



Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana

TEMA

Influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario

DOCENTE:

Dr. Darío Vásquez Estela

ALUMNO:

Flores Vidal Juan

Huacho – Perú

2025

A mis padres, por su amor incondicional, su apoyo incansable y por ser el pilar fundamental en cada etapa de mi vida. Su sacrificio y su fe en mí han sido la fuerza impulsora para alcanzar este logro.

EL autor

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
ÍNDICE	3
I. INTRODUCCIÓN	4
II. JUSTIFICACIÓN	6
III. OBJETIVOS	10
3.1 Objetivos Generales.....	10
3.2 Objetivos Específicos	12
IV. metodología	14
V. desarrollo.....	20
5.1 Definición.....	20
5.2 Tipos de influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario	25
5.3 Causas para realizar un estudio exhaustivo sobre la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario	29
5.4 Consecuencias de la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario	33
5.5 Aplicaciones terapéuticas actuales relacionadas a la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario	37
VI. CONCLUSION	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
anexos.....	45

I. INTRODUCCIÓN

La gestación humana, ese fascinante y complejo proceso que transforma una única célula en un organismo multicelular altamente organizado, ha sido durante siglos un objeto de asombro y estudio. Tradicionalmente, gran parte de la investigación se centró en la intrincada cascada de eventos genéticos y moleculares intrínsecos al embrión y feto. Sin embargo, la medicina moderna ha desplazado este paradigma, reconociendo cada vez más la profunda y determinante influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario y fetal. No se trata meramente de un contenedor pasivo, sino de una matriz biológica activa y dinámica que modula, de forma fundamental y a menudo irreversible, la trayectoria de crecimiento, la programación de órganos y sistemas, y la susceptibilidad a enfermedades a lo largo de la vida del individuo. El ambiente intrauterino se define, de manera precisa y actual, como el conjunto complejo e interconectado de factores biológicos, químicos, físicos y nutricionales a los que el embrión y feto están expuestos desde la concepción hasta el nacimiento. Este microambiente único está predominantemente mediado por la salud materna, su estilo de vida, su nutrición, su estado metabólico, su respuesta inmune, su equilibrio hormonal y su exposición a agentes externos. Es un sistema de comunicación bidireccional, donde las señales maternas y placentarias interactúan con la información genética intrínseca del feto para moldear su desarrollo.

El desarrollo embrionario, en este contexto, abarca las fases iniciales de la gestación, desde la fecundación y la formación del cigoto, pasando por la segmentación, la blastulación, la gastrulación y la organogénesis hasta la octava semana de gestación. Es un período de extraordinaria vulnerabilidad, donde la diferenciación celular y la morfogénesis son extremadamente sensibles a las perturbaciones. Aunque la monografía se centra en el "desarrollo embrionario", es crucial reconocer que los principios de la influencia intrauterina se extienden y

consolidan durante la fase fetal (desde la novena semana hasta el nacimiento), que implica el crecimiento y maduración de los órganos ya formados y el refinamiento de las funciones fisiológicas. En conjunto, estos procesos culminan en la formación de un ser humano viable. La comprensión contemporánea de esta influencia se enmarca en el concepto de "Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad" (DOHaD, por sus siglas en inglés: Developmental Origins of Health and Disease). Este paradigma revolucionario postula que las exposiciones ambientales adversas durante períodos críticos del desarrollo prenatal (y posnatal temprano) pueden inducir cambios epigenéticos permanentes (modificaciones en la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN), alteraciones en la estructura de los órganos y tejidos, y desregulaciones metabólicas y hormonales. Estos cambios, a su vez, predisponen al individuo a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en la adultez, como la diabetes tipo 2, la obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión e incluso ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Esta monografía se adentrará en la intrincada red de interacciones entre el ambiente intrauterino y el desarrollo humano, desglosando cómo factores específicos como la nutrición materna, el estrés, las infecciones, las exposiciones a toxinas ambientales, y el estado de salud preexistente de la madre, actúan como potentes moduladores del destino fetal. Se analizarán los mecanismos moleculares subyacentes, con énfasis en la epigenética y la programación metabólica, y se explorarán las implicaciones clínicas de estos hallazgos para la práctica médica, la salud pública y la prevención de enfermedades a lo largo del ciclo vital. En última instancia, reconocer la profunda impronta del ambiente intrauterino nos invita a repensar la prevención de enfermedades desde sus raíces más tempranas, sentando las bases para estrategias de intervención que promuevan la salud óptima desde el mismo inicio de la vida.

II. JUSTIFICACIÓN

La presente monografía, enfocada en la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario y fetal, no es solo una exploración académica de un fascinante proceso biológico. Es una investigación fundamental y urgente, justificada por su impacto directo en la salud pública global, la comprensión de las enfermedades crónicas y el desarrollo de estrategias de prevención que trascienden las generaciones.

La Carga Global de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)

La principal justificación radica en la alarmante y creciente epidemia mundial de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes tipo 2, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y ciertos trastornos metabólicos y neurológicos. Estas condiciones representan una carga inmensa para los sistemas de salud, la economía y la calidad de vida de millones de individuos. Tradicionalmente, se ha puesto énfasis en factores de riesgo posnatales como la dieta, el ejercicio y el tabaquismo. Sin embargo, la ciencia ha revelado que los orígenes de estas enfermedades pueden remontarse mucho antes: al ambiente intrauterino.

El paradigma de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD) ha demostrado que las exposiciones y adaptaciones que ocurren durante los períodos críticos del desarrollo prenatal pueden "programar" al individuo para una mayor susceptibilidad a estas ECNT en la adultez. Investigar la influencia del ambiente intrauterino es, por lo tanto, esencial para desentrañar las raíces tempranas de estas patologías, permitiendo el desarrollo de estrategias de prevención primarias que vayan más allá de la mera modificación del estilo de vida en la edad adulta. Al comprender cómo la nutrición materna subóptima, el estrés, las infecciones o la exposición a

tóxicos ambientales durante la gestación alteran la trayectoria del desarrollo, podemos intervenir de manera más efectiva para romper el ciclo intergeneracional de la enfermedad.

La Vulnerabilidad Crítica del Desarrollo Embrionario y Fetal

El desarrollo embrionario y fetal es un período de extraordinaria plasticidad y vulnerabilidad. Durante estas fases, la diferenciación celular, la organogénesis y la maduración de sistemas clave (nervioso, cardiovascular, metabólico, inmune) ocurren a un ritmo asombroso y con una precisión milimétrica. Cualquier disrupción en este delicado equilibrio, por pequeña que sea, puede tener consecuencias desproporcionadas y a menudo permanentes.

La justificación de esta monografía radica en la necesidad de comprender los mecanismos exactos por los cuales el ambiente intrauterino moldea este desarrollo. Esto incluye la exploración de:

Programación Metabólica: Cómo la restricción o el exceso de nutrientes maternos pueden "programar" el metabolismo del feto, predisponiéndolo a resistencia a la insulina o disfunción lipídica en el futuro.

Epigenética: La comprensión de cómo factores ambientales pueden inducir cambios epigenéticos (modificaciones en la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN, como la metilación del ADN o la modificación de histonas) que son estables y heredables a nivel celular, alterando la función de órganos a largo plazo.

Plasticidad del Desarrollo: La capacidad del feto para adaptarse a un ambiente adverso, y cómo estas adaptaciones, aunque beneficiosas para la supervivencia inmediata, pueden ser perjudiciales a largo plazo.

Un conocimiento profundo de estos mecanismos es crucial para identificar ventanas críticas de vulnerabilidad e implementar intervenciones precisas que protejan el desarrollo óptimo.

Implicaciones para la Salud Materno-Infantil y la Medicina Preventiva

La investigación sobre el ambiente intrauterino tiene implicaciones directas para la salud materno-infantil. Una comprensión más exhaustiva permite:

Optimizar el Cuidado Prenatal: Desarrollar guías más específicas para la nutrición materna (antes y durante el embarazo), el manejo del estrés, la prevención de infecciones y la reducción de la exposición a tóxicos.

Identificar Biomarcadores Tempranos: Buscar marcadores en la madre o el feto que indiquen una trayectoria de desarrollo subóptima, permitiendo intervenciones tempranas.

Prevenir Complicaciones Obstétricas y Pediátricas: Abordar factores ambientales que contribuyen a resultados adversos del embarazo, como el parto prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino o la preeclampsia, que a su vez impactan el desarrollo fetal.

La monografía busca cimentar la idea de que la medicina preventiva debe comenzar mucho antes del nacimiento, incluso antes de la concepción, para asegurar la salud de las futuras generaciones.

Relevancia para la Medicina Personalizada y de Precisión

A medida que la medicina avanza hacia un enfoque más personalizado y de precisión, es imperativo considerar el ambiente intrauterino como un factor modulador clave de la respuesta individual a las enfermedades y los tratamientos. No todos los individuos expuestos a un mismo ambiente prenatal desarrollarán la misma patología, lo que sugiere una interacción compleja con la genética individual.

Investigar esta influencia permite:

Identificar Perfiles de Riesgo: Comprender cómo las interacciones gen-ambiente prenatal contribuyen a perfiles de riesgo únicos para enfermedades.

