

Origen perinatal de enfermedades del adulto

Perinatal origin of adult diseases

Dr. Horacio Lejarraga^a

RESUMEN

Se describen tres adelantos interrelacionados: el concepto de períodos críticos, la hipótesis de Barker y los mecanismos epigenéticos involucrados. Los primeros son intervalos temporales genéticamente programados, vinculados a procesos fisiológicos ligados al crecimiento y desarrollo físico del individuo (habilitación de vías nerviosas, replicación neuronal), a procesos relacionados con el apego madre-hijo, la lactancia, la socialización y el aprendizaje. La hipótesis de Barker sostiene que la desnutrición, en la etapa perinatal, se asocia a mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y a las alteraciones metabólicas que condicionan dicha enfermedad (síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión). Esta asociación es secundaria a las alteraciones nutricionales que desencadenan mecanismos epigenéticos de metilación de bases del ADN o de histonas. Los cambios epigenéticos son permanentes y pueden tener efectos transgeneracionales, al afectar el ambiente perinatal en donde crece la descendencia, hecho relevante en países con poblaciones que viven en condiciones socioeconómicas desfavorables. **Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares, desnutrición fetal, recién nacido de bajo peso, síndrome metabólico, epigenética.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e232>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e232>

Cómo citar: Lejarraga H. Origen perinatal de enfermedades del adulto. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e232-e242.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, ha habido importantes adelantos en el conocimiento de las consecuencias que tienen para el adulto algunas experiencias de salud tempranas, que ocurren, principalmente, en el período perinatal. Los adelantos descritos en este artículo son tres: 1) el descubrimiento de los períodos críticos, 2) los efectos alejados de lesiones nutricionales y psicosociales durante el período perinatal y 3) los mecanismos epigenéticos subyacentes. Los tres avances están íntimamente

relacionados, y es por ello por lo que se ha preparado este escrito con el objetivo de reforzar los puentes de conocimiento entre la pediatría y la medicina del adulto.

Períodos críticos

En 1973, Konrad Lorenz, etólogo austríaco, recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus estudios sobre la conducta de algunas aves, entre ellos, los gansos. Uno de sus experimentos más importantes consistió en explorar por qué los gansos caminaban e, incluso, nadaban en fila india. Descubrió, así, que tenían un programa genético por el cual, durante la primera hora después de romperse el huevo, el gansito establecía el apego con el primer ser vivo que veía. Lógicamente, el primero era la madre gansa y, si esto ocurría, caminaría en fila india detrás de ella el resto de su vida (*véanse las Figuras 1 y 2*).

El experimento consistió, básicamente, en reemplazar la presencia de la madre por la del investigador mismo en el momento de romperse el huevo, y se obtuvo el resultado esperado: los gansitos caminaron prolijamente en fila detrás de Konrad Lorenz, tal como se ilustra en la *Figura 3*, mientras la madre gansa quedaba fuera del campo de la foto, ajena al drama.¹

Con este concepto, Lorenz describió algo sobre lo cual ya habían trabajado los biólogos (y también Sigmund Freud): el concepto de *período crítico*, durante el cual ciertos estímulos del ambiente producían un *imprint*, o sea, una marca impresa, indeleble, que determinaba en forma irreversible la conducta futura del individuo en relación con un ser específico (madre, hijo, etc.).²

a. Profesor honorario de la Universidad de Buenos Aires

Correspondencia:
Dr. Horacio Lejarraga:
cursotesis07@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-11-2018
Aceptado: 20-11-2018

Hay muchos ejemplos en el campo de la etología. Si se retira el ternero recién nacido de la vaca madre por una semana a partir del momento de su nacimiento y se lo alimenta con mamadera en una casa alejado de la madre, cuando se lo devuelve al campo, va a ser incapaz de seguir al rebaño porque no habrá hecho el apego con animales de su propia especie en el período crítico de los primeros días.^{3,4}

Si a una oveja que recién dio a luz se le acerca un corderito de otra madre, lo va a aceptar para que mame, siempre que eso ocurra en las primeras horas después del parto. En cambio, si se le acerca el corderito nacido de otra oveja dos días después del parto, la oveja madre no va a aceptar ni ese corderito ni ningún otro. Hay un período crítico para las ovejas después del parto, para generar apego al recién nacido y, así, posibilitar el amamantamiento.⁴

Los perros parecen tener dos períodos críticos. Uno ocurre en las primeras dos semanas y tiene que ver con el apego y el amamantamiento. El segundo, un poco variable, pero, aproximadamente, entre la cuarta y la octava semanas de vida, está al servicio de la socialización, es decir, el perro va a reconocer como familiar (amigable, no peligroso) todas las especies que vea en ese período, incluso el hombre.^{3,4}

¿Qué ocurre en los humanos? En nuestra especie, los estudios son más difíciles porque, además de un núcleo de programación biológica que se podría llamar *robótico*, nuestra conducta está modulada por un nivel de integración psicológico muy complejo y por otro nivel, más complejo aun, de integración social.

FIGURA 1. Madre ganso con sus polluelos



Fuente: <https://vigocanes.blogspot.com/2010/11/konrad-lorenz-y-la-impronta.html> (consulta: 20/9/2018). Los gansos caminan en fila india siguiendo los pasos de su madre.

