

Obesidad, inflamación y embarazo, una tríada peligrosa

Obesity, inflammation and pregnancy: a dangerous triad

Pedro Enrique Miguel-Soca^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2416-2349>

Gisela Eduarda Feria Díaz² <https://orcid.org/0000-0003-1595-8660>

Sonia Noemí González Benítez² <https://orcid.org/0000-0001-8158-3567>

María de los Ángeles Leyva Montero² <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

²Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: socahlg@infomed.sld.cu; socahlg@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La obesidad, es un estado común durante la etapa pregestacional y el embarazo, la cual representa una condición peligrosa para la salud materno-infantil por sus notables complicaciones obstétricas y perinatales a corto y largo plazo.

Objetivo: Describir los vínculos patogénicos de la tríada obesidad, inflamación y embarazo.

Métodos: Esta revisión bibliográfica se realizó principalmente en *PubMed Central*, *SciELO* y *ClinicalKey*, con los descriptores *obesity*, *inflammation* y *pregnancy*.

Análisis y síntesis de la información: Entre los efectos desfavorables de la obesidad se encuentran abortos, diabetes gestacional, hipertensión, macrostomia, parto pretérmino, anomalías congénitas y muerte fetal. A largo plazo se asocia también con trastornos metabólicos y enfermedades en las madres y su descendencia. Estos efectos desfavorables se relacionan con un estado de inflamación crónica de bajo grado que acompaña el exceso de peso corporal. En este proceso inflamatorio juegan un papel importante el tejido adiposo y la placenta con la secreción excesiva de citoquinas proinflamatorias y la reducción de citoquinas antiinflamatorias. Dos mediadores como la leptina y la adiponectina tienen papeles cruciales.

Conclusiones: Aunque no se conocen bien los mecanismos que vinculan los efectos negativos de la obesidad sobre el embarazo, es probable que la inflamación crónica de bajo grado sea el vínculo principal, por tanto, la tríada obesidad, inflamación y embarazo representa una relación peligrosa para la salud maternofoetal.

Palabras clave: obesidad materna; inflamación; embarazo; complicaciones del embarazo.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a common state during pre-gestational stage and pregnancy, and it is a dangerous condition for mother-children health due to its significant obstetric and perinatal complications in the short and long terms.

Objective: Describe the pathogenic links in the obesity, inflammation and pregnancy's triad.

Methods: This bibliographic review was made mainly in *PudMed Central*, *SciELO* and *Clinical Key*, with the descriptors *obesity*, *inflammation* and *pregnancy*.

Analysis and synthesis of the information: Among the unfavourable effects of obesity can be found miscarriages, gestational diabetes, hypertension, macrosomy, pre-term labour, congenital anomalies and fetal death. It is associated in the long term with metabolic disorder and diseases in mothers and their descendants. These unfavourable effects are related with a low grade's chronic inflammation state that accompanies the excess body weight. In this inflammatory process the adipose tissue, the placenta with excessive secretion of pro-inflammatory cytokines and the reduction of anti-inflammatory cytokines have an important role. Also two mediators as leptin and adiponectin have vital roles.

Conclusions: Although the mechanisms that link the negative effects of obesity with pregnancy are not very well known, it is possible that chronic inflammation of low grade can be the main link; therefore, obesity, inflammation and pregnancy's triad represents a dangerous relation for mother-fetus health.

Keywords: Maternal obesity; inflammation; pregnancy; complications during pregnancy.

Recibido: 24/07/2020

Aprobado: 19/08/2020

Introducción

La obesidad es la condición médica más frecuente en mujeres en edad reproductiva y durante el embarazo presenta consecuencias adversas a corto y largo plazos, tanto para la madre como para el niño.^(1,2,3,4,5,6)

En Estados Unidos de Norteamérica, 31,9 % de las mujeres en edad reproductiva son obesas y 55,8 % presenta sobrepeso o son obesas, con mayores prevalencias en determinados grupos étnicos.^(1,7) Como consecuencia de su aumento mundial, la prevalencia de obesidad en mujeres reproductivas es 30 % y en el embarazo inicial cercana a 20 %.⁽⁸⁾

Desde el punto de vista metabólico, las mujeres obesas presentan resistencia a la insulina (RI) en el embarazo inicial, que se vuelve más manifiesta cuando avanza la gestación al provocar intolerancia a la glucosa y crecimiento fetal excesivo.⁽¹⁾

Al término del embarazo, se incrementa el riesgo de complicación como cesárea y sangramiento.⁽¹⁾ En el puerperio, las mujeres obesas tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso, depresión y dificultades para la lactancia.

El 50 – 60 % de las gestantes con exceso de peso desde el inicio de la gestación ganan más peso del recomendado durante el embarazo, presentarán un incremento del riesgo cardiometabólico y de obesidad en subsiguientes gestaciones.⁽¹⁾

Un estudio sueco encontró que las mujeres con exceso de peso al comienzo del embarazo presentaron mayor riesgo de obesidad, diabetes, enfermedad cardíaca, enfermedades endocrinas y otras morbilidades comparadas con las mujeres con peso normal.⁽⁹⁾ Estos resultados han sido replicados en otras investigaciones.⁽¹⁰⁾

Los neonatos de mujeres obesas tienen más cantidad de grasa corporal y mayor riesgo de obesidad en la infancia. Aunque no existe un mecanismo único responsable del desenlace adverso perinatal asociado con la obesidad materna, los datos actuales se dirigen a la resistencia a la insulina, inflamación y estrés oxidativo como probables contribuyentes de la disfunción placenta feto precoz.⁽¹⁾

El papel de la obesidad y la inflamación crónica vinculada a la obesidad sobre el desenlace adverso del embarazo es motivo de intensa investigación.^(11,12,13) Por ejemplo, un estudio prospectivo de cohorte encontró que el índice de masa corporal (IMC) medido antes del embarazo era mejor predictor de proteína C reactiva (CRP) circulante en el tercer trimestre, y no existió asociación entre la ganancia de peso

gestacional y la CRP.⁽¹⁴⁾ Otro estudio vinculó el IMC antes del embarazo no solo con el estado inflamatorio sino con la composición de la microbiota.⁽¹⁵⁾

