



Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Madrid

<https://repositorio.uam.es>

Esta es la **versión de autor** del artículo publicado en:

This is an **author produced version** of a paper published in:

Medicina Clínica 148.11 (2017): 498 – 500

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.01.035>

Copyright: © 2017 Elsevier España S.L.

El acceso a la versión del editor puede requerir la suscripción del recurso

Access to the published version may require subscription

Mes de nacimiento, un sencillo indicador demográfico de exposiciones ambientales tempranas y de riesgo de enfermedad crónica

Autor de correspondencia:

José R. Banegas

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Universidad Autónoma de Madrid /IdiPAZ y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Email: joseramon.banegas@uam.es

Financiación. Este trabajo ha recibido ayudas FIS PI13/02321 y PI16/01460 (Instituto de Salud Carlos III y FEDER/FSE).

La relación entre el mes de nacimiento y la presencia de algunas enfermedades y problema de salud ha suscitado la curiosidad humana desde hace muchos siglos. Los hallazgos en las últimas décadas, con planteamientos científicos rigurosos, de una mayor frecuencia o riesgo de determinadas enfermedades en meses o estaciones de nacimiento concretos constituyen, a nuestro parecer, una vía más de indagación sobre los determinantes en la vida temprana de problemas de salud que aparecen en edades posteriores. Que esta vía de investigación permita avanzar el conocimiento y sea sensata en su aplicación práctica es otra cuestión, que trataremos someramente de analizar a la luz del artículo que da pie a este comentario¹. En otras palabras, ¿el hecho de que, por ejemplo, en algunos estudios² los nacidos en mayo tengan el menor riesgo de enfermedad y los nacidos en octubre el riesgo mayor, es creíble científicamente y sirve para algo prácticamente, incluso es seria y prudentemente comunicable a la población?

Las rotaciones de la Tierra son primariamente responsables del ritmo diurno y del ritmo anual, con sus cuatro estaciones. En vista de algunas similitudes generales obvias, en términos humanos, entre los ciclos diarios y anuales, sería sorprendente que los mismos sistemas homeostáticos no evidenciaran ritmos circanuales. Así, por ejemplo, el pH hemático y el hematocrito, o la excreción de potasio y el crecimiento de la barba, hacen pico generalmente en el verano tardío, mientras que otras variables tienden a ser más altas en el invierno, tales como la presión arterial o algunas hormonas del estrés³.

Por lo que respecta a los nacimientos, su frecuencia suele ser más alta en la primavera, y los pesos al nacer suelen ser máximos en los bebés nacidos en el verano temprano. Es interesante constatar que la distribución del mes de nacimiento para los sujetos que se suicidan es significativamente diferente de la de aquellos sujetos de la población sana normal, siendo más frecuente en los nacidos en abril a junio⁴. Esta estacionalidad por mes de nacimiento ocurre también con muchas otras enfermedades y problemas de salud. Entre ellos, diversos trastornos neurológicos, cardiovasculares, reproductivos, endocrinos, oncológicos, mentales, inmunológicos/inflamatorios, antropométricos, biológicos, o longevidad^{2,4-9}. Son escasos los estudios españoles sobre estas relaciones^{10,11}, lo que hace especialmente bienvenido el estudio de Quesada y Nolasco publicado en este número de MEDICINA CLINICA¹.

La Epidemiología asume clásicamente constancia del riesgo en el tiempo, y la cronobiología¹² considera la variabilidad temporal de los mecanismos fisiopatológicos y riesgo de enfermedad consiguiente. Por ejemplo, la presión arterial varía temporalmente

