



Restricción del crecimiento intrauterino en un modelo de obesidad visceral pregestacional

Intrauterine growth restriction in a model of pregestational visceral obesity

Catherina Capote Guitián^{1*} , Nínive Núñez López¹ , Liudmila Díaz Nuviola¹ , Tammy Fernández Romero¹ ,
Gipsis Suárez Román^{1*}

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gsuarez@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Capote Guitián C, Núñez López N, Díaz Nuviola L, Fernández Romero T, Suárez Román G: Restricción del crecimiento intrauterino en un modelo de obesidad visceral pregestacional. Rev haban cienc méd [Internet]. 2026 [citado]; 25. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/6293>

Recibido: 23 de febrero de 2026

Aprobado: 16 de mayo de 2026

RESUMEN

Introducción: La obesidad visceral pregestacional se asocia con alteraciones del crecimiento.

Objetivo: Evaluar el crecimiento y desarrollo embrionario y fetal en un modelo de obesidad visceral y determinar en qué momento se establecen las alteraciones.

Material y Métodos: Ratras Wistar hembras recibieron glutamato monosódico (4 mg/g de peso corporal) para inducir obesidad o NaCl 0,9 % (Controles) subcutáneamente en período neonatal. A los 90 días de vida se confirmó la obesidad y a los 120 fueron apareadas durante la noche con machos sanos de la misma cepa. Se consideró el día 0 de gestación la mañana en que se confirma la cópula por la presencia de espermatozoides en el lavado vaginal. El día 11, 14 y 17 de gestación se realizó eutanasia. Se determinaron variables de crecimiento y desarrollo en embriones y fetos.

Resultados: Los embriones de las ratas obesas presentaron menor número de somitas. En los fetos de 14 días, el peso, la longitud de la cabeza, área del encéfalo y cerebelo fue menor en los de ratas obesas. El día 17 de la gestación, todos los indicadores de crecimiento fetal estudiados mostraron valores inferiores a los fetos de las ratas obesas.

Conclusiones: La obesidad visceral pregestacional inducida por glutamato monosódico en ratas reduce el crecimiento y desarrollo de la descendencia desde el período embrionario, constituyendo un biomodelo de restricción del crecimiento intrauterino.

ABSTRACT

Introduction: Pregestational visceral obesity is associated with growth disturbances.

Objective: To evaluate embryonic and fetal growth and development in a visceral obesity model as well as to determine the timing of these disturbances.

Material and Methods: Female Wistar rats received monosodium glutamate (4 mg/g body weight) to induce obesity or 0.9% NaCl (Controls) subcutaneously during the neonatal period. Obesity was confirmed at 90 days of age, and at 120 days of age, rats were mated overnight with healthy males of the same strain. Day 0 of gestation was considered the morning in which copulation was confirmed by the presence of sperm in the vaginal lavage. Euthanasia was performed on days 11, 14, and 17 of gestation. Growth and development variables were determined in embryos and fetuses.

Results: Embryos from obese rats had a lower number of somites. In 14-day-old fetuses, weight, head length, brain area, and cerebellar area were lower in those of obese rats. On day 17 of gestation, all fetal growth indicators studied showed lower values in fetuses from obese rats.

Conclusions: Pregestational visceral obesity induced by monosodium glutamate in rats reduces offspring growth and development from the embryonic period, constituting a biomodel of intrauterine growth restriction.

Palabras Claves:

Obesidad visceral, crecimiento intrauterino, período embrionario, período fetal.

Keywords:

Visceral obesity, intrauterine growth, embryonic period, fetal period.



INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad de etiología multifactorial, en la que están involucrados factores genéticos, ambientales y estilo de vida. En la actualidad, el sobrepeso y la obesidad constituyen importantes problemas de salud pública, con una prevalencia global creciente⁽¹⁾ Las proyecciones para 2030 reflejan que casi el 40 % de la población mundial tendrá sobrepeso y una de cada cinco personas será obesa.

En Cuba, se estima que el sobrepeso global es de 56,1 % en la población general. El 17,7 % de los hombres y 25,0 % de las mujeres son obesas. La adiposidad abdominal se ha elevado de forma independiente al sobrepeso, con cifras muy elevadas en el sexo femenino (61,3 %).⁽³⁾

Según estos datos, la epidemia prevalece en el sexo femenino. Afecta alrededor de un tercio de las mujeres en edad reproductiva, lo que lleva a una alta prevalencia de obesidad durante el embarazo.⁽⁴⁾

Evidencias clínicas demuestran que la obesidad pregestacional se asocia a complicaciones durante la gestación, particularmente a alteraciones del crecimiento fetal. Donde la grasa visceral es un factor predictor clave.^(5,6)

En varios estudios se ha investigado la relación entre obesidad pregestacional y el crecimiento fetal, pero los resultados son contradictorios.^(7,8,9,10) Se ha observado tanto un incremento del riesgo de macrosomía (peso al nacer > 4000 g), como de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), definido como la incapacidad del feto para alcanzar su máximo potencial de crecimiento.^(7,8,9,10) Otros muestran resultados no concluyentes en el análisis de las relaciones entre la obesidad pregestacional y el riesgo de bajo peso al nacer (< 2500 g); varios estudios muestran un alto riesgo, pero otros no lo confirman.⁽¹⁰⁾

Los modelos en ratas son útiles para los estudios de reproducción debido a su multiparidad, gestación de corta duración y placentación hemocorial.⁽¹¹⁾ La obesidad inducida por glutamato monosódico (GMS) en ratas es un modelo de obesidad visceral. En el departamento de Bioquímica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón" se obtuvo un modelo de obesidad inducida por GMS y preñez que reproduce complicaciones tanto en la madre como en la descendencia.⁽¹²⁾

Por tanto, los **objetivos** de esta investigación son evaluar el crecimiento y desarrollo embrionario y fetal en un modelo de obesidad visceral, así como determinar en qué momento se establecen las alteraciones de crecimiento y desarrollo embrionofetales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa con enfoque crítico sobre la relación entre bioética y deporte de altSe llevó a cabo una investigación longitudinal, prospectiva, explicativa, con diseño experimental, en el ICBP "Victoria de Girón", desde enero de 2023 hasta diciembre de 2023.

