



La exposición temprana a conflictos bélicos y hambrunas marcan la salud de la vida adulta

Dos recientes estudios con participación del CSIC sobre las consecuencias de la exposición temprana a hambrunas o guerras en la salud a largo plazo revelan su implicación en enfermedades crónicas en la edad adulta y las diferencias según el periodo y el sexo: si tiene lugar durante la gestación, las consecuencias son biológicas, mientras que la exposición durante la infancia o adolescencia produce impactos socioeconómicos. Los varones muestran consecuencias negativas más acentuadas en una gama más amplia que las mujeres. Daniel Ramírez Smith, uno de los investigadores y científico del CSIC, nos lo explica.

Dos estudios, realizados por Steven A. Haas (de la Universidad de Pensylvania, Estados Unidos) y Daniel Ramírez Smith (del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC), analizan esta asociación desde dos hechos históricos. En *"Windows of vulnerability: consequences of Exposure Timing during the Dutch Hunger Winter"* (publicado en Population and Development Review), los autores examinan una muestra de 123.789 supervivientes de la hambruna sufrida en los Países Bajos en el invierno de 1944-1945 y en *"Childhood exposure to war and adult onset of cardiometabolic disorders among older Europeans"* (publicado en Social Science and Medicine) toman los datos de una cohorte de 19.181 individuos expuestos a la Segunda Guerra Mundial (SGM) en sus edades más tempranas.

Los autores se preguntaron si la exposición infantil a la guerra está asociada con la aparición más temprana de enfermedades cardiometabólicas, si este riesgo adicional varió según el momento de la primera exposición y si se manifestó a través de diferentes vías de vida según el momento de la exposición. Y partieron de la hipótesis de que la exposición en el útero produce resultados biológicos, aumentando riesgos de problemas cardiometabólicos, musculoesqueléticos y sensoriales en la vida posterior. A

medida que el momento de la exposición cambia a los períodos posnatal y posterior de la infancia, las consecuencias pasan de ser principalmente de naturaleza biológica a tener un impacto cada vez mayor en los procesos implicados en el desarrollo social y socioeconómico, como la educación y los ingresos.

Según el periodo de la exposición

Los resultados demuestran que la desnutrición por hambruna o exposición a la guerra está asociada con un mayor riesgo de por vida de enfermedad cardiovascular, diabetes, colesterol alto e hipertensión, sobre todo entre las cohortes expuestas en el útero o durante la primera infancia. Los resultados también sugieren que es probable que el impacto en los trastornos cardiometabólicos sea directo. Esta asociación varía según la edad de la primera exposición: mientras que es más pronunciada para aquellas personas expuestas en el útero o en los primeros dos años de vida, la asociación disminuye en niños de 3 a 7 años, aunque los impactos son aún considerables.

La desnutrición, pues, conduce a efectos heterogéneos dependiendo de cuándo se produce la exposición. En el útero conduce a condiciones nocivas en la salud física (diabetes, enfermedad

Orígenes de la salud y la enfermedad

En las últimas dos décadas ha habido un crecimiento masivo de la investigación sobre la naturaleza de los efectos adultos tardíos de las condiciones experimentadas en la vida temprana. Desde finales de los 90, se comienza a trabajar en torno al concepto conocido como "hipótesis de Barker", según la cual el feto que presenta desnutrición manifiesta un fenotipo 'ahorrador' que se expresa en alteraciones en la regulación homeostática y aumenta el riesgo de obesidad y otras condiciones relacionadas con el síndrome metabólico en la edad adulta.

Paralelamente, comienza a desarrollarse la subdisciplina conocida como Orígenes del Desarrollo de Salud y Enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés), según la cual las exposiciones ambientales durante la vida temprana, especialmente en el periodo intrauterino, pueden influir de forma permanente sobre la salud y la vulnerabilidad a la enfermedad en la vida posterior. Todos estos flujos de investigación coinciden en afirmar algo muy similar: las etapas tempranas en la vida de los humanos (y en multitud de especies) son especialmente plásticas.

Ramírez Smith señala que *"dentro de este marco de investigación, nos damos cuenta de que para explicar la salud actual de las poblaciones (en particular de la población con 50 años en adelante), es necesario tener en cuenta su desarrollo en etapas tempranas en la vida (incluyendo el útero). Este es el caso de la población europea. No se puede entender la salud actual de algunas cohortes de edad (los que fueron niños y nacieron durante la SGM) sin tener en cuenta los acontecimientos de la SGM"*.

Por otro lado, la mayor contribución de estos estudios es mostrar que las etapas críticas al desarrollo, las que son más vulnerables a eventos o contextos perjudiciales, van más allá del útero y que, en función de cuándo se produzca la exposición en el desarrollo humano, el desarrollo de enfermedades crónicas resulta por distintos mecanismos.