Diseñar Intervenciones Dirigidas: Desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas que tengan en cuenta la "programación" temprana de un individuo, permitiendo intervenciones más efectivas y adaptadas.

Contribución al Diálogo Científico y Ético

Finalmente, abordar este tema contribuye a un diálogo científico y ético continuo sobre las responsabilidades individuales y colectivas en la promoción de la salud. Subrayar la influencia del ambiente intrauterino destaca la necesidad de políticas de salud pública que apoyen a las mujeres en edad reproductiva y a las gestantes, reconociendo que su bienestar impacta directamente la salud de la descendencia. Además, fomenta una perspectiva a largo plazo sobre la salud, desafiando la visión reduccionista de la enfermedad como un fenómeno puramente adulto.

En síntesis, esta monografía se justifica plenamente por su capacidad de iluminar los mecanismos por los cuales el ambiente intrauterino ejerce una influencia determinante en el desarrollo humano y la salud a lo largo de la vida. Al integrar los hallazgos de la investigación actual con las implicaciones clínicas y de salud pública, este trabajo busca no solo ampliar el conocimiento en el campo de la medicina humana, sino también proporcionar una base sólida para el desarrollo de estrategias preventivas innovadoras que salvaguarden el capital de salud de las futuras generaciones desde sus cimientos más tempranos.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Generales

El objetivo general de esta monografía es analizar de manera exhaustiva y crítica la influencia multifactorial del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario y fetal humano, dilucidando los mecanismos moleculares y epigenéticos subyacentes a la programación de la salud y la enfermedad, con el fin de destacar la relevancia clínica de este periodo para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y la promoción de la salud a lo largo del ciclo vital.

Este objetivo general, si bien conciso, abarca diversas dimensiones cruciales para una comprensión integral de la interrelación entre el ambiente prenatal y el desarrollo humano:

Analizar de manera exhaustiva y crítica: Esto implica una revisión profunda de la literatura científica, yendo más allá de una simple descripción. Se requiere una evaluación rigurosa de los hallazgos, la identificación de consensos y controversias, y la aplicación de un juicio reflexivo sobre la robustez de la evidencia. "Exhaustiva" se refiere a la amplitud de la cobertura de los factores ambientales y los sistemas biológicos afectados, mientras que "crítica" denota una valoración informada de los estudios y sus implicaciones.

La influencia multifactorial del ambiente intrauterino: Se enfatiza que el ambiente intrauterino no es un factor único, sino un conjunto complejo de interacciones. Esto incluye el estado nutricional materno (excesos o deficiencias), el estrés materno (fisiológico y psicológico), las infecciones prenatales, la exposición a toxinas ambientales (contaminantes, tabaco, alcohol, drogas), el estado metabólico materno (diabetes gestacional, obesidad), y la salud preexistente de la madre. Cada uno de estos factores, o su combinación, puede modular el desarrollo.

En el desarrollo embrionario y fetal humano: Se abarca todo el periodo de gestación. El "desarrollo embrionario" se refiere a las primeras ocho semanas, caracterizadas por la organogénesis y la formación de estructuras básicas, un periodo de extrema sensibilidad. El "desarrollo fetal" se extiende desde la novena semana hasta el nacimiento, enfocado en el crecimiento, la maduración funcional y el perfeccionamiento de los órganos. Es fundamental considerar ambos periodos, ya que la programación de la salud puede ocurrir en distintas ventanas críticas.

Dilucidando los mecanismos moleculares y epigenéticos subyacentes: Este es un pilar central del objetivo. La monografía no solo describirá "qué" ocurre, sino "cómo" el ambiente intrauterino ejerce su influencia. Esto implica explorar procesos como:

Programación metabólica: Cómo las adaptaciones metabólicas fetales a un ambiente nutricional específico pueden establecer un "punto de ajuste" metabólico que persiste en la vida posnatal.

Cambios epigenéticos: Las modificaciones en la expresión génica (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificantes) que no alteran la secuencia de ADN pero que son estables, potencialmente heredables a nivel celular, y que alteran la función de genes clave en el desarrollo y el metabolismo.

Alteraciones en el desarrollo de órganos: Cómo las exposiciones tempranas pueden afectar la formación y microestructura de órganos clave (páncreas, riñón, cerebro, vasos sanguíneos), predisponiendo a disfunciones.

A la programación de la salud y la enfermedad: Este concepto, central en el paradigma DOHaD (Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad), se refiere a cómo las exposiciones prenatales pueden "programar" al feto para una trayectoria de salud óptima o, por el contrario, para una mayor susceptibilidad a enfermedades en la vida adulta.

Con el fin de destacar la relevancia clínica de este periodo: El objetivo no es solo académico, sino con implicaciones prácticas. La monografía busca subrayar por qué es crucial que los profesionales de la salud y los formuladores de políticas presten atención a este periodo.

Para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y la promoción de la salud a lo largo del ciclo vital: Esta es la consecuencia más trascendente de la investigación. Al comprender la influencia intrauterina, podemos desarrollar estrategias de prevención primaria más efectivas para ECNT como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión y ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos, moviendo el foco de la intervención desde el tratamiento de la enfermedad adulta hacia la promoción de la salud desde sus primeras etapas, e incluso antes de la concepción.

3.2 Objetivos Específicos

Describir la Configuración y los Componentes Clave del Ambiente Intrauterino

- a) Detallar la composición y funciones de la placenta como órgano central de intercambio materno-fetal, incluyendo su papel en la nutrición, el metabolismo, la secreción hormonal y la protección inmunológica.
- b) Explicar el rol del líquido amniótico en el desarrollo fetal, sus funciones protectoras, nutricionales y de desarrollo pulmonar y musculoesquelético.
- c) Identificar los principales factores maternos fisiológicos y patológicos que definen el ambiente intrauterino, como el estado nutricional (normonutrición, desnutrición, sobrenutrición/obesidad), el equilibrio hormonal (ej. tiroides, insulina), el estado inmune y la presencia de patologías crónicas (ej. diabetes pregestacional, hipertensión).
- d) Analizar los Mecanismos Moleculares y Celulares de la Programación Fetal

- e) Investigar los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificantes) por los cuales las exposiciones ambientales prenatales inducen cambios estables en la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN, afectando la diferenciación celular y el desarrollo orgánico.
- f) Explicar el concepto de "programación metabólica" y cómo las adaptaciones fetales a un ambiente nutricional adverso (restricción o exceso de nutrientes) pueden establecer un fenotipo metabólico que predispone a enfermedades en la adultez (ej. resistencia a la insulina, dislipidemia).
- g) Describir la plasticidad del desarrollo como la capacidad del feto para ajustar su trayectoria de crecimiento y desarrollo en respuesta a señales ambientales, y cómo estas adaptaciones pueden tener costos a largo plazo.
- h) Evaluar el impacto de la inflamación crónica y el estrés oxidativo intrauterino, derivados de infecciones maternas, patologías crónicas o exposiciones a tóxicos, en el desarrollo de órganos y la función celular fetal.

Evaluar la Influencia de Factores Ambientales Específicos en el Desarrollo de Órganos y Sistemas

- a) Analizar el efecto de la nutrición materna (déficits de macronutrientes, micronutrientes, o dietas hipercalóricas) en el desarrollo del cerebro fetal, el páncreas (células beta), el sistema cardiovascular (endotelio vascular, estructura cardíaca) y el sistema inmune.
- b) Examinar las consecuencias del estrés materno (psicológico y fisiológico, incluyendo el eje HPA y la liberación de glucocorticoides) en el desarrollo neurológico, el comportamiento y la salud mental del individuo en etapas posteriores de la vida.

- c) Revisar el impacto de infecciones prenatales (ej. TORCH, Zika, CMV) en la organogénesis, el desarrollo cerebral y las malformaciones congénitas.
- d) Investigar los efectos de la exposición a tóxicos ambientales (ej. tabaco, alcohol, drogas ilícitas, contaminantes químicos, disruptores endocrinos) en el desarrollo neurocognitivo, el crecimiento fetal y la susceptibilidad a enfermedades crónicas.

Resaltar la Relevancia Clínica y las Implicaciones para la Salud Pública

- a) Sintetizar la evidencia que vincula las exposiciones intrauterinas adversas con el riesgo incrementado de enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta, incluyendo diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares e hipertensión.
- b) Proponer estrategias de intervención preventiva dirigidas a optimizar el ambiente intrauterino, incluyendo la consejería preconcepcional, la educación nutricional materna, el manejo del estrés y la minimización de la exposición a factores de riesgo.
- c) Discutir el papel del seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a ambientes intrauterinos adversos para la detección temprana y el manejo de posibles complicaciones.
- d) Analizar las implicaciones para las políticas de salud pública que buscan mejorar la salud materno-infantil y reducir la carga de enfermedades crónicas a nivel poblacional, reconociendo el periodo prenatal como una ventana crítica de oportunidad.

