

# Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza

Leonel Briozzo<sup>1</sup>, Francisco Coppola<sup>2</sup>, Juan Pablo Gesuele<sup>3</sup>, Giselle Tomasso<sup>4</sup>

## RESUMEN

El conjunto de las enfermedades crónicas denominadas tradicionalmente como “no transmisibles” (síndrome metabólico, diabetes, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, entre otras) podrían originarse tempranamente en la vida fetal y en la primera infancia por medio de la activación de mecanismos epigenéticos, aun no suficientemente conocidos pero que claramente no implicarían cambios estructurales en las secuencias génicas.

El presente artículo, intenta poner a punto el conocimiento disponible desde una perspectiva perinatal. Además, se propone una hipótesis por la cual existiría la posibilidad de la transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza y la exclusión social. La activación epigenética del denominado “genotipo ahorrador”, se encuentra de manera más prevalente en los sectores socio económicos, más vulnerables y vulnerados y tienden a aumentar el riesgo en su progenie.

Se propone que estas enfermedades crónicas son en realidad socialmente transmisibles y se evalúa cómo este conocimiento cambiará el manejo clínico de la restricción de crecimiento intrauterino. Por último; se analizan las ventanas de oportunidad que las políticas públicas tienen para revertir este círculo vicioso. (Horiz Med 2013; 13(4): 45-53)

**Palabras Clave:** Restricción de crecimiento intrauterino, epigenética, enfermedades crónicas. (Fuente: DeCS BIREME)

## Fetal growth restriction, epigenetic and trans generational transmission of chronic diseases and poverty

## ABSTRACT

The set of chronic diseases traditionally referred to as “non-communicable” (metabolic syndrome, diabetes, obesity, hypertension, insulin resistance, etc.) could arise early in fetal life and early childhood through activation of epigenetic mechanisms, not yet sufficiently known but clearly not involve structural changes in the gene sequences.

This article attempts to overhaul the knowledge available from a perinatal perspective.

Furthermore, a hypothesis for which there would be the possibility of trans-generational transmission of chronic diseases in the context of poverty and social exclusion is proposed. Epigenetic activation of the so-called “thrifty genotype” is most prevalent way violated the most vulnerable and socio-economic sectors and tend to increase the risk in their offspring.

It is proposed that these chronic diseases are actually socially communicable and evaluated how this knowledge will change the clinical management of intrauterine growth restriction. Finally the windows of opportunity that public policies have to reverse this vicious cycle are analyzed. (Horiz Med 2013; 13(4): 45-53)

**Key Words:** intrauterine growth restriction, epigenetic, chronic diseases. (Source: MeSH NLM)

<sup>1</sup> Profesor titular. Clínica Ginecotologica A. Facultad de Medicina. UdelaR

<sup>2</sup> Profesor Agregado. Clínica Ginecotologica A. Facultad de Medicina. UdelaR

<sup>3</sup> Asistente de Departamento de Neonatología. Facultad de Medicina. UdelaR

<sup>4</sup> Profesora Adjunta (I). Clínica Ginecotologica A. Facultad de Medicina. UdelaR

## ANTECEDENTES

### EPIGENÉTICA

El término de epigenética fue acuñado por Waddington en 1939 (1), quien la definió como “el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del “programa genético del desarrollo” o el complejo “proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo” .

Los modelos simples aditivos que sugieren que el fenotipo es la suma de los efectos de los genes y del ambiente, no dan respuesta a la realidad (2,3).

Con solo 30.000 genes identificados no se puede dar cuenta de la vasta variabilidad de nuestra especie. Por ello se propone que los sistemas genéticos son dinámicos (4). En las últimas décadas, sus planteamientos se han retomado en una nueva perspectiva.

Actualmente, se reconoce el papel fundamental que el ambiente extra nuclear, extracelular y social ejerce en la modulación de la actividad genética (5).

Se define como epigenética, al estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del DNA y que pueden ser reversibles (6).

Los mecanismos implicados en los cambios de la expresión de los genes a nivel molecular son básicamente 3, la metilación de la citosina que forma parte de los

pares citosina - guanina, la modificación química de las histonas de la cromatina (por ej.: acetilación, metilación y fosforilación) y la acción de los micro ARNs (7).

La metilación de la citosina del ADN es el mecanismo epigenético mejor conocido. Constituye una modificación reversible del ADN, en la que un grupo metilo es trasferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos. Los mecanismos epigenéticos en el ADN impediría que el genotipo se expresara en todo su potencial.

### EPIGENÉTICA EN OBSTETRICIA

La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embriofetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento.