Inducción de Obesidad:⁽¹²⁾ Ratas Wistar hembras recién nacidas fueron divididas en dos grupos: ratas a las que se les administró glutamato monosódico (Sigma-Aldrich, 4 mg/g de peso corporal), vía subcutánea (sc), los días 2, 4, 6, 8 y 10 de vida (OBESAS, n=36; embrionario n=13, fetal 14 días n=6, fetal 17 días n=6) y ratas que recibieron NaCl 0,9 %, sc, en los mismos días (CONTROLES, n=32; embrionario n=11, fetal 14 días n=5, fetal 17 días n=6).

Los animales se mantuvieron bajo condiciones controladas de temperatura ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$), luz (ciclos de 12h luz/oscuridad) y humedad relativa ($60 \pm 5\%$). A los 21 días fueron destetados y colocados 4 ó 5 animales por caja hasta los 90 días en que fueron ubicados en cajas independientes. Se les suministró agua y alimento (pienso granulado, Fórmula CMC 1000 producida por CENPALAB) a libre demanda durante todo el experimento.⁽¹³⁾

A los 90 días de vida, a los animales del grupo inyectado con GMS se les determinó el índice de Lee, mediante la raíz cúbica del peso corporal (g) dividido entre la longitud corporal (LC) (cm) como indicador de obesidad. Se consideraron obesas las ratas con $IL > 0,300$.⁽¹⁴⁾

Inducción de la preñez: A los 120 días de vida, las ratas obesas y controles fueron apareadas durante la noche con machos sanos de la misma cepa, en las fases pro-estro y estro del ciclo estral. La mañana en que se confirmó la cópula por la presencia de espermatozoides en el lavado vaginal se consideró el día 0 (cero) de la gestación.⁽¹⁵⁾ Una vez que las ratas quedaron gestadas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los grupos experimentales.

Criterios de inclusión

- Ratas inyectadas con GMS y un $IL > 0,300$ a los 90 días de nacidas.
- Ratas preñadas antes de 30 días de iniciar el apareamiento (150 días de vida).⁽¹²⁾

Eutanasia y recogida de muestras: A los 11, 14 y 17 días de gestación se les realizó eutanasia mediante desangrado por punción de la vena cava inferior, bajo anestesia con tiopental sódico (50 mg/kg de peso corporal, intraperitoneal).⁽¹³⁾ Se seleccionaron estos días por corresponder a etapas críticas del desarrollo embrionario y fetal en la rata.⁽¹⁶⁾ El día 11 coincide con el final de la etapa más activa del período embrionario, mientras que el día 14 permite evaluar el inicio del período fetal y el día 17 se corresponde con el período de máximo crecimiento, maduración y funcionamiento placentario en los animales utilizados.^(16,17)

Se realizó la disección de los cuernos uterinos y se colocaron en una placa Petri (100 mm) a temperatura ambiente. Con ayuda de tijeras, pinzas y bajo microscopio estereoscópico, se eliminó el tejido periuterino, la pared del útero se abrió en toda su longitud y se retiraron cuidadosamente todas las membranas. Cada embrión o feto vivo (presencia de movimientos espontáneos o ante un estímulo táctil), se colocó de forma independiente en una placa Petri con NaCl 0,9 %, para el análisis de variables de crecimiento y desarrollo. Aleatoriamente se escogieron fetos de 14 días a los cuales se les tomaron fotografías de la cabeza, previa colocación en posición lateral derecha para análisis de estructuras cerebrales (Figura 1). Se realizaron 6 fotomicrografías por grupos con una cámara fotográfica Motic acoplada a un microscopio estereoscópico Motic con un objetivo de 1X. Las diferentes estructuras del encéfalo se identificaron a partir del atlas⁽¹⁴⁾. Estas estructuras difieren en tamaño con respecto a la rata adulta por estar en el período fetal, pero comparten similitudes en cuanto a la localización.