El CSIC ha impulsado el proyecto ERC Advanced Grant (ECHO) para reformular y generalizar las teorías estándar de la salud y la mortalidad humana. ECHO propone nuevos modelos formales y una agenda sistemática para probar empíricamente hipótesis que vinculan la biología del desarrollo, la epigenética y la enfermedad, la discapacidad y la mortalidad en humanos adultos. El objetivo es abrir nuevos caminos desarrollando modelos formales innovadores para enfermedades y mortalidad, probando nuevas hipótesis sobre la evolución de la salud humana y, en la medida en que lo permitan los hallazgos, reformulando teorías estándar para que sean aplicables a un segmento de población menos restrictivo de lo que son ahora.

Los estudios de los que trata este reportaje han sido desarrollados en el marco del proyecto ECHO. Dirigido por el investigador Alberto Palloni, ECHO ha recibido financiación del Consejo Europeo de Investigación (ERC) dentro del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea. Tiene su sede en el IEGD del CSIC (Madrid). El equipo de investigación de ECHO está en estrecha colaboración con investigadores del Centro de Demografía de la Salud y el Envejecimiento (CDHA) de la Universidad de Wisconsin-Madison y del Centro de California para la Investigación de la Población de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA).



Daniel Ramírez

Cuanto más temprana sea la exposición (primer trimestre de gestación), más vulnerable es la persona para experimentar alteraciones en su desarrollo biológico

cardiovascular, obesidad, así como deficiencias musculoesqueléticas y discapacidad auditiva) y un nivel socioeconómico más bajo. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares es del 11,4 por ciento para aquellos que vivieron en una región de hambruna durante la infancia, mientras que para los no expuestos la prevalencia es del 7,8 por ciento. Según la investigación sobre la SGM, los expuestos en las etapas más tempranas desarrollan enfermedades cardiometabólicas aproximadamente tres años antes que los que no lo sufrieron de la misma edad.

Los resultados obtenidos en el curso de la investigación demostraron que la exposición a la desnutrición en el útero es más vulnerable a efectos que conducen a consecuencias fisiológicas. Cuanto más temprana sea la exposición (primer trimestre de gestación), más vulnerable es la persona para experimentar alteraciones en su desarrollo biológico.

Daniel Ramírez Smith, investigador del Instituto de Economía, Geografía y Demografía (IEGD) del CSIC, explica que “si la exposición a un contexto de guerra ocurre durante el periodo de gestación, el mecanismo es directo: es probable que se haya alterado el desarrollo biológico del niño de forma permanente, incrementando la probabilidad de desarrollar enfermedades y antes en la vida. Por otro lado, si la exposición ocurre en etapas escolares, el mecanismo es indirecto, vía interrupciones en la educación sobre todo”.

Para las cohortes expuestas en etapas posteriores del desarrollo (niñez y adolescencia), los resultados sugieren una resiliencia a los efectos de la desnutrición sobre la salud física en la vida posterior, pero una mayor vulnerabilidad con respecto a indicadores socioeconómicos. “Los mecanismos giran en torno a interrupciones en la educación y en el desarrollo psicológico del individuo— destaca el autor—. Encontramos que estos niños han sido insertados en trayectorias de adquisición de estatus socioeconómico más bajos, lo cual los lleva a un efecto acumulativo de riesgo a peor salud en general. También hallamos que tienen más probabilidades de desarrollar depresión y otros problemas psicológicos”.

Resultados más acentuados en hombres

Los autores también plantearon la hipótesis de importantes diferencias de género en cuanto a las consecuencias de la exposición a la hambruna, según la cual se producirían daños más graves y frecuentes en la salud física de la vida posterior de los hombres en comparación con las mujeres. Los resultados demuestran que los bebés varones expuestos en el útero muestran consecuencias negativas más fuertes en una gama más amplia de condiciones (salud autoevaluada, enfermedades cardiovasculares, obesidad, limitaciones funcionales y deterioro auditivo) que las mujeres.

Ramírez Smith señala que “los fetos masculinos son más vulnerables a eventos o contextos perjudiciales. Esto se debe a que se desarrollan de forma distinta a los fetos femeninos. La gestación femenina tiene la ventana de plasticidad más pequeña, mientras que la masculina tiene una ventana de plasticidad mayor. Esto hace que un periodo largo de exposición tenga un efecto mayor en fetos masculinos. Sin embargo, hay múltiples mecanismos que todavía se tienen que investigar, esto es solo una posible teoría”.

Lo mismo se constató en el impacto sobre las condiciones socioeconómicas. Los hombres muestran reducciones sustancialmente mayores en el logro educativo resultante de la exposición al hambre. Curiosamente, las diferencias son especialmente pronunciadas si la exposición ocurrió durante la niñez y la adolescencia.

Es probable que exponerse a la desnutrición en el útero o en la primera infancia afecte al desarrollo del cerebro y las capacidades cognitivas, lo que a su vez influye sobre el logro educativo. También hay que tener en cuenta que en los momentos históricos estudiados no se había producido la revolución de género de las décadas de 1960 y 1970 y las expectativas sociales y educativas eran muy diferentes según el sexo. “Hay mecanismos de roles de género involucrados que no podemos testear por falta de datos”, explica Ramírez Smith.