Se pueden dividir 4 grandes etapas: fertilización y desarrollo del blastocito, etapa de gastrulación, la larga y compleja etapa de la organogénesis fetal y últimamente se ha planteado la importancia del nacimiento y las intervenciones allí desarrolladas (8) donde la activación epigenética puede causar diferentes afecciones como se esquematiza en la figura 1.

ACCIÓN EPIGENETICA EN LAS DIFERENCIAS ETAPAS DEL DESARROLLO EMBRIO - FETAL			
FERTILIZACIÓN - BLASTOCISTO	GASTRULACIÓN	ORGANOGENESIS	NACIMIENTO
Alteración de la Impresión genómica	Alteración de la Impresión y programación	Alteración programación	Alteración programación
Causa:	Causa:	Causa:	Causa:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reproducción asistida</li> <li>Mutaciones genéticas</li> <li>Exposición ambiental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit Ac. Fólico</li> <li>Síndromes específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta insuficiente</li> <li>Alteración ambiente</li> <li>Stress</li> <li>Drogas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CTS programada</li> <li>Uso Oxitocina</li> <li>Uso prostaglandinas</li> <li>Uso antibióticos</li> </ul>
Provoca:	Provoca:	Provoca:	Provoca:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes específicos</li> <li>Beckwith - Wiedemann</li> <li>Angelman</li> <li>Prader - Will</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración tubo neural</li> <li>Aborto espontáneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCIU</li> <li>Alteraciones conducta</li> <li>ECNT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteraciones conducta</li> <li>ECNT</li> </ul>

Figura 1. Epigenética y efectos en el embarazo

En cada una de estas etapas las causas de la activación epigenética son distintas y las alteraciones potenciales que puede provocar son también específicas.