La obra de Klaus y Kennel del año 71 describe los estudios realizados en madres a quienes se les puso el recién nacido sobre el cuerpo con contacto íntimo (*piel a piel*) en la primera hora después del parto y durante varios días subsiguientes. Algunos meses después, estas madres amamantaron durante más tiempo y, ante la pregunta “¿cómo es su bebé?”, utilizaron muchos más adjetivos positivos (“es tierno, es dulce, es cariñoso, etc.”) que las madres cuyo recién nacido había sido remitido a la *nursery* inmediatamente después del parto. Estos autores narran también el episodio ocurrido en una maternidad de Israel, en la que dos recién nacidos se dieron intercambiados por error a sus respectivas madres. Luego de quince días,

FIGURA 2. La madre gansa, presente, esperando que se rompa el huevo



Fuente: https://www.google.com.ar/search?q=ganso+huevo&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=LC1CBUBZcYxe_M%252CILRund9O61PPNM%252 (consulta: 20/9/2018).

Al abrirse el huevo, lo primero que el gansito ve es la gansa madre.

FIGURA 3. Konrad Lorenz, liderando la fila de gansitos



Fuente: Konrad Z. Lorenz. Foto: De Thomas D. Mcavoy/ The LIFE Picture Collection/Getty Images). doi:<https://gettyimages.com/licence/50347572>. (Consulta: 20/9/2018). La foto muestra a Konrad Lorenz caminando, seguido por la fila de gansitos.

al descubrirse el error, ambas madres pusieron mucha resistencia para entregar al bebé que habían amamantado durante dos semanas y recibir el propio.⁵

Pueden encontrarse valiosas revisiones sobre períodos críticos relacionados con la preservación de la vida, la conducta y la socialización.³ Se mostrarán ahora ejemplos vinculados con aspectos puramente biológicos.

Los biólogos conocen bien el período crítico de gastrulación de ciertos peces, durante el cual un cambio en la concentración salina del medio en el que se desarrollan los huevos produce peces cíclopes.⁶

En el humano, la mayoría de los órganos tienen su período crítico en la vida prenatal. Ante una carencia nutricional prenatal, el organismo prioriza el desarrollo del cerebro y del corazón, a expensas del de otros órganos. Por ejemplo, para la producción de glomérulos renales, el período crítico termina alrededor de las 34 semanas de edad posconcepcional.⁷ Ante una lesión nutricional que interfiere con la formación de glomérulos, el niño nace con disminución del número de glomérulos funcionantes. Esto lleva a un aumento relativo de la carga del filtrado, aumento del trabajo glomerular (carga proteica que debe filtrar) durante toda la vida posnatal,⁸ que produce lo que se llama un *riñón de hiperflujo*, con el consiguiente daño de los glomérulos funcionantes. En el largo plazo, esto conduce a la fibrosis, luego a la hialinosis glomerular, glomeruloesclerosis y, finalmente, a la hipertensión arterial en la vida adulta.⁹

Las neuronas del humano se multiplican en el período prenatal, con un pico de máxima velocidad de replicación alrededor de la semana 20 de edad gestacional.¹⁰ Antes de nacer, el bebé ya cuenta con el número total de neuronas que tendrá el resto de su vida. Las células de la glía, en cambio, se multiplican hasta bien entrado el segundo año de vida posnatal. Ciertas lesiones al embrión que actúan en el período crítico de replicación neuronal interfieren con esta replicación y producen una consecuente disminución irreversible del número definitivo de neuronas, con imposibilidad de recuperar la lesión que hubo sobre el crecimiento cerebral. Esto es lo que ocurre en el embrión, por ejemplo, en el caso del alcoholismo materno (síndrome de alcohol fetal) y de rubeola congénita.¹¹

En los casos descritos más arriba, el período crítico es el de replicación neuronal, pero hay otros períodos críticos en el sistema nervioso

central (SNC). Uno de ellos es el que ocurre con la sinaptogénesis y la poda sináptica subsiguiente, que tiene lugar en la vida posnatal. La información brindada por la tomografía de emisión de positrones (TEP) ha permitido aprender mucho sobre el desarrollo de las sinapsis y el funcionamiento neuronal durante el desarrollo. En los primeros años de vida posnatal, la generación de sinapsis (conexión entre el axón de una neurona y una dendrita de otra neurona) crece en progresión geométrica. Al nacer, el cerebro del bebé cuenta con unos 50 000 000 de sinapsis y, al año, hay ya 100 000 000 000, y esta progresión sigue creciendo a ritmo acelerado. Pero no todas estas sinapsis permanecerán activas; al llegar la pubertad, aquellas que no son usadas, que no reciben ni transmiten estímulos eléctricos, se deshacen, los axones se retraen y la sinapsis desaparece. Más aún, si la neurona misma no recibe estímulos ni aferencia alguna durante un tiempo, muere por apoptosis.¹²

Hay un período crítico para el mantenimiento de la funcionalidad de la vía óptica que va desde la retina hasta la cisura calcarina y que está vinculado a la sinaptogénesis. Este período está presente durante las primeras semanas de vida posnatal. Durante él, para mantenerse funcionalmente activa, la vía necesita el pasaje del impulso nervioso originado en la retina por el estímulo luminoso. Si, durante varias semanas, esta vía no recibe estímulos nerviosos, las sinapsis se deshacen en forma permanente e irreversible; el niño puede quedar ambliope. Esto es lo que ocurre en los recién nacidos con catarata congénita bilateral, afección en la que la vía óptica del niño no recibe luz alguna. Ante esta situación, la operación quirúrgica oportuna para extraer ambos cristalinos es imperiosa.¹³

La *Figura 4* muestra la caída de la agudeza visual según el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la operación de catarata bilateral, que restaura la generación del impulso nervioso en la vía óptica a partir del estímulo luminoso en la retina.

