

¿Están nuestras enfermedades programadas antes de nacer?

En este artículo presentamos un panorama general sobre la programación fetal, el impacto de los factores ambientales y los propios del individuo sobre dicha programación, así como el alcance que ésta tiene para determinar la salud a lo largo de nuestra vida, haciendo énfasis en los primeros 1 000 días, que abarcan desde el primer día del embarazo hasta los dos primeros años de vida.

Una de las grandes interrogantes en las ciencias biológicas en general, y en particular en la medicina, es por qué existen individuos dentro de una población, o incluso dentro de una misma familia, que presentan diferentes condiciones de salud o son más susceptibles a ciertas infecciones o enfermedades. La respuesta podría ser simple: tenemos diferente información genética. Sin embargo, esta respuesta se queda corta y no explica, por ejemplo, cómo es que gemelos idénticos, con la misma información genética, pueden llegar a ser tan diferentes si viven en distintos lugares y tienen diferente alimentación y costumbres, lo cual nos habla de la importancia de la interacción entre el medio ambiente y los seres vivos.

El conocimiento de los efectos que tiene el entorno durante la etapa fetal sobre la salud del individuo a largo plazo llevó al doctor D. J. Barker, en la década de 1980, a plantear el concepto de programación fetal, que alude a un proceso adaptativo en el que la nutrición y los diversos factores medioambientales (radiación solar, temperatura, ciclo de luz-oscuridad, contaminantes, alimentos, drogas, agentes patógenos) moldean el desarrollo en la vida intrauterina, lo que lleva a cambios en el metabolismo postnatal y a la presencia de distintas enfermedades a lo largo de la vida de los individuos.

Los primeros estudios sobre este tema surgieron a partir de asociaciones entre la malnutrición en el embarazo, el peso al nacer y la influencia de este último en la aparición de enfermedades cardíacas y metabólicas, como la diabetes, a lo largo de la vida. Actualmente se sabe que todos los factores tanto **endógenos** –las hormonas, los microorganismos y sus productos metabólicos (microbioma)– como

Factores endógenos

Son todos aquellos propios de los individuos y se producen en su interior.



Factores exógenos
 Todos aquellos que se presentan en el exterior de un organismo, es decir, en el medio ambiente.

exógenos –físicos, químicos, biológicos y sociales– a los que está expuesto el feto (exposoma), repercuten en el estado de salud de todos los órganos del ser humano por el resto de la vida. El exposoma influye de manera determinante en la salud del bebé y su futura descendencia y puede llevar a la aparición de distintas enfermedades a lo largo de la vida; por ejemplo, las de tipo crónico no transmisibles, como la diabetes, hipertensión, obesidad y enfisema pulmonar, que se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en los seres humanos, particularmente en México.

La interacción medio ambiente-seres humanos es crucial en ciertas etapas de la vida y en especial durante el periodo de los primeros 1000 días de vida, contado desde el día uno del embarazo hasta los primeros 2 años. Esta etapa es fundamental en la formación de tejidos, órganos, conexiones cerebrales y la generación del potencial físico e intelectual de todos los seres humanos, por lo que todo lo que ocurra en esta etapa será determinante en el estado de salud que tendrá el niño, el adolescente y el adulto. Y lo

más impactante es que dicha programación no sólo va a influir en la salud de los hijos durante toda su vida, sino que afectará la salud de los hijos de esa primera generación; es decir, es intergeneracional, y lo que ocurra en la vida fetal va a afectar a las siguientes dos generaciones, por lo que se dice comúnmente en este ámbito científico que una mujer embarazada no lo está solamente de sus hijos, sino también de sus nietos (véase la **Figura 1**).

El concepto de programación fetal ha modificado de manera sustancial cómo visualizamos la salud y la enfermedad, y todas las investigaciones que se han realizado sobre este tema han llevado a proponer intervenciones durante el embarazo y los primeros 2 años de vida con el fin de prevenir la aparición de distintas enfermedades, sobre todo las asociadas con la obesidad y la diabetes durante el embarazo, y modular la programación fetal para mejorar las condiciones de salud.

Se sabe que la salud metabólica del individuo está determinada desde la vida fetal e incluso desde antes de que ocurra el embarazo. Así, se tienen evi-