Los mecanismos epigenéticos se activan por varias causas (9). Figura 2

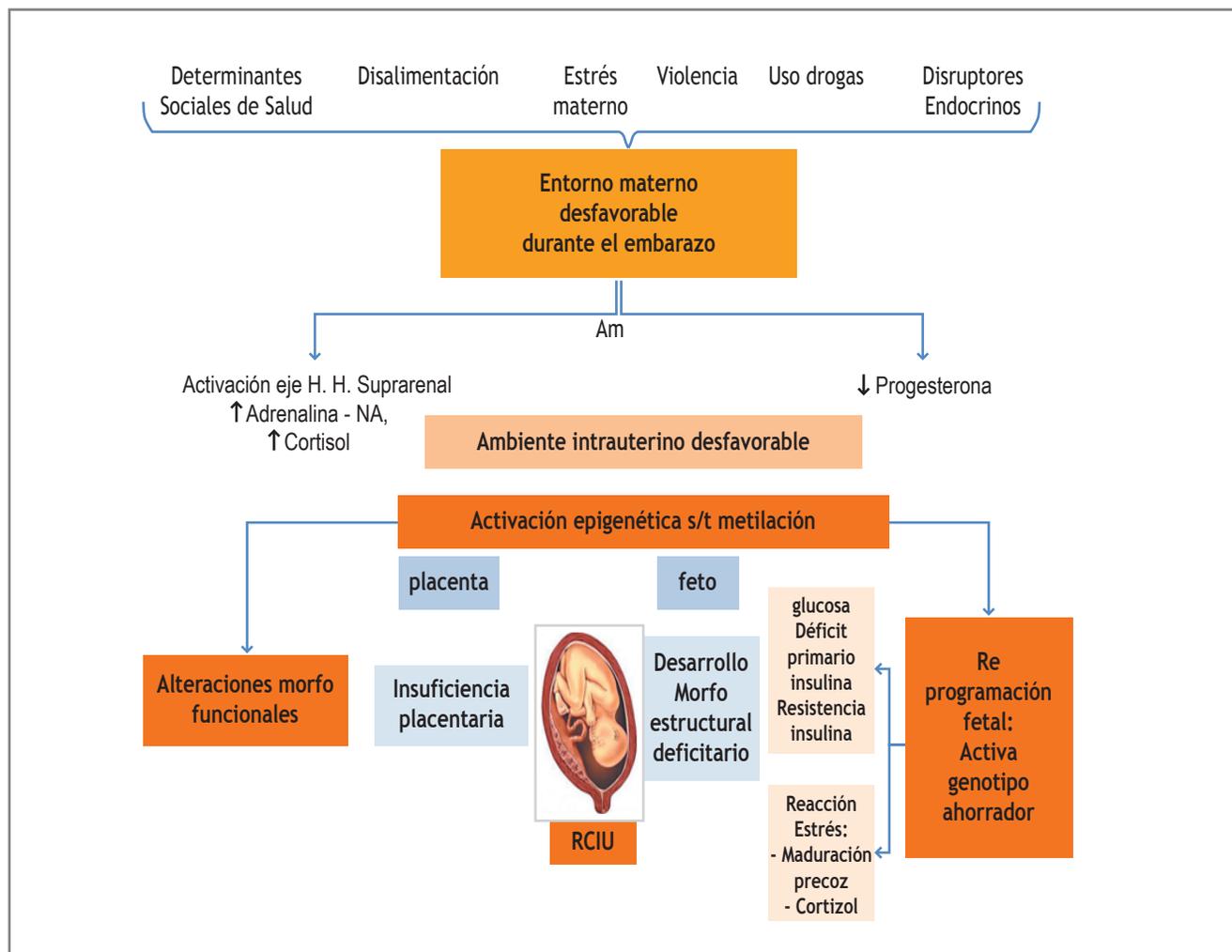


Figura 2. Mapa general de la activación epigenética y sus efectos en el desarrollo y crecimiento fetal.

El entorno materno desfavorable durante el embarazo constituye la situación que más preocupación ha concitado. Esta situación, se produce por diferentes mecanismos, entre los que se destacan la vulnerabilidad en los determinantes sociales de la salud, la disalimentación, el estrés materno, la violencia, el uso de drogas y la exposición a los disruptores endocrinos.

**Determinantes sociales de la salud:** Múltiples alteraciones entre las que se destacan las vinculadas a las condiciones socio económicas, culturales y ambientales

adversas, la falta de redes sociales y comunitarias de apoyo y los estilos de vida personales que afectan la salud individual. Este conjunto de afecciones se relaciona con lo que se ha definido genéricamente como determinantes sociales de la salud (9).

Así entendidos, los determinantes sociales de la salud dan cuenta de la visión actual que implica que la vulnerabilidad social constituye el principal hándicap para la salud de la población que vive en pobreza (10).

**Disalimentación:** Ya sea en forma aislada o en el contexto de los determinantes sociales adversos, la disalimentación juega un rol principal.

**El estrés materno:** vinculado con el ambiente familiar y comunitario comprometido que vulnera a la mujer es un elemento que afecta de manera importante el desarrollo del embarazo. En particular la violencia basada en género contra la mujer juega un rol destacado en los mecanismos de estrés, que implica la activación crónica del eje hipotálamo hipofiso suprarrenal.

**El uso de drogas:** generalmente vinculadas con ambientes desfavorables y estrés agrega y potencia la acción deletérea en el embarazo. Así; la exposición temprana afecta poco el crecimiento fetal pero incrementa el riesgo de obesidad del niño, mientras que la exposición tardía, provoca mucha afectación fetal en lo que respecta al crecimiento y desarrollo, pero aparentemente, escasa afectación a mediano y largo plazo (11).

**La exposición a los disruptores endocrinos:** son compuestos que interfieren con el normal funcionamiento de las hormonas esteroideas. La disrupción endocrina afecta a la expresión de diversos genes que se expresan bajo el estímulo de las hormonas esteroideas unidas a su receptor. Estas perturbaciones no son mutaciones genéticas sino alteraciones en el sistema de mensajes químicos que controlan la expresión de los genes. Diversas sustancias han sido descritas como son el bisphenol-A (xenoestrógeno), policloruro de bibenfilo entre otros.

Existen otros factores, como la hipoxia fetal y las condiciones patológicas maternas, que pueden activar el estímulo epigenético. La hipoxia como estímulo epigenético ha sido bien documentada desde el efecto que ésta tiene en el crecimiento fetal, evaluado en las embarazadas que viven a grandes altitudes (12).

También es relevante el rol de la hipoxia en la proliferación trofoblástica a nivel extra veloso y que afecta la diferenciación celular en la placenta (13).

Así, la falta de oxigenación adecuada, las alteraciones en la nutrición materna (14,15), el estrés materno, se generan 2 consecuencias fisiopatológicas importantes:

1. Se activa el eje hipotálamo hipofiso suprarrenal lo que provoca un aumento de la adrenalina, nor adrenalina y del cortisol (16).
2. Produce una disminución de la progesterona en sangre materna o su acción tisular, que afecta el normal desarrollo del embarazo.

El ambiente adverso intrauterino, provocado por la multiplicidad de causas ya analizadas, impacta en el desarrollo fetal, bien directamente mediante la re-programación fetal o indirectamente, por alteraciones morfo funcionales a nivel placentario (15).