desde segundos, minutos, a 24 horas (circadiana) y hasta 1 año (estacional), en función de múltiples circunstancias como factores intrínsecos y de factores extrínsecos como la actividad física y mental, conductas como la ingesta de sal, cafeína o alcohol, y condiciones patológicas¹³. El estudio de estos ritmos puede arrojar luz sobre los fenómenos biológicos subyacentes. A manera de ilustración, en un estudio de nuestro grupo se observó que las mayores diferencias en presión arterial sistólica en adultos ocurren poco antes de los meses de nacimiento con mayor diferencia en luz solar¹¹. Esto es compatible, pero no prueba la hipótesis de mediación por luz solar 1-3 meses tras nacer. En el periodo pos-neonatal temprano podrían comenzar las variaciones diarias y estacionales de presión arterial en progresiva sincronización con el ambiente. Postulamos pues a la estación o mes de nacimiento como un indicador temprano de la presión arterial adulta, y a la luz solar como un candidato razonable subyacente actuando en un periodo crítico en la vida postneonatal temprana. Siendo esta relación independiente de las variaciones estacionales de la presión arterial a lo largo de la vida (al estudiar la presión de todos los sujetos en la misma estación), propusimos un mecanismo de foto-programación circanatal de la presión arterial (programación de la presión, mediada por la luz actuando sobre el reloj biológico, en la época perinatal). Sin embargo, como en otros problemas de salud, pueden existir explicaciones alternativas o complementarias, como la temperatura, la nutrición temprana, el peso al nacer, o determinantes a largo plazo de la presión arterial (edad, masa corporal, nivel socioeconómico). Otro ejemplo es la asociación entre arteriosclerosis coronaria y los meses invernales tardíos y primaverales tempranos de nacimiento, que llevó a proponer la ingesta deficiente de vitamina D y la infección materna por gripe como mecanismos productores¹⁴. Este último estudio forma parte del denominado “*Season-wide Association Study (SeaWAS)*”, un método informático, libre de hipótesis, que utiliza grandes bases de datos clínicas para estudiar sistemáticamente asociaciones del mes de nacimiento con muchas enfermedades crónicas, incluidas las raras, con componentes estacionales relacionados con el desarrollo temprano, y que pueden sugerir mecanismos biológicos subyacentes^{2,14}. Estos nuevos métodos de alto rendimiento *SeaWAS* de identificación de enfermedades ligadas a factores ambientales prenatales podrían combinarse en el futuro a los estudios *phenome-wide (PheWAS)* y *genome-wide (GWAS)* de factores genéticos subyacentes a los efectos estacionales tempranos, para profundizar en el conocimiento de la biología subyacente de la enfermedad^{2,15}.

Son varios los factores ambientales (tempranos y tardíos) y genéticos que promueven el desarrollo y persistencia de muchas condiciones mórbidas crónicas^{5,16}. Entre los determinantes ambientales tempranos, aparte de los ya mencionados, figura como un factor destacado la sub-nutrición durante la gestación y la infancia (“periodos críticos”)^{5,16}, de las que la hambruna de la China de Mao¹⁷ es un terrible pero esclarecedor paradigma, pero se necesita más investigación para identificar componentes específicos de la dieta de la madre y el niño, y factores adicionales ambientales y socioeconómicos externos^{5,11,16}, y sobre los efectos conjuntos de determinantes tempranos y adultos.

La mayoría de los relativamente numerosos estudios previos sobre la relación entre la característica estacional del nacimiento y diversos problemas de salud se han centrado en enfermedades concretas^{4-8,10,11}. A diferencia de ellos, el estudio de Quesada y Nolasco¹ aborda un conjunto amplio de enfermedades crónicas comunes y variadas, un total de 27, eso sí al precio de poder profundizar menos en los presuntos factores y mecanismo subyacentes de tantas y tan diversas entidades. Estos autores informan de una asociación significativa entre el mes de nacimiento y el riesgo de tener diversas enfermedades y problemas de salud crónicos utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud de España, una encuesta de salud por entrevista de gran tamaño (29,478 adultos de 16 y más años de edad) y metodología estandarizada correspondiente al año 2006. En particular, es especialmente interesante que el riesgo de prevalencia de “cronicidad global” (haber padecido alguna enfermedad crónica entre las 27 estudiadas) solo fue estadísticamente significativo en los varones, con un riesgo menor en los meses de abril y septiembre. Este diferencial por sexo ha sido visto también en otros estudios¹⁸, lo que sugiere una diferente vulnerabilidad entre ambos sexos a factores ambientales tempranos. Por otra parte, el uso de un exigente valor p de 0,01 en el estudio comentado palía el problema de las muchas comparaciones estadísticas realizadas. Finalmente, este trabajo ajustó la relación estudiada por confusores potenciales importantes, como la edad, índice de masa corporal, tabaco, actividad física, horas de sueño y lugar de residencia, pero no consideró otros confusores relevantes como el consumo de alcohol, factores dietéticos, o posición socioeconómica temprana. Este trabajo utilizó datos de la Encuesta Nacional de Salud española del año 2006. Dado que se dispone de una serie amplia de encuestas similares desde hace más de 30 años, podría trazarse una tendencia temporal para analizar replicación y consistencia en los análisis realizados y que profundizase en los determinantes potenciales aquí insinuados.