Variables que se determinaron

- a) Crecimiento y desarrollo de los embriones de 11 días.⁽¹²⁾
- Longitud céfalo-caudal (mm), como indicador de crecimiento: distancia entre la curvatura cefálica y la caudal, determinada con papel milimetrado y observación en estereoscopio (Motic SMZ-143).
 - Número de somitas, como indicador de diferenciación, determinado por observación en estereoscopio (Motic SMZ-143).
- b) Crecimiento y desarrollo de los fetos⁽¹⁸⁾ (Tabla 1 y Figura 1).
- Peso corporal (g): mediante balanza digital con sensibilidad 0,01 g (Gibertini Europe 1000).
 - Clasificación según el peso corporal:⁽¹⁹⁾ se tomaron los pesos de los fetos de las ratas controles de 14 y 17 días de gestación y se calculó el valor promedio ($\bar{X}$) y la desviación estándar (DS) en cada caso. Cada feto de las ratas obesas se clasificó en:
Pequeño para su edad gestacional (PEG): peso corporal $\leq (\bar{X} - 1 \text{ DS})$.
Adecuado para su edad gestacional (AEG): $(\bar{X} - 1 \text{ DS}) < \text{peso corporal} < (\bar{X} + 1 \text{ DS})$.
Grande para su edad gestacional (GEG): peso corporal $\geq (\bar{X} + 1 \text{ DS})$.
Se determinó el porcentaje de cada categoría en cada grupo.
 - Longitud corporal (mm): distancia entre el hocico y la región anal, con el animal colocado sobre un papel milimetrado.
 - Longitud de la cabeza (mm): distancia desde el hocico hasta la curvatura del mesencéfalo en la fotomicrografía. Se midió con el programa NIH Image J.
 - Área del encéfalo (mm²): área ocupada por todas las estructuras del encéfalo en la fotomicrografía. Se midió con el programa NIH Image J.
 - Área del cerebelo (mm²): área ocupada por el cerebelo en la fotomicrografía. Se midió con el empleo del programa NIH Image J.
 - Diámetro craneano anteroposterior (DAP): longitud (mm) desde la cresta supranasal hasta el borde superior del agujero occipital, medida con un pie de rey.
 - Diámetro craneano biparietal (DBP): longitud (mm) entre los bordes superiores de las orejas, medida con un pie de rey.

Tabla 1: Variables de crecimiento y desarrollo determinadas en fetos de ratas obesas y controles

Variables	Fetos (días)	
	14	17
Peso corporal	x	x
Longitud corporal	x	x
Longitud de la cabeza	x*	
Área del cerebro	x*	
Área del encéfalo	x*	
Diámetro craneano anteroposterior		x
Diámetro craneano biparietal		x
Clasificación según peso corporal	x	x

Leyenda: * Se determinaron en seis fetos de cada grupo, seleccionados al azar; el resto de las variables se determinaron en todos los fetos.

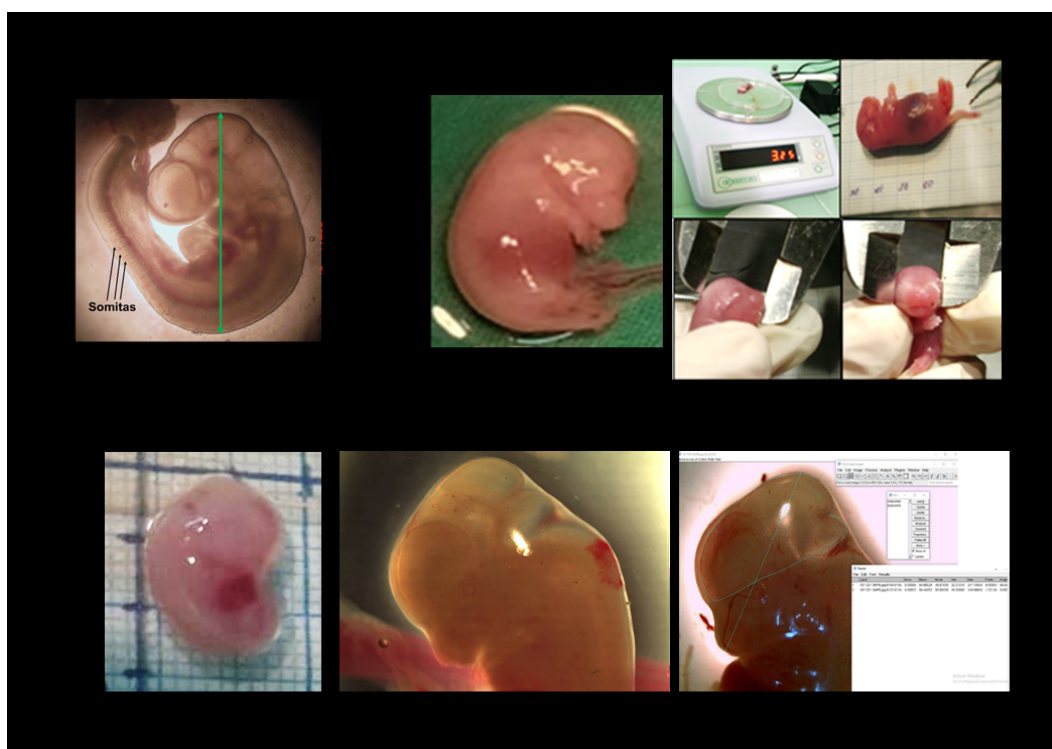


Figura 1: Imágenes del análisis de variables de crecimiento y desarrollo de fetos de rata. A- embriones, B- fetos de 14 días, C- fetos de 17 días

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa *GraphPad Prism*, versión 5.01 para Windows. Las comparaciones se realizaron entre los grupos por cada edad gestacional utilizándose la prueba U Mann-Withney. La comparación de valores porcentuales se realizó con la prueba exacta de Fisher. Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

Se trabajó con la menor cantidad de animales que garantizara el cumplimiento de las exigencias del tipo de estudio y el principio de las 3 R (reducción, remplazo y refinamiento).⁽²⁰⁾ Su cuidado y uso se realizó en correspondencia con lo establecido en las regulaciones internacionales y el Decreto Ley Nacional de protección y bienestar de los animales.⁽²¹⁾ En la investigación participó un personal capacitado y con vasta experiencia en el trabajo con animales de experimentación.