Con respecto a las causas fetales directas que llevan a la restricción del crecimiento fetal, el ambiente intrauterino desfavorable y la hipoxia, pueden provocar un déficit primario de insulina y/o un aumento de la resistencia a la insulina como uno de los mecanismos (de adaptación) ahorrador de energía, con la consecuente disminución de su efecto anabólico a corto plazo y participación en la etiopatogenia del síndrome metabólico a largo plazo.

Al respecto se ha demostrado una disminución de la concentración de glucosa y de la secreción de insulina en los fetos con déficit de crecimiento intrauterino (17).

Además, se produce una reacción fetal al estrés con maduración precoz del feto y aumento del cortisol y la respuesta a la ACTH.

Con respecto a la placenta, el problema central es la afectación de la programación de la función placentaria que lleva a una entidad mal definida que se denomina Insuficiencia placentaria (18).

Desde el periodo peri fecundación hasta el nacimiento se reconocen múltiples estímulos que provocan alteraciones en el desarrollo y en la función placentaria en base a disfunción del transporte de nutrientes y gases, la reactividad vascular y la función endocrina. En el periodo peri implantación, los niveles de nutrientes y oxígeno disponibles pueden afectar el número de células destinadas a la conformación inicial del trofoblasto y con esto afectar la capacidad morfo funcional de la futura placenta (19).

Concomitantemente, el nivel de nutrientes, en especial aminoácidos esenciales, afectará la normal implantación y con ello la funcionalidad futura. En la etapa de placentación, dada la exigencia de nutrientes, su disponibilidad es esencial para el normal desarrollo de la placenta.

La hipoxia, fundamentalmente la denominada “post placentaria o fetal” va a provocar una falta de maduración de las vellosidades coriales y con esto una disminución de la capacidad de intercambio.

La falta de nutrición, sobre todo en las primeras etapas, reduce significativamente el número de cotiledones y con eso pone en peligro la nutrición fetal.

## LA ACTIVACIÓN DEL GENOTIPO AHORRADOR

La activación epigenética tiene como finalidad encender los genes del denominado Genotipo ahorrador que fueron, desde el punto de vista biológico, esenciales en el proceso evolutivo de la especie humana. Son los genes que posibilitaron que en tiempo de gran necesidad el ser humano optimizara al máximo sus funciones con el menor gasto energético posible. La programación fetal así entendida, optimiza la estructura y función de los órganos a corto plazo en un contexto de escasez de nutrientes y oxígeno (20).

La denominada teoría adaptativa, fundamenta la utilidad de los cambios que se producen en el feto con estrés dado por la restricción nutricional intrauterina. Así, los cambios que se configuran son estratégicos para sobrevivir en caso de reducida nutrición en el ambiente intrauterino y luego en el ambiente post-natal (21).

En los casos de desnutrición y estrés intrauterino, la programación fetal optimiza la estructura y función de los órganos fetales en el corto plazo, pero a largo plazo, puede contribuir a la enfermedad en la infancia y en la edad adulta, si estas adaptaciones no coinciden con el ambiente extrauterino (20).

Lamentablemente, la activación de este genotipo ahorrador tiene consecuencias indeseadas, como: la resistencia a la insulina, el aumento de la cortisolemia fetal y luego neonatal, entre otros.

La resistencia a la insulina se acompaña de una disminución del efecto anabólico que ésta tiene en el feto, lo que determina el proceso de hipotrofia fetal (17).

Las deficiencias en la secreción de insulina son primarias, relacionados con la sensibilidad de las células beta pancreáticas al estrés oxidativo (22).

La sobreexposición a carbohidratos en la etapa neonatal aumenta aun más el riesgo de obesidad y síndrome metabólico (23).

Además de las alteraciones en el crecimiento fetal, encontramos fuertes evidencias, de alteraciones en el desarrollo cognitivo desde la vida fetal. Se ha sugerido que el proceso de plasticidad en el desarrollo opera en el feto cuando el aporte de nutrientes es inseguro o cuando están elevados los corticoides por tensión de la madre. El feto invertirá menos en crecimiento, menos en mecanismos de reparación y menos en tejidos de reserva. Por ello, se reducirá el número de neuronas y la capacidad sináptica (24).

## EL CICLO BIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS EN EL CONTEXTO DE POBREZA

Desde una perspectiva de ciclo de vida, tenemos 5 momentos claves en los cuales se puede clasificar el impacto de diferentes sucesos sobre la salud en general y la posibilidad de desarrollar enfermedades crónicas en particular. Estas son: el embarazo, el recién nacido, la primera infancia, la niñez/adolescencia y la edad adulta.

