

Medicent Electrón. 2025;29:e3984

ISSN 1029-3043

Carta al Editor

Programación metabólica fetal y epigenética: nuevo enfoque en el origen de enfermedades crónicas no transmisibles

Fetal metabolic and epigenetic programming: a new approach to the origin of chronic non-communicable diseases

Disney Borrego Gutiérrez^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-2714-0084>

Danay Vázquez Rivero¹<https://orcid.org/0000-0002-0085-1767>

Amanda Ruíz Vázquez¹<https://orcid.org/0009-0006-4610-4535>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: disneybgu@infomed.sld.cu

Recibido: 8/09/2024

Aprobado: 16/12/2023

Señor Editor:

La programación fetal y la epigenética son dos áreas de estudio importantes en las ciencias básicas biomédicas, que han demostrado tener un gran impacto en la salud y el bienestar humano.

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.⁽¹⁾ 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.⁽²⁾ 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 otras causas que deben tener una importante repercusión en su origen.⁽¹⁾

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

Estos procesos de programación ocurren y son transmisibles a las próximas generaciones gracias a acciones epigenéticas.^(1,2) 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.^(2,3)

Una entidad que debe ser considerada como un factor de riesgo por el profesional de la salud, especialmente aquel que labora en la atención primaria, es la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Las limitaciones en el desarrollo fetal pueden expresarse de forma manifiesta o encubierta al nacer; por ello, es preciso evitar nacimientos que pasen inadvertidos, aun cuando sean de peso



adecuado y puedan traer la huella de una afectación aparentemente transitoria de su desarrollo.⁽³⁾

Los acontecimientos más llamativos relacionados con el crecimiento y el desarrollo, ocurren antes del nacimiento. 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.^(2,4,5) 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.⁽⁶⁾

El período prenatal es una de las etapas de mayor plasticidad, porque se forman y maduran los órganos y tejidos.⁽¹⁾ En esta etapa, la morfogénesis es acelerada y 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.⁽⁴⁾

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.⁽⁴⁾

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, influido por el aporte de nutrientes que recibe el feto a través de la placenta.^(4,6) 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.⁽⁴⁾

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

Se considera, que la RCIU es uno de los más comunes y complejos problemas de la obstetricia moderna. Se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento biológicamente determinado;⁽⁷⁾ esto lo diferencia de los fetos pequeños para la edad gestacional que no tienen una restricción patológica del crecimiento y son pequeños, solo debido a factores biológicos normales; ejemplo: 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 la estructura y función de diversos órganos corporales.⁽⁸⁾

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.^(5,8) Biológicamente, estos individuos son diferentes e incluye, una mayor susceptibilidad a ECNT en la época adulta.^(2,8,9)

La RCIU puede desencadenar respuestas adaptativas que conllevan a la pérdida de células en diferentes órganos (nefronas, cardiomiocitos, células pancreáticas, células de músculo esquelético) a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos como el cerebro.⁽¹⁾ 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.⁽⁹⁾ 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.⁽¹⁾

Esta programación en fetos con RCIU ocurre independientemente del tiempo de gestación, sexo del individuo o clase social a que el mismo pertenezca; como factor de riesgo, tiene influencia similar a la que pudieran tener la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, dislipidemias, obesidad e hiperfibrinogenemia; ello se considera un factor predictor de alteraciones cardiovasculares en la adultez.⁽⁸⁾

Una evidencia de la influencia que los factores ambientales tienen sobre la composición corporal materna, expresada en la siguiente generación, ejemplo de ello es la severa hambruna que azotó a 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.⁽³⁾

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", que desde 1992 Barker presentó como hipótesis donde relaciona la mortalidad y morbilidad de los adultos con la salud fetal e infantil.⁽²⁾

Se entiende por hipótesis de la programación metabólica fetal, el período en la etapa periconcepcional (maduración del gameto, fertilización y desarrollo embrionario temprano) vulnerable a determinados desequilibrios; estos 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.^(1,5,10) Estas adaptaciones metabólicas permiten la sobrevivencia del individuo y condicionan una susceptibilidad para la aparición de ECNT en la edad adulta.⁽¹⁾

El organismo, en condiciones normales, crece según su potencial genético y ajustado a un percentil adecuado. Una agresión en dependencia de su magnitud, desvía el organismo de su línea normal de desarrollo.⁽¹⁰⁾ Si las circunstancias del embarazo son desfavorables, las señales que recibe el feto son perjudiciales, responde con disminuir su crecimiento y un metabolismo alterado. Cuando el estímulo agresor desaparece, el organismo vuelve a su percentil y aumenta la velocidad de crecimiento en aras de recuperarlo; este proceso no siempre es completo, depende de la duración y severidad de la agresión.

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.^(1,2,10)

De esa manera, a la información de los genes se añade un sistema de marcas o modificaciones en el ADN que contribuyen a que un mismo gen se exprese o deje de hacerlo en diferentes células o tejidos del organismo; por ello, sería razonable admitir la existencia de un código epigenético superpuesto al código genético.⁽¹⁰⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾ Existen criterios de diversos investigadores consultados^(2,3,10) quienes consideran, que los estilos de vida tienen una marcada influencia sobre cómo se comportan los genes. El hombre puede contribuir de manera consciente y responsable a la heredabilidad de los caracteres genéticos y su modificación, optar por hábitos que influyan positivamente sobre su salud, la de sus contemporáneos y la de generaciones venideras.⁽²⁾

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.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez AA. La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos. Rev Cient Multidisciplinaria de Prospectiva [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 29];27(3):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/journal/104/10463384008/10463384008.pdf>
2. Pereira MEB, Gil AG, Ceballos E JL, Torre LA, Del Valle FDT, Herrera EAB. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 [citado 2022 en. 29];41(4):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedele/me-2019/me194k.pdf>
3. Berrocal JC, Gámez GD, Martínez LB, Redondo NG, Diazgranados IL, Acosta JI. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. Arch Méd [Internet]. 2019 [citado 2020 febr. 28];15:(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>
4. Herrera Batistas A, Tárano Cartaya G, Valladares Suárez B, Rodríguez Pérez I, Fernández Regalado R, Zumeta Dubé T, et al. Morfofisiología. Bases moleculares, celulares, tisulares y del desarrollo. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2015.
5. Sánchez Zurita E. Epigenética: conectando nutrición con programación fetal [Tesis de grado]. [España]: Universidad Valladolid; 2023. Disponible en:
<https://uvadoc.uva.es/handle/10324/61306>
6. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 5^{ta} ed. Madrid: Elsevier; 2019.



7. 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. Rev Cubana Obst Ginecol [Internet]. 2019 [citado 2020 febr. 24];45(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2019/cog191d.pdf>
8. Pérez Fernández G, Carrazana Camacho J. La génesis de la enfermedad cardiovascular desde la vida intrauterina: un nuevo enfoque. Medicent Electrón [Internet]. 2002 [citado 2020 febr. 24];6(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/681/703>
9. Barzallo P. Programación metabólica temprana. ATENEO [Internet]. 2018 [citado 24 febr. 2020];20(1):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/23/33>
10. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medicent Electrón [Internet]. 2018 [citado 2022 ago. 12];22(3):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