Uno de los tantos estudios realizados refiere que, si los niños son operados antes de la 5ª semana de vida, la agudeza visual es prácticamente normal, pero, a medida que se demora la intervención, las probabilidades de quedar con menor agudeza aumentan, al punto que, si estos niños son operados al año de vida, será de 20/400. Cuanto antes el niño sea operado, mejor agudeza visual tendrá. De allí, la enorme importancia de conocer los períodos críticos en

ciertos procesos del desarrollo infantil.

Si bien la recta de regresión *B* muestra una tendencia decreciente continua, cuando se descompone la recta en dos secciones (recta *A*), muestra dos tendencias: una casi horizontal, que permite afirmar que, si la operación se hace dentro de las primeras 5 semanas, la agudeza visual se mantiene normal. Es después de ese límite que comienza a decrecer.^{13,14}

Todo cirujano de oído sabe que es ideal que el implante coclear en los niños se haga antes de los 18 meses porque, después de esa edad, cuanto más se retrasa, mayor dificultad tendrán para desarrollar un lenguaje normal. Si el implante se hace después de los siete años, aproximadamente, ya es imposible que se desarrolle un lenguaje simbólico.¹⁵

Hay períodos críticos para la constitución de un centro de lenguaje para un idioma específico. La fluidez en el habla de un idioma extranjero depende de la edad en que se ha comenzado a aprenderlo. Cuanto más temprano se aprenda, mayor fluidez se adquirirá. Y esto se debe al grado de plasticidad cerebral que existe a distintas edades. Tal vez, la dificultad para aprender a hablar un idioma extranjero *sin acento* más allá de los 20 años se deba a que, después de esa edad, ya ha ocurrido la poda de sinapsis que permiten pronunciar fonemas típicos de esa lengua.

Los períodos críticos existen en todos los seres vivos. Aquellos que modulan fenómenos de orden biológico están vinculados al crecimiento y al desarrollo físico. Algunos de los mecanismos

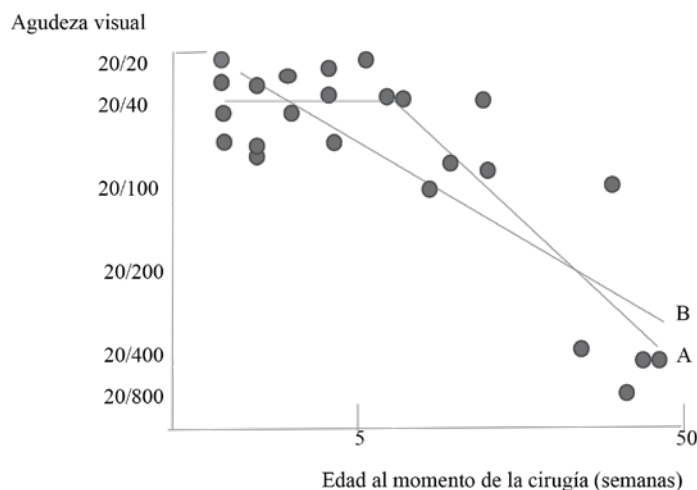
subyacentes son conocidos, como los períodos ya comentados de replicación neuronal o los períodos críticos vinculados a la sinaptogénesis y la poda sináptica ulterior. Otros, en cambio, tienen un sustrato no bien conocido, como ocurre con los períodos críticos relacionados con el apego, la socialización y la conducta. Algunos autores prefieren llamarlos *períodos sensibles* porque, en muchos casos, las consecuencias de las lesiones que ocurren en dichos períodos no son *del todo o nada*, sino que puede haber cierta elasticidad o plasticidad en las consecuencias alejadas.¹⁶

Pero se puede ver un importante mecanismo biológico encontrado hace relativamente poco tiempo, que actúa en la vida prenatal y tiene consecuencias para la salud del adulto.

Hipótesis de Barker

En 1989, Barker encontró, en el condado de Hertfordshire (Reino Unido), que los adultos cuyo peso al año de edad era de 12,3 kg o más tenían una mortalidad menor que aquellos que pesaban menos de 8,2 kg.^{17,18} Dedujo, entonces, que el pobre crecimiento y nutrición en el primer año de vida se asociaba a mala salud en la vida adulta. Esta información fue profundizada y reforzada cuando estudió el peso de nacimiento de adultos fallecidos por causa cardiovascular y lo comparó con el peso de nacimiento de adultos fallecidos por otras causas (tumores, accidentes, etc.), y encontró el cuadro que se muestra en la *Tabla 1*. Se observa una tendencia al aumento

FIGURA 4. Agudeza visual residual según la edad de operación de catarata congénita bilateral*



* Esquema redibujado de la referencia 13.

Después de la 5.ª semana de edad, hay riesgo de déficit permanente en la agudeza visual.

de la mortalidad a medida que baja el peso de nacimiento. Mientras disminuye el peso al nacer, aumenta la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), sin que se modifique la mortalidad por otras causas. La conclusión de Barker fue que la desnutrición en el período perinatal se asociaba a mayor riesgo de ECV en la edad adulta.¹⁹

Después de estos trabajos pioneros, hubo decenas de investigaciones (transversales, longitudinales, retrospectivas, prospectivas) que confirmaron y profundizaron esta hipótesis, y encontraron una asociación entre el bajo peso al nacer (y también el bajo peso en el primer año de vida) y aquellos problemas en el adulto que eran condicionantes de la ECV: obesidad central,²⁰ resistencia a la insulina y diabetes,^{21,22} hipercolesterolemia,²³ hipertensión arterial²⁴ y alto riesgo de ECV.^{25,26}

