



## **PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL Y EPIGENÉTICA: NUEVO ENFOQUE DE LAS PATOLOGÍAS CRÓNICAS NO TRASMISIBLES**

**Autores:** Amanda Ruiz Vázquez<sup>1</sup>, Danay Vázquez Rivero<sup>2</sup>, Disney Borrego Gutiérrez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Alumno de primer año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Embriología Médica. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas Morfológicas. Villa Clara. Cuba.

<sup>3</sup> MSc. en Atención integral a la mujer. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Embriología Médica. Instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas Morfológicas. Villa Clara. Cuba.

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las enfermedades crónicas no transmisibles son entidades con alta prevalencia, lo que pudiera explicarse a través de modificaciones del ADN que provocan huellas en el epigenoma. Estas alteraciones, frecuentemente relacionadas con las restricciones del crecimiento intrauterino, determinan mayor susceptibilidad a padecer patologías crónicas en la adultez. **Objetivo:** Explicar la relación entre restricción del crecimiento intrauterino y la alta prevalencia de patologías crónicas en la adultez con los procesos de programación fetal y epigenética. **Materiales y métodos:** Se realizó revisión bibliográfica en febrero del 2021 de 20 documentos, en revistas médicas nacionales e internacionales, en idioma español e inglés. Se utilizaron buscadores como PubMed, Medline, Scielo, Lilacs y Cochrane usando palabras claves adecuadas. **Conclusiones:** Las alteraciones del crecimiento intrauterino condicionan cambios metabólicos adaptativos que producen modificaciones epigenéticas y propician la aparición de enfermedades asociadas en la



vida adulta, lo que propone un enfoque etiológico novedoso de las patologías crónicas no transmisibles.

**Palabras claves:** programación fetal, epigenética, enfermedades crónicas no transmisibles, restricción del crecimiento intrauterino.

## INTRODUCCIÓN

En el último siglo se ha observado un aumento en todo el mundo de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Estas enfermedades son padecimientos con un desarrollo muy lento, no son contagiosas y en la mayoría de los casos son incurables, pero sí tratables.<sup>(1)</sup> A pesar de su naturaleza prevenible, la eficacia de las actuales estrategias de intervención es limitada, como se refleja en el aumento continuo de la prevalencia tanto en países desarrollados, donde son prácticamente endémicas, como en países en vías de desarrollo, incluido Cuba.<sup>(2)</sup>

Además de los factores genéticos predisponentes, los malos hábitos alimenticios y un estilo de vida sedentario contribuyen a la aparición de estas enfermedades. Sin embargo, la gran dimensión del problema indica que existen otros causales que deben tener una importante repercusión en su origen.<sup>(1)</sup>

Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que los desequilibrios nutricionales durante las primeras etapas del desarrollo tienen efectos posteriores sobre la salud y pueden ser responsables de restricciones del crecimiento y consecuentemente programación metabólica fetal y desarrollo en la vida adulta de ECNT como el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular, arterial periférica, cardiopatía reumática e insuficiencia cardíaca) y diabetes tipo 2.<sup>(1, 3)</sup>

Estos procesos de programación ocurren y son transmisibles a las próximas generaciones gracias a acciones epigenéticas.<sup>(1, 2)</sup> Si estas huellas logran cambiar el curso natural de los mecanismos celulares del desarrollo, se traduce en la expresión fenotípica defectuosa de diferentes magnitudes y aparición a posteriori de ECNT.<sup>(2-4)</sup>

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) puede expresarse de forma manifiesta o encubierta al nacimiento, por lo que su detección debe ser motivo de preocupación para evitar que pasen inadvertidos nacimientos que, aun cuando sean



de peso adecuado, puedan traer la huella de una afectación aparentemente transitoria de su desarrollo, por lo que esta entidad debe ser considerada como un factor de riesgo por el profesional de la salud, especialmente aquel que labora en la atención primaria, encargado de evitar gestaciones con ponderaciones insuficientes en nuestras gestantes. Esta situación nos sitúa ante el siguiente problema científico: ¿Qué repercusión tendrán las transformaciones epigenéticas y la programación fetal en la alta prevalencia de enfermedades crónicas del adulto?