IV. METODOLOGÍA

La presente monografía, enfocada en la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario y fetal, se fundamenta en una metodología de revisión bibliográfica exhaustiva y un

análisis integrativo. Dado el carácter complejo, multidisciplinario y en constante evolución del tema, que abarca desde la biología molecular y la epigenética hasta la salud pública y la epidemiología, este enfoque es el más apropiado para sintetizar el conocimiento existente, identificar mecanismos clave, y discernir implicaciones clínicas y preventivas. La investigación no incluirá trabajo experimental directo, sino una crítica y cohesiva consolidación de la evidencia científica publicada.

Tipo de Estudio: Revisión Bibliográfica Integrativa y Crítica

Este estudio se enmarca dentro de una revisión bibliográfica integrativa, que permite combinar hallazgos de diversas metodologías de investigación (estudios básicos *in vitro*, modelos animales, estudios epidemiológicos en humanos, ensayos clínicos cuando sean aplicables). El objetivo es no solo resumir la literatura, sino también sintetizarla, comparar resultados, identificar patrones emergentes y discutir las implicaciones prácticas y teóricas del conocimiento acumulado. Se aplicará un enfoque crítico para evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados y la fortaleza de la evidencia.

Estrategia de Búsqueda de Información

La búsqueda de la literatura se realizará de manera sistemática en bases de datos biomédicas y científicas de alto impacto, asegurando la recuperación de artículos relevantes y de calidad. Las bases de datos principales serán:

PubMed/MEDLINE: Reconocida por su vasta colección de literatura biomédica y de salud, con indexación de términos MeSH que facilitan búsquedas precisas.

Scopus: Ofrece una amplia cobertura de literatura científica, técnica y médica, permitiendo rastrear citas y autores clave.

Web of Science (WoS): Valiosa por su capacidad de análisis de citas, lo que ayuda a identificar artículos seminales y de alto impacto en el campo.

Google Scholar: Se utilizará como complemento para identificar literatura gris, tesis, y artículos no indexados en las bases de datos principales, aunque con un filtro más riguroso de la calidad.

Términos de Búsqueda (Palabras Clave y Operadores Booleanos): Se empleará una combinación de términos controlados (MeSH, cuando aplique) y palabras clave en inglés y español para maximizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Las cadenas de búsqueda incluirán, pero no se limitarán a:

"Intrauterine environment" AND ("embryonic development" OR "fetal development" OR "prenatal programming")

"DOHaD" AND ("epigenetics" OR "metabolic programming")

"Maternal nutrition" AND ("fetal growth" OR "offspring health")

"Maternal stress" AND ("neurodevelopment" OR "behavioral outcomes")

"Prenatal infection" AND ("congenital anomalies" OR "long-term health")

"Environmental toxins" AND ("fetal programming" OR "developmental defects")

"Obesity in pregnancy" OR "Gestational diabetes" AND "offspring metabolism"

"Epigenetic changes" AND "intrauterine exposure"

Se utilizarán operadores booleanos (AND, OR, NOT) y el uso de comillas para frases exactas. El truncamiento () *se aplicará para capturar variaciones de palabras (ej., "develop" para development, developing).*

Filtros Temporales y de Publicación: Se priorizarán los artículos publicados a partir del año 2010 hasta la fecha actual (julio de 2025), con especial énfasis en la última década, para asegurar la actualidad de la evidencia y reflejar los avances recientes en DOHaD y epigenética. Se excluirán revisiones muy antiguas o estudios con metodologías obsoletas. Se priorizarán artículos en inglés y español.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para asegurar la pertinencia y calidad de la literatura, se aplicarán criterios estrictos:

Criterios de Inclusión:

Artículos de investigación original (estudios en humanos, modelos animales, experimentos *in vitro*) que exploren la relación entre factores del ambiente intrauterino y el desarrollo embrionario/fetal o los resultados de salud a largo plazo.

Revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de consenso de organizaciones de salud reconocidas.

Estudios que aborden mecanismos moleculares (ej., epigenética, programación metabólica) que median esta relación.

Publicaciones en revistas científicas con revisión por pares (peer-reviewed).

Artículos que discutan implicaciones clínicas o de salud pública de la programación fetal.

Criterios de Exclusión:

Artículos duplicados.

Cartas al editor, editoriales sin datos originales, noticias o resúmenes de conferencias que no tengan el texto completo disponible o no hayan sido revisados por pares.

Estudios con diseños metodológicos débiles o sesgos evidentes que puedan comprometer la validez de los resultados.

Investigaciones puramente básicas que no tengan relevancia directa o potencial para el desarrollo embrionario/fetal o la salud humana (ej., estudios en plantas o microorganismos sin un vínculo claro).

Proceso de Selección y Extracción de Datos

El proceso de selección de artículos se realizará en fases sucesivas para garantizar la rigurosidad:

Fase 1: Cribado Inicial por Título y Resumen: Tras la búsqueda inicial en las bases de datos, los títulos y resúmenes de los artículos recuperados serán evaluados. Se eliminarán los duplicados y se preseleccionarán aquellos que claramente aborden la temática de la monografía. Fase 2: Evaluación de Texto Completo: Los artículos preseleccionados en la Fase 1 serán obtenidos en su texto completo. Se realizará una lectura exhaustiva para aplicar los criterios de inclusión y exclusión de manera rigurosa, determinando la elegibilidad final. Se registrará la razón de exclusión para aquellos artículos que no cumplan los criterios.

Extracción de Datos: Se utilizará una plantilla de extracción de datos (conceptual o digital) para cada artículo seleccionado, capturando la siguiente información clave:

Autor(es) y año de publicación. Tipo de estudio (cohorte, caso-control, experimental en animales, in vitro, revisión).

Factor ambiental intrauterino investigado (ej., desnutrición, estrés materno, tóxicos).

Variables de desarrollo o resultados de salud medidos (ej., peso al nacer, desarrollo neurológico, incidencia de diabetes en la adultez).

Mecanismos propuestos o explorados (ej., cambios epigenéticos específicos, alteraciones en vías metabólicas).

- a) Principales hallazgos y conclusiones.
- b) Fortalezas y limitaciones del estudio.
- c) Implicaciones clínicas o para la salud pública.

Análisis y Síntesis de la Información

La información extraída será organizada temáticamente, siguiendo la estructura definida por los objetivos específicos de la monografía. El análisis y la síntesis se realizarán de la siguiente manera:

- a) **Síntesis Descriptiva:** Resumir los hallazgos clave de cada área temática, identificando los factores ambientales más estudiados y sus impactos en el desarrollo.
- b) **Análisis Comparativo y Crítico:** Comparar los resultados entre diferentes estudios y tipos de investigación (ej., evidencia de modelos animales versus estudios en humanos). Se identificarán consistencias, inconsistencias y posibles sesgos. Se evaluará la fortaleza de la evidencia para establecer causalidad versus asociación.
- c) **Integración de Mecanismos:** Articular cómo los diversos factores ambientales convergen para influir en el desarrollo a través de vías comunes (ej., epigenética, inflamación, estrés oxidativo, programación neuroendocrina).

- d) Identificación de Brechas en el Conocimiento: Reconocer áreas que requieren mayor investigación, preguntas sin resolver y la necesidad de estudios longitudinales o de intervención.
- e) Formulación de Implicaciones: Derivar conclusiones claras sobre la relevancia clínica y las implicaciones para la salud pública, traduciendo los hallazgos científicos en recomendaciones prácticas para la prevención y el cuidado prenatal.

Consideraciones Éticas

Aunque esta es una revisión bibliográfica, se mantendrá un estricto apego a la integridad académica. Esto incluye:

- a) Referenciación precisa y ética de todas las fuentes consultadas, siguiendo las normas de citación (APA 7ma edición) para evitar el plagio.
- b) Presentación objetiva e imparcial de la evidencia, evitando la manipulación o el sesgo en la interpretación de los resultados.
- c) Reconocimiento de las limitaciones de la propia revisión y de la literatura analizada.

V. DESARROLLO

5.1 Definición

Para comprender a cabalidad la profunda influencia del entorno prenatal en la trayectoria de la vida humana, es imperativo establecer definiciones precisas y actuales de los conceptos centrales

de esta monografía: el ambiente intrauterino y el desarrollo embrionario/fetal. Estas no son meras fases pasivas, sino procesos biológicos activos e interconectados, donde la comunicación y la adaptación son constantes.

El Ambiente Intrauterino: Una Matriz Dinámica y Moduladora

El ambiente intrauterino se define, de forma exhaustiva y contemporánea, como el complejo ecosistema biológico, bioquímico, biofísico y psicosocial que rodea y nutre al embrión y feto desde el momento de la concepción hasta el nacimiento. Lejos de ser un mero receptáculo, es una matriz dinámica y altamente interactiva, cuya composición y propiedades están intrínsecamente ligadas a la salud integral de la madre. Esta definición trasciende una visión simplista de un entorno aislado para abrazar una perspectiva holística que incluye:

Factores Biológicos y Fisiológicos Maternos: Incluyen el estado nutricional de la madre (ingesta de macro y micronutrientes, reservas energéticas), su perfil metabólico (niveles de glucosa, insulina, lípidos, hormonas tiroideas), su estado inflamatorio y oxidativo, su función inmunológica y la integridad de sus sistemas orgánicos. La salud preexistente de la madre (ej., diabetes pregestacional, hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes) configura de manera fundamental este ambiente.