En cada uno de estos períodos, diferentes eventos hacen que las enfermedades crónicas se potencien, sin olvidar que la base social de la pobreza y la exclusión, son el sustrato para su desarrollo.

**1er momento:** el embarazo -durante el embarazo, el desarrollo y crecimiento fetal se altera, activando el genotipo ahorrador y provocando cambios, que aunque reversibles, determinan la restricción de crecimiento intrauterino. Estos cambios estables se transmiten de una generación de células a otra (25).

Esto provoca un aumento de la morbi mortalidad fetal y neonatal por múltiples causas. Estos fetos además, son más vulnerables para enfrentar la hipoxia inherente al trabajo de parto, aumentándose también el riesgo de síndrome hipóxico isquémico, en particular la encefalopatía hipóxico isquémica, hipotermia e hipoglucemia en los primeros días de vida.

**2do momento:** -Recién nacido y adaptación a la vida extra uterina- Luego del nacimiento, en el periodo de lactante, si la alimentación es inadecuada y con sobre exposición a glúcidos (por ej. Alimentación artificial) se incrementa aun más el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (26). Los fetos que han padecido RCIU, y que incrementan exageradamente su peso en este periodo, acumulan grasa en el cuerpo y tienen alta chance de desarrollar resistencia a la insulina (23).

**3er momento:** -1era infancia- Los determinantes sociales que propician las afecciones alimentarias durante el embarazo por lo general se mantienen en la 1era infancia con mayor riesgo de alteraciones en la lactancia, dis alimentación, sedentarismo, etc.

Todo ello conlleva a un aumento de la adiposidad central y al riesgo del incremento de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT). Las alteraciones descritas, durante la infancia, se expresan en: talla baja, alteraciones en el índice pondo estatural, anemia, etc.

Como constatación de esto, se sabe que la cortisolemia en reposo es más alta en niños de bajo peso al nacer y que los niños que nacen con bajo peso tienen una respuesta exagerada y prolongada a la ACTH (estrés crónico).

**4to momento:** - infancia y adolescencia- En la infancia y la adolescencia, de mantenerse los hábitos no saludables, a la mala alimentación se le suma el sedentarismo y los hábitos tóxicos (alcoholismo, consumo de tabaco, drogas) que aumentan aun más el riesgo de enfermedades crónicas del adulto. En estos periodos de la vida, la marginalidad, la falta de perspectivas y la inexistencia de marcos referenciales hacen que los jóvenes sean particularmente vulnerables a la violencia y con ello vulneren a otros grupos sociales.

La Desnutrición infantil provoca un daño irreversible al capital humano: la talla del adulto, el rendimiento escolar, el ingreso económico del adulto y el crecimiento en la generación siguiente estarán negativamente afectados. El retraso físico-mental y la mala salud causados por la desnutrición materno-infantil afecta la posibilidad de que las poblaciones derroten a la pobreza (27).

**5to momento:** - la edad reproductiva y la edad activa Finalmente, en el contexto social de vulnerabilidad, estas afecciones, limitan el acceso a la educación, los mejores puestos laborales y la mejor remuneración, tanto en hombres como en mujeres. Los vínculos sociales se limitan muchas veces a sectores que padecen los mismos niveles de vulnerabilidad biológica y social y hace que las posibilidades de reproducción entre personas con mayor nivel de patología sea mayor y por lo tanto que en la progenie se incremente el riesgo de alteraciones epigenéticas que llevará a mayor riesgo de restricción de crecimiento, pero paradójicamente también, mayor riesgo de macrosomía fetal. En particular, las mujeres que desarrollan resistencia a la insulina, tendrán progenie con mayor riesgo de macrosomía y en ellos se heredará el componente de resistencia a la insulina desde la madre.

El exceso de crecimiento es determinado, en este caso, por el exceso de aporte y el fenotipo ahorrador transmitido por la madre.

Recientes estudios en base a redes sociales en pacientes obesos certifica esta tendencia a incrementar las relaciones parentales de las personas que padecen este tipo de afecciones.

Se ha reportado, que la depresión tendría un vínculo importante con el desarrollo de la obesidad y el síndrome metabólico, lo cual en este contexto de vulnerabilidad social incrementa los riesgos de ECNT y transmisión trans generacional.