Otros autores⁽¹⁶⁾ han determinado elevados registros de inflamación y CRP en niños de mujeres con exceso de peso, comparados con niños de madres con peso normal, lo que se atribuye al bajo grado de inflamación crónica que acompaña a la obesidad, independiente del estado gravídico. Estos resultados se reprodujeron en mujeres embarazadas.⁽¹⁷⁾

La inflamación en mujeres obesas embarazadas se relaciona también con bajos niveles circulantes de micronutrientes como son las vitaminas del complejo B, folatos y vitamina D, lo que pudiera contribuir a los efectos perjudiciales del exceso de peso sobre la gestación.⁽¹⁸⁾

Por ello, la obesidad materna es un complejo multifactorial, caracterizado por factores genéticos y epigenéticos, vinculados a la nutrición, a modificaciones del tejido adiposo (TA) y a procesos inflamatorios, que impactan negativamente en el desarrollo del feto y que comprometen la salud materna y fetal.^(19,20,21,22,23) La intervención nutricional es en la actualidad una importante diana terapéutica para reducir o evitar las complicaciones materno-fetales.^(24,25,26,27,28,29)

Por estas razones, nuestro trabajo tiene como objetivo describir los vínculos patogénicos de la triada obesidad, inflamación y embarazo.

Métodos

La revisión bibliográfica se realizó principalmente en las siguientes bases de datos:

1. En *PubMed Central-PMC-* de *US National Library of Medicine and National Institutes of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>). Con los descriptores *obesity, inflammation* y *pregnancy* de los últimos 5 años se localizaron 12 602 artículos a texto completo.
2. En *SciELO* (<https://search.scielo.org>) con los términos *obesidad* y *embarazo* se encontraron 147 referencias a texto completo.
3. En *ClinicalKey* (<https://www.clinicalkey.com>) con *obesity, inflammation* y *pregnancy* se filtraron 69 artículos.

Se excluyeron los casos clínicos, cartas al editor, editoriales y artículos de opinión cortos.

El período de revisión comprendió del 4 de febrero al 12 mayo de 2020.

Análisis y síntesis de la información

Obesidad e inflamación de bajo grado

La obesidad se caracteriza por un exceso de grasa corporal que ocasiona serias consecuencias para la salud de todas las poblaciones.^(8,30) Las personas obesas son más propensas a enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperlipidemia y algunos tipos de cánceres.^(4,31)

La medida antropométrica más empleada para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC). Las personas con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ se consideran obesas, entre 25 y 29,9 kg/m^2 como sobrepeso y entre 18,5 y 24,9 son normopeso.⁽²⁴⁾ Este índice, a pesar de sus limitaciones, se correlaciona con la cantidad de masa grasa corporal, aunque en mujeres embarazadas, por el incremento significativo del agua total, esta correlación es menos robusta. Por tanto, no es válido emplear el IMC para clasificar la obesidad en mujeres gestantes.^(1,32)

También es importante la distribución de la grasa porque los tejidos adiposos viscerales se vinculan más con el riesgo metabólico y cardiovascular que otros depósitos como el TA subcutáneo en la región glúteo femoral.⁽³³⁾ En la práctica la circunferencia de cintura y cadera y la relación cintura/cadera se deben calcular junto al IMC para estimar la distribución de la grasa corporal, evaluar los riesgos y recomendar una adecuada ganancia de peso durante el embarazo.⁽³⁴⁾

La obesidad altera el metabolismo de lípidos y se caracteriza por una elevación de triglicéridos totales, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) bajo e incremento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

La obesidad también trastorna el metabolismo de la glucosa, caracterizado por hiperinsulinemia. Además de sus complicaciones metabólicas, la obesidad se asocia a un estado de inflamación crónica de bajo grado. Esta inflamación es un mecanismo fisiopatológico en la aparición de complicaciones crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y cáncer.⁽⁸⁾

La inflamación asociada a la obesidad se caracteriza por incremento de los valores circulantes de mediadores como tumor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 1 beta (IL-1), proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), proteína A amiloide sérico, conjuntamente con incremento de leptina y reducción de adiponectina circulante.⁽⁸⁾ Un estudio encontró más altos valores de marcadores proinflamatorios en adolescentes con exceso de peso⁽³⁵⁾ y en otro, el efecto de una dieta proinflamatoria fue más pronunciada sobre las concentraciones de TNF α en embarazadas con mayores niveles de estrés,⁽³⁵⁾ lo que implica un papel de la nutrición y el estrés sobre la inflamación durante el embarazo.

La inflamación y RI fisiológica del embarazo exagera la inflamación crónica de bajo grado de la obesidad.⁽³¹⁾

La inflamación asociada a la obesidad se describe como obesidad metabólica o meta-inflamación.^(25,31) La inflamación altera las vías metabólicas y trastorna la cascada de señalización de la insulina en tejidos y órganos como TA, hígado, cerebro, páncreas y músculo esquelético, lo que provoca depósito local de grasa y desregulación metabólica sistémica.⁽³¹⁾ Además, los mediadores inflamatorios como citoquinas o citocinas y el exceso de nutrientes actúan sinérgicamente y agravan la RI y crean un círculo vicioso que empeora los trastornos metabólicos.^(25,32)

Papel del tejido adiposo en obesidad

El TA blanco es más que un almacén de triglicéridos porque actúa como un órgano endocrino activo con la secreción de adipocinas, mediadores inflamatorios y muchas moléculas bioactivas.

La obesidad altera la morfología y la fisiología de las células adiposas blancas.⁽⁸⁾ En este estado, el TA se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos con un dramático cambio en la abundancia relativa de células de la fracción vascular del estroma compuesta por precursores de adipocitos (ejemplo, preadipocitos), células progenitoras hematopoyéticas, células endoteliales y células inmunes (10 % son macrófagos CD14+/CD31+).

El TA visceral presenta dos componentes principales: adipocitos maduros responsables de controlar el metabolismo al almacenar el exceso de calorías como lípidos y sintetizar hormonas como leptina, resistina y adiponectina y la fracción estroma vascular (SVF), una fuente rica de preadipocitos, células endoteliales, fibroblastos, células mesenquimales, células progenitoras hematopoyéticas y células

inmunes.⁽³⁷⁾ De los heterogéneos leucocitos de TA visceral, los macrófagos son importantes contribuyentes al mantenimiento del TA, al regular las funciones metabólicas e inmunes mediante su interacción con adipocitos.