Factores Placentarios: La placenta no es solo un órgano de intercambio, sino un centro endocrino y metabólico vital. Se define como el órgano transitorio que establece la interfaz entre la madre y el feto, responsable del intercambio de nutrientes, gases, productos de desecho y hormonas, así como de la producción de hormonas esenciales para el mantenimiento del embarazo. Su estructura, funcionalidad y eficiencia (mediada por su vascularización, su capacidad de transporte y su integridad) son determinantes directos del ambiente intrauterino al filtrar, sintetizar y entregar los

recursos vitales al feto. Las disfunciones placentarias (ej., insuficiencia placentaria) impactan directamente el suministro y la programación fetal.

Factores Bioquímicos: La composición del líquido amniótico, la concentración de nutrientes, metabolitos, hormonas, factores de crecimiento, citocinas y otras biomoléculas en la sangre materna y fetal, que influyen directamente en la disponibilidad de recursos para el desarrollo celular y orgánico.

Factores Biofísicos: Elementos como la temperatura, la presión, el volumen del líquido amniótico y la actividad física de la madre pueden influir sutilmente en el crecimiento y desarrollo fetal.

Factores Psicosociales Maternos: El estrés crónico, la ansiedad, la depresión y las adversidades psicosociales experimentadas por la madre, son reconocidos actualmente como componentes cruciales del ambiente intrauterino. A través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) materno y la liberación de glucocorticoides, estas condiciones pueden alterar el ambiente hormonal fetal, impactando el desarrollo cerebral y la programación neuroendocrina.

Exposiciones Ambientales Externas (Exposoma Prenatal): Se refiere a la totalidad de las exposiciones ambientales no genéticas a las que la madre y el feto están expuestos. Esto incluye la dieta y el estilo de vida materno (consumo de tabaco, alcohol, drogas ilícitas), la exposición a contaminantes ambientales (contaminación del aire, pesticidas, metales pesados), disruptores endocrinos (productos químicos que imitan o bloquean hormonas) y agentes infecciosos (virus, bacterias, parásitos). Estas exposiciones pueden cruzar la barrera placentaria y ejercer efectos teratogénicos o de programación.

En síntesis, el ambiente intrauterino es un sistema de comunicación bidireccional, donde la salud materna, la función placentaria y el exposoma prenatal interactúan para configurar el destino biológico del individuo en desarrollo.

Desarrollo Embrionario y Fetal: La Orquestación de la Vida

El desarrollo humano prenatal es un proceso continuo que, para fines didácticos y de estudio, se subdivide en dos fases principales: el desarrollo embrionario y el desarrollo fetal. Ambos son periodos de extraordinaria plasticidad y vulnerabilidad a las influencias ambientales.

Desarrollo Embrionario (Desde la Fecundación hasta la 8ª Semana de Gestación):

Este periodo se define como la fase inicial de la ontogenia humana, caracterizada por la rápida proliferación, diferenciación y reorganización celular que da lugar a la formación de las estructuras básicas del cuerpo y el inicio de la organogénesis. Se subdivide en etapas críticas:

- a) Fecundación y Cigoto: La unión del óvulo y el espermatozoide.
- b) Segmentación y Blastulación: Múltiples divisiones celulares que forman la mórula y luego el blastocisto, que se implanta en el útero.
- c) Gastrulación: Un evento crucial donde se forman las tres capas germinales primarias (ectodermo, mesodermo y endodermo), a partir de las cuales se originarán todos los tejidos y órganos del cuerpo. Este es un periodo de extrema sensibilidad a las perturbaciones.
- d) Organogénesis: La formación y diferenciación de los principales órganos y sistemas del cuerpo (sistema nervioso central, corazón, extremidades, tracto gastrointestinal, etc.). La exposición a agentes teratogénicos durante este periodo puede provocar malformaciones congénitas graves.

Desarrollo Fetal (Desde la 9ª Semana de Gestación hasta el Nacimiento):

Esta fase se define como el periodo de crecimiento y maduración funcional de los órganos y sistemas ya establecidos durante la fase embrionaria, así como la diferenciación y refinamiento de tejidos y funciones fisiológicas. Aunque las malformaciones estructurales son menos comunes en esta etapa, el feto sigue siendo altamente susceptible a la "programación" de su fisiología y metabolismo a largo plazo.

Características clave incluyen un rápido aumento de tamaño y peso, la maduración del sistema nervioso (incluyendo la mielinización), el desarrollo pulmonar y renal, y la adquisición de capacidades sensoriales y motoras. Las exposiciones ambientales durante este periodo pueden no causar defectos estructurales visibles, pero pueden inducir cambios sutiles en la microestructura de los órganos o en la expresión génica que se manifiestan como enfermedades metabólicas, cardiovasculares o neuropsiquiátricas en la edad adulta.

La interconexión entre el ambiente intrauterino y estas fases del desarrollo es la esencia del paradigma DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), que postula que las adaptaciones realizadas durante este periodo pueden tener consecuencias permanentes, "programando" al individuo para una mayor susceptibilidad o resistencia a la enfermedad a lo largo de su vida. Comprender esta intrincada relación es fundamental para la medicina preventiva y la salud pública del siglo XXI.

5.2 Tipos de influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario

a) Influencia Nutricional: El Cimiento del Crecimiento y la Programación Metabólica

La nutrición materna es quizás la influencia más fundamental y estudiada del ambiente intrauterino. No se trata solo de la cantidad de alimento, sino de la calidad, el equilibrio de macronutrientes y la suficiencia de micronutrientes. Las desviaciones del estado nutricional óptimo pueden generar profundas adaptaciones y programaciones en el feto.

Restricción Nutricional (Desnutrición Materna): Se refiere a la ingesta insuficiente de calorías, proteínas, vitaminas y/o minerales por parte de la madre. Esto puede llevar a:

Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU): Un crecimiento fetal por debajo de su potencial genético, resultando en bajo peso al nacer.

Programación del Ahorro (Thrifty Phenotype): Una adaptación fetal a la escasez de nutrientes que optimiza la utilización de la energía, pero que en un ambiente posnatal de abundancia, predispone a la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, obesidad y enfermedades cardiovasculares. Los órganos como el páncreas, el hígado y el músculo pueden desarrollarse con una eficiencia reducida o una estructura alterada.

Déficits Específicos de Micronutrientes: La carencia de folato, hierro, yodo, vitamina D, o zinc puede causar defectos congénitos (ej., defectos del tubo neural por deficiencia de folato), alteraciones en el desarrollo cerebral y compromiso de la función inmune.

Sobre-Nutrición o Exceso Nutricional (Obesidad y Diabetes Gestacional Materna): Se define como la ingesta calórica excesiva o un desequilibrio metabólico materno, común en madres con obesidad o diabetes gestacional. Esto puede resultar en:

Macrosomía Fetal: Un crecimiento excesivo del feto, con alto peso al nacer.

Programación Metabólica Adversas: El feto es expuesto a altos niveles de glucosa, ácidos grasos libres e insulina. Esto puede inducir hiperinsulinismo fetal, maduración acelerada pero disfuncional de las células beta pancreáticas, acumulación de grasa ectópica y resistencia a la insulina desde el nacimiento, aumentando el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 en la infancia y adultez.

Alteraciones en el Desarrollo Cerebral: Se ha vinculado con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia.

b) Influencia del Estrés Materno: La Programación Neuroendocrina y Comportamental

El estrés materno, tanto fisiológico (ej., infección, inflamación) como psicosocial (ej., ansiedad crónica, depresión, adversidades sociales), es un potente modulador del ambiente intrauterino a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) materno y la liberación de glucocorticoides.

Activación del Eje HPA Fetal: Los glucocorticoides maternos pueden cruzar la placenta y modular la maduración y el "set-point" del eje HPA fetal. Una exposición excesiva puede llevar a una hiperreactividad o disfunción del eje HPA en la descendencia, con consecuencias a largo plazo en:

Neurodesarrollo: Mayor riesgo de trastornos del espectro autista, TDAH, ansiedad, depresión y esquizofrenia en la vida adulta. El estrés prenatal puede afectar la arborización dendrítica, la mielinización y la conectividad neuronal.

Programación del Comportamiento: Alteraciones en la capacidad de afrontamiento del estrés, mayor impulsividad o problemas de socialización.

Salud Cardiometabólica: El eje HPA también influye en el metabolismo; su desregulación puede contribuir a la hipertensión y la resistencia a la insulina.

Alteraciones en el Sistema Inmune Fetal: El estrés crónico puede inducir una inflamación sistémica leve en la madre, lo que a su vez expone al feto a citocinas proinflamatorias, afectando el desarrollo de su propio sistema inmune y aumentando la susceptibilidad a enfermedades atópicas o inflamatorias.

c) Influencia de Agentes Infecciosos: Teratogénesis y Programación Inmune

Las infecciones maternas durante el embarazo representan una amenaza directa para el desarrollo fetal, con consecuencias que van desde malformaciones congénitas hasta programación del sistema inmune y neurodesarrollo.

Infecciones Teratogénicas Directas: Ciertos patógenos pueden cruzar la placenta y causar daño directo a los órganos en desarrollo, especialmente durante la organogénesis embrionaria. Ejemplos clásicos incluyen:

Virus de la Rubéola: Causa el síndrome de rubéola congénita (cataratas, defectos cardíacos, sordera).