Del análisis de estos 5 momentos y su denominador común, la pobreza y la enfermedad, surge la hipótesis de la reproducción trans generacional de la pobreza y de las enfermedades crónicas. El mismo implica

esquemáticamente que, una vez que ocurrió una activación epigenética que intenta adaptar al sujeto a las condiciones de desnutrición y estrés, esta condición adaptativa generará mayor propensión a enfermedades crónicas y tendrá más posibilidades de transmitirse a su descendencia.

Esta situación, genera un ciclo perverso de exclusión y enfermedad, siendo la base de esta situación biológica, la pobreza y los determinantes sociales de la salud. Figura 3.

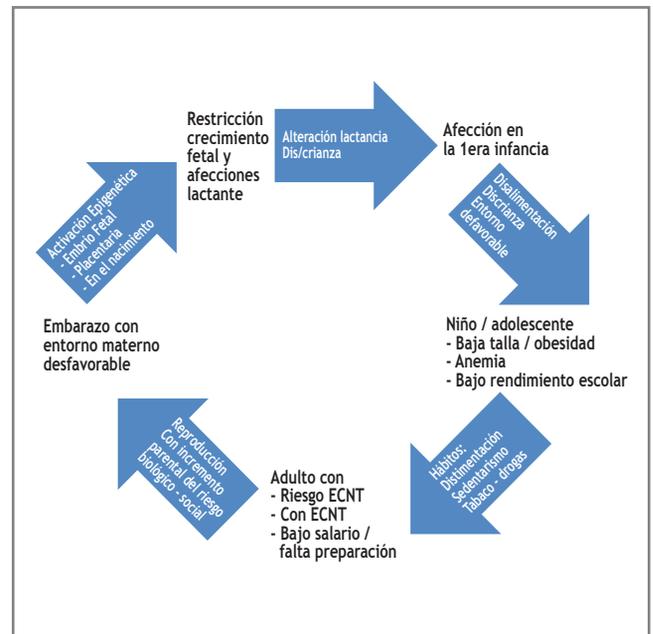


Figura 3. Circuito de vulnerabilidad social y activación epigenética

Las ECNT implicarán un handicap para el adulto no solo en lo biológico sino también en lo social y laboral. Los problemas de acceso a bienes sociales, entre otros. El individuo afectado por una ECNT, incrementará su vulnerabilidad socio económica, por lo que además de afectado biológicamente tendrá más probabilidades de ser pobre.

La hipótesis de la reproducción trans generacional de la pobreza y de las enfermedades crónicas (en particular diabetes, obesidad y síndrome metabólico) implica la afirmación de que una vez que se determina una activación epigenética que intenta adaptar al sujeto a las condiciones de desnutrición y estrés, esta condición adaptativa generará mayor propensión a enfermedades crónicas y tendrá más posibilidades de transmitirse a su descendencia.

El denominador común de esta situación biológica es la pobreza y los determinantes sociales de la salud.

Esta hipótesis se basa en 3 tipos de fundamentos: los poblacionales - demográficos, los biológico - genéticos y los clínicos.

Desde el punto de vista poblacional demográfico, tal como hemos desarrollado, factores como la pobreza, la obesidad y el síndrome metabólico, están fuertemente asociados y retroalimentados (28).

Hay una clara correlación inversamente proporcional entre quintiles de ingreso y obesidad, sedentarismo y diabetes. En este sentido, la vulnerabilidad social repercute en el desarrollo de las ECNT.

Según proyecciones, la diabetes, será significativamente mayor en los países en vías de desarrollo con mayor inequidad (29).

Podemos concluir entonces, que los países con mayor índice de pobreza se asociarán con mayor prevalencia de diabetes y probablemente de otras ECNT en su población.

Estudios poblacionales en cohortes de mujeres (30), han reportado una clara asociación entre accidentes isquémicos coronarios y factores como: pobreza, obesidad, falta de educación, raza negra, sedentarismo, tabaquismo, dieta pobre en fibras, diabetes, elevada concentración de Hg A1c, hipertensión, bajos niveles de HDL colesterol, colesterol aumentado y también con antecedentes de restricción de crecimiento fetal en embarazos anteriores.

En base a estas evidencias, podríamos concluir que la pobreza sería una de las posibles bases de la obesidad y otras ECNT y que cuando están determinadas por estos mecanismos tendrán más chances de reproducirse en los sectores sociales más vulnerables y en los países con más inequidades

Los fundamentos biológicos-genéticos de la transmisión transgeneracional se basan en que el mecanismo de metilación del ADN, como principal regulador epigenético presenta patrones que son estables y heredables.

