disorder per 10 000	OR (95% CI), Observed/Adjusted [†]
Severe (<4200 kJ/d)	14 310	26	18.2	1.6 (1.02-2.6)/2.0 (1.2-3.3)
Moderate (4200-6300 kJ/d)	9615	10	10.4	0.9 (0.6-1.9)/0.7 (0.3-1.6)
Unexposed (>6300 kJ/d)	45 007	50	11.1	Reference

Figura 6- Tomada de Neugebauer et al, 1999

5. CONCLUSIONES

La malnutrición proteico energética es uno de los grandes males que asolan el mundo y, desgraciadamente, es una situación prevenible y atacable desde varios ámbitos. A la luz de los estudios hechos desde el siglo pasado y tomando como referencia situaciones sociales de extrema dificultad, la conclusión es clara: Hay que prevenir un déficit de nutrientes desde el primer momento de la vida intrauterina. No sólo se corre riesgo de interrupción del embarazo o muerte de la madre, sino que esa situación de estrés sostenido en el tiempo provoca una alteración de diversos genes, mediadores y receptores en las “ventanas de vulnerabilidad” o “puntos críticos” del feto.

Se conoce ya el papel que juegan diversos mediadores, como la cortisona y el BDNF y cómo su expresión alterada tiene efectos en el SNC. Sin embargo, es necesario un estudio en mayor profundidad para averiguar la implicación de mediadores, receptores y genes, ya conocidos y otros por descubrir, involucrados en la “programación fetal”, para

poder tener más herramientas para comprender y contrarrestar los efectos perniciosos de la malnutrición precoz. Para ello, aunque hay multitud de estudios en humanos, los estudios en animales son esenciales.

Entre las consecuencias a largo plazo que se han estudiado en humanos, se ve un aumento de factores de riesgo para desarrollar aislamiento afectivo, depresión, o esquizofrenia. Pero las consecuencias no se limitan al SNC; también se ha constatado un aumento de riesgo de desarrollar DM2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y obesidad, englobados bajo el síndrome metabólico.

No basta, sin embargo, con identificar los factores involucrados en una MPE. Este conocimiento debe ir aparejado de un plan de prevención y tratamiento agresivo. Estas consecuencias a largo plazo asociadas a la “programación fetal”, son múltiples, puesto que contribuyen a alimentar el círculo vicioso de una menor esperanza de vida con mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y trastornos psico-neurológicos en la población en riesgo de pobreza o con pobreza instaurada. En cualquier plan de reducción de la malnutrición en niños deberá estar incluida la seguridad alimentaria de las madres gestantes pero no debe circunscribirse a ese periodo: la suplementación nutricional y la estimulación psicológica y social en edades tempranas se ha demostrado de gran importancia.¹²

El crecimiento económico es necesario para sostener los avances en los esfuerzos por reducir la pobreza, el hambre y la malnutrición, pero no es suficiente. La protección social contribuye directamente a la reducción del hambre y la malnutrición mediante el fomento de la seguridad de los ingresos y el acceso a una nutrición, asistencia sanitaria y educación mejores.⁶

6. BIBLIOGRAFÍA

1. De Onis, M; Blössner, M. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition; World Health Organisation: Geneva, Switzerland, 1997; p. 74
2. Heird WC. Food insecurity, hunger, and undernutrition. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 43.
3. Scrimshaw NS, Viteri FE. INCAP studies of kwashiorkor and marasmus. Food Nutr Bull. 2010 Mar; 31(1):34-41.

4. Brown, ML. Present knowledge in nutrition. Washington, DC, International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, 6° ed. 1990
5. Miguel d'Escoto Brockmann , Presidente de la asamblea General, en el evento de alto nivel sobre Objetivos de Desarrollo del Milenio.
6. FAO. El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo, Cumplimiento de los objetivos internacionales para 2015 en relación con el hambre: balance de los desiguales progresos, 2015.
7. UNICEF, Para cada niño, una oportunidad. La promesa de la equidad, 2015
8. Devakumar D, Birch M, Rubenstein LS, Osrin D, Sondorp E, Wells JCK. Child health in Syria: recognising the lasting effects of warfare on health. *Conflict and Health*. 2015; 9:34.
9. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals. *Environ Health Prev Med*. 2013; 18:185–197.
10. Laus M. F., Vales L. D., Braga Costa T. M., Sousa Almeida S. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8: 590–612.
11. Hochberg, Z., Feil, R., Constancia, M., Fraga, M., Junien, C., Carel, J. C., Boileau, P., Le Bouc, Y., Deal, C. L., Lillycrop, K., Scharfmann, R., Sheppard, A., Skinner, M., Szyf, M., Waterland, R. A., Waxman, D. J., Whitelaw, E., Ong, K., and Albertsson-Wikland, K. 2011 *Endocr Rev*; 32: 159-224
12. Chavez, A, Martínez, C; Yaschine, T. Nutrition, behavioral Development, and mother-child interaction in Young rural children. *Fed. Proc* 1975; 34: 1574-1582
13. Belluscio, Laura María. "Malnutrición proteica como modelo de adversidad perinatal y su influencia sobre el desarrollo de capacidades cognitivas y socioemocionales" 2014. Biblioteca Digital de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - Universidad de Buenos Aires.
14. Nishi, M., Horii-Hayashi, N., Sasagawa, T., and Matsunaga, W. *Gen Comp Endocrinol* 2012; 181: 306-309
15. Francis, D. D., Champagne, F. A., Liu, D., and Meaney, M. J. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896: 66-84
16. Kikusui, T., Kiyokawa, Y., and Mori, Y. *Brain research* 2007; 1133: 115-122
17. Reyes-Castro, LA, Rodriguez, JS, Rodriguez-Gonzalez, GL, Chavira R, Bautista CJ, McDonald, TJ, Nathanielsz, PW, and Zambrano, E. *Behavioural brain research* 1999; 227: 324-329