Durante un conflicto bélico, escasean los recursos nutricionales y materiales, pero también se alteran las relaciones sociales, las estructuras familiares, económicas y políticas, el acceso a la sanidad, a la educación, al trabajo y los servicios sociales, lo cual daña el desarrollo psicosocial y atrofia los logros socioeconómicos. Todo ello también tiene importante repercusión en la salud mental, influida por el estrés inducido, por lo que la exposición infantil a la guerra también se ha relacionado en general con peores resultados de salud mental entre niños y adolescentes.



Políticas de prevención

Estos estudios demuestran que los impactos de la exposición a la hambruna y a la guerra en la vida temprana persisten a lo largo de la vida posterior. La hambruna holandesa duró unos meses, pero sus efectos son muy importantes en toda la vida posterior de los supervivientes. Los autores alertan sobre las consecuencias de la exposición a la desnutrición en periodos más largos. Y avisan sobre los contextos bélicos y de pobreza en los que viven millones de niños en la actualidad.

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), aproximadamente 150 millones de niños menores de 5 años sufren retraso del crecimiento en todo el mundo. Por ello, se pusieron en marcha políticas con acciones esenciales de nutrición dirigidas a los primeros 1000 días de vida con el objetivo de reducir la mortalidad infantil y en la niñez y mejorar la salud física y el crecimiento y desarrollo mental.

Ramírez Smith sugiere intervenciones centradas en las mujeres embarazadas y en edad fértil. *“Lo que pone de manifiesto nuestro estudio es que se deberían elaborar políticas de salud de carácter preventivo en torno a la gestación (y en particular el primer trimestre). Esto pasa por asegurar que las madres no son expuestas a niveles altos de estrés, que están bien alimentadas, etc”*, explica el investigador. El primer trimestre de gestación es crucial, pero hay muchas madres que aún no saben que están embarazadas hasta mediados del primer trimestre. *“Esto ocurre sobre todo en países con menos recursos. Entonces, ¿qué políticas podemos diseñar para incrementar la prevención en estas madres? — se pregunta Ramírez Smith— Se me ocurren pruebas tempranas de embarazo y políticas de prevención a mujeres en edad fértil (aún sin estar embarazadas)”*.

Además, los niños con más de 1.000 días de vida también son vulnerables, en algunos resultados incluso más que los lactantes y los que están en el útero. *“Nuestros resultados presentan pruebas convincentes que respaldan la noción de que la exposición durante la niñez y la adolescencia tiene los mayores efectos sobre las reducciones en el logro educativo”*, subraya.

Una consecuencia importante de estas políticas preventivas es el ahorro que pueden suponer a largo plazo para la sanidad. Como

los expuestos en las etapas más tempranas a la guerra desarrollan enfermedades cardiometabólicas aproximadamente tres años antes que los no expuestos de la misma edad, *“pasan más tiempo con enfermedades crónicas y seguramente mueran antes— explica Ramírez Smith—. Esto quiere decir que “consumen” más tiempo (y antes en la vida) servicios médicos destinados a paliar las enfermedades crónicas. Además, dejan de “contribuir” antes, puesto que tienen mayor probabilidad de desarrollar discapacidades y ser dependientes”*.

La importancia de la epigenética

Estas investigaciones demuestran que la exposición a la guerra o a una hambruna hace más de 75 años ha tenido impactos duraderos en la salud de los adultos mayores actuales europeos. Investigaciones futuras podrían evaluar si estos efectos tienen presencia en generaciones siguientes. De acuerdo con Ramírez Smith, hay ensayos clínicos en ratones donde “mal nutren” a la primera generación y observan si un shock nutritivo durante la gestación de la primera generación se traspa a generaciones venideras. Por ejemplo, el estudio de Patti (2013) muestra que se pueden trazar efectos de este shock hasta tres generaciones después. *“La hipótesis es que se debe a la epigenética y las modificaciones que sufren los ratones expuestos. De momento, se ha podido hacer poco con humanos en esta línea, sobre todo porque no hay datos ricos como para trazar varias generaciones. Sin embargo, en el futuro será posible y no será muy distante”*, explica el investigador.

“Lo importante de esto — continúa — es que, si se llegase a encontrar en humanos igual que en los ensayos clínicos en ratas, no solo subraya la importancia de prestar atención a la gestación y las primeras etapas de la vida como momentos “críticos” del desarrollo, sino que también tiene implicaciones biológicas profundas a nivel teórico, pues la epigenética es un campo que está creciendo y necesita mucha más exploración. Nos hemos centrado mucho en la genética, pero las últimas tendencias apuntan a que la epigenética puede ser muy importante también”. +

Autora: Elena Ayuso