RESULTADOS

Los embriones de las ratas obesas presentaron una longitud céfalo-caudal similar a los controles, pero menor número de somitas (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de crecimiento y desarrollo embrionario		
Variables	Embriones de 11 días	
	C11 (n= 81)	Ob11 (n= 56)
Longitud céfalo-caudal (mm)	4,0 (2,5 - 4,6)	4,0 (3,0 - 5,0)
Número de somitas	34 (27 - 35)	32 (28 - 35) *

Leyenda: Se muestra mediana (mínimo – máximo). * $p < 0,05$ (prueba U Mann-Whitney). C- control; Ob- obesas.

El día 17 de la gestación los fetos de las ratas obesas mostraron menor peso, longitud corporal y diámetros craneano anteroposterior y biparietal que los fetos de las ratas controles (Figura 3).

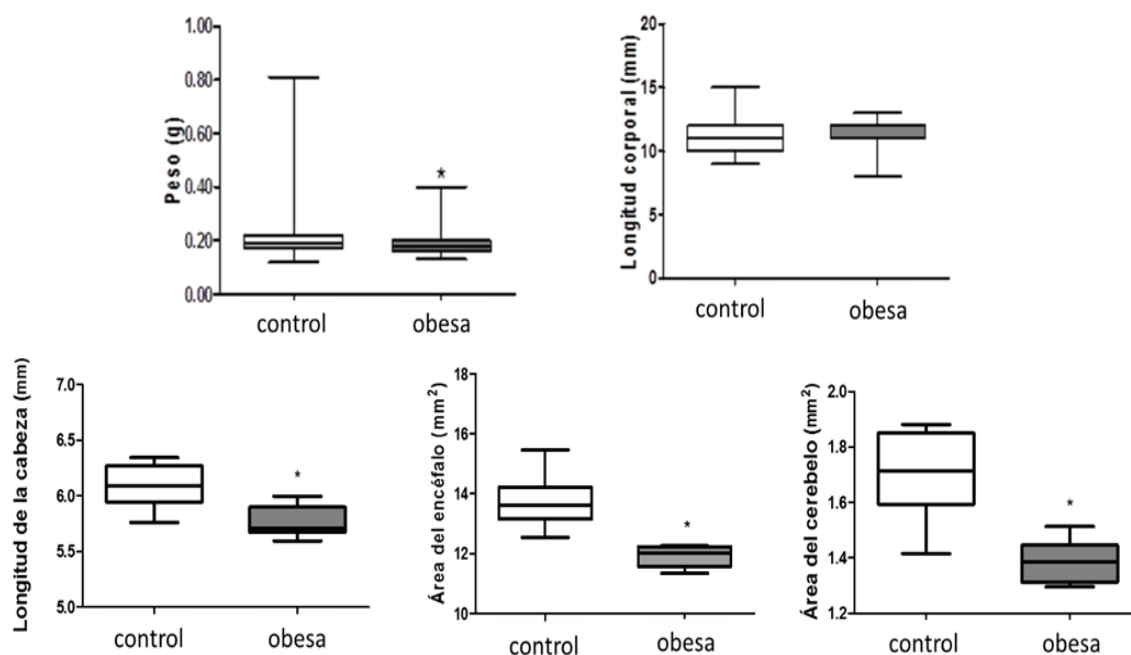


Figura 2. Indicadores de crecimiento de fetos de ratas de 14 días de gestación

Leyenda: * $p < 0,05$ (prueba U Mann-Whitney)

El día 17 de la gestación los fetos de las ratas obesas mostraron menor peso, longitud corporal y diámetros craneano anteroposterior y biparietal que los fetos de las ratas controles (Figura 3).

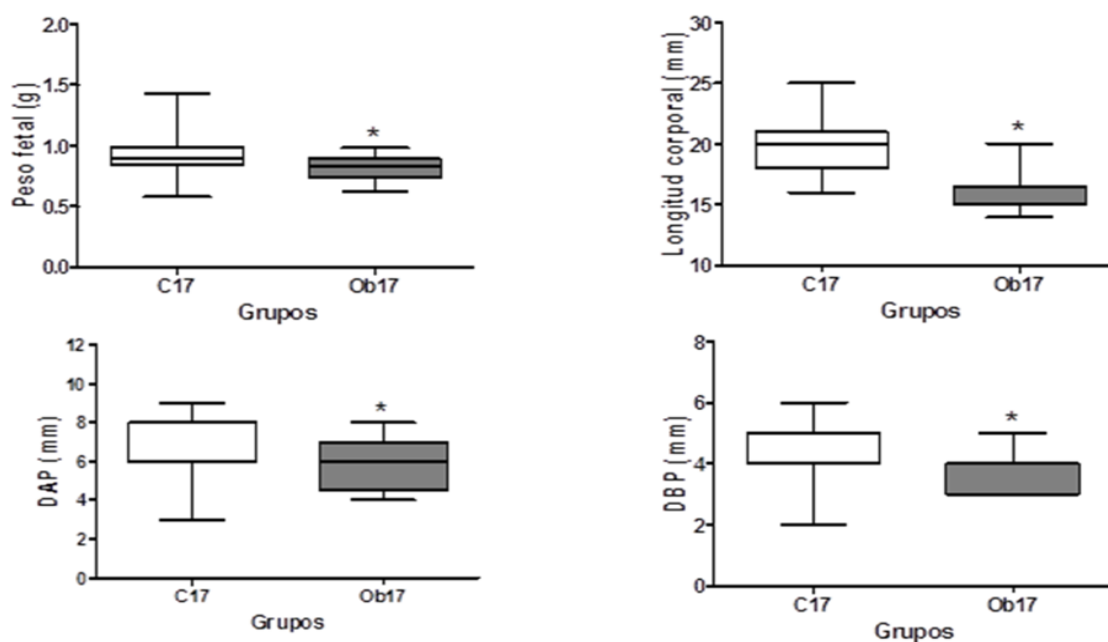


Figura 3. Indicadores de crecimiento de fetos de ratas de 17 días de gestación

Leyenda: * $p < 0,05$ (prueba U Mann-Whitney). DAP: diámetro craneano anteroposterior, DBP: diámetro craneano biparietal.