18. Huber, RC, Kolb, AF., Lillico, S, Carlisle, A, Sandoe, P, Sorensen, DB, Remuge, L, Whitelaw BC, and Olsson, AI. 2013; 16: 125-134
19. Gomez-Pinilla F, Vaynman S. A “deficient environment” in prenatal life may compromise systems important for cognitive function by affecting BDNF in the hippocampus. *Exp Neurol* 2005; 192: 235–243.
20. Clarkin PF. Adiposity and height of adult Hmong refugees: relationship with war-related early malnutrition and later migration. *Am J Hum Biol.* 2008; 20: 174–184.
21. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010 35 147–168.
22. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IMX, Rassi AR, Gomes MBF, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:33.
23. Dickerson JWT. Nutrition, brain growth and development: Maturation and Development, ed. Connolly KJ and Prechtl HFR, 1981;110-130. Spastics International Medical Publications, Heinemann, London.
24. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J, editors. *The childhood environment and adult disease.* Chichester: John Wiley. 1991: 38-55
25. Morgan, BLG, and Winick, M. Pathological effects of malnutrition on the central nervous system. In H. Sidransky (Ed), *Nutritional pathology – Pathobiochemistry of dietary imbalances* 1985; 161-206.
26. Toth M. Mechanisms of non-genetic inheritance and psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40:129–140
27. M. Victoria Escolano-Margarit y Cristina Campoy. Nutrición precoz y desarrollo cerebral. *Ed. Mediterráneo Económico* 27. 2015; 41-55
28. Swanson, CA et al.: «Iodine Insufficiency: A Global Health Problem?»; *American Society of Nutrition Journals Advances in Nutrition* 2013 (4); 533-5
29. Copp, AJ et al: «Neural tube defects - disorders of neurulation and related embryonic processes»; *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* 2013; (2): 213-27.
30. Brown, AS, Susser, ES. Prenatal Nutritional Deficiency and Risk of Adult Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34(6): 1054–1063.

31. Isaacs, EB et al. «Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development»; *Pediatric Research* 2010; (67): 357-362.
32. Garnica AD, Chan WY The role of the placenta in fetal nutrition and growth. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 206–22.
33. LeWinn KZ, Stroud LR, Molnar BE, Ware JH, Koenen KC, Buka SL. Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 1700–1710.
34. Buss C. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012; 23.
35. Hogg K, Blair JD, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PLoS ONE.* 2013; 8:e62969.
36. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64:238–258.
37. Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem.* 2014; 5:409–28.
38. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Médica Panamericana. 2014
39. Kar, BR, Rao, SL, and Chandramouli, BA. *Behav Brain Funct* 4 2008, 31
40. Schizophrenia. (n.d.) *Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing.* 2012. [Citado el 24 Enero 2016] Disponible en :<http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/schizophrenia>
41. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod. Toxicol.* 2005; 20: 345–352.
42. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Arch Gen Psychiatry. Genomics.* 1996; 53:25–21.
43. Hoek HW, Brown AS, Susser E. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 1998; 33:373–379.
44. Review Lecture: The Determinants of Growth and Form. R. A. McCance, Elsie M. Widdowson. 1974.

45. Galduroz, Michael. "The Cultural Revolution." *Discovering China*. ThinkQuest. 10 Apr 2009 [Consultado el 21 enero 2016]
46. St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to the Chinese Famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005; 294 (5):557-562.
47. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53:25
48. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens AC, et al. Prenatal exposure to the 1944–45 Dutch ‘hunger winter’ and addiction later in life. *Addiction* 2008; 103, 433–438.
49. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003; 17: 391–97.
50. Neugebauer R, Hoek H, Susser E. Prenatal Exposure to Wartime Famine and Development of Antisocial Personality Disorder in Early Adulthood. *JAMA*. 1999; 282 (5): 455-462.
51. Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:151-157.
52. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Psychiatric disorders at five years among children with birthweights <1000g: a regional perspective. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:954-962.