Los factores nutricionales de riesgo prenatal pueden interactuar con los posnatales, potenciándose o debilitándose mutuamente. Por ejemplo, la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida también se ha asociado al síndrome metabólico y a la obesidad tardía, y la combinación del bajo peso al nacer con la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida se refuerza y se asocia fuertemente a síndrome metabólico en el adulto.²⁷

No solo el bajo peso al nacer y la ganancia rápida de peso en el primer año se asocian a ECV. Aun con un peso de nacimiento normal, el estrés intenso sufrido por la madre embarazada (y aun antes del embarazo) puede asociarse a enfermedad metabólica del adulto. La placenta contiene sustancias capaces de neutralizar una cantidad determinada de esteroides, pero el estrés materno intenso y crónico puede implicar una secreción demasiado grande de esteroides, lo cual

se asocia, a su vez, a una mayor incidencia del síndrome metabólico del adulto.^{28,29}

Además del bajo peso al nacer, el bajo peso y la rápida ganancia de peso en el primer año posnatal, hay un cuarto factor de riesgo, a partir de un fenómeno auxológico fisiológico identificado por Rolland-Cachera: el *rebote de grasa corporal*. Tal como muestra la *Figura 5*, en condiciones fisiológicas, en los primeros meses de vida, el bebé experimenta un gran aumento del espesor del pliegue cutáneo (tanto tricipital como subescapular), que tiene su pico máximo alrededor de los 9 meses. Luego, el pliegue cutáneo disminuye paulatinamente hasta alrededor de los 4-5 años y, a partir de allí, los niños experimentan un nuevo empuje de crecimiento del tejido grasa, llamado *rebote*. Un rebote muy temprano, como el que se ilustra en la *Figura 5* en dos niños, se asocia a obesidad adulta y síndrome metabólico.³⁰

La figura muestra la curva promedio (esquemática) del espesor (en mm) del pliegue cutáneo tricipital en los varones. Obsérvese el crecimiento notable de la grasa corporal durante los primeros meses de vida, para disminuir lentamente a partir de esa edad. Alrededor de los seis años (flecha *f*), hay un empuje de crecimiento de la grasa. Hay niños (como los de las curvas *a*, línea continua, y *b*, línea punteada) que hacen el *rebote* más tempranamente que la curva promedio. Estos niños también tienen mayor riesgo de ECV en la vida adulta.³⁰

El riesgo de ECV no solo se ha encontrado asociado a desnutrición temprana, rápida ganancia de peso en el primer año y rebote temprano de la grasa corporal, sino que, en estudios poblacionales, se encuentra asociado a adversas condiciones de vida en la infancia, tales como pobres condiciones socioeconómicas o de vivienda desfavorables,³¹ hallazgos que, en cuanto a grupos de población, son compatibles con los resultados arriba comentados.

Es por ello por lo que Barker insistió en que las causas subyacentes a la asociación entre ECV y condiciones de vida (pobreza, vivienda deficiente, etc.) debían buscarse en el vínculo directo de la ECV y el peso de nacimiento y las condiciones nutricionales y de crecimiento en la vida perinatal.¹⁸

Hay otro efecto importante del bajo peso al nacer sobre el desarrollo del niño: su impacto sobre la maduración física. Los nacidos con bajo peso, o que muestran alta ganancia de peso en el primer año de vida, además del riesgo

TABLA 1. Mortalidad (estandarizada por causas) según el peso de nacimiento*

Peso de nacimiento (£)	ECV**	Otras causas
< 5,5	119	118
6,5	95	99
7,5	105	101
8,5	82	110
> 8,5	74	127

* Tabla extraída de Barker (referencia 17).

£: libras.

Se muestra la tendencia al aumento de la mortalidad a medida que baja el peso de nacimiento.

**ECV = enfermedad cardiovascular.

aumentado de obesidad en la edad escolar³² y mayor adiposidad central,³³ tienen una maduración esquelética acelerada.^{34,35} El aumento rápido de peso (ganancia) en el primer año y la aceleración de la maduración esquelética pueden ser signos de que, además de encaminarse hacia la obesidad y el síndrome metabólico, el individuo se encamina más rápido hacia la vida adulta.

Hay un sustrato endócrino que le da sustento a la relación entre el bajo peso al nacer y el síndrome metabólico. En los niños con bajo peso al nacer, hay una mayor resistencia a la insulina y disfunción de células beta (tendencia que se asocia a adrenarca exagerada) y reducción de proteínas de transporte de hormonas sexuales.³⁶⁻³⁸ Este cuadro endócrino, junto con niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin-like growth factor-1; IGF1*, por sus siglas en inglés) y de aromatasa, puede inducir la generación de pulsos de hormona liberadora de la gonadotropina (*gonadotropin releasing hormone; GNRH*, por sus siglas en inglés), lo cual explica los hallazgos de Adair y col., quienes describieron una menarca más temprana en niñas con bajo peso al nacer.³⁹