En los dos momentos estudiados del periodo fetal, se encontró un porcentaje mayor de fetos pequeños para la edad gestacional en las obesas (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los fetos según su peso corporal

VARIABLES	Fetos de 14 días		Fetos de 17 días	
	C14 (n= 89)	Ob14 (n= 51)	C17 (n= 78)	Ob17 (n= 37)
PEG (%)	7,86	21,56 *	11,30	24,32 *
AEG (%)	77,52	72,54	80,87	75,68
GEG (%)	14,62	5,88	7,83	0

Leyenda: PEG: *pequeños para la edad gestacional*, AEG: *adecuado para la edad gestacional*, GEG: *grande para la edad gestacional*. C-*controles*, Ob-*obesas*. * *Diferencia significativa comparado con grupo control; p < 0,05 (prueba exacta de Fisher)*

DISCUSIÓN

El crecimiento intrauterino es un proceso de elevada complejidad que comprende la embriogénesis y el período fetal⁽²²⁾. El peso fetal estimado se considera entre los mejores indicadores para evaluar el crecimiento.⁽²³⁾ En esta investigación, el peso fue menor en los fetos de las ratas obesas en los dos momentos estudiados del período fetal (Figura 2 y 3). Encontrándose, según el peso, un porcentaje mayor de fetos pequeños para la edad gestacional en las ratas obesas (Tabla 3).

La biometría fetal también constituye una herramienta para evaluar el crecimiento del feto según la edad gestacional.⁽²³⁾ En este estudio al analizar los indicadores de crecimiento (Figuras 2 y 3) se constató RCIU en los descendientes de las ratas obesas con respecto a los descendientes de las ratas controles. Sustentan esta condición las alteraciones al nivel placentario en las ratas madres obesas de esta descendencia, publicadas anteriormente y que evidencian la disfunción placentaria.⁽²⁴⁾ Otros autores han reportado disminución del crecimiento fetal en madres obesas, tanto en humanos^(1,25) como en modelos de obesidad en roedores.^(26,27,28)

En un estudio de cohorte retrospectivo de todos los embarazos complicados por RCIU de agosto de 2016 a marzo de 2019, las mujeres con obesidad tuvieron una frecuencia significativamente mayor de RCIU (37.8 %) en comparación con las mujeres no obesas (29%; p < .05). Las tasas de Dopplers anormales fueron más frecuentes con el mayor grado de la obesidad.⁽²⁵⁾ En Artemisa, 2016, se realizó un estudio observacional, transversal, donde se constató un predominio de recién nacidos bajo peso y RCIU en gestantes obesas⁽¹⁾.

En roedores las dietas ricas en grasas suelen reducir el crecimiento fetal.⁽²⁷⁾ En ratas, se ha comprobado que la administración de una dieta con 45 % de grasa generalmente reduce el peso al nacer y el peso fetal.⁽²⁸⁾

En un estudio realizado con el mismo modelo de obesidad visceral (con evolución de la obesidad) al término de la gestación (día 20), se encontró menor peso, diámetros craneanos y longitud de la cola en los fetos de ratas obesas.⁽²⁹⁾ Sin embargo, en otra investigación precedente, realizada con el mismo modelo de obesidad visceral pero sin dejar evolucionar la misma y al término de la gestación solo se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso del feto y el diámetro craneano anteroposterior.⁽¹²⁾ Por tanto, los resultados actuales indican que con mayor tiempo de evolución de la obesidad pregestacional (30 días), se desarrolla un fenotipo de RCIU más severo.

La RCIU en los fetos de las ratas obesas se manifestó desde el día 11 de gestación, con la disminución del número de somitas (Tabla 2). El número de somitas se emplea como indicador del grado de desarrollo del embrión.⁽³⁰⁾ Estos resultados coinciden con un estudio anterior con este modelo de obesidad sin evolución de la misma a partir de su diagnóstico.⁽¹²⁾ Alcalá M et al también reportó una disminución del número de somitas en embriones de 11 días de ratas con obesidad pregestacional inducida con dieta de cafetería.⁽³¹⁾

La obesidad se ha asociado a un incremento de Nogina (NOG). Esta proteína glicosilada inhibe a las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), particularmente a BMP4. Durante el desarrollo embrionario, BMP4 es esencial para la formación y segmentación de somitas. Por tanto, la inhibición de BMP podría alterar la somitogénesis, reducir así el número de somitas o afectar su segmentación. Esto se ha observado en modelos animales donde la sobreexpresión de NOG genera defectos en el desarrollo axial.⁽³²⁾

NOG, también regula la expresión del gen PAX 1 (Paired Box 1) a través de la modulación de la BMP4. Este gen codifica un factor de transcripción esencial para la proliferación y diferenciación del esclerotoma (grupo celular ubicado en la región ventral de los somitas que forma el esqueleto axial). En la obesidad existe una disregulación de NOG, BMP4 y del PAX1, por lo que este mecanismo pudiera estar implicado en la disminución de la proliferación celular y la diferenciación del esclerotoma, al reducir el número de somitas durante el desarrollo.⁽³³⁾