El aumento del tamaño del adipocito requiere de mayor cantidad de oxígeno, lo cual ocasiona hipoxia y la pérdida de almacenar triglicéridos, lo que propicia la liberación de ácidos grasos.⁽³³⁾

Se acumulan macrófagos del TA (ATMs) en el TA visceral de personas obesas.⁽³⁸⁾ El número de macrófagos del TA blanco se correlaciona con la adiposidad y el tamaño medio de los adipocitos, más abundantes en las vísceras. Además de los macrófagos M1, en este proceso inflamatorio se activan otros leucocitos que comienzan a secretar citocinas, lo que amplifica la respuesta inmune y agrava la inflamación local.⁽³³⁾

También se depositan linfocitos T en los tejidos adiposos (ATLs) y en ratones con dietas ricas en grasas, este fenómeno precede la acumulación de los ATMs.⁽⁸⁾ Sin embargo, el incremento de la expresión de marcadores de linfocitos T concomita con el inicio de RI, caracterizada por una reducción de la sensibilidad a la insulina.

La mayor proporción de macrófagos residentes en TA de personas con peso normal son macrófagos M2 que secretan citocinas antiinflamatorias y mantienen la sensibilidad a la insulina.⁽³³⁾ Sin embargo, en la obesidad, la mayoría de los macrófagos cambian a fenotipo M1, propensos a secretar citocinas proinflamatorias, lo que provoca fibrosis del TA y RI.

La infiltración inicial de ATL en el TA se puede considerar un evento primario que dirige la inflamación del TA.⁽⁸⁾ En el TA de sujetos obesos se detectan todos los tipos de linfocitos: células NK (*natural killer*) y NKT (*natural killer T*) que pertenecen al sistema inmune innato, linfocitos B y linfocitos CD4+/CD8+ que pertenecen al sistema inmune adaptativo y los linfocitos T responsables de la inmunidad innata y adaptativa.

Este complejo balance entre las células del sistema inmune innato y adaptativo es importante para el control de la inflamación del TA en la obesidad.⁽³³⁾ También del TA visceral se liberan mediadores proinflamatorios (TNF α , IL-6, PAI-1, resistina y visfatina) y se reduce la secreción de citocinas antiinflamatorias como adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13, lo que establece un estado inflamatorio crónico.

El estado inflamatorio favorece la RI en TA, hígado, páncreas y músculo esquelético.⁽³³⁾ La hiperplasia del adipocito incrementa las demandas de oxígeno y la

necrosis celular, lo que remodela el TA y moviliza macrófagos para eliminar las células necrosadas.

La fibrosis del TA durante la obesidad se caracteriza por excesiva deposición de matriz extracelular, que también impide la expansión y almacenamiento de lípidos por adipocitos, lo que favorece liberación de lípidos.⁽³³⁾ Los ácidos grasos saturados liberados se depositan como triglicéridos en los órganos diana de la insulina, como el músculo esquelético o actúan a nivel local como antígenos, activando vías proinflamatorias en las células, con el subsiguiente agravamiento del estado inflamatorio. Además, el TA libera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, lo cual también puede ser causalmente vinculado a la RI y al SM.⁽³³⁾

La fibrosis del TA representa otro factor proinflamatorio en la desregulación de la biología del adipocito.⁽⁸⁾

Efectos adversos de la obesidad

El embarazo es un estado fisiológico caracterizado por cambios en el peso, depósito de grasa y redistribución de líquidos. Es difícil distinguir las complicaciones inducidas por la obesidad sobre las gestantes de las debidas a las complicaciones del embarazo. Por tanto, es importante focalizar la atención sobre la influencia del exceso de peso sobre la madre.⁽⁸⁾

Los mecanismos específicos que vinculan la obesidad con sus efectos negativos sobre la salud materna y de los niños no se comprenden bien, pero parecen vincularse con el proceso inflamatorio crónico que acompaña a la obesidad y a la gestación.^(39,40) El embarazo en mujeres obesas se complica con diferentes condiciones médicas (Cuadro).^(31,41,42,43,44,45,46)

Cuadro - Complicaciones asociadas a la obesidad materna

Complicaciones maternas asociadas a obesidad materna
Aborto espontáneo
Gestación no proteinúrica
Hipertensión
Preeclampsia
Diabetes gestacional
Infecciones urinarias
Nacimiento prematuro

Parto vaginal asistido
Cesárea
Infección/rotura de la herida
Sangrado posparto
Tromboembolismo posparto
Complicaciones anestésicas
Hospitalización más larga
Muerte fetal intrauterina (nacimiento de mortinatos)
Fetales y neonatales
Anomalías congénitas
Defectos del tubo neural
Onfalocele
Enfermedad cardíaca congénita
Sufrimiento fetal
Macrosomía (> 4500 g)
Hidramnios
Distocia de hombro
Hipoglucemia
Ictericia
Complicaciones posnatales
Obesidad
Diabetes tipo 2
Enfermedad cardiovascular
Osteoporosis
Cáncer
Síndrome metabólico
Retraso del neurodesarrollo
Envejecimiento
Complicaciones mecánicas (ejemplo, dolor pélvico y sacrolumbalgia)
Problemas con lactancia
Depresión posparto

La obesidad incrementa el riesgo de hipertensión gestacional, pero pocos estudios distinguen entre hipertensión gestacional y preeclampsia (PE).⁽⁸⁾ Una respuesta inflamatoria materna exagerada al embarazo, exacerbada por exceso de grasa, se

asocia con disfunción endotelial, hipertensión arterial, proteinuria y variable daño isquémico en órganos, lo que caracteriza la PE.

La obesidad e hipertensión arterial durante la gestación se vinculan con una fisiopatología común: estrés oxidativo, dislipidemia, RI, hiperinsulinemia, disfunción endotelial y un estado proinflamatorio caracterizado por un aumento de la proteína C reactiva.⁽⁴⁷⁾

El riesgo de desarrollar hipertensión gestacional se correlaciona directamente con el IMC materno. Sin embargo, los resultados no concuerdan completamente con el IMC materno alto y el riesgo de PE.⁽⁸⁾ Algunos estudios muestran una fuerte asociación entre la obesidad materna y PE, mientras otros denotan solo una ligera tendencia en esta dirección.⁽⁴⁸⁾

La patogenia del daño vascular subyacente en PE pudiera explicarse como una manifestación del estado de RI.⁽⁸⁾ Una condición de hiperinsulinemia, típica de la obesidad, es capaz de alterar las bombas catiónicas intracelulares que regulan el tono vascular y la presión sanguínea, para estimular el sistema nervioso simpático e inducir hipertrofia de las células musculares lisas.