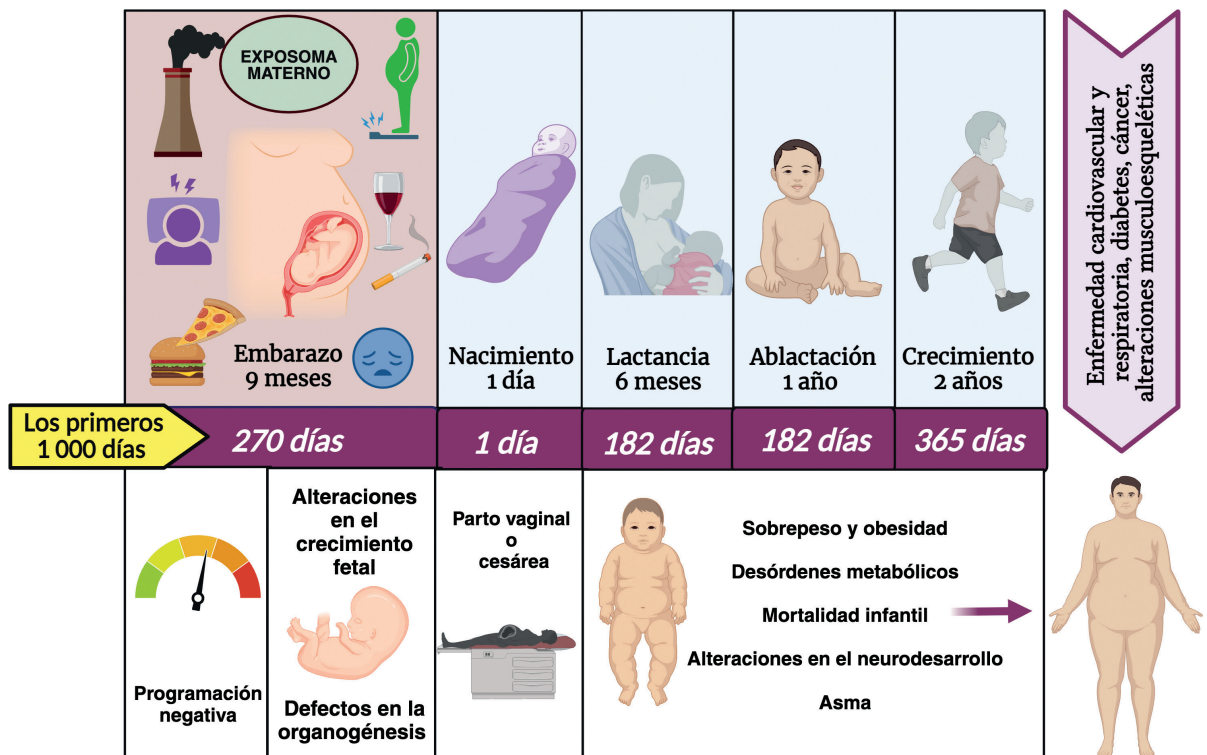


Figura 1. Los primeros 1000 días son una ventana de oportunidad para un futuro más saludable. El exposoma materno en esta etapa es crucial para el desarrollo y la salud a largo plazo de los individuos y la sociedad.

dencias de que el peso de la futura mamá antes del embarazo (pregestacional) y la ganancia de peso durante el embarazo influyen de manera crucial en el metabolismo, crecimiento, presencia de obesidad, diabetes, problemas cardiovasculares, renales, respiratorios, reproductivos, así como en el desarrollo cerebral y el estado emocional en las distintas etapas de la vida. Recientemente, se ha propuesto también que incluso el envejecimiento saludable de un individuo depende de las condiciones a que estuvo expuesto en la etapa fetal y su respuesta al exposoma. Todo esto ocurre a través de cambios en la concentración de diferentes sustancias en nuestro cuerpo, como las enzimas (moléculas que permiten que se lleven a cabo las reacciones bioquímicas en las células), mensajeros químicos como las hormonas, neurotransmisores (moléculas que median la comunicación entre las neuronas), citocinas (proteínas que regulan la respuesta inmunológica) y las proteínas que funcionan como receptores a estos mensajeros químicos y que median sus efectos.

Existen evidencias que señalan que los hijos de madres que presentaron obesidad pregestacional o una ganancia de peso excesiva durante el embarazo tienen un mayor riesgo de complicaciones fetales, infecciones, desenlaces cardio-metabólicos, respiratorios, reproductivos y de neurodesarrollo adversos. Este riesgo también es mayor en los hijos de las mujeres embarazadas que estuvieron expuestas a metales, por ejemplo, el plomo, e incluso a los múltiples y diversos contaminantes atmosféricos. En los últimos años se ha documentado que compuestos derivados de la actividad industrial, elaboración de plásticos, resinas, pesticidas y herbicidas, entre otros —conocidos como disruptores endócrinos, ya que alteran los sistemas hormonales, como el bisfenol y los ftalatos—, provocan daños muy graves desde la etapa fetal y constituyen un factor de riesgo para la salud de los seres humanos y de otros organismos. Lo anterior indica que las condiciones del entorno son cruciales en nuestra salud, y éste es otro motivo por el cual debemos cuidar el medio ambiente.

Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de enfermedades en la mujer embarazada, como la preeclampsia, en donde hay hipertensión, daño



vascular y renal, o de tipo infeccioso, constituyen un factor de riesgo importante para la aparición de enfermedades cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales en sus hijos y en sus nietos.