Longitud de la Cola es un indicador del crecimiento del esqueleto axial. La cola de la rata está compuesta por una serie de vértebras, por lo que una longitud de cola significativamente menor a la esperada para la edad gestacional puede ser un indicador claro de RCI. ⁽³³⁾ En el estudio realizado con el mismo modelo de obesidad visceral al término de la gestación (día 20), los fetos de ratas obesas presentaron menor longitud de la cola. ⁽²⁹⁾

Dentro de otros mecanismos, la hiperlipidemia materna, lo cual es una característica de este modelo, ⁽¹²⁾ también podría desencadenar apoptosis en un grupo reducido de células del blastocisto, particularmente en el embrioblasto, precursora del embrión. Esta pérdida celular podría traducirse en un retraso del crecimiento intrauterino. Asimismo, la exposición del blastocisto a concentraciones elevadas de lípidos podría inducir modificaciones epigenéticas que alteran el desarrollo del trofoblasto, afectando así la formación placentaria y predisponiendo a su disfunción en etapas posteriores.

En estudios realizados con el mismo biomodelo se evidenció la falta de capacidad de la placenta para garantizar el crecimiento y desarrollo adecuado del feto debido a un área de superficie de intercambio reducida con aumento del espesor. Esto trae como resultado una transferencia útero-placentaria reducida de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo. La causa más frecuente de la RCIU es la insuficiencia placentaria. La misma representa 70 % de todos los casos de RCIU. ^(22,29)

Por otra parte, las ratas con obesidad inducida por GMS presentan niveles elevados de glucocorticoides en la circulación. El exceso de glucocorticoides se asocia con alteraciones en el desarrollo del tejido trofoblástico y afecta el transporte de aminoácidos y glucosa hacia el embrión o feto. Los glucocorticoides aumentan la expresión de la proteína 1 regulada por el desarrollo y la respuesta al daño del ADN (Redd1) al nivel placentario. Este mecanismo reduce la expresión de transportadores de nutrientes (como los de glucosa y aminoácidos) e incluso podría impedir su translocación hacia la membrana plasmática. ⁽²⁴⁾

Además, la obesidad materna se relaciona con un estado inflamatorio en la placenta, marcado por un mayor reclutamiento y activación de macrófagos, junto con niveles elevados de citokinas proinflamatorias. ⁽²⁴⁾ Esto podría contribuir a las anomalías en la morfogénesis de los vasos placentarios observada en la obesidad, lo que altera el transporte de nutrientes hacia el feto y afecta negativamente su crecimiento.

El crecimiento embrionario y fetal también depende de factores maternos. Por tanto, la RCIU en las crías de las ratas obesas podría estar relacionada con la menor ingesta alimenticia y energética por parte de las madres, lo cual es una característica de este modelo. ^(12,26,30) Lo antes mencionado puede deberse a que los nutrientes consumidos por las obesas se destinarían al mantenimiento del metabolismo materno. Además, la acumulación de grasa intra-abdominal podría interferir mecánicamente limitando el crecimiento intrauterino.

La RCIU está relacionada con resultados adversos a largo plazo como por ejemplo déficits neurológicos. En un estudio donde se examinaron los orígenes de la función neurológica alterada en la restricción del crecimiento fetal, se observaron que las respuestas fetales muestran evidencia temprana de un desarrollo cerebral alterado. ⁽³⁴⁾

En esta investigación se constató una disminución de la longitud de la cabeza, área del encéfalo y cerebelo en los fetos de 14 días de las ratas obesas, así como menores diámetros craneanos en los fetos de 17 días de gestación del grupo de ratas obesas. (Figuras 2 y 3). Estos resultados pudieran estar relacionado con implicaciones funcionales significativas.

Yawno *et al.* examinaron la ontogenia del desarrollo del cerebelo en el último trimestre de fetos de ovejas con RCIU y demostraron que la alteración del crecimiento cerebral es evidente prenatalmente. Además, proporcionaron evidencia de que el desarrollo cerebral alterado comienza intrauterino debido al deterioro placentario. Sin embargo, los efectos in utero de la insuficiencia placentaria y por consiguiente la hipoxia y la RCIU en la estructura y el desarrollo del cerebelo no se comprenden bien. ⁽³⁵⁾

En la literatura se plantea que el feto responde al desafío hipóxico con una redistribución del gasto cardíaco para favorecer al cerebro, denominada preservación cerebral, pero esto no asegura el desarrollo normal del cerebro. La hipoxia resulta en una peroxidación lipídica axonal y celular cerebral generalizada, y en hipomielinización de la materia blanca y daño axonal. ⁽³⁵⁾

Los estudios de imágenes clínicas han demostrado que el volumen del cerebro y el grosor cortical se redujeron en los bebés con RCIU. Estudios en modelos de roedores han sugerido que la principal manifestación de lesión del sistema nervioso en la restricción del crecimiento intrauterino es la pérdida y destrucción de neuronas. La cual se debe principalmente a la apoptosis neuronal ⁽³⁶⁾

La apoptosis neuronal en la RCIU se ha asociado con el aumento de la expresión de caspasa-3; disminución de la expresión de la proteína antiapoptótica, Bcl-2 ; y aumento de la expresión de la proteína proapoptótica Bax. La expresión de Bcl-2 y Bax está regulada por p53. ⁽³⁷⁾