Un aumento de péptidos vasoactivos en la hiperinsulinemia contribuye al daño endotelial característico de PE.⁽⁸⁾ Por la correlación entre obesidad e inicio de PE, algunos autores han enfatizado en una condición: la activación del sistema inflamatorio. Las altas concentraciones séricas de IL-6 y CRP en embarazadas obesas es clave en la inflamación crónica de la obesidad, las cuales se correlacionan negativamente con disfunción endotelial y positivamente con los valores de insulina, lo que demuestra una posible implicación en la patogenia de la diabetes gestacional (GDM).

Por tanto, los rasgos metabólicos e inflamatorios de las mujeres obesas predisponen al daño vascular vinculado a la adiposidad materna y la PE. Se ha demostrado que las mujeres con embarazos complicados con PE, desarrollan con mayor probabilidad enfermedad coronaria en su vida.⁽⁸⁾ Sin embargo, la expresión de TNF α e IL-6 se incrementa en embarazadas obesas independientemente de PE, lo que sugiere la participación de otras fuentes a la placenta. Se ha sugerido un rol al TA materno, en particular la grasa visceral.

Aunque no están claros los mecanismos específicos por los cuales la obesidad incrementa el riesgo de PE, se ha planteado la activación de macrófagos y células NK

en el útero y placenta; además de la activación en la periferia de células T *helper* productoras de citoquinas como TNF α , IL-6 e IL-17 y del factor antiangiogénico sFlt-1 y de las células B productoras de autoanticuerpos agonistas al receptor de angiotensina tipo 1 (AT1-aa).⁽⁴⁹⁾

La obesidad abdominal con frecuencia se asocia a hiperinsulinemia. Las altas concentraciones de insulina reducen el número de receptores de insulina y como consecuencia el efecto de la hormona en sí. El mantenimiento de la glicemia normal requiere una progresiva hiperinsulinemia. El embarazo, una condición de estrés sobre el metabolismo de carbohidratos, puede afectar este delicado balance.

Diferentes estudios demuestran que se incrementa el riesgo de GDM entre mujeres embarazadas obesas, en particular en la obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m²).⁽⁸⁾ Además, las mujeres que desarrollan GDM es más probable que posteriormente desarrollen diabetes.

La obesidad gestacional empeora la diabetes preexistente con mayor riesgo de macrosomía, defectos del sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares, mortalidad y mayor probabilidad de desarrollar obesidad en la niñez.⁽⁵⁰⁾ Por ejemplo, un metanálisis estimó que 21,7 % - 41,7 % de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la niñez puede atribuirse al sobrepeso/obesidad materna, mientras el 11,4 % - 19,2 % se atribuye a la ganancia excesiva de peso materno.⁽⁵¹⁾ Una cohorte encontró mayores valores de CRP en plasma en el segundo trimestre del embarazo asociado con mayor adiposidad durante la niñez.⁽⁵²⁾

Se sugiere que enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad en el embarazo se relacionan con la microbiota del niño y la madre, con un papel en la inflamación y los trastornos del metabolismo de la glucosa.⁽⁵³⁾

Las embarazadas obesas presentan también mayor riesgo de abortos espontáneos y anomalías congénitas por mecanismos no bien definidos, aunque se sugiere el estado materno de folatos y la intolerancia a la glucosa.^(1,54)

Cambios placentarios en obesidad materna

Las placentas de mujeres obesas son significativamente más pesadas al nacimiento y el peso placentario se correlaciona con la edad materna y el IMC pre-embarazo, y la ganancia de peso gestacional con el peso del neonato y la masa grasa.⁽¹⁾ Estudios en animales muestran que la dieta rica en grasa durante la gestación reduce el desarrollo prenatal y altera la estructura de la placenta.⁽⁵⁵⁾

El entorno metabólico materno afecta al crecimiento temprano y la expresión de los genes de la placenta, así como a la función placentaria posterior, que se manifiestan clínicamente al final del embarazo.⁽¹⁾ Un posible mecanismo es que los receptores de insulina son más abundantes en la superficie del trofoblasto materno en las primeras etapas de la gestación que en las posteriores.

La hiperinsulinemia asociada a la RI relacionada con la obesidad da lugar a respuestas diferenciales en los trofoblastos placentarios.⁽¹⁾ Se informa una disminución de 30 veces en los genes sensibles a la insulina que regulan el ciclo celular y la homeostasis del colesterol en el tejido de las vellosidades placentarias de las mujeres obesas durante el primer trimestre. La obesidad materna, la RI y la hiperinsulinemia, perjudicaron el perfil genético relacionado con la disfunción mitocondrial y disminuyeron el metabolismo energético.

La obesidad pregrávida se asocia al estado inflamatorio sistémico metabólico de bajo grado y endotoxemia subclínica, ambos contribuyen a empeorar la RI asociada al embarazo.⁽¹⁾

La obesidad materna se asocia a una mayor expresión de citoquinas placentarias y a mayor cantidad de fibras musculares vasculares, pero tiene pocas diferencias en otros rasgos histológicos como el depósito de fibrina o la madurez placentaria. Sin embargo, los mecanismos precisos de las respuestas inflamatorias y el papel en el crecimiento fetal no están claros.⁽¹⁾

Entre las citoquinas producidas por la placenta se encuentran TNF α , IL-6 e IL-1 β , que contribuye a la elevación circulante de citoquinas inflamatorias maternas durante el embarazo.⁽⁵⁶⁾ Es interesante observar que las citoquinas juegan papeles distintos, pero significativos en el desarrollo y función placentarios.

En el embarazo normal se incrementa la secreción placentaria de TNF α y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), lo que promueve la angiogénesis y crecimiento placentarios normales.⁽⁵⁶⁾ El TNF α estimula la síntesis de un miembro de la familia VEGF, el factor de crecimiento placentario (PIGF), en los trofoblastos.

El TNF α es un regulador clave de la implantación y función trofoblástica en el primer trimestre del embarazo e induce apoptosis en células trofoblásticas cultivadas.⁽⁵⁶⁾ Por tanto, el TNF α parece importante en diferenciación y renovación de trofoblastos y el desarrollo placentario, un concepto apoyado por el incremento de sus valores séricos

maternos durante el embarazo, aunque los informes de elevadas concentraciones de TNF α en obesas comparadas con delgadas son inconsistentes.