Con el objetivo de explicar la relación entre restricción del crecimiento intrauterino y la alta prevalencia de patologías crónicas en la adultez, con los procesos de programación fetal y epigenética se ha realizado esta revisión bibliográfica.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó revisión bibliográfica de tipo descriptiva, en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, de febrero a mayo del año 2021 de 20 documentos, en función de criterios cronológicos y temáticos, entre los que se encontraron libros, monografías científicas y artículos publicados en revistas médicas nacionales e internacionales, en versiones impresas o en línea, en idioma español e inglés, con el objetivo de recopilar información actualizada sobre el sedentarismo como factor de riesgo para la salud de los adultos. Se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico usando palabras claves adecuadas y se consultaron las bases de datos: PubMed, Medline, Bireme, Scielo, Lilacs y Cochrane. Se seleccionaron aquellos artículos que permitieron acceso gratuito a textos completos teniendo en cuenta su pertinencia, relevancia y fecha de publicación reciente con respeto de los principios de la ética médica.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Crecimiento y desarrollo fetal**

Los acontecimientos más llamativos relacionados con el crecimiento y el desarrollo ocurren antes del nacimiento.<sup>(5)</sup> Estos fenómenos biológicos son continuos, se inician desde la fecundación y aunque físicamente culminan al final de la pubertad, solamente cesan su expresión al momento de la muerte.<sup>(2, 6, 7)</sup> El crecimiento implica el aumento de la masa celular de un ser vivo, mientras que el desarrollo es un proceso más complejo que abarca aspectos de diferenciación de la forma o función.<sup>(8)</sup>



El periodo prenatal es una de las etapas de mayor plasticidad porque se forman y maduran los órganos y tejidos.<sup>(1)</sup> En esta etapa la morfogénesis es acelerada, existe rápida proliferación de casi todos los tipos celulares, lo cual reporta un rápido crecimiento del organismo hasta aproximadamente las 38 semanas cuando el crecimiento se hace más lento debido, probablemente, a causas placentarias.<sup>(6, 8)</sup>

Estos procesos son predecibles pues siguen un complicado programa biológico que cuando no se alcanza diferencian al individuo del patrón establecido como de normalidad. Este patrón típico emerge de la interacción de factores genéticos y ambientales que establecen el potencial de crecimiento y la magnitud con la que se expresa, es decir, qué porcentaje del genotipo ha sido alcanzado y expresado en su fenotipo.<sup>(6, 9)</sup>

La lectura selectiva del código genético que conduce a la generación de los diferentes tipos celulares, órganos y sistemas orgánicos que se desarrollan en la especie dependen del genoma materno, del fetal y del medio, muy influido por el aporte de nutrientes que recibe el feto a través de la placenta.<sup>(6, 10)</sup> La información genética establece de forma muy precisa la secuencia y los tiempos en los que estos procesos deben ocurrir, de forma tal que si una noxa actúa en estos períodos críticos del crecimiento y el desarrollo, impidiendo que determinado evento biológico tenga lugar en la etapa genéticamente determinada, se pueda desarrollar un trastorno definitivo del crecimiento y/o el desarrollo.<sup>(6)</sup>

### **RCIU y la programación metabólica fetal**

Existen diferentes motivos por los que el feto inhibe su propio crecimiento, interfiriendo en los mecanismos fisiológicos implicados en el crecimiento y desarrollo normal, lo que se manifiesta por restricción simétrica o asimétrica del crecimiento intrauterino.