La proteína p53 promueve la expresión de Bax y suprime la expresión de Bcl-2, por lo que induce apoptosis. Simultáneamente, p53 induce la transcripción de MDM2 (por sus siglas en inglés: **Murine Double Minute 2**), regulador negativo de p53. MDM2 se une a p53, favorece su degradación proteosomal y reduce sus niveles celulares. La literatura reporta que los niveles de ARNm de p53, proteína p53 total y proteína p53 fosforilada (Ser 15) aumentaron significativamente, mientras que los niveles de ARNm de MDM2 y proteína MDM2 fosforilada (Ser 166) disminuyeron en varias regiones del cerebro de ratas con RCIU. Estos resultados indican que la apoptosis es uno de los mecanismos subyacentes a la lesión neurológica en la RCIU. ⁽³⁷⁾

CONCLUSIONES

La obesidad visceral pregestacional inducida por glutamato monosódico en ratas reduce el crecimiento y desarrollo de la descendencia desde el período embrionario, por lo que constituye un biomodelo de restricción del crecimiento intrauterino de instauración temprana. Por tanto, este modelo animal pudiera ayudar a comprender la RCIU en humanos y orientar estrategias preventivas para la atención de las embarazadas en la atención primaria de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Gavilán Y, Vital Riquenes E, Fujishiro Vidal L. Complicaciones materno-fetales en gestantes obesas del municipio Artemisa. *Rev cuba med gen integr* [Internet]. 2023 [Citado 17/11/2025];39(1):e2151. Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/2151/638>
2. Victorio-Huamán LV, Rivera-Félix LM, López-Sánchez M, Alonzo-Flores I, Cuya-Candela ER. Complicaciones maternas asociadas a sobrepeso y obesidad en pacientes atendidas en un hospital público peruano, 2021. *Rev Int Salud Matern Fetal* [Internet]. 2024 [Citado 17/11/2025];9(4):o1-o6. Disponible en: <https://ojs.revistamaternofetal.com/index.php/RISMF/article/view/354/382>
3. Díaz M, Maldonado G, Suárez R, Varona P. Nuevos datos sobre el sobrepeso y la obesidad en Cuba. En: IV Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2022; 2022 Oct 17-21 [Internet]. La Habana: Minsap, 2022 [Citado 10/09/2025]. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/schedConf/presentations>
4. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M. Obesidad pregestacional como riesgo cardiometabólico. *CorSalud* [Internet]. 2021 [Citado 10/01/2026];13(2):189-94. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/575/1395>
5. Ruipérez-Pacheco E, Carmona-Payán P, Blázquez-Barbero E, Herráiz-Martínez MÁ. Influencia del sobrepeso y la obesidad pregestacionales en el embarazo y en los desenlaces perinatales. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2022 [Citado 10/01/2026];90(5):385-94. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v90n5/0300-9041-gom-90-05-385.pdf>
6. Ramírez Mesa C, Sarasa Muñoz NL, Álvarez-Guerra González E, Orozco Muñoz C, Sueiro Garra A. Influencia de los fenotipos de obesidad en el crecimiento fetal. *Rev cuba obstet ginecol* [Internet]. 2024 [Citado 17/11/2025];50:e442. Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/442/746>
7. Panduro Barón JG, Barrios Prieto E, Pérez Molina JJ, Panduro Moore EG, Rosas Gómez ESM, Quezada Figueroa NA. Obesidad y sus complicaciones maternas y perinatales. *Ginecol Obstet Méx* [Internet]. 2021 [Citado 19/12/2025];89 (7): 530-9. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i7.4561>
8. Dai RX, He, XJ, Hu CL. Maternal Pre-Pregnancy Obesity and the Risk of Macrosomia: A Meta-Analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 [Citado 05/11/2025]; 297(1), 139–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080962/>
9. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [Citado 05/12/2025];8(4): e61627. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061627>
10. Lewandowska M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. *Nutrients* [Internet]. 2021 [Citado 17/11/2025];13(4):1213. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1213>
11. Aguilera N, Salas-Pérez F, Ortiz M, Álvarez D, Echiburú B, Maliqueo M. Rodent models in placental research. Implications for fetal origins of adult disease. *Anim Reprod* [Internet]. 2022 [Citado 17/11/2025];19(1):e20210134. Disponible en: <https://www.animal-reproduction.org/journal/animreprod/article/doi/10.1590/1984-3143-AR2021-0134>
12. Suárez G. Efecto de la obesidad inducida por glutamato monosódico en ratas Wistar y su descendencia [Tesis doctoral]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2017. . Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=279>
13. Krinke GJ. The laboratory rat (The Handbook of Experimental Animals). Londres: Academic Press; 2000.
14. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol* [Internet]. 1968 [Citado 17/11/2025];40(4):527-8. Disponible en: https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/40/4/joe_40_4_014.xml
15. Fernández Romero T, Suárez Román G, Clapés Hernández S. Protocolo para la citología vaginal directa de ratas de laboratorio. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021 [Citado 10/10/2025];20(3):e4086. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4086/2865>
16. Heredia A. Análisis morfológico y distribución de proteínas asociadas a estrés oxidativo en placentas de ratas sometidas a desnutrición durante la gestación [Tesis]. Valparaíso: Universidad de Valparaíso; 2013.

17. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7 ed. Amsterdam: Academic Press; 2013.
18. Núñez López N, Tejeda Borjas V, Cruz Álvarez Y, Morgado Gamboa Y, San Martín Henríquez SA. Influencia de la NeuroEPO en el desarrollo feto-placentario de ratas en un modelo de insuficiencia placentaria. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [Citado 17/11/2025];22(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5481/3339>
19. Corvino SB, Netto AO, Sinzato YK, Campos KE, Calderon IMP, Rudge MVC, et al. Intrauterine Growth Restricted Rats Exercised at Pregnancy: Maternal-Fetal Repercussions. Reprod Sci [Internet]. 2015 [Citado 20/11/2025];22(8):991-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719115570905>
20. Gaceta Oficial de Cuba. Decreto Ley 31/2021 “De Bienestar Animal”. Gaceta Oficial de Cuba, No. 25 Extraordinaria, de 10 de abril de 2021, 399 a 415 [Internet]. La Habana: Gobierno de Cuba; 2021 [Citado 20/11/2025]. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.cu/sites/default/files/goc-2021-ex25-.pdf>
21. Sneddon LU, Halsey LG, Bury NR. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. J Exp Biol [Internet]. 2017 [Citado 20/11/2025];220(17):3007-16. Disponible en: <https://journals.biologists.com/jeb/article/220/17/3007/33661/Considering-aspects-of-the-3Rs-principles-within>
22. Morán Sánchez MÁ. Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con embarazo único atendidas en el Hospital Universitario de Puebla 2021-2023 [Tesis Especialidad]. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2024. [Citado 23/11/2025]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/1f49eb53-4791-423d-a301-71fd9fa5d61d/content>
23. Limas Pérez Y, Álvarez-Guerra González E, Sarasa Muñoz N, Cañizares Luna O, Artilles Santana A, Machado Díaz B. Efectividad de los indicadores antropométricos para el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino. Rev cuba obstet ginecol [Internet]. 2019 [Citado 24/11/2025]; 45(1): e418. Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/100/535>
24. Capote-Guitián C, Núñez-López N, González-Aguilar G, Llanes-Tamayo A, Mosqueda-Furones M, Suárez-Román G. Morfología y variables bioquímicas en placentas de ratas con obesidad visceral pregestacional. Medisur [Internet]. 2025b[Citado 20/11/2025];23: [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45335>
25. Tanner LD, Brock C, Chauhan SP. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2020 [Citado 17/11/2025]; 35(10): 1886-90. Disponible en: <https://tandfonline/doi/full/10.1080/14767058.2020.1773427>
26. Núñez N, Suárez G, Calcedo Z, Laymit A, Joffre C, Fernández T, et al. Influence of Vitamin E on the Reproductive Capacity and Fetal Development in Obese Rats. Annals of Diabetes, Metabolic Disorders & Control [Internet]. 2019 [Citado 17/11/2025]; 2(1): 122. Disponible en: <https://scientificliterature.org/Diabetes/Diabetes-22-122.pdf>
27. Christians JK, Lennie KI, Wild LK, Garcha R. Effects of high-fat diets on fetal growth in rodents: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2019 [Citado 17/11/2025]; 17(1): 39. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6469066/pdf/12958_2019_Article_482.pdf
28. Sinzato YK, Rocha de Souza M, Gonçalves Paula V, Volpato GT, Damasceno DC. Maternal and fetal outcomes of rats submitted to a high-fat diet and micronutrient mixture. Res Soc Dev [Internet]. 2025 [Citado 10/01/2026];14(3): e10414348518. Disponible en: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/48518>
29. Capote Guitián C, Suárez Román G, Núñez López N, Belo G, Da Costa MF, Valdés Bacallao TC. Influencia de la obesidad visceral pregestacional en el desarrollo placentario y fetal. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [Citado 16/12/2025]; 22(5): e5077. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5077/3340>
30. Suárez-Román G, Fernández-Romero T, Perera-Calderín AJ, Rodríguez-Sosa VM, Arranz C, Clapés-Hernández S. Pregestational Obesity-Induced Embryopathy. Reprod Sci [Internet]. 2016 [Citado 19/12/2025];23(9):1250-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719116635279>
31. Alcalá M, Bolado VE, Sánchez-Vera I, Clapés S, Dasí F, Sáez G, et al. Prevention of teratogenesis in pregnancies of obese rats by vitamin E supplementation. Antioxidants (Basel). [Internet]. 2021 [Citado 19/12/2025]; 10 (8): 1173. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8389020/>
32. Gunturiz Albarracín ML. Noggin's role in obesity: Biomarker potential?. JONNPR [Internet]. 2021 [Citado 23/11/2025];6(1):189-200. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/index.php/jonnpr/article/view/3821/PDF3821ing>
33. Carlson BM. Organización del plan corporal básico del embrión. En su: Embriología humana y biología del desarrollo. 7 ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2025.pp. 92-116.

34. Shah DK, Pereira S, Lodygensky GA. Long-Term Neurologic Consequences following Fetal Growth Restriction: The Impact on Brain Reserve. *Dev Neurosci* [Internet]. 2024 [Citado 10/09/2025];47(2):139-46. Disponible en: <https://karger.com/dne/article-pdf/47/2/139/4243646/000539266.pdf>
35. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol* [Internet]. 2020 [Citado 22/01/2026];11:205. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00205/full>
36. Wan L, Luo K, Chen P. Mechanisms Underlying Neurologic Injury in Intrauterine Growth Restriction. *J Child Neurol* [Internet]. 2021 [Citado 22/01/2026];36(9):776-84. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073821999896>
37. Wixey JA, Lee KM, Miller SM, Goasdoue K, Colditz PB, Tracey Bjorkman S, et al. Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019 [Citado 23/11/2025];16(1):5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12974-018-1392-1>

Financiamiento:

Las autoras declaran que no se contó con financiamiento externo para el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Catherina Capote Guitián: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Nínive Núñez López: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original.

Liudmila Díaz Nuviola: Investigación, metodología, redacción del borrador original.

Tammy Fernández Romero: Análisis formal, metodología, redacción del borrador original.

Gipsis Suárez Román: Conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Todas las autoras participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.