Citomegalovirus (CMV): Una de las causas más comunes de infección congénita, que puede provocar microcefalia, sordera, retraso del desarrollo.

Toxoplasma gondii: Causa toxoplasmosis congénita, afectando el cerebro y los ojos.

Virus Zika: Causa microcefalia grave y otras anomalías neurológicas.

Influencia en el Neurodesarrollo y Función Inmune: Incluso infecciones menos graves pueden inducir una respuesta inflamatoria materna que, sin causar malformaciones obvias, puede influir

en el desarrollo cerebral o en la programación del sistema inmune fetal, aumentando el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos o autoinmunes en la vida posterior.

d) Influencia de Exposiciones a Tóxicos Ambientales y Químicos

El "exposoma prenatal" abarca la totalidad de las exposiciones no genéticas a las que el feto está sometido. Muchos químicos y agentes ambientales pueden cruzar la placenta y actuar como teratógenos o disruptores del desarrollo.

Tabaco, Alcohol y Drogas Ilícitas:

Alcohol: Causa el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF), caracterizado por dismorfias faciales, RCIU y graves déficits neurocognitivos y conductuales.

Tabaco: Asociado con RCIU, parto prematuro, y mayor riesgo de asma, problemas respiratorios y trastornos del neurodesarrollo.

Drogas Ilícitas: Cada una con su perfil de riesgo, afectando el desarrollo cerebral, el comportamiento y el crecimiento fetal.

Contaminantes Ambientales:

Contaminación del Aire: La exposición materna a partículas finas (PM2.5) o óxidos de nitrógeno se ha vinculado con RCIU, parto prematuro y efectos adversos en el neurodesarrollo.

Pesticidas y Metales Pesados (ej., plomo, mercurio): Pueden ser neurotóxicos y afectar el desarrollo cerebral y cognitivo, incluso a niveles bajos.

Disruptores Endocrinos (EDCs): Químicos presentes en plásticos (ftalatos, BPA), cosméticos o alimentos que pueden mimetizar o bloquear hormonas, alterando el desarrollo de los sistemas

reproductivo, metabólico y neurológico. La exposición prenatal a EDCs se asocia con un mayor riesgo de obesidad, diabetes y trastornos reproductivos.

e) Influencia de Factores Genéticos Maternos y Epigenéticos

Aunque el ambiente intrauterino es el foco principal, la genética materna y la epigenética del gameto o del cigoto inicial actúan como un trasfondo modulador.

Polimorfismos Genéticos Maternos: Variaciones genéticas en la madre pueden influir en cómo procesa nutrientes, metaboliza toxinas o responde al estrés, modificando así el ambiente intrauterino disponible para el feto.

Epigenética Transgeneracional: Aunque menos estudiado en humanos y más en modelos animales, existe la posibilidad de que las exposiciones ambientales de la madre (o incluso de la abuela) puedan inducir cambios epigenéticos en los gametos de la descendencia, influyendo en la salud de futuras generaciones.

5.3 Causas para realizar un estudio exhaustivo sobre la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario

a) La Creciente Evidencia del Paradigma DOHaD y su Relevancia en Enfermedades Crónicas

La principal causa para esta investigación radica en el sólido y creciente cuerpo de evidencia que sustenta el paradigma de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés). Este concepto postula que las exposiciones ambientales (nutricionales, tóxicas, de estrés) durante los períodos críticos del desarrollo prenatal y la primera infancia pueden programar cambios fisiológicos y metabólicos permanentes en el organismo. Estos cambios, a menudo mediados por mecanismos epigenéticos, aumentan la susceptibilidad a enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en la adultez, incluyendo:

Diabetes tipo 2 y obesidad: La exposición a desnutrición o sobrenutrición en el útero puede alterar la estructura y función del páncreas, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico del feto, predisponiéndolo a estas condiciones.

Enfermedades cardiovasculares e hipertensión: Se ha demostrado que factores como la restricción del crecimiento intrauterino, la preeclampsia materna y el estrés prenatal pueden llevar a una reprogramación de la vasculatura y el sistema renal, aumentando el riesgo de hipertensión y aterosclerosis en la vida adulta.

Trastornos neurológicos y psiquiátricos: La exposición a infecciones, tóxicos o estrés materno puede afectar el neurodesarrollo, alterando la conectividad neuronal, la mielinización y la función de neurotransmisores, lo que se asocia con un mayor riesgo de trastornos del espectro autista, TDAH, ansiedad, depresión y esquizofrenia.

Un estudio exhaustivo es necesario para sintetizar esta evidencia fragmentada, identificar patrones consistentes y comprender la compleja interacción entre los diversos factores ambientales, genéticos y epigenéticos que contribuyen a estas predisposiciones a largo plazo.

b) La Vulnerabilidad y Plasticidad Única del Período Embrionario y Fetal

El desarrollo embrionario y fetal representa un período de extraordinaria plasticidad y alta vulnerabilidad. Durante estas fases, la división celular, la diferenciación de tejidos y la organogénesis (formación de órganos) ocurren a un ritmo vertiginoso y son altamente sensibles a las perturbaciones. Pequeñas desviaciones en el ambiente intrauterino, en momentos críticos, pueden tener consecuencias desproporcionadas y a menudo irreversibles en la estructura y función de los órganos. Un estudio exhaustivo permite:

Identificar ventanas críticas de desarrollo: Determinar qué exposiciones son más perjudiciales en qué momentos específicos del desarrollo (ej., la gastrulación para la formación de las capas germinales; la organogénesis para malformaciones).

Comprender la base molecular de la plasticidad: Ahondar en cómo el genoma fetal se adapta y responde a las señales ambientales, y cómo estas adaptaciones, aunque a veces vitales para la supervivencia inmediata, pueden comprometer la salud a largo plazo.

Esta comprensión es crucial para desarrollar estrategias preventivas y de intervención oportunas.

c) La Necesidad de Optimizar la Salud Materno-Infantil y la Prevención Primaria

A pesar de los avances en medicina perinatal, las tasas de complicaciones del embarazo y los resultados adversos en la infancia (ej., bajo peso al nacer, parto prematuro) siguen siendo desafíos globales. Un estudio exhaustivo sobre la influencia del ambiente intrauterino proporciona la base para:

Mejorar el cuidado preconcepcional y prenatal: Al identificar los factores de riesgo modificables en la madre (ej., estado nutricional, manejo del estrés, exposición a tóxicos), se pueden desarrollar guías clínicas más efectivas para optimizar el ambiente intrauterino antes y durante el embarazo.

Desarrollar intervenciones preventivas dirigidas: Comprender cómo la dieta materna, la actividad física, la salud mental y la exposición ambiental afectan al feto permite diseñar programas de intervención de salud pública y consejos individualizados para embarazadas.

Reducir la carga de morbilidad y mortalidad infantil: Al prevenir complicaciones del desarrollo, se pueden mejorar los resultados de salud al nacer y reducir la necesidad de intervenciones médicas costosas y de alto riesgo en neonatos y lactantes.

La investigación en este campo es, por lo tanto, una inversión en la salud de las futuras generaciones.

d) Avances Tecnológicos que Permiten una Investigación más Profunda

La capacidad de realizar un estudio exhaustivo sobre este tema hoy en día se ve amplificada por los avances tecnológicos en biología molecular y epidemiología:

Técnicas de Ómicas: La genómica, transcriptómica, proteómica, y especialmente la epigenómica (ej., secuenciación de bisulfito para metilación del ADN, ChIP-seq para modificaciones de histonas) permiten investigar cambios a nivel molecular inducidos por el ambiente intrauterino.

Biobancos y Estudios de Cohortes Longitudinales: La existencia de grandes cohortes de nacimiento con seguimiento a largo plazo (algunas desde el nacimiento hasta la adultez) ha permitido establecer asociaciones causales más robustas entre las exposiciones prenatales y los resultados de salud en la vida adulta.

Modelos animales sofisticados: El desarrollo de modelos animales (ej., roedores, primates no humanos) que simulan condiciones de desnutrición, estrés o exposición a tóxicos, permite investigar los mecanismos subyacentes con un control experimental riguroso.

Estos avances facilitan un análisis más detallado y mecanicista de las interacciones ambiente-genoma en el desarrollo.

e) Implicaciones para la Salud Pública y el Desarrollo de Políticas

Finalmente, un estudio exhaustivo sobre este tema es fundamental para informar el desarrollo de políticas de salud pública efectivas. La evidencia acumulada subraya que la salud de una población

no solo depende de las intervenciones médicas en la adultez, sino de un enfoque de ciclo de vida que comienza en el útero. Esto tiene implicaciones para:

Políticas nutricionales: Programas de suplementación, acceso a alimentos saludables para mujeres embarazadas.

Regulaciones ambientales: Normativas más estrictas sobre la exposición a contaminantes y disruptores endocrinos.

Apoyo psicosocial: Acceso a servicios de salud mental y apoyo para mujeres embarazadas que enfrentan estrés o adversidades.