La obesidad materna se asocia a inflamación metabólica de bajo grado debido a la liberación incrementada de citoquinas, lo que contribuye a la intolerancia materna a la glucosa, a RI, y a la modulación neuroendocrina cardiovascular asociada al incremento del IMC.⁽⁵⁶⁾

La placenta parece funcionar como “sensor de nutrientes”, en el que la placenta integra las señales nutricionales maternas y fetales, y mediante la regulación de las vías de detección de nutrientes trata de ajustar la demanda fetal a la oferta materna.⁽¹⁾

En apoyo de este modelo, la obesidad materna se asocia con una mayor expresión placentaria de los transportadores de aminoácidos del sistema A 1 y 2 (SNAT1 y SNAT2) junto con una mayor actividad de las vías de señalización del mTOR (blanco mecánico de la rapamicina) y del factor de crecimiento de la insulina 1 (IGF-1), que presumiblemente contribuyen al crecimiento excesivo del feto.

En contraste al incremento de marcadores inflamatorios, las concentraciones de progesterona y estradiol son más bajas en mujeres obesas.⁽¹⁾ El significado de la reducción de síntesis de esteroides por la placenta se desconoce, pero podría relacionarse con los resultados adversos del embarazo en estas mujeres.

En resumen, en el embarazo inicial la placenta es responsable de las altas concentraciones de insulina materna en mujeres obesas. Esto altera la expresión genética relacionada con la síntesis de esteroides y el metabolismo energético.

En animales con obesidad nutricional y genética, la obesidad y las dietas ricas en grasas inducen cambios distintos en la expresión genética placentaria y en el desenlace del embarazo.⁽⁵⁷⁾ Otro estudio identificó asociaciones entre la adiposidad materna y variaciones en la metilación del ADN de la sangre de recién nacidos, aunque estos efectos pudieran explicarse mejor por factores genéticos y relacionados con estilos de vida más que un mecanismo intrauterino causal.⁽⁵⁸⁾ En esta investigación la expresión de Ras se incrementó en la placenta de obesas cuando se estimuló con lipopolisacárido, IL-1 β o TNF α .⁽⁵⁸⁾

La RI se incrementa progresivamente a través del embarazo como resultado de la producción de hormonas contrarreguladoras placentarias.⁽⁴⁴⁾ Sin embargo, las mujeres obesas presentan mayor RI que las mujeres con peso normal, lo que eleva la disponibilidad de lípidos para el crecimiento y desarrollo fetales.

Se producen alteraciones histológicas placentarias en enfermedades asociadas a la obesidad, como el parto pretérmino, aunque se deben precisar los mecanismos.⁽⁵⁹⁾

Tejido adiposo en embarazo

Se han estudiado poco los cambios morfológicos y funcionales del TA durante el embarazo en humanos, pero es posible que las alteraciones vinculadas a la obesidad representen un factor contribuyente adicional al estado proinflamatorio.

El elevado grosor del TA abdominal subcutáneo durante el embarazo se ha asociado con niveles elevados de marcadores inflamatorios. El grosor abdominal ≥ 5 mm (por técnicas de ultrasonido) es un fuerte predictor de altos niveles de CRP y HbA1c circulantes en las mujeres embarazadas.⁽⁸⁾ Además, los valores más altos de espesor de la grasa durante las 24 a 28 semanas de gestación se asocian con complicaciones del embarazo que podrían observarse en períodos posteriores de la gestación. La medición de la grasa abdominal es útil para identificar los grupos de riesgo.

El aumento de peso en las mujeres embarazadas se debe a la placenta, al feto y al aumento del volumen del útero y los senos, incluido el aumento de la masa plasmática y la retención general de agua en el cuerpo.⁽⁸⁾ En el embarazo, la medición correcta de la circunferencia de la cintura o relación cintura/cadera, así como el cálculo del IMC, podría ser difícil debido al aumento de peso progresivo y la redistribución de fluidos.

De hecho, la medición de la circunferencia de la cintura no diferencia entre los depósitos viscerales y subcutáneos y no ha sido validada para las mujeres embarazadas.⁽⁸⁾ Los cambios en la composición corporal durante el embarazo, como la hidratación y el edema, afectan la validez de la interpretación de otras mediciones como el análisis de la impedancia corporal.

Durante el embarazo se produce un aumento progresivo de los depósitos de grasa útiles para proteger al feto de deficiencias nutricionales y para apoyar la lactancia. La extensión de estos depósitos de grasa es proporcional al aumento de peso de la mujer y, por lo tanto, cuanto mayor sea la diferencia entre el peso al inicio y final del embarazo, mayor será la cantidad de TA que quede en la nueva madre.

La poca influencia de factores como la edad materna, las condiciones socioeconómicas, el modo de parto, el tabaquismo, el tipo de trabajo y el uso de anticonceptivos orales, subraya la importancia de un control adecuado del peso durante el embarazo para evitar la aparición de obesidad o empeorar una obesidad preexistente.

En la preeclampsia hay mayor cantidad de macrófagos activados y mayor expresión de TNF α que los controles y los adipocitos viscerales en estos pacientes son estimulados por lipopolisacáridos con mayores valores de liberación de TNF α e IL-6, lo que sugiere que la inflamación del TA visceral pudiera ser el sello distintivo de la preeclampsia.⁽⁶⁰⁾

Las influencias perinatales sobre el desarrollo fetal tienen un impacto en el desarrollo de obesidad en la niñez.⁽²⁸⁾ La obesidad y el embarazo se asocian a RI e inflamación que incrementan la lipólisis del TA y ese incremento de lípidos circulantes maternos crea un gradiente de concentración favorable a través de la placenta. Esto provoca exceso de transporte de lípidos al feto y un riesgo mayor de enfermedades metabólicas en la niñez.