Aunque se encuentran necesariamente inconsistencias en los hallazgos entre los distintos estudios, en parte porque los factores estacionales pueden variar en distintas zonas geográficas, puede haber también diferencias metodológicas. Por ejemplo, a diferencia del estudio de Quesada y Nolasco, que no halló diferencias significativas en la presión arterial alta por mes de nacimiento en varones, un trabajo previo sí las halló, con menor presión arterial en los adultos nacidos en primavera y verano¹¹. En este último estudio la presión arterial fue medida a diferencia del otro estudio en que la hipertensión fue auto-reportada. Además, este estudio¹¹ ajustó adicionalmente por talla adulta como *proxy* de posición socioeconómica temprana. En todos estos estudios, las relaciones detectadas solo pueden sugerir pero no corroborar causalidad. Realmente, al ser el mes de nacimiento una característica fija desde el propio nacimiento (valga la redundancia), la temporalidad como requisito necesario de causalidad está garantizada. Sin embargo, las asociaciones que se encuentran pueden ser debidas a muchas circunstancias, por lo que la variable “mes de nacimiento” sólo sirve para sugerir factores subyacentes y mecanismos de producción de enfermedades, aunque esto en sí mismo ya tiene cierto valor. En definitiva, el mes de nacimiento actúa como un indicador o marcador de riesgo que permite identificar grupos de mayor (o menor) riesgo de enfermedad y permite sugerir potenciales determinantes susceptibles de mayor indagación y quizás actuación preventiva. Además, incluso aunque se ajusten otras circunstancias ajenas al propio mes de nacimiento, éste sería un indicador vago de enfermedad pues solo denota un complejo no especificado y variado de influencias tempranas de enfermedad, que han de estudiarse separadamente.

El mes de nacimiento no es, obviamente, una característica manipulable y, aunque posiblemente sí “elegible” por los “padres”, esto probablemente no satisfaría sus expectativas. Varias son las razones que en nuestra opinión avalan que este indicador debería ser utilizado solamente como puerta de entrada a investigaciones más profundas. Como antes se señalaba, el mes de nacimiento es solo un indicador, poco preciso, de riesgo. Resume información sobre un conjunto inespecificado de exposiciones tempranas que son correlatos, causales o no, de enfermedad. En sí mismo no es, obviamente, modificable una vez producido el evento nacimiento, pero puede apuntar vías de progreso en el conocimiento de factores tempranos que influyen en el desarrollo de enfermedades años después. Además, una aplicación especialmente interesante del estudio comentado¹ es que sugiere que el mes de nacimiento, un sencillo indicador demográfico de exposiciones ambientales perinatales que varían

estacionalmente y de riesgo de enfermedad crónica, podría utilizarse como confusor potencial en estudios etiológicos más específicos sobre muchas enfermedades crónicas. Al ajustar por el mes de nacimiento estaríamos controlando parcialmente un conjunto inespecificado de factores ambientales tempranos asociados a las mismas.

Los trabajos comentados suscitan algunas implicaciones en la comunicación a los ciudadanos. Las noticias sobre enfermedades y fenómenos relacionados con el mes de nacimiento no bien explicadas en los medios de comunicación, podrían dar lugar a creer que se trata casi de especulaciones astrológicas. Incluso aunque se tomara seriamente la evidencia de las relaciones entre mes de nacimiento y enfermedades (los estudios al respecto son generalmente rigurosos, si bien la fuerza de la evidencia suele ser solo moderada), los usuarios legos de esta información deberían ser precavidos y tranquilizados. No se puede hacer nada para cambiar el mes de nacimiento y tampoco deberíamos preocuparnos de si nacimos en meses con mayor propensión a ciertos trastornos (e.g., octubre), o en otros en que la salud esté “falsamente” garantizada (e.g., mayo). En prácticamente todos los meses hay diferencias de riesgo de alguna enfermedad, y hay meses con riesgo para algunos trastornos y con protección sobre otros. Del mismo modo, tampoco parece razonable programar los calendarios reproductivos, simplemente no es necesario, la influencia sobre la salud de las conductas de vida (tabaco, alcohol, dieta, actividad física) y factores biológicos (presión arterial, obesidad o colesterol) es mucho mayor que la del mes en que se nace^{19,20}.