Se considera que el RCIU es uno de los más comunes y complejos problemas de la obstetricia moderna,<sup>(11, 12)</sup> representando el 3 % de todos los nacimientos.<sup>(13)</sup> Se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento biológicamente determinado;<sup>(14)</sup> lo que los diferencia de los fetos pequeños para la edad gestacional que no tienen una restricción patológica del crecimiento, y son pequeños sólo debido a factores biológicos normales (Ej. grupo étnico, paridad, peso y talla maternos)



En fetos mal nutridos, existe un retardo de la división celular y, por consiguiente, una reducción del número de células, debido a alteraciones en la síntesis de insulina y de la hormona del crecimiento, entre otras particularmente importantes en el desarrollo ponderal del embrión. Esta inadecuada nutrición embrionaria es la causa de cambios en la distribución y funciones de diferentes células, lo que se traduce en alteraciones persistentes, tanto de la secreción hormonal y actividad metabólica, como de estructura y función de diversos órganos corporales.<sup>(15)</sup>

El estado nutricional prenatal posee una importancia crucial en el crecimiento y desarrollo posnatal. Una temprana malnutrición constituye un precoz estímulo en determinado período del crecimiento, con cambios en el mismo que podrían ser prácticamente irreversibles.<sup>(7, 15)</sup> Biológicamente estos individuos son diferentes y estas diferencias incluyen una mayor susceptibilidad al síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, obesidad y enfermedad renal en la época adulta.<sup>(2, 15-17)</sup>

La RCIU puede desencadenar respuestas adaptativas que lleva a la pérdida de células (nefronas, cardiomiocitos, células pancreáticas, células de músculo esquelético, etc.) en diferentes órganos a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos, como el cerebro.<sup>(1, 18)</sup> Estos cambios adaptativos son necesarios para la supervivencia en un ambiente nutricional adverso en la vida perinatal, pero constituyen un negativo "recuerdo genético de memoria" que condiciona o programa en los individuos una menor capacidad metabólica funcional para su vida adulta cuando son expuestos a un ambiente nutricional desfavorable.<sup>(17)</sup> Varios estudios han demostrado cambios en la expresión de genes que codifican para hormonas y sus receptores, aumento del estrés oxidativo, activación del sistema renina-angiotensina y cambios en el transporte de sodio, que permanecen latentes en la memoria corporal, con una posibilidad elevada de tornarse patológicas hacia edades puberales o adultas.<sup>(1, 18)</sup>

Esta programación, en fetos con RCIU, ocurre independientemente del tiempo de gestación, sexo del individuo o clase social a que el mismo pertenezca, por lo que como variable riesgo, tiene influencia similar a la que pudieran tener la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, dislipidemias, obesidad e hiperfibrinogenemia, por lo que se considera un factor predictor de alteraciones cardiovasculares en la adultez.<sup>(15)</sup>



Una evidencia de la influencia que los factores ambientales tienen sobre la composición corporal materna y que se expresa en la siguiente generación es el de la severa hambruna que azotó Holanda, durante la Segunda Guerra Mundial; condiciones especialmente nefastas para las mujeres gestantes y su descendencia, que experimentaron en la adultez consecuencias como intolerancia a la glucosa, obesidad y microalbuminuria.<sup>(3)</sup>

Estos aspectos han servido de sustento a la teoría del origen precoz de las enfermedades crónicas del adulto, descrita también como "programación fetal", "programación del desarrollo" o "impronta nutricional"<sup>(19)</sup> que desde 1992 Barker presentó como hipótesis donde relaciona la mortalidad y morbilidad de los adultos con la salud fetal e infantil.<sup>(2)</sup>

La hipótesis de la programación metabólica fetal, se entiende como un periodo en la etapa periconcepcional (maduración del gameto, fertilización y desarrollo embrionario temprano) vulnerable a determinados desequilibrios que influyen en la expresión de determinados genes que establecen la capacidad funcional, la competencia metabólica y la respuesta a las interacciones con el entorno en el futuro.<sup>(1, 7, 20)</sup> Estas adaptaciones metabólicas, que permiten la sobrevivencia del individuo, condicionan una susceptibilidad para la aparición de ECNT en la edad adulta.<sup>(1)</sup>

En ausencia de alteraciones el organismo crece según su potencial genético y ese crecimiento suele ser más o menos ajustado a un percentil. Una agresión desvía el organismo de su carril de crecimiento, tanto más cuanto más importante sea la agresión.<sup>(20)</sup> Si las circunstancias del embarazo son desfavorables, las señales que recibe el feto son muy duras por lo que responde con un cuerpo pequeño y un metabolismo alterado. Cuando el estímulo agresor desaparece, el organismo vuelve a su carril aumentando la velocidad de crecimiento en aras de recuperar el crecimiento afectado; este *catch-up* no siempre es completo, dependiendo de la duración y severidad de la agresión.