Promoción de la salud preconcepcional: Educar a las mujeres en edad reproductiva sobre la importancia de la salud antes del embarazo.

5.4 Consecuencias de la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario

a) Consecuencias en el Desarrollo Embrionario Temprano y Fetal (Corto y Mediano Plazo)

Las exposiciones adversas durante los periodos críticos del desarrollo prenatal pueden tener impactos inmediatos o detectables en las etapas tempranas de la vida:

Malformaciones Congénitas y Defectos Estructurales: La exposición a teratógenos (agentes capaces de causar defectos de nacimiento) durante la organogénesis (principalmente en el periodo embrionario, semanas 3-8 de gestación) es una consecuencia directa. Ejemplos incluyen:

Defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia) por deficiencia de folato materno.

Síndrome Alcohólico Fetal por consumo de alcohol materno, que causa dismorfias faciales, retraso del crecimiento y anomalías del sistema nervioso central.

Malformaciones cardíacas, oculares y auditivas asociadas a infecciones como la rubéola congénita o el citomegalovirus.

Microcefalia en casos de exposición al virus Zika.

Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y Bajo Peso al Nacer (BPN): La desnutrición materna, la insuficiencia placentaria, la preeclampsia, o la exposición a tóxicos como el tabaco, resultan en una restricción del crecimiento fetal. Los bebés nacidos con BPN tienen mayor riesgo de complicaciones neonatales y mayor susceptibilidad a enfermedades en la adultez.

Macrosomía Fetal y Alto Peso al Nacer: Consecuencia de la sobre-nutrición materna o la diabetes gestacional, donde el exceso de glucosa y nutrientes conduce a un crecimiento fetal desproporcionado. Esto aumenta el riesgo de complicaciones en el parto, hipoglucemia neonatal y predisposición temprana a la obesidad.

Parto Prematuro: Algunas influencias del ambiente intrauterino, como infecciones, estrés severo o condiciones maternas subyacentes, pueden desencadenar un parto antes de las 37 semanas de gestación, lo que conlleva una serie de riesgos para la salud del recién nacido, incluyendo inmadurez pulmonar, hemorragia intraventricular y problemas de desarrollo a largo plazo.

Alteraciones en el Neurodesarrollo y el Comportamiento Infantil: Las exposiciones prenatales al estrés materno, a ciertas infecciones (ej., CMV, Zika) o a neurotóxicos (ej., plomo, mercurio, ciertos pesticidas) pueden causar un neurodesarrollo atípico que se manifiesta en la infancia como trastornos del espectro autista, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), dificultades de aprendizaje o problemas de conducta.

Consecuencias a Largo Plazo: La Programación de la Salud y la Enfermedad (Paradigma DOHaD)

El impacto más significativo de la influencia del ambiente intrauterino reside en la "programación fetal" o "programación del desarrollo", un concepto central del paradigma DOHaD. Esta es una consecuencia epigenética y fisiológica duradera, donde las adaptaciones que el feto realiza en respuesta a un ambiente subóptimo se convierten en un "punto de ajuste" metabólico y funcional que persiste en la vida posnatal y predispone a enfermedades crónicas en la adultez.

Enfermedades Metabólicas:

Diabetes Tipo 2 y Resistencia a la Insulina: Tanto la desnutrición fetal (hipótesis del "fenotipo ahorrador") como el exceso de nutrientes (obesidad materna, diabetes gestacional) pueden programar una disfunción de las células beta pancreáticas, resistencia a la insulina en tejidos periféricos (músculo, hígado) y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Obesidad Central y Síndrome Metabólico: Las exposiciones nutricionales adversas en el útero pueden alterar la adipogénesis (formación de tejido adiposo), la distribución de la grasa corporal y la regulación del apetito y el gasto energético, predisponiendo a la obesidad, dislipidemia e hipertensión.

Enfermedades Cardiovasculares:

Hipertensión Arterial: La RCIU o la exposición a estrés/inflamación prenatal pueden resultar en un menor número de nefronas en el riñón, una disfunción endotelial (revestimiento de los vasos sanguíneos) y una mayor rigidez arterial, aumentando el riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

Enfermedad Coronaria y Accidente Cerebrovascular: Las alteraciones en la programación vascular y metabólica pueden contribuir a un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares adversos más tarde en la vida.

Trastornos Neuropsiquiátricos en la Adulthood: La programación prenatal del eje HPA y del desarrollo cerebral (afectando la sinaptogénesis, mielinización y circuitos neuronales) se ha vinculado con un mayor riesgo de:

Depresión y Ansiedad: Alteraciones en la respuesta al estrés.

Esquizofrenia y Trastorno Bipolar: Posibles vínculos con infecciones maternas o estrés severo en etapas críticas del neurodesarrollo.

Deterioro Cognitivo: Impacto a largo plazo en la función cognitiva y la salud cerebral.

Disfunción Inmune y Enfermedades Autoinmunes/Alérgicas: Las exposiciones prenatales (ej., infecciones, ciertos tóxicos, estrés) pueden modular el desarrollo del sistema inmune fetal, alterando la maduración de las células inmunes y la tolerancia inmunológica, lo que aumenta la susceptibilidad a:

Asma y Alergias: Mayor riesgo de enfermedades atópicas.

Enfermedades Autoinmunes: Potencial predisposición a condiciones como la diabetes tipo 1 o la esclerosis múltiple.

Salud Reproductiva y Desarrollo del Cáncer: La exposición prenatal a ciertos disruptores endocrinos puede afectar el desarrollo de los órganos reproductivos, aumentando el riesgo de infertilidad o problemas hormonales en la adultez. Asimismo, se investiga la relación entre la programación fetal y un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer.

Consecuencias Epigenéticas y Transgeneracionales

Las exposiciones intrauterinas pueden inducir cambios epigenéticos (ej., patrones de metilación del ADN, modificaciones de histonas, expresión de ARN no codificantes) que no alteran la

secuencia de ADN, pero sí modifican la expresión génica de manera estable. Estas modificaciones son clave en la programación fetal y pueden, en algunos casos, ser transgeneracionales.

Epigenética Estable y Heredable: La reprogramación epigenética en el feto puede persistir durante toda la vida del individuo, afectando cómo sus genes se "encienden" o "apagan" en respuesta a estímulos posnatales, influyendo en su metabolismo y función orgánica.

Efectos Transgeneracionales (en modelos animales): Aunque la evidencia en humanos es incipiente, estudios en modelos animales han demostrado que las exposiciones ambientales de una generación pueden inducir cambios epigenéticos que se transmiten a las generaciones posteriores (nietos o bisnietos) a través de la línea germinal (óvulos o espermatozoides), sin que estas generaciones hayan sido expuestas directamente al factor adverso. Esto subraya una responsabilidad aún mayor hacia la salud materna.

5.5 Aplicaciones terapéuticas actuales relacionadas a la influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario

1. Optimización Nutricional Materna: La Dieta como Terapia Preventiva

La nutrición materna es la piedra angular de muchas estrategias terapéuticas relacionadas con el ambiente intrauterino. Las intervenciones actuales se centran en asegurar un estado nutricional óptimo antes y durante la gestación.

Suplementación con Ácido Fólico: Esta es una de las intervenciones preventivas más exitosas y ampliamente implementadas. La suplementación periconcepcional con ácido fólico (idealmente desde tres meses antes de la concepción y durante el primer trimestre) es crucial para prevenir los defectos del tubo neural (DTN), una de las malformaciones congénitas más comunes y graves. La

deficiencia de folato impacta la proliferación celular y la síntesis de ADN, fundamentales durante el cierre del tubo neural embrionario.

Manejo de la Diabetes Gestacional (DMG) y Diabetes Pre-gestacional: Un control estricto de la glucemia materna es una intervención terapéutica vital.

Definición de DMG: Es cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o se detecta por primera vez durante el embarazo.

Aplicación Terapéutica: A través de intervenciones dietéticas personalizadas, programas de ejercicio adaptado e, si es necesario, farmacoterapia (insulina, metformina), se busca mantener los niveles de glucosa materna dentro de rangos normales. El objetivo es prevenir la macrosomía fetal, reducir el riesgo de complicaciones al nacer (distocia de hombros, hipoglucemia neonatal) y, crucialmente, mitigar la programación metabólica adversa en el feto que predispone a obesidad y diabetes tipo 2 en la descendencia.

Abordaje de la Obesidad Materna Pre-concepcional y Gestacional: Las intervenciones se centran en la modificación del estilo de vida (dieta saludable y actividad física). Si bien la pérdida de peso durante el embarazo no se recomienda universalmente, el manejo del aumento de peso gestacional dentro de las pautas y la promoción de hábitos saludables buscan reducir el riesgo de macrosomía, RCIU y la programación metabólica adversa para el feto.

2. Detección y Manejo de Infecciones Prenatales: Blindaje del Neurodesarrollo

La detección temprana y el tratamiento de infecciones maternas son esenciales para proteger el desarrollo fetal.

Cribado Sistemático y Vacunación: Programas de salud pública incluyen el cribado de infecciones como la rubéola y el citomegalovirus (CMV), y la vacunación previa a la concepción (ej., contra la rubéola) para prevenir la infección materno-fetal que puede causar malformaciones congénitas y neurodesarrollo alterado.