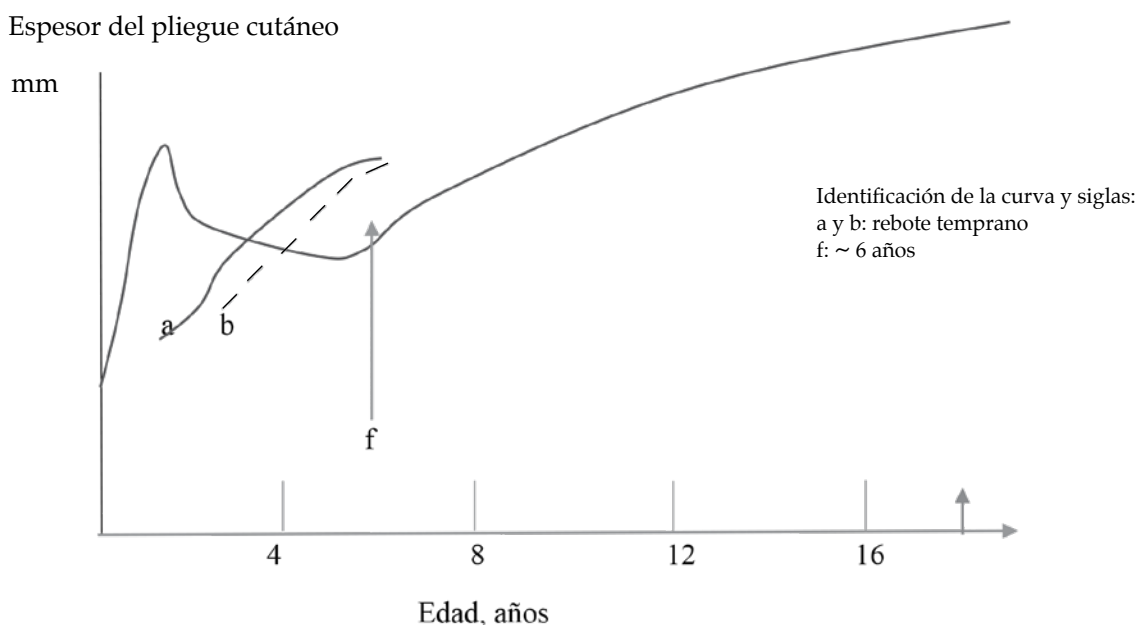
Después de revisar los estudios relevantes sobre el tema, se puede decir que la asociación entre el bajo peso al nacer y el riesgo de ECV en la vida adulta tiene las siguientes características:

- No es de causa genética. En gemelos monocigóticos (con exactamente la misma composición genética) de distinto peso al nacer, el de menor peso tiene mayor riesgo de ECV que el de mayor peso.⁴⁰
- La relación es independiente de la clase social (ocurre en todos los niveles sociales).
- Es independiente de que la madre sea o no fumadora en el embarazo.
- Ocurre en todos los países del mundo.
- Está en relación con la pobreza.
- Es independiente de los estilos de vida, pero pueden reforzar el riesgo (como sedentarismo, obesidad, tabaquismo).

Programación

Es necesario conocer mejor los mecanismos biológicos que expliquen este efecto alejado de experiencias nutricionales o de estrés psicosocial temprano sobre las enfermedades del adulto y no solamente de la ECV, sino también de otras enfermedades degenerativas.⁴¹ Con las características arriba mencionadas, se podría especular que ambos problemas (carencias prenatales y ECV del adulto) podrían estar conectados por un gen o grupo de genes que actuaran sobre un producto común que influenciara ambos factores (el peso al nacer y

FIGURA 5. Curva modelo del crecimiento del espesor del pliegue cutáneo tricipital, varones, con dos curvas individuales, ejemplos de rebote temprano*



* El dibujo es esquemático, elaborado por el autor, y no representa los valores exactos del pliegue cutáneo en el niño.

la prevalencia de ECV). Por ejemplo, la insulina actúa sobre el metabolismo de la glucosa, pero también interviene en la regulación del crecimiento fetal. Hay, sin embargo, una creciente evidencia de que este no es el mecanismo. Se ha identificado, al menos, un mecanismo importante: la llamada *programación*,⁴² que consiste en modificaciones de la respuesta a los estímulos de reguladores metabólicos y hormonales. Por ejemplo, la desnutrición fetal produce cambios en la respuesta a la insulina, de manera tal que se necesita más insulina para producir el mismo efecto, es decir, se produce una resistencia a esta.³⁷

Cambios epigenéticos

Esta *programación* o modificación de la respuesta de receptores hormonales o metabólicos es secundaria a cambios químicos que ocurren en la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN) del fruto de la concepción ante carencias nutricionales y otras lesiones. Si bien estos cambios químicos no modifican la secuencia de bases del ADN (y, por lo tanto, el código genético), sí alteran la *expresión* de dicho código, silenciando o activando genes y definiendo cómo y cuándo se expresan, por ejemplo, al modificar la afinidad de receptores hormonales.

Estos cambios químicos son llamados *epigenéticos* y consisten, básicamente, en la adhesión de una de cuatro sustancias a las bases del ADN o a las proteínas asociadas –histonas– (Figura 6):

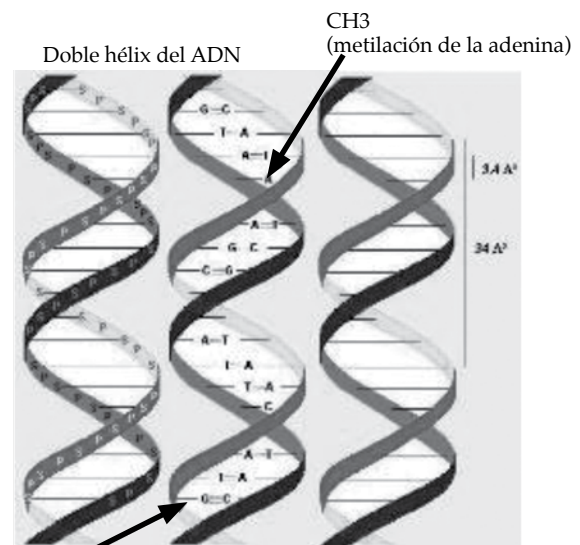
- 1• Metilación (combinación de las bases con radicales metilo). Por ejemplo, un radical metilo se adosa a una molécula de adenina, pero la posición de la adenina en la secuencia de las bases no cambia.
- Acetilación (combinación de las bases con radicales acetilo).
- Ubiquitinación (combinación de las bases o de las histonas con ubiquitina, una proteína asociada a la degradación proteica).
- Fosforilación (combinación de bases con radicales fosfato).