Leptina durante embarazo

Leptina, producto del gen *ob* que se describió inicialmente como factor de saciedad con un rol crucial en el control del peso.⁽⁶¹⁾ Esta proteína juega un importante papel en la regulación de ingesta de nutrientes y en consumo energético.^(55,56) Reduce el apetito al estimular el receptor de leptina hipotalámico (Ob-Rb); por tanto, la disfunción hipotalámica o deficiencias en la señalización de leptina contribuye al aumento de peso.⁽⁶²⁾

La leptina ejerce actividades proliferativas y antiapoptóticas sobre diferentes células como linfocitos T, células leucémicas y progenitoras hematopoyéticas. Sus valores se elevan agudamente por estímulos inflamatorios como endotoxinas y citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-1. Sus múltiples efectos incluyen termogénesis, reproducción, angiogénesis, control de presión arterial y funciones inmunes y neuroendocrinas.⁽⁶²⁾

La placenta también secreta leptina con un pico en el segundo trimestre.⁽⁶²⁾ La leptina se incrementa en las obesas comparadas con gestantes con peso normal.^(56,62) En contraste, el receptor de leptina soluble disminuye linealmente con el incremento de IMC en el embarazo, lo que produce altos valores de leptina sérica en obesas.

La leptina influye en la función reproductiva, su expresión en endometrio y trofoblastos placentarios sugiere un papel en la implantación y en el crecimiento fetal al actuar como regulador homeostático de la placenta.^(55,56,61) La hormona estimula la invasión del trofoblasto por sus efectos sobre metaloproteinasas de matriz (MMP)-2 y MMP-9, con importantes actividades en la implantación.

Adiponectina durante embarazo

La más abundante adipoquina es adiponectina que regula el metabolismo energético al incrementar la captación de glucosa, catabolismo de lípidos y la sensibilidad a la insulina.^(55,56,62) La adiponectina se reduce entre mujeres embarazadas con alto IMC y con dislipidemias pronunciadas. La adiponectina juega un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune.⁽⁵⁶⁾

La adiponectina se produce en el TA y tiene un efecto sensibilizador a la insulina.⁽⁶³⁾ Aumenta la oxidación de ácidos grasos libres y reduce las concentraciones séricas de triglicéridos y glucosa, inhibe la adhesión de monocitos inducida por el TNF α y la expresión de las moléculas de adhesión celular.

La adiponectina desempeña un papel importante en la fisiología materna, placentaria y fetal. Durante la gestación hay un aumento temprano de los niveles de adiponectina sérica, seguido de una disminución en la segunda mitad de la gestación.⁽⁸⁾ Curiosamente, los cambios en la adiponectina sérica se correlacionan con la sensibilidad a la insulina materna, y los bajos niveles de adiponectina se relacionan con EP severo, GDM, y un mayor riesgo de partos macrosómicos.

En las mujeres embarazadas de peso normal, la adiponectina sérica está inversamente correlacionada con el peso al nacer, aunque los mecanismos moleculares que subyacen a esta relación son todavía desconocidos. Curiosamente, con la excepción de la adiponectina, la placenta tiene un perfil de secreción similar al del TA blanco.

El número de macrófagos CD68+/CD14+ se incrementa de dos a tres veces en la placenta de obesas comparadas con delgadas.⁽⁸⁾ De interés, la fuente de macrófagos CD14+ en la placenta era de origen materno y no fetal. Basado en estos estudios la obesidad materna parece la principal causa de inflamación en los tejidos adiposos blancos maternos, plasma y placenta.

Enfermedades crónicas como la obesidad afectan negativamente la programación fetal, por ejemplo, la adaptación epigenética de las células y tejidos al estrés nutricional precoz.⁽⁸⁾ Los mecanismos biológicos que median estas conexiones no se comprenden bien, pero están probablemente relacionados con la programación de insulina y la resistencia a la leptina en el útero.

Contrario a leptina, la adiponectina se correlaciona inversamente con obesidad, hipertensión, lípidos séricos y enfermedad coronaria.⁽⁵⁵⁾ La reducción de adiponectina es responsable de desarrollo de diabetes tipo 2.

Los valores de adiponectina se reducen progresivamente durante el embarazo normal probablemente en respuesta a la reducida sensibilidad a insulina y su mayor grado de decrecimiento se detecta en mujeres embarazadas obesas o con diabetes gestacional.⁽⁵⁵⁾

Conclusiones

La inflamación de bajo grado específica de tejidos y sistémica subclínica es el sello distintivo de la obesidad y se relaciona causalmente con la RI.

La obesidad, frecuente en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo se acompaña de efectos adversos, a corto y largo plazo, sobre la salud materna y la descendencia, por lo que es motivo de investigación y debate científicos.

Entre los efectos desfavorables de la obesidad se encuentran abortos, diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo, macrosomía, parto pretérmino, anomalías congénitas y muerte fetal. A largo plazo se asocia también con trastornos metabólicos y enfermedades crónicas en las madres y en los descendientes.

Aunque no se conocen bien los mecanismos que vinculan estos efectos negativos de la obesidad sobre el embarazo, es probable que la inflamación crónica de bajo grado que acompaña el excesivo peso corporal sea el vínculo principal, por tanto, la tríada obesidad, inflamación y embarazo representa una relación peligrosa para la salud materno fetal.

Referencias bibliográficas

1. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. Br Med J [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];356:j1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888512/?report=reader>
2. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. Eur J Epidemiol [Internet]. 2015 [citado 11/05/2020];30:1141–52. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684830/pdf/10654_2015_Article_85.pdf

3. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Jan [citado 11/05/2020];5(1):53–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5245733/pdf/emss-71112.pdf>

4. Glastras SJ, Chen H, Pollock CA, Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. *Biosci Rep* [Internet]. 2018 Apr 27;38(2):BSR20180050. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874265/pdf/bsr-38-bsr20180050.pdf>

5. Álvarez Ponce VA, Martos Benítez FD. El sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para la preeclampsia. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];43(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revginacobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/208>

6. Cedeño Escobar D, Checa Martínez Y, Ochoa Roca TZ, San José Pérez DM, Leyva Sánchez A. Comportamiento de los trastornos hipertensivos gestacionales, en el policlínico René Ávila Reyes, Holguín, Cuba, desde el año 2015 al 2016. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2018 [citado 12/05/2020];22(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2787>

7. Gillespie SL, Christian LM. Body Mass Index as a Measure of Obesity: Racial Differences in Predictive Value for Health Parameters During Pregnancy. *Journal of Women's Health* [Internet]. 2016 [citado 10/05/2020];25(12):1210-8. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5761> Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175427/pdf/jwh.2016.5761.pdf>

8. Canello R. Obesity and Inflammation in Pregnancy. En: Ferrazzi E, Sears B (editors). *Metabolic Syndrome and Complications of Pregnancy. The Potential Preventive Role of Nutrition*. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 65-75.