Un aspecto muy interesante que cada vez toma mayor relevancia es el relacionado con la salud mental de la mujer embarazada, ya que ésta tiene efectos muy claros en el neurodesarrollo, conducta, estado emocional y habilidades cognitivas y de control motor de su progenie. Así, se ha reportado que mujeres embarazadas que cursan con un alto nivel de estrés, ansiedad, depresión o estas dos últimas de manera simultánea, tienen mayor probabilidad de tener desenlaces adversos, como el parto pretérmino. El estrés y la ansiedad se presentan en un porcentaje que puede llegar hasta el 25-30% durante el embarazo, lo que puede dañar la salud mental de la mujer embarazada. Se sabe que estos problemas emocionales se asocian a la producción de citocinas pro-inflamatorias que llevan a complicaciones obstétricas, a un mayor porcentaje de cesáreas, prematuridad, restricción del crecimiento uterino, bajo peso al nacer, problemas cardíacos, alteraciones hormonales y un neurodesarrollo con afectaciones motoras, de lenguaje y cognitivas en los niños.

La ansiedad durante el embarazo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la depresión



postparto, lo que disminuye la capacidad de la madre para cuidar y alimentar a su bebé de manera adecuada. De manera muy interesante, se ha observado que los hijos de madres que presentaron ansiedad durante el embarazo tienen mayor propensión a presentar también ansiedad y depresión, así como trastorno por déficit de atención y autismo. Desafortunadamente, se sabe también que el uso de antidepresivos durante el embarazo puede llevar a cambios en las diversas capacidades intelectuales, conductuales y motoras de la descendencia.

Los mecanismos moleculares involucrados en la programación fetal no se conocen por completo, pero se sabe que hay cambios en el patrón de expresión de los genes durante el desarrollo que pueden permanecer por mucho tiempo en la descendencia, incluso durante toda la vida. Otro elemento fundamental en la presentación de estos fenómenos relacionados con la programación de la salud y la enfermedad involucra la regulación epigenética, es decir, modificaciones que regulan positiva o negativamente la actividad de los genes, sin cambios en la secuencia de información de estos últimos. En esta regulación epigenética se encuentran moléculas como los ácidos ribonucleicos pequeños (microARN) y procesos como la metilación (incorporación de

grupos metilo) del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la acetilación y desacetilación (incorporación o separación de grupos acetilo) de histonas (proteínas que dan la estructura a los cromosomas).

Recientemente, se ha adjudicado un papel fundamental a la composición del microbioma del feto y del infante en los primeros 1000 días, ya que se sabe que la composición de microorganismos y los productos secretados por ellos en distintos tejidos representa un factor trascendental en la aparición de distintas enfermedades.

El conocimiento que tenemos de la programación fetal hasta el momento ha permitido generar estrategias de prevención de las enfermedades durante el embarazo antes mencionadas, así como de intervención tanto en la mujer embarazada como a lo largo de la vida del individuo, las cuales incluyen desde cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio), terapias de distinto tipo, e incluso el uso de distintos medicamentos. Todas estas estrategias dan mejores resultados si se aplican a edades más tempranas, por lo que el seguimiento de la salud de la mujer embarazada y del bebé es determinante.

Un aspecto que no debemos olvidar es el hecho de que las condiciones socioeconómicas de la población influyen de manera significativa en la salud de

todos los individuos. De esta manera, se ha visto que las condiciones de pobreza que impactan, por ejemplo, en la nutrición y en la presencia de distintas infecciones son un factor de riesgo muy importante en la salud de la mujer embarazada y por lo tanto en su descendencia. Una mejora en las condiciones económicas de los sectores más desprotegidos y una menor desigualdad social sin duda llevará a una mejora de las condiciones de salud de la población.

Dada la importancia de la salud materna tanto en la vida de la propia mujer embarazada, de sus descendientes y de los hijos de éstos, es fundamental, además de realizar más investigaciones sobre este tema, generar políticas públicas que lleven a la mejora del estado de la salud de la mujer embarazada, a la atención de los infantes en periodos críticos del desarrollo —como es el de los primeros 1 000 días— y a

contar con estrategias de prevención e intervención en el caso de las distintas enfermedades surgidas por los efectos de la programación fetal. Todo lo anterior llevará a contar con una población humana con mejores condiciones de salud a lo largo de la vida.

Guadalupe Estrada-Gutiérrez

Departamento de Inmunobiología, Instituto Nacional de Perinatología.
gpestrad@gmail.com

Ignacio Camacho-Arroyo

Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, UNAM.
camachorroyo@gmail.com

Lecturas recomendadas

Vargas Aguilar, V. M., K. M. Beltrán Beltrán y K. Arroyo Álvarez (2023), “Fisiopatología de la programación fetal y su repercusión en la salud futura”, *Ginecología y Obstetricia de México*, 91(8):588-599.
Ramírez-Vélez, R. (2012), “Programación fetal *in utero* y su impacto en la salud del adulto”, *Endocrinología y Nutrición*, 59(6):383-393.
Camacho-Arroyo, I., M. Flores-Ramos, I. Mancilla-Herrera, F. M. Coronel Cruz, J. Hernández-Ruiz *et al.*

(2021), “Chemokine profile in women with moderate to severe anxiety and depression during pregnancy”, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(807).
Estrada-Gutiérrez, G., E. Zambrano, E. Polo-Oteyza, A. Cardona-Pérez y F. Vadillo-Ortega (2020), “Intervention during the first 1 000 days in Mexico”, *Nutrition Reviews*, 78(S2):80–90.