En definitiva, tener una predisposición genética a una enfermedad o el nacer en mes “poco saludable” no es tan importante, el futuro de salud está abierto y es, en cierta medida, forjable, modificable a través de la acción sobre los factores ambientales. Lo que sí parece importante es profundizar en el conocimiento de las complejas y variadas causas y mecanismos de enfermedad, en el que el modesto dato demográfico “mes de nacimiento” podría contribuir fructíferamente.

Conflicto de intereses. Ninguno.

Referencias

1.- Quesada JA, Nolasco A. Relación entre el mes de nacimiento y la prevalencia de enfermedades crónicas. Med Clin (Barc). 2016;XXX:XXX-XXX.

- 2.- Boland MR, Shahn Z, Madigan D, Hripcsak G, Tatonetti NP. Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22:1042-53.
- 3.- Milsum JH. Health, stress, and illness. A systems approach. New York: Praeger, 1984.
- 4.- Salib E, Cortina-Borja M. Effect of month of birth on the risk of suicide. *Br J Psychiatry.* 2006;188:416–22.
- 5.- Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:700–7.
- 6.- Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ.* 2010 Apr 29;340:c1640. doi: 10.1136/bmj.c1640.
- 7.- Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hyppönen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: A case control study. *BMC Med.* 2012;10:69.
- 8.- Van Laar M, Kinsey SE, Picton SV, Feltbower RG. First description of seasonality of birth and diagnosis amongst teenagers and young adults with cancer aged 15-24 years in England, 1996-2005. *BMC Cancer.* 2013;13:365.
- 9.- Gavrilov LA, Gavrilova NS. Season of birth and exceptional longevity: comparative study of american centenarians, their siblings, and spouses. *J Aging Res.* 2011;2011:104616. doi: 10.4061/2011/104616.
- 10.- Peinado Perez J, Fernandez Hidalgo D, Pantoja Bajo A, Perez Alvarez T, Olmos Berrocoso A, Perez Garcia A. Birth month as a predisposing factor in allergic disease. *An Esp Pediatr.* 1983;19:29–32.
- 11.- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, Graciani A, Villar F, Rey-Calero J. Adult men born in spring have lower blood pressure. *J Hypertens* 2000;18:1763-6.
- 12.- Madrid JA, Rol de Lama A. Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec, Red, 2006.
- 13.- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Iglesias M. Cronobiología de la presión arterial. En: Madrid JA, Rol de Lama A. Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec, Red, 2006: pp 657-681.
- 14.- Li L, Boland MR, Miotto R, Tatonetti NP, Dudley JT. Replicating Cardiovascular Condition-Birth Month Associations. *Sci Rep.* 2016 Sep 14;6:33166. doi: 10.1038/srep33166.

- 15.- Boland MR, Tatonetti NP. In Search of 'Birth Month Genes': Using Existing Data Repositories to Locate Genes Underlying Birth Month-Disease Relationships. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc.* 2016 Jul 20;2016:189-98.
- 16.- Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004; 305:1733–6.
- 17.- Banegas JR. Mass starvation in early life and adult hypertension in China. *J Hypertens.* 2016;35:29-32.
- 18.- Siniarska A, Koziel S. Association of birth weight and length with air temperature, sunlight, humidity and rainfall in the city of Warsaw, Poland. *Homo.* 2010;61:373-80.
- 19.- Whincup P, Cook D. Intrauterine influences on blood pressure. In: Birkenhäger WH, Reid JL, editors. *Handbook of hypertension, vol 20: epidemiology of hypertension.* Amsterdam: Elsevier; 2000. pp. 178–190.
- 20.- Remington PL, Brownson C, Wegner MV. *Chronic disease epidemiology and control*, 3rd ed. Washington: American Public Health Association; 2010.