Tratamiento de Infecciones Bacterianas y Virales: La administración de antibióticos para infecciones bacterianas (ej., vaginosis bacteriana, infecciones del tracto urinario) o el manejo antiviral para ciertas infecciones virales (ej., VIH, herpes simple) buscan reducir la transmisión vertical y sus consecuencias en el feto. En el caso del VIH, la terapia antirretroviral materna ha transformado la incidencia de transmisión vertical, protegiendo al feto de la infección y sus efectos en el desarrollo.

Manejo de la Preeclampsia: Aunque no es una infección, la preeclampsia (hipertensión inducida por el embarazo con proteinuria) tiene un componente inflamatorio y de disfunción placentaria. Su manejo a través de monitoreo, antihipertensivos y, en casos graves, parto programado, busca mitigar el ambiente intrauterino adverso (hipoxia, restricción de nutrientes) que puede llevar a RCIU y programación cardiovascular fetal.

3. Intervenciones para Reducir la Exposición a Tóxicos y Estrés Materno

Minimizar la exposición a agentes nocivos y gestionar el estrés materno son componentes crecientes de la terapia prenatal.

Asesoramiento y Programas de Cesación de Hábitos Nocivos: Proporcionar apoyo y recursos para dejar de fumar, beber alcohol o consumir drogas ilícitas durante el embarazo es una intervención crítica. Estas sustancias son potentes teratógenos y disruptores del crecimiento y neurodesarrollo

fetal. La deshabitación reduce drásticamente el riesgo de RCIU, parto prematuro y el Síndrome Alcohólico Fetal, entre otras consecuencias.

Educación sobre Tóxicos Ambientales: Informar a las gestantes sobre los riesgos de exposición a contaminantes ambientales (ej., plomo, mercurio, ciertos pesticidas, ftalatos y bisfenol A en plásticos) y promover medidas para evitarlos (ej., filtración de agua, selección de alimentos, uso de productos de cuidado personal seguros) es una forma de terapia preventiva para proteger el neurodesarrollo y el sistema endocrino fetal.

Manejo del Estrés y Salud Mental Materna: Reconociendo que el estrés crónico materno puede activar el eje HPA fetal y programar respuestas adversas, las intervenciones incluyen:

Apoyo psicológico y terapia cognitivo-conductual (TCC) para la ansiedad y la depresión materna.

Programas de reducción de estrés (ej., mindfulness, yoga prenatal) que buscan mitigar el impacto fisiológico del estrés en el ambiente intrauterino.

Detección y tratamiento de la violencia de género, que es una fuente grave de estrés materno.

4. Terapias Fetal Directas y Cirugía Fetal

Aunque más especializadas y menos frecuentes, en ciertos casos de malformaciones o condiciones fetales, se pueden realizar intervenciones directas en el feto para corregir o mitigar la influencia del ambiente intrauterino.

Cirugía Fetal para Mielomeningocele: La corrección quirúrgica del mielomeningocele (una forma grave de espina bífida) intrauterinamente ha demostrado mejorar significativamente los resultados neurológicos y reducir la necesidad de derivaciones ventriculoperitoneales en la infancia, mitigando el daño progresivo al sistema nervioso expuesto al líquido amniótico.

Terapias para Anemia Fetal: La transfusión intrauterina de sangre para fetos con anemia severa (ej., por incompatibilidad Rh) previene el hidrops fetal y la muerte.

VI. CONCLUSION

La monografía ha explorado la intrincada y profunda influencia del ambiente intrauterino en el desarrollo embrionario y fetal humano, revelando que este periodo crucial es mucho más que una fase de crecimiento pasivo. Es, de hecho, una matriz biológica activa y programadora, cuya composición y dinámicas tienen consecuencias directas y duraderas sobre la salud y la susceptibilidad a enfermedades a lo largo de toda la vida de un individuo.

Hemos definido el ambiente intrauterino como el complejo ecosistema de factores biológicos, bioquímicos, biofísicos y psicosociales, modulado por la salud materna y la función placentaria, al que el embrión y el feto están expuestos. Simultáneamente, el desarrollo embrionario (desde la concepción hasta la 8ª semana, con su rápida organogénesis) y el desarrollo fetal (desde la 9ª semana hasta el nacimiento, centrado en el crecimiento y maduración funcional) han sido presentados como ventanas de extraordinaria plasticidad y vulnerabilidad a estas influencias.

Las causas para investigar exhaustivamente este tema son contundentes y de relevancia global. El creciente peso de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en la salud pública mundial ha impulsado el paradigma de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD), que postula que las exposiciones prenatales adversas programan una mayor susceptibilidad a estas condiciones en la adultez. La necesidad de comprender los mecanismos subyacentes, como la programación metabólica y los cambios epigenéticos, es crucial para desentrañar las raíces tempranas de patologías como la diabetes tipo 2, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares

y los trastornos neuropsiquiátricos. Además, la optimización de la salud materno-infantil y la prevención primaria justifican esta investigación como una inversión fundamental en el futuro de la salud humana.

Los tipos de influencia que emanan del ambiente intrauterino son variados y poderosos. La nutrición materna, tanto por deficiencia (causando RCIU y el "fenotipo ahorrador") como por exceso (llevando a macrosomía y programación metabólica adversa), moldea el metabolismo y el desarrollo de órganos clave. El estrés materno puede reprogramar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal fetal, impactando el neurodesarrollo y la salud mental. Las infecciones prenatales y la exposición a tóxicos ambientales son capaces de inducir desde malformaciones congénitas graves hasta sutiles disfunciones en el sistema inmune o el neurodesarrollo.

En respuesta a esta profunda comprensión, las aplicaciones terapéuticas actuales se centran en la prevención y la modulación temprana. Intervenciones como la suplementación con ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural, el control riguroso de la diabetes gestacional para evitar la macrosomía y la programación metabólica adversa, y los programas de cesación de hábitos tóxicos, son ejemplos claros de cómo la medicina está actuando para optimizar el ambiente intrauterino. El manejo de infecciones y el soporte psicológico para el estrés materno también se perfilan como herramientas esenciales. Estas terapias, aunque a menudo preventivas en lugar de curativas directas, son fundamentales para establecer una base de salud robusta desde el inicio de la vida.

En definitiva, la investigación sobre la influencia del ambiente intrauterino nos obliga a replantear la etiología de la enfermedad y la promoción de la salud. Subraya que la calidad de la vida adulta está intrínsecamente ligada a las experiencias y adaptaciones en el vientre materno. La medicina del futuro debe adoptar un enfoque de ciclo de vida, priorizando el cuidado preconcepcional y

prenatal como la inversión más poderosa para prevenir la carga global de enfermedades crónicas. Este conocimiento no solo tiene el potencial de transformar la medicina preventiva, sino que también nos confiere una profunda responsabilidad ética y social: asegurar un comienzo óptimo de la vida para cada ser humano. La matriz de la vida, el ambiente intrauterino, es el verdadero primer determinante de nuestro legado de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Peral-Sanchez, I., Hojeij, B., Ojeda, D. A., Steegers-Theunissen, R. P. M., & Willaime-Morawek, S. (2022). Epigenetics in the uterine environment: How maternal diet and ART may influence the epigenome in the offspring with long-term health consequences. *Genes*, 13(1), 31. <https://doi.org/10.3390/genes13010031>
2. Chen, H. J., & Gur, T. L. (2020). Intrauterine microbiota: Missing, or the missing link? *Trends in Neurosciences*, 42(6), 402–413. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.03.008>
3. Salazar-Petres, E., Pereira-Carvalho, D., López-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2023). Maternal and intrauterine influences on feto-placental growth are accompanied by sexually dimorphic changes in placental mitochondrial respiration, and metabolic signalling pathways. *Cells*, 12(5), 797. <https://doi.org/10.3390/cells12050797>
4. Antonelli, M. C., Frasch, M. G., Rumi, M. R., Sharma, R., Zimmermann, P., Molinet, M. S., & Lobmaier, S. M. (2020). Early biomarkers and intervention programs for the infant exposed to prenatal stress. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2005.05787>
5. Hanson, M. A., & Gluckman, P. D. (2020). The Developmental Origins of Health and Disease: A Paradigm for the 21st Century. *Physiological Reviews*, 100(4), 1827-1875. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00041.2019>

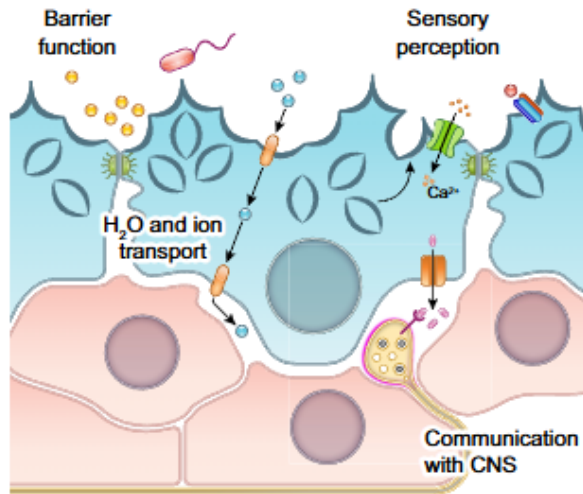
ANEXOS

Physiological Reviews

Review Article

THE UROTHELIUM: LIFE IN A LIQUID ENVIRONMENT

GRAPHICAL ABSTRACT



AUTHORS

Marianela G. Dalghi, Nicolas Montalbeti,
Marcelo D. Carattino, and Gerard Apodaca