En condiciones fisiológicas, las bases púricas o pirimídicas del ADN cuentan, normalmente, con cierta cantidad de grupos metilo asociados, y las modificaciones epigenéticas pueden consistir tanto en el aumento de radicales metilo como en su reducción. Los cambios epigenéticos se dan sin modificar la secuencia de las bases, o sea, sin alterar el código genético, y juegan un rol central en la expresión de los genes al reforzar o activar algunos, silenciar otros y regular cuándo y dónde

se expresan. Estos cambios en la expresión del gen involucrado pueden tener una acción decisiva en una respuesta metabólica determinada. Por ejemplo, la restricción proteica de ratas preñadas reduce la metilación de bases del gen que codifica un receptor de los glucocorticoides (una hormona extremadamente importante en el estrés) en el hígado del fruto de la concepción.⁴³ Esta reducción de la metilación exagera la respuesta metabólica del hígado al estrés.⁴⁴ En un modelo similar, la restricción proteica materna reduce la metilación del gen del receptor de angiotensina en la glándula suprarrenal de la rata, lo que aumenta la capacidad de expresión de este gen, que, a su vez, contribuye a la hipertensión observada en estos animales.⁴⁵

Pero las modificaciones químicas de carácter epigenético son de tal naturaleza que sus consecuencias persisten sin que haya necesidad de una exposición continua a las lesiones originales, o sea, aun cuando las condiciones desfavorables originales han desaparecido. La hambruna sufrida por la población de Ámsterdam durante la II Guerra Mundial, en el invierno de 1944-1945, dio lugar a muchos estudios sobre el impacto nutricional de los recién nacidos cuya gestación transcurrió durante un período de extrema carencia alimentaria, que se fue profundizando a lo largo de los meses. Se calcula que murieron por

FIGURA 6. Esquema de cambios químicos en el ADN con consecuencias epigenéticas



CH 3: un radical metilo se adosa a la base guanina, pero sin modificar su posición en la secuencia de bases.

Figura obtenida de <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/DNASpID30001SS.html> (consulta: 20/9/2018).

desnutrición unas 10 000 personas, y se estima una ingesta promedio de la población de 1000 calorías por persona al comienzo del invierno y de 500 hacia el final. Los holandeses que, durante su vida prenatal, estuvieron expuestos a grave carencia nutricional materna en los primeros meses de su propia gestación sufrieron más problemas de salud y obesidad en la edad adulta,⁴⁶ pero, adicionalmente, tuvieron un nivel de metilación del gen de la IGF-2 11 mucho menor que el de los controles, *sesenta años después del sitio de Ámsterdam*.⁴⁷ Muchos de ellos, entonces, sufrieron las consecuencias metabólicas de las condiciones prenatales desfavorables. Algunas de estas, por ejemplo, la hipertensión arterial, si ocurren durante la gestación en una mujer que fue de bajo peso, pueden reproducir dichas consecuencias metabólicas en la generación siguiente.

Es por ello por lo que se dice que las consecuencias de los efectos epigenéticos pueden ser transgeneracionales.⁴⁷ Para revertir el efecto de condiciones prenatales desfavorables, puede ser necesaria más de una generación. Por ejemplo, los inmigrantes de países pobres que han llegado a un país nuevo y viven en él en condiciones más favorables pueden tardar más de una generación en alcanzar la estatura promedio.^{48,49}

Hay dos períodos en la programación epigenética: la gametogénesis y el desarrollo temprano que precede a la implantación del blastocisto. La reprogramación más importante tiene lugar en la gametogénesis, durante la producción de células germinales (espermatogénesis u oogénesis). Luego de la fertilización, el genoma produce una onda de metilación que es altamente sensible a la exposición de agentes del ambiente: metales pesados, flavonoides, ftalatos, etc.⁵⁰ En este sentido, la laxitud en los controles de las empresas que fumigan con agrotóxicos en nuestro país, ahora cada vez más cerca de las poblaciones, resulta un peligro muy grande para la salud general no solamente de quienes sufren el efecto actual del agroquímico agrotóxico, sino para su descendencia.

Consecuencias para la población del siglo XXI

El concepto de períodos críticos muestra la importante interacción existente entre la etología y la ciencia del crecimiento y desarrollo humano. La idea de períodos altamente sensibles a influencias del ambiente, que determinan conductas y fenómenos auxológicos y psicosociales irreversibles y esenciales para la

constitución de un adulto normal, es fundacional para la comprensión de la evolución humana y de su conducta.

La hipótesis de Barker, y los conocimientos científicos derivados de ella en decenas de estudios, abren una puerta muy amplia de conocimiento y la comprensión del origen prenatal (o, mejor, perinatal) de las enfermedades del adulto. Las carencias nutricionales y otras lesiones responsables de estrés en la madre embarazada que actúan en el período crítico perinatal constituyen un ejemplo central para la investigación de los orígenes en la infancia de las enfermedades del adulto.⁵¹ Ahora se sabe que estas lesiones producen sus efectos a través de la *programación* de respuestas metabólicas y hormonales, y que esta programación se ejerce a través de cambios epigenéticos. Se presenta un esquema de la secuencia de las consecuencias alejadas de carencias perinatales (*Figura 7*).