Esta situación, haría que se generaran condiciones de heredabilidad trans generacional y propensión a su incremento en los sectores sociales más vulnerables.

Recientemente, se ha informado que la transmisión generacional involucraría al menos a 2 generaciones consecutivas en la activación epigenética primaria.

Los fundamentos clínicos se basan en que las ECNT y el síndrome metabólico en los progenitores, particularmente la madre, incrementan el riesgo para la transmisión fetal. Además, se ha demostrado que la presencia de restricción de crecimiento en un recién nacido es un elemento asociado con la enfermedad coronaria isquémica en la vida de la madre (30).

Este hallazgo, es particularmente importante ya que es independiente de otras afecciones como diabetes, obesidad o síndrome metabólico, entre otras. Se plantea como mecanismo que explique este riesgo de isquemia cardíaca, la disminución del factor de crecimiento placentario durante el embarazo, que protege, por el incremento de la angiogénesis, la evolución hacia la isquemia cardíaca (31).

La restricción de crecimiento sería un indicador de resistencia a la insulina materna. Así, la presencia de un recién nacido con RCIU sería un marcador inicial de afección coronaria para la madre.

## PERSPECTIVAS

Desde el enfoque de la epigenética, se debe revalorar el manejo clínico y las políticas públicas, para revertir los efectos deletéreos, sobre la salud individual y colectiva.

Lo primero que se debe cambiar es el concepto de enfermedades crónicas no transmisibles por el concepto de enfermedades crónicas socialmente transmisibles ya que como evaluamos a lo largo del artículo, son la pobreza y la exclusión social, la base fundamental, aunque no la única, de este conjunto de afecciones.

Desde el punto de vista clínico, el impacto de la epigenética, debería hacer revalorar la definición de RCIU y los fundamentos del manejo clínico de esta afección.

Con respecto al RCIU, creemos que es insuficiente la definición tradicional del mismo como “aquél feto que no logra expresar su potencial de desarrollo y crecimiento fetal”. Más adecuada con el estado actual del conocimiento, la nueva definición debería integrar otros 2 aspectos y así proponemos como concepto que, restricción del crecimiento fetal es “una manifestación intermedia de un síndrome complejo caracterizado por la activación del complejo ahorrador. Muchas veces, es la consecuencia y otras la causa, por la activación del genotipo ahorrador y la insuficiencia placentaria, durante la vida fetal y que, si se asocia con alteraciones en la alimentación durante la primera infancia provocaría a largo plazo, enfermedades crónicas del adulto.

Desde el punto de vista del manejo clínico, en el futuro cercano será importantísimo para la toma de decisiones, el evaluar el nivel de programación fetal intrauterina ya que esta puede determinar la interrupción más precoz del embarazo como forma de no mantener la activación epigenética, sobre todo por los riesgos futuros que puede provocar. Descubrir marcadores de activación epigenética se abre como una ventana importante de oportunidades.

Desde el punto de vista de las políticas públicas, la reversibilidad de la metilación genera una ventana biológica para las intervenciones que impacten sanitariamente en la pobreza y socialmente en la enfermedad.

Un País como el Uruguay, con baja natalidad y que basa su crecimiento poblacional en los sectores de mayor vulnerabilidad social, amplifica el riesgo a mediano y largo plazo del incremento de las ECNT en la población, la que a su vez estará más propensa a la pobreza, falta de instrucción, marginalidad y violencia.

La reversibilidad de los estímulos epigenéticos abre una ventana biológica para las intervenciones que impacten en dos dimensiones temporales:

1. A corto plazo, concretando el derecho a un embarazo saludable y feliz, verdadero pre requisito para una crianza adecuada y, una primera infancia de desarrollo saludable.

2. A largo plazo, desestructurando la transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza, disminuyendo las inequidades y permitiendo el desarrollo sustentable de nuestra nación.

La intervención de cercanía intensiva, integral y multidisciplinaria, como la que llevo adelante exitosamente el Gobierno Chileno, denominado “Chile crece contigo” (32) (que nuestro país esta desarrollando con el Plan Uruguay Crece Contigo) ha demostrado su impacto desde la órbita sanitaria en la pobreza y exclusión y desde la órbita de las políticas sociales en las enfermedades y la marginalización.

El desafío de la inter institucionalidad y la participación social se dirime en el territorio.

El involucramiento de la sociedad civil organizada, la academia, los movimientos sociales es vital para el éxito de esta iniciativa.

En la cercanía de las acciones y en el territorio se juega

el destino de este plan y en gran medida, por todo lo desarrollado anteriormente, se juega gran parte de nuestro futuro como sociedad y como país.