### **La Epigenética. ¿Una nueva oportunidad?**

La relación entre las alteraciones en etapas tempranas del desarrollo y las ECNT en la edad adulta se explican a través la epigenética o conjunto de mecanismos moleculares que modifican químicamente el ADN sin alterar su secuencia.<sup>(1, 2, 20)</sup>



De esa manera a la información de los genes se añade un sistema de marcas o modificaciones en el ADN que van a contribuir a que un mismo gen se exprese o deje de hacerlo en diferentes células o tejidos del organismo, por lo que sería razonable admitir la existencia de un código epigenético superpuesto al código genético.<sup>(20)</sup> Los mecanismos epigenéticos que modifican las redes de expresión génica durante tiempos críticos de la etapa prenatal y posnatal temprana, pueden resultar en un desequilibrio en el proceso de regulación génica y como consecuencia, tener un efecto duradero en el individuo y sus siguientes generaciones. A diferencia de la información genética la cual es altamente estable, los eventos epigenéticos son reversibles y responden a múltiples señales endógenas y exógenas.<sup>(2)</sup>

La epigenética es una ciencia muy joven y por ello no están totalmente dilucidados los mecanismos que desde el ambiente natural, social y cultural pueden desencadenar uno o más mecanismos epigenéticos y las vías por las que esto se logra. Algunos hábitos como la alimentación, el consumo de alcohol o tabaco, el medio donde se vive o la práctica de ejercicio físico se han asociado a cambios o marcas epigenéticas implicadas en el desarrollo de una serie de enfermedades, los cuales actúan desde la vida intrauterina y generan cambios epigenéticos que pueden ser transmitidos a la descendencia e incluso a terceras generaciones.<sup>(2)</sup>

El estado nutricional de la madre durante la gestación puede influir en el desarrollo embriológico y modular su fenotipo, aun sin afectar su secuencia normal de nucleótidos, mediante diferentes mecanismos epigenéticos. La disponibilidad de diferentes micronutrientes puede resultar en alteraciones y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal. La influencia de la epigenética está presente desde el momento mismo de la fertilización del óvulo, durante toda la vida prenatal y actúa a lo largo de toda la vida, hasta la muerte.<sup>(2)</sup>

Aun cuando siempre se ha asumido que ciertas enfermedades como el asma, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, desórdenes psiquiátricos y neurodegenerativos o incluso el cáncer eran consecuencia de la predisposición genética;<sup>(2)</sup> los autores de este trabajo comparten los criterios de diversos investigadores consultados<sup>(2, 3, 20)</sup> y consideran que los estilos de vida tienen una marcada influencia sobre cómo se comportan los genes, de manera que el hombre puede contribuir de manera consciente y responsable a la heredabilidad de los caracteres genéticos y su modificación positiva en favor de la salud.<sup>(2, 4)</sup> y optar por



hábitos que influyan positivamente sobre su salud, la de sus contemporáneos y la de generaciones venideras.

En resumen, los genes escriben el curso de la ontogenia, pero los epígenes lo rescriben y desde esta óptica, la genética ha dejado de ser fatalidad en la misma medida que la epigenética remerge como oportunidad: es menester la impostergable necesidad de aprovecharla.