La nutrición materna y los estresores psicosociales influyen el estado hormonal y metabólico del ambiente gestacional que actúa sobre el feto en desarrollo. Estas condiciones, a través de la *programación*, modifican múltiples funciones biológicas que elevan el riesgo adulto de ECV. La lactancia materna es un factor protector de obesidad y, por lo tanto, de ECV. El riesgo de ECV está elevado también por el rápido aumento de peso en el primer año, riesgo que puede ser reducido por la lactancia materna.⁵² Algunos de los efectos biológicos sobre el adulto de ambientes tempranos desfavorables pueden, a su vez, comprometer la salud ambiental de la descendencia en el período de la gestación (por ejemplo, la hipertensión materna en el embarazo asociada a bajo peso al nacer de la madre gestante), que perpetúa, de esta manera, perfiles de salud desfavorable a través de generaciones.

La naturaleza adaptativa de estos mecanismos es fácil de comprender. Desde el punto de vista de su biología, el recién nacido actual es un ser de la edad de piedra. No ha habido, prácticamente, ningún cambio importante en la constitución biológica del ser humano en los últimos 80 000 años. En ese ambiente paleolítico, con carencia de alimentos, energía y sal, los cambios que se han descrito y que ocurren sobre el embrión y el feto a través de la madre embarazada (*programación*) resultan ser una estrategia que permite al fruto de la concepción enfrentar las carencias mencionadas en la vida posnatal, maximizando la adaptación en el contexto del rango de factores ambientales que, eventualmente, puede tener que enfrentar

en la vida posnatal: ahorro de energía, resistencia a la insulina, retención de sodio y tendencia a mantener la presión arterial. Además, el niño nacido en estas condiciones tiene una maduración física más rápida y alcanza la edad reproductiva más temprano. La naturaleza prepara a los niños para reproducirse lo antes posible, dados los peligros del hambre y el estrés que los acechan. Tal plasticidad es mediatizada, por lo menos, en gran parte, por modificaciones epigenéticas. No obstante, este mecanismo, que podría haber sido útil hace 80000 años, resulta muy perjudicial en la sociedad posindustrial de nuestros días.

Efectivamente, estos cambios *programáticos* en un bebé nacido en el siglo XXI con abundancia de supermercados, latas de conserva llenas de sodio, presión comercial para comer alimentos ricos en sal y en grasas saturadas, vida sedentaria y falta de espacios abiertos para la actividad física constituyen un verdadero *error metabólico y hormonal*. El humano que estaba preparado para vivir en un ambiente de escasez, comer cada 48 horas, caminar 15 km por día en busca de alimentos nace en un mundo de abundancia y de vida sedentaria, en el que dicha programación lo lleva fácilmente al síndrome metabólico, a la obesidad y a la ECV.

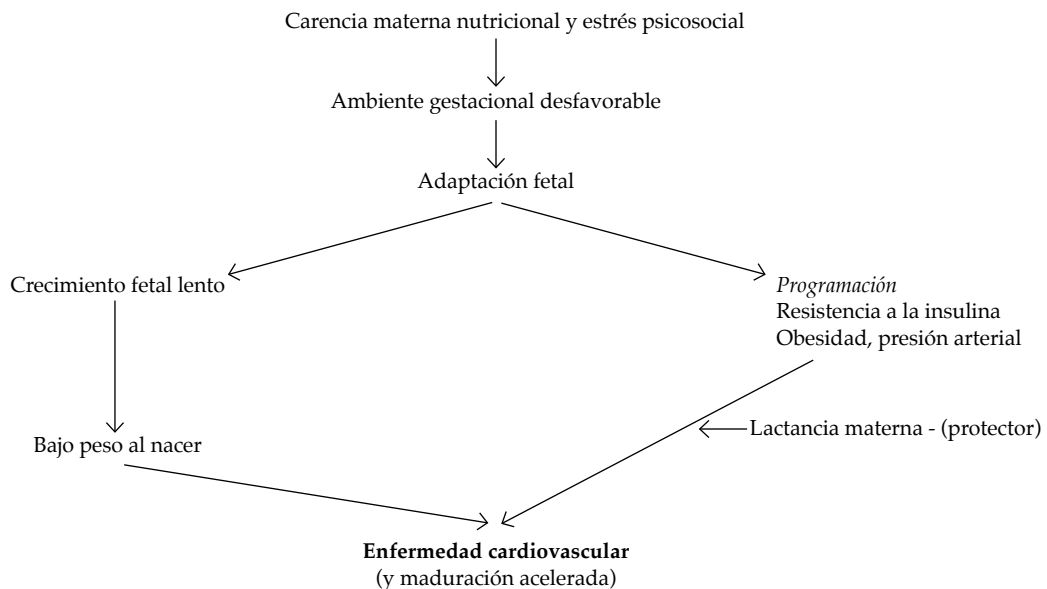
Sabiendo que la programación se ejerce a través de cambios epigenéticos, estos mecanismos tienen consecuencias transgeneracionales.⁵³

Hay muchos trabajos que han confirmado una relación estrecha entre la salud pobre en la vida adulta y las condiciones socioeconómicas desfavorables de grupos de población. Sin desvalorizar la enorme importancia que tiene la familia como *nido ecológico* altamente determinante del futuro del niño, el énfasis que (en el pasado) muchos pediatras han puesto en ella, tal vez, deba ser redirigido (o complementado) a la matriz materna.