### **Fuentes de financiamiento**

Autofinanciado por los investigadores.

### **Conflictos de interés**

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Waddington H. Development as an epigenetic process En: An introduction to modern genetics. Allen and Unwin: London, 1939.
2. Meaney M. Nature, nurture, and the disunity of knowledge. Ann NY Acad Sci 2002; 935: 50-61.
3. Gottesman I, Hanson DR Human development: Biological and genetic processes. Annu Rev Psychol 2005; 56: 263-86.
4. Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D’Onofrio B, Gottesman II. Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. Psychol Sci 2003; 14: 623-8.
5. Shonkoff JP, Phillips DA (Editors) From Neurons to Neighborhoods. The Science of Early Childhood Development. Washington DC: National Academy Press; 2000.
6. P. Bedregal et al . Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev Med Chile 2010; 138: 366-372.
7. Barker D. In utero programming of chronic disease. Clin Sci 1998; 95: 115-28.
8. Dahlen H.G; Kennedy H.P.; Anderson C.M.; Bell A.F.; Clark A.; Foureur M.; Ohm J.E.; Shearman A.M.; Taylor: Jacquelyn.taylor@yale.edu; M.L. Wright; et all. Epigenome and consequent health outcomes Med Hypotheses 2013 May; 80(5): 656-662.
9. Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jan 1;3:690-700. Source. Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Women and Infants Hospital of Rhode Island, Providence, RI, USA.
10. CSDH (2008). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final Report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva, World Health Organization.

11. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol* 2003;158(11):1068-1074.
12. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health* 1997;87(6):1003-1007.
13. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;277(5332):1669-72.
14. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: Non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004; 180: 1-16.
15. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 397-426.
16. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:11-27.
17. Setia S, Sridhar MG, Bhat V, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion at birth in intrauterine growth retarded infants. *Pathology* 2006;38:236-8.
18. Bernardo Krause, Luis Sobrevia, Paola Casanello. Papel de la placenta en la programación de las enfermedades crónicas del adulto. Disponible [www.bvsde.paho.org/texcom/cd0508333/crause.pdf](http://www.bvsde.paho.org/texcom/cd0508333/crause.pdf) entrada 3 de junio 2012
19. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008 (102): 82-9.
20. Gluckman, P. Hanson, M. Developmental origins of health and disease. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2006.
21. Hanson M, Gluckman P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: the role of predictive adaptive responses. *Heart* 2005; 91:864-866
22. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, et al. Relationship between antioxidant enzyme gene expression and antioxidant defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46:1733-42.
23. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, et al. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year-old Caucasian men who had low birth weight. *Diabetes* 2002; 51:1271-80.
24. Broekman FPB et al. The influence of birth size on intelligence in healthy children. *Pediatrics* 2009; 123: e1011.
25. Bannister AJ, Kouzarides T. Reversing histone methylation. *Nature* 2005; 436: 1103-6.
26. Hall JG. The importance of the fetal origin of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 2007; 72:67-72
27. Cesar G Victora, Linda Adair, Caroline Fall, Pedro C Hallal Reynaldo Martorell, Linda Richter, Harshpal Singh Sachdev, and for the Maternal and Child Undernutrition Study Group Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital *Lancet*. 2008 January 26; 371(9609): 340-357.
28. Levine, James A. Poverty and Obesity in the U.S. *Diabetes* 2011 (Nov); 60: 2667
29. Parvez Hossain, M.D., Bisher Kavar, M.D., and Meguid El Nahas, M.D., Ph.D. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge *n engl j med* 356;3 [www.nejm.org](http://www.nejm.org) january 18, 2007
30. Bukowski R, Davis KE, Wilson PWF (2012) Delivery of a Small for Gestational Age Infant and Greater Maternal Risk of Ischemic Heart Disease. *PLoS. ONE* 7(3): e33047. doi:10.1371/journal.pone.0033047
31. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, et al. *Nat Med* 8: 831-840. 10.1038/nm731 [doi];nm731 [pii]; 2002. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1
32. Programa nacional Chile Crece contigo. Gobierno de Chile <http://www.crececontigo.gob.cl/>

### **Correspondencia:**

Francisco Coppola  
Dirección: Clínica Ginecotológica A Prof. Dr. Leonel Briozzo, Facultad de Medicina UdelaR.  
Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.  
Teléfono: 59894451100  
Correo electrónico: fracopp60@yahoo.es

Recibido: 22 de Octubre de 2013  
Aprobado: 4 de Diciembre de 2013