## **CONCLUSIONES**

Los fenómenos de programación fetal y modificación del epigenoma proponen un enfoque novedoso del curso de la vida y el análisis etiológico integral de cualquier enfermedad, del cual se derivan acciones en el ámbito de la clínica y la epidemiología que demandan nuevas estrategias en prevención y promoción de salud y reformas profundas en las políticas salubristas.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Méndez AA. La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos. CIENCIA ergo-sum. [Internet]. 2020 [citado 25 feb 2020]; 27(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://cienciaergosum.uaemex.mx/article/download/12499/11357>
2. Blanco Pereira ME, Gonzáles Gil A, Luna Ceballos EJ, Almeida Torre L, Torres Del Valle FD, Bethencourt Herrera EA. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. Revista Médica Electrónica. [Internet]. 2019 [citado 28 feb 2020]; 41(4): [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92076>
3. Berrocal JC, Gamez GD, Martínez LB, Redondo NG, Diazgranados IL, Acosta JI. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. Archivos de medicina. [Internet]. 2019 [citado 28 feb 2020];15(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>
4. Luna Ceballos EJ, Castro López M, León Luna D. La epigenética en el curso de la vida: un reto en la formación continua del personal de salud. Revista Médica





- Electrónica. [Internet]. 2020 [citado 20 feb 2020];42(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242020000101669](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000101669)
5. Kliegman RM, Geme JS, Blum N, Shah SS, Tasker RC. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2020
  6. Morfosisiología. Bases moleculares, celulares, tisulares y del desarrollo. La Habana: ECIMED; 2015
  7. Gamboa DA, Karchmer S, Torres LS. Epigenética y Programación Fetal. Rev. Latin. Perinat. [Internet]. 2018 [citado 11 Feb 2020]; 21 (3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.revperinatologia.com/images/1\\_Epigenetica.pdf](http://www.revperinatologia.com/images/1_Epigenetica.pdf).
  8. Fabre González E, Orós López D, González de Agüero Laborda R. Crecimiento, desarrollo y fisiología del embrión y del feto. En: González Merlo J, Laílla Vicens JM, Fabre González E, González Bosquet E. Obstetricia 6 ed [Internet]. España: ELSEVIER; 2013 [citado 6 May 2015]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C2012007679X>
  9. R. Tojo, R. Leis. Crecimiento y desarrollo, crecimiento normal. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R. Nuevo Tratado de Pediatría.11<sup>na</sup> ed Barcelona.2014.p 885-976.
  10. Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2014
  11. Limas Pérez Y, Hernández Díaz D, Sarasa Muñoz N, Cañizares Luna O, Álvarez-Guerra González E, Turiño Sarduy S. Indicadores antropométricos complementarios para la detección temprana de la restricción del crecimiento intrauterino. Medicentro. 2018;22(3):238-47.



12. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Dashe J, Hoffman B, Casey B, et al. Trastornos del crecimiento fetal. En: Whitridge W. Williams Obstetricia. 25 ed. México: Mc Graw-Hill Iberoamericana; 2019. p. 3.
13. Rigol Ricardo O, Satiesteban Alba S. Obstetricia y ginecología. 3 ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014
14. Limas Pérez Y, Álvarez-Guerra González E, Sarasa Muñoz N, Cañizares Luna O, Artiles Santana A, Machado Díaz B. Efectividad de los indicadores antropométricos para el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2019;45(1):37-47.
15. Fernández GAP, Camacho JÁC. LA GÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DESDE LA VIDA INTRAUTERINA: UN NUEVO ENFOQUE. Mediacentro Electrónica. [Internet]. 2002 [citado 24 Feb 2020]; 6(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/681>
16. Marciniak A, Patro-Małysha J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017 [citado 4 Jun 2019]; 56(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025>
17. Barzallo P. Programación metabólica temprana. ATENEO [Internet]. 2018; [citado 24 Feb 2020]; 20(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/23>.
18. LARA ERR. Programación fetal. 2017. Disponible en: <http://www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Diecisiete/250/250-04.pdf>
19. Robaina Castellanos GR. Bajo peso al nacer, prematuridad y enfermedades crónicas en la adultez. Revista cubana de pediatría. [Internet] 2017 [citado 12 Feb



**Segundo Congreso Virtual de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.**



2020]; 89(2): [aprox. 14 p.]. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312017000200001&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312017000200001&script=sci_arttext&tlng=pt)

20. Lugo NT, Martínez MH. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. *Medicentro*. [Internet] 2018[citado 12 Ago 2002]; 22(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82260>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.