También, quizás, se deba reconsiderar el modelo tradicional de nuestra concepción de la enfermedad degenerativa del adulto como *el resultado de la interacción entre el programa genético y un ambiente adverso*. Tal vez, haya que incluir, entre los factores causales, la *programación y el ambiente específico del período perinatal*.

Con la marcada inequidad en la distribución del ingreso que se observa en el mundo, la injusticia de la situación para generaciones venideras de muchos países no puede menos que agravarse, aún más sabiendo que puede tomar más de una generación el revertir las consecuencias alejadas de condiciones desfavorables de vida. En América Latina, incluido nuestro país, hay vastos sectores que sufren estas condiciones, y los conceptos descritos en estas líneas dan una razón más para resolver la inequidad como acción prioritaria del Estado y poder, así, tener esperanza en una sociedad más sana. ■

FIGURA 7. Secuencia de las consecuencias alejadas de carencias perinatales*



* Modificado de la referencia 41.

REFERENCIAS

1. Lorenz K. *Studies in Animal and Human Behaviour*. Vol. 1. Cambridge: Harvard University Press, 1970.
2. Scott JP. Critical periods in organizational processes. In Falkner F, Tanner JM (eds.). *Human Growth a Comprehensive Treatise*. Vol. 1. Boston: Springer, 1986. Págs.181-96.
3. Lejarraga H. La interacción entre genética y medioambiente. En: Lejarraga H (ed.). *Desarrollo del Niño en contexto*. Buenos Aires: Paidós, 2006. Págs.99-142.
4. Scott JP. Critical periods in behavioral development. *Science*. 1962; 138(3544):949-58.
5. Klaus MH, Kennell JH. La relación madre-hijo. Impacto de la separación o pérdida prematura en el desarrollo de la familia. Buenos Aires: Panamericana; 1978.
6. Santos Leso A. Desarrollo y diferenciación de las vesículas ópticas en condiciones normales y en modelos de ciclopía. [Tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2011.
7. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 2(12):700-7.
8. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2(5):691-5.
9. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10(6):687-92.
10. Dobbing J, Sands J. Timing of Neuroblast Multiplication in Developing Human Brain. *Nature*. 1970; 226(5246):639-40.
11. Lejarraga H, Peckham C. Birthweight and subsequent growth of children exposed to rubella infection in utero. *Arch Dis Child*. 1974; 49(1):50-4.
12. Chugani H, Phelps M, Mazziotta J. Positron Emission Tomography Study of Human Brain Functional Development. In Johnson M, Munakata Y, Gilmore R (eds.). *Brain development and cognition: a reader*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2002. Págs.101-16.
13. Birch EE, Stager DR. The Critical Period for Surgical Treatment of Dense Congenital Unilateral Cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1532-8.
14. Kugelberg, U. Visual acuity following treatment of bilateral congenital cataracts. *Doc Ophthalmol*. 1992; 82(3):211-5.
15. Sharma A, Dorman, M, Spahr A. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear*. 2002; 23(6):532-9.
16. Bornstein M. Sensitive periods in development: structural characteristics and causal interpretation. *Psychol Bull*. 1989; 105(2):179-97.
17. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2(8663):577-80.
18. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990; 301(6761):1111.
19. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311(6998):171-4.
20. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003; 11(4):496-506.
21. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002; 45(3):342-8.
22. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134(1):205-10.
23. Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(4):960-6.
24. Adair L, Dahly D. Developmental determinants of blood pressure in adults. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:407-34.
25. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915e29. *BMJ*. 1998; 317(7153):241-5.
26. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1244-50.
27. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003; 41(3):451-6.
28. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990; 301(6746):259-62.
29. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032:63-84.
30. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 106:127-34.
31. Kaplan GA, Salonen JT. Socioeconomic conditions in childhood and ischaemic heart disease during middle age. *BMJ*. 1990; 301(6761):1121-3.
32. Ong K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res*. 200; 65(Suppl 3):65-9.
33. Ong K, Ahmed L, Emmet, Preece M, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320(7240):967-71.
34. Cameron N, Pettifor J, De Wet T, Norris S. The relationship of rapid weight gain in infancy to obesity and skeletal maturity in childhood. *Obes Res*. 2003; 11(3):457-60.
35. Demerath EW, Jones LL, Hawley NL, Norris SA, et al. Rapid infant weight gain and advanced skeletal maturation in childhood. *J Pediatr*. 2009; 55(3):355-61.
36. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999; 353(9166):1789-92.
37. Ong K, Dunger D. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U131-9.
38. Dunger D, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 245-255:140-5.
39. Adair L. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics*. 2001;107(4):E59.
40. Gordon L, Joo JH, Andronikos R, Ollikainen M, et al. Expression discordance of monozygotic twins at birth: effect of intrauterine environment and a possible mechanism for fetal programming. *Epigenetics*. 2011; 6(5):579-92.
41. Kuzawa CW. Early environments developmental plasticity and chronic degenerative disease. In Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development*. 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Págs.325-42.
42. Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med*. 2010; 2(2):14.
43. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr*. 2005; 135(6):1382-6.
44. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011; 93(1):12-8.
45. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 2007; 100(4):520-6.

46. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 2000; 72(4):641-54.
47. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG.* 2008; 115(10):1243-9.
48. Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature, are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(2):512-27.
49. Drake A, Walker B. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004; 180(1):1-16.
50. Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:690-700.
51. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4):253-62.
52. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(10):1247-56.
53. Mortier GR, Vanden Berghe W. Genomics, epigenetics and growth. In: Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development.* 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Págs.153-72.