9. Moll U, Olsson H, Landin-Olsson M. Impact of Pregestational Weight and Weight Gain during Pregnancy on Long-Term Risk for Diseases. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];12(1):e0168543. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207749/pdf/pone.0168543.pdf>

10. de la Plata Daza M, Pantoja Garrido M, Frías Sánchez Z, Rojo Novo S. Influencia del índice de masa corporal pregestacional y ganancia ponderal materna en los resultados perinatales materno-fetales. Rev Cuba Obstet Ginecol [Internet]. 2018 [citado 11/05/2020];44(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/309>
11. Dutton HP, Borengasser SJ, Gaudet LM, Barbour LA, Keely EJ. Obesity in Pregnancy – Optimizing outcomes for mom and baby. Med Clin North Am [Internet]. 2018 Jan [citado 11/05/2020];102(1):87–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016082/pdf/nihms944677.pdf>
12. Carlson NS, Leslie SL, Dunn A. Antepartum Care of Women Who Are Obese During Pregnancy: Systematic Review of the Current Evidence. J Midwifery Womens Health [Internet]. 2018 May [citado 11/05/2020];63(3):259–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363119/pdf/nihms-1005399.pdf>
13. Mitchell AM, Porter K, Christian LM. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. Health Psychol [Internet]. 2018 Feb [citado 11/05/2020];37(2):114–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794605/pdf/nihms909656.pdf>
14. McDade TW, Borja JB, Largado F, Adair LS, Kuzawa CW. Adiposity and Chronic Inflammation in Young Women Predict Inflammation during Normal Pregnancy in the Philippines. J Nutr [Internet]. 2016 Feb [citado 11/05/2020];146(2):353–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725437/pdf/jn224279.pdf>
15. Zacarías MF, Collado MC, Gómez-Gallego C, Flinck H, Aittoniemi J, Isolauri E, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. PLoS ONE. 2018;13(7):e0200305. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200305>
16. Broadney MM, Chahal N, Michels KA, McLain AC, Ghassabian A, Lawrence DA, et al. Impact of Parental Obesity on Neonatal Markers of Inflammation and Immune Response. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2017 Jan [citado 11/05/2020];41(1):30–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209273/pdf/nihms-819518.pdf>
17. Shin D, Hur J, Cho EH, Chung HK, Shivappa N, Wirth MD, et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index Is Associated with Dietary Inflammatory Index and C-Reactive

- Protein Concentrations during Pregnancy. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];9(351). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9040351> Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409690/pdf/nutrients-09-00351.pdf>
18. Bjørke-Monsen AL, Ulvik A, Nilsen RM, Midttun Ø, Roth C, Magnus P, et al. Impact of Pre-Pregnancy BMI on B Vitamin and Inflammatory Status in Early Pregnancy: An Observational Cohort Study. *Nutrients* [Internet]. 2016 Dec [citado 11/05/2020];8(12):776. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5188431/pdf/nutrients-08-00776.pdf>
19. Groer M, Fuchs D, Duffy A, Louis-Jacques A, D'Agata A, Postolache TT. Associations Among Obesity, Inflammation, and Tryptophan Catabolism in Pregnancy. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2018 May [citado 11/05/2020];20(3):284–91. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6346309/pdf/10.1177_1099800417738363.pdf
20. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C, Allard C, Yousefi P, Everson TM, et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2017 Oct 15 [citado 11/05/2020];26(20):4067–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656174/pdf/ddx290.pdf>
21. Myers JE. What are the metabolic precursors which increase the risk of pre-eclampsia and how could these be investigated further. *Placenta*. 2017;60:110-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.011>
22. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The risks associated with obesity in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:276–83. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0276> Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954173/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-115_0276.pdf
23. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018;61:1012–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4545-y>
24. Wan Ma RC, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy,

- and postpartum. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Dec [citado 11/05/2020];4(12):1037–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691730/pdf/nihms-1044995.pdf>
25. Botchlett R, Woo SL, Liu M, Pei Y, Guo X, Li H, et al. Nutritional Approaches for Managing Obesity-Associated Metabolic Diseases. *J Endocrinol* [Internet]. 2017 Jun [citado 11/05/2020];233(3):R145–R171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511693/pdf/nihms872979.pdf>
26. Dhana K, Zong G, Yuan C, Schernhammer E, Zhang C, Wang X, et al. Lifestyle of women before pregnancy and the risk of offspring obesity during childhood through early adulthood. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2018 Jul [citado 11/05/2020];42(7):1275–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727198/pdf/nihms-1048386.pdf>
27. Mariona FG. Perspectives in obesity and pregnancy. *Women’s Health* [Internet]. 2016 [citado 11/05/2020];12(6):523–32. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373261/pdf/10.1177_1745505716686101.pdf
28. Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in Women: Insights for the Clinician. *JOURNAL OF WOMEN’S HEALTH* [Internet]. 2018 [citado 11/05/2020];27(4):444–57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110123/pdf/jwh.2016.6196.pdf>
29. Roberts JM, Redman CWG. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta*. 2017;60:103–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.012>
30. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018;44:88. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0525-6>
31. Frias AE, Grove KL. Obesity: A Transgenerational Problem Linked to Nutrition during Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2012 December;30(6):472–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328875>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615704/pdf/nihms449455.pdf>

32. O'Rourke RW. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2018 November [citado 11/05/2020];14(11):1755–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289667/pdf/nihms-991913.pdf>
33. Rodríguez López CP, González Torres MC, Aguilar Salinas CA, Nájera Medina O. Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Invest Clin* [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];58(2):175–96. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372951141008.pdf>
34. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M. Evaluación antropométrica como expresión del método clínico en gestantes obesas. *Rev Cuba Obstetr Ginecol* [Internet]. 2016 [citado 11/05/2020];42(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/34>
35. Adabimohazab R, Garfinkel A, Milam EC, Frosch O, Mangone A, Convit A. Does inflammation mediate the association between obesity and insulin resistance? *Inflammation* [Internet]. 2016 Jun [citado 11/05/2020];39(3):994–1003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884488/pdf/nihms766957.pdf>
36. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal Stress Potentiates the Effect of an Inflammatory Diet in Pregnancy on Maternal Concentrations of Tumor Necrosis Factor Alpha. *Nutrients* [Internet]. 2018 Sep [citado 11/05/2020];10(9):1252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163870/pdf/nutrients-10-01252.pdf>
37. Bravo-Flores E, Mancilla-Herrera I, Espino y Sosa S, Ortiz-Ramirez M, Flores-Rueda V, Ibarguengoitia-Ochoa F, et al. Macrophage Populations in Visceral Adipose Tissue from Pregnant Women: Potential Role of Obesity in Maternal Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1074. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19041074>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979476/pdf/ijms-19-01074.pdf>
38. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Jan 3 [citado 11/05/2020];127(1):65–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199687/pdf/jci-127-88882.pdf>
39. Van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, Seidell JC, Leviton A, Dammann O. The role of systemic inflammation linking maternal body mass index to neurodevelopment

- in children: Inflammation and neurodevelopment. *Pediatr Res* [Internet]. 2016 January [citado 11/05/2020];79(1-1):3–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888781/pdf/nihms-789339.pdf>
40. Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins SH, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: A Meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2018 April [citado 11/05/2020];19(4):464-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6059608/pdf/nihms915615.pdf>
41. Perichart-Perera O, Muñoz-Manrique C, Reyes-López A, Tolentino-Dolores M, Espino Sosa S, Ramírez-González MC. Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180874. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180874>
42. Neri C, Edlow AG. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Feb;6(2):a026591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a026591>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033901/pdf/jciinsight-1-85560.pdf>
43. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, Frick CJ, Ozanne SE, Limpens J, et al. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obesity Reviews* [Internet]. 2019 [citado 11/05/2020]; 20:675–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849816/pdf/OBR-20-675.pdf>
44. Korkmaz L, Baştuğ O, Kurtoğlu S. Maternal Obesity and its Short- and Long-Term Maternal and Infantile Effects. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 11/05/2020];8(2):114-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096465/pdf/JCRPE-8-114.pdf>
45. Ovalle A, Martínez MA, Fuentes A, Marques X, Vargas F, Vergara P, et al. Obesidad, factor de riesgo de infección bacteriana ascendente durante el embarazo. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2016 Abr [citado 07/05/2020];144(4):476-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000400008>
46. Pacheco-Romero J. Gestación en la mujer obesa: consideraciones especiales. *An Fac Med* [Internet]. 2017 Abr [citado 07/05/2020];78(2):207-14. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200017&lng=es. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13219>

47. Suárez Arana M, González-Mesa E. Obesidad e hipertensión en el embarazo. *Nutr Hosp*. 2018 Ago;35(4):751-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2186>
48. Vieira MC, Begum S, Seed PT, Badran D, Briley AL, Gill C, et al. Gestational diabetes modifies the association between PIGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity. *Pregnancy Hypertension*. 2018;13:267–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.07.003>
49. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules* [Internet]. 2015 Dec [citado 11/05/2020];5(4):3142–76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693273/pdf/biomolecules-05-03142.pdf>
50. Edlow G. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn* [Internet]. 2017 Jan [citado 11/05/2020];37(1):95–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572633/pdf/nihms896816.pdf>
51. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. (2019). Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(2):e1002744. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744>
52. Gaillard R, Rifas-Shiman SL, Perng W, Oken E, Gillman MW. Maternal inflammation during pregnancy and childhood adiposity. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2016 Jun [citado 11/05/2020];24(6):1320–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918508/pdf/nihms795120.pdf>
53. Singh S, Karagas MR, Mueller NT. Charting the Maternal and Infant Microbiome: What Is the Role of Diabetes and Obesity in Pregnancy? *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017 Feb [citado 11/05/2020];17(2):11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450943/pdf/nihms861937.pdf>
54. Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy AK, Villamor E, Cnattingius S. Maternal Overweight and Obesity and Risk of Congenital Heart Defects. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 11/05/2020];73:44–53. Disponible en: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1s2.0S0735109718390867.pdf?locale=en_US&searchIndex=

55. Hajagos-Tóth J, Ducza E, Samavati R, Vari SG, Gaspar R. Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. *Croat Med J*. 2017;58:96-104. DOI: <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.96>
56. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction* [Internet]. 2017 March [citado 11/05/2020];153(3):R97–R108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432127/pdf/nihms832222.pdf>
57. Mahany EB, Han X, Borges BC, da Silveira Cruz-Machado S, Allen SJ, Garcia-Galiano D, et al. Obesity and High-Fat Diet Induce Distinct Changes in Placental Gene Expression and Pregnancy Outcome. *Endocrinology* [Internet]. 2018 Apr [citado 11/05/2020];159(4):1718–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456933/?report=reader>
58. Liong S, Barker G, Lappas M. Placental Ras Regulates Inflammation Associated with Maternal Obesity. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018 [citado 11/05/2020];2018:3645386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196914/pdf/MI2018-3645386.pdf>
59. Sun B, Parks WT, Simhan HN, Bertolet M, Catov JM. Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions. *Placenta* [Internet]. 2020 [citado 11/05/2020];89:99–106. Disponible en: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1s2.0S0143400419307180.pdf?locale=en_US&searchIndex=
60. Huda SS, Jordan F, Bray J, Love G, Payne R, Sattar N, et al. Visceral adipose tissue activated macrophage content and inflammatory adipokine secretion is higher in pre-eclampsia than in healthy pregnancy. *Clinical Science* [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020]; 131:1529–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376613/pdf/cs-131-cs20160832.pdf>
61. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Unamuno X, Portincasa P, et al. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. *Nutrients*. 2019;11: 2129. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092129>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769456/pdf/nutrients-11-02129.pdf>
62. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2015 [citado 11/05/2020]; 13(1):135. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683915/pdf/12958_2015_Article_129.pdf

63. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E. Obesidad, insulinoresistencia e hipertensión durante el embarazo. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo [Internet]. 2017 [citado 11/05/2020];15(3):169-81. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375553465002.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores no refieren presentar conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Pedro Enrique Miguel-Soca (conceptualización, análisis formal, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción y revisión final).

Gisela Eduarda Fera Díaz (análisis formal, investigación, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición).

Sonia Noemí González Benítez y María de los Ángeles Leyva Montero (análisis formal, investigación, visualización, redacción, revisión y edición).

Financiamiento

Los autores autofinanciaron este trabajo.