CORRESPONDENCE

gla6@pitt.edu

KEYWORDS

bladder; epithelium; renal pelvis; ureter;
urethra; urothelium

CLINICAL HIGHLIGHTS

In medical school, students are taught that the urothelium (or transitional epithelium) is a distensible epithelium that serves as a barrier to urine and pathogens. This review expands upon these basic insights by providing an up-to-date summary and discussion of several topics including 1) urothelial development and regeneration; 2) evidence that the urothelium can alter the water and solute composition of the urine during normal physiology and in response to overdistension; 3) new insights into how the urothelium maintains patency in the face of expansion,



Agradecemos el apoyo de la F...

arXiv > q-bio > arXiv:2005.05787

Buscar...
Ayuda | Búsqueda

Biología cuantitativa > Métodos cuantitativos

[Enviado el 9 de mayo de 2020]

Biomarcadores tempranos y programas de intervención para el lactante expuesto al estrés prenatal

Marta C. Antonelli, Martin G. Frasch, Mercedes Rumi, Ritika Sharma, Peter Zimmermann, Maria Sol Molinet, Silvia M. Lobmaier

El desarrollo funcional de los circuitos afectivos y de recompensa, la cognición y la inhibición de la respuesta en etapas posteriores de la vida exhibe períodos de vulnerabilidad durante la gestación y la primera infancia. Amplia evidencia respalda el modelo de que la exposición a factores estresantes durante el período gestacional y la vida posnatal temprana aumenta la susceptibilidad de un individuo a futuros deterioros del desarrollo funcional. Versiones recientes de este modelo integran mecanismos epigenéticos de la respuesta del desarrollo. Su comprensión guiará el futuro tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados. Una combinación de señales fisiológicas obtenibles de forma no invasiva y biomarcadores epigenéticos relacionados con los principales sistemas de la respuesta al estrés, el eje hipotálamo-hipofisario (HHA) y el sistema nervioso autónomo (SNA), están emergiendo como los predictores clave de los resultados del neurodesarrollo. Dichos biomarcadores electrofisiológicos y epigenéticos pueden demostrar la identificación oportuna de los niños que más se benefician de los programas de intervención temprana. Dichos programas deberían mejorar futuros trastornos en niños aparentemente sanos. Los Programas de Intervención Temprana Centrada en la Familia, desarrollados recientemente, buscan influir en el cuidado y los estímulos que la familia proporciona diariamente y mejorar el apego entre padres e hijos, un elemento clave para una vida adulta socioemocional saludable. Aunque a menudo se subestima, esta estrategia de intervención temprana basada en biomarcadores representa un primer paso crucial para la prevención de futuros problemas neuropsiquiátricos y la reducción de su impacto personal y social.

Comentarios: 18 páginas-Reseña
Temas: Métodos cuantitativos (q-bio.QM); Neuronas y cognición (q-bio.NC)
Citar como: arXiv:2005.05787 [q-bio.QM]
(o arXiv:2005.05787v1 [q-bio.QM] para esta versión)
<https://doi.org/10.48550/arXiv.2005.05787>

Referencia de la revista: Neurofarmacia actual 2021
DOI relacionado: <https://doi.org/10.2174/1570159X19080210125150955>

Historial de envíos

De: Dra. Marta Antonelli [ver correo electrónico]

[v1] Sáb, 9 de mayo de 2020 13:55:55 UTC (6294 KB)

Enviar a esta revista

Reseña para esta revista

Proponer un número especial

Menú de artículos

Editores académicos

Daniela Marzoni
 Giovanni Tossetta

Suscríbete a SciFeed

Artículos recomendados

Enlaces de información relacionados

Más de Autores Enlaces

Vistas del artículo

3088

Citas

3

Solicitar reimpresiones de artículos

Acceso abierto

Artículo

Las influencias maternas e intrauterinas en el crecimiento fetoplacentario se acompañan de cambios sexualmente dimórficos en la respiración mitocondrial placentaria y las vías de señalización metabólica.

por Esteban Salazar-Petres^{1,†}, Daniela Pereira-Carvalho^{2,†}, Jorge López-Tello^{2,*} y Amanda N. Sferruzzi-Perri^{2,*}

¹ Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad Santo Tomás, Valdivia 5090000, Chile
² Centro de Investigación del Trofoblasto, Departamento de Fisiología, Desarrollo y Neurociencia, Universidad de Cambridge, Cambridge CB2 3EG, Reino Unido
^{*} Autores a quienes debe dirigirse la correspondencia.
[†] Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.
[‡] Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

Células 2023, 12 (5), 797; <https://doi.org/10.3390/cells12050797>

Presentación recibida: 30 de enero de 2023 / Revisado: 26 de febrero de 2023 / Aceptado: 1 de marzo de 2023 / Publicado: 3 de marzo de 2023

(Este artículo pertenece al Número Especial Vías de Señalización en el Embarazo)

Descargar

Explorar figuras

Informes de revisión

Notas de versiones

Abstracto

Se sabe que entornos maternos adversos, como el tamaño pequeño, la desnutrición y las condiciones metabólicas, influyen en los resultados del crecimiento fetal. De igual manera, el crecimiento fetal y las alteraciones metabólicas pueden alterar el entorno intrauterino y afectar a todos los fetos en especies con gestación múltiple o camadas múltiples. La placenta es el sitio de convergencia entre las señales derivadas de la madre y el/los feto(s) en desarrollo. Sus funciones se alimentan de la energía generada por la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS). El objetivo de este estudio fue delinear el rol de un entorno materno y/o fetal/intrauterino alterado en el crecimiento fetoplacentario y la capacidad energética mitocondrial placentaria. Para abordar esto, en ratones, utilizamos

Supports open access

REVISIÓN · Volumen 42, Número 6, P402-413, Junio 2019

Descargar número completo

Microbiota intrauterina: ¿faltante o el eslabón perdido?

Helen J. Chen¹, Tamar L. Gur^{1,2,3,4,*}

Afilaciones y notas · Información del artículo

Obtener acceso

Citar

Compartir

Establecer alerta

Obtener derechos

Reimpresiones

Artículo anterior

Siguiente artículo

» Reflejos

Mostrar esquema

La existencia de un microbioma intrauterino en un embarazo sano es muy controvertida. Si bien varios experimentos recientes han identificado comunidades bacterianas dentro de la placenta y el útero, otros indican que estos hallazgos podrían deberse a contaminación.

Existe evidencia emergente de que la microbiota dentro del ambiente intrauterino puede originarse en la cavidad oral, el intestino o la vagina.

El estrés gestacional materno se ha asociado con la inflamación en el útero.

La inflamación intrauterina se ha relacionado con resultados perjudiciales para el desarrollo neurológico, tanto estructural como funcional.

Abstracto

El entorno intrauterino proporciona una interfaz clave entre la madre y el feto en desarrollo durante el embarazo y es un objetivo para investigar los mecanismos de la programación fetal. Los estudios han demostrado una asociación entre el estrés prenatal y los trastornos del neurodesarrollo. El papel del entorno intrauterino en la mediación de este efecto aún se está dilucidando. En esta revisión, discutimos la evidencia preclínica y clínica emergente que sugiere la existencia de comunidades microbianas en el útero. También describimos los posibles mecanismos de translocación bacteriana al

Figuras (2)

Visor de figuras

Métricas del artículo

56 Citas	156 Capturas
1 Menciones	33 Redes sociales

46

Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences

Irene Peral-Sanchez ^{1,*}, Batoul Hojeij ², Diego A. Ojeda ¹, Régine P. M. Steegers-Theunissen ² and Sandrine Willaime-Morawek ¹

¹ Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK; daop1m14@southampton.ac.uk (D.A.O.); S.Willaime-Morawek@soton.ac.uk (S.W.-M.)

² Department Obstetrics and Gynecology, Erasmus MC, University Medical Center, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands; b.hojeij@erasmusmc.nl (B.H.); r.steegers@erasmusmc.nl (R.P.M.S.-T.)

* Correspondence: I.Peral-Sanchez@soton.ac.uk



Citation: Peral-Sanchez, I.; Hojeij, B.; Ojeda, D.A.; Steegers-Theunissen, R.P.M.; Willaime-Morawek, S. Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. *Genes* **2022**, *13*, 31. <https://doi.org/10.3390/genes13010031>

Academic Editor: Martine De Rycke

Received: 11 October 2021

Accepted: 20 December 2021

Published: 23 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in

Abstract: The societal burden of non-communicable disease is closely linked with environmental exposures and lifestyle behaviours, including the adherence to a poor maternal diet from the earliest preimplantation period of the life course onwards. Epigenetic variations caused by a compromised maternal nutritional status can affect embryonic development. This review summarises the main epigenetic modifications in mammals, especially DNA methylation, histone modifications, and ncRNA. These epigenetic changes can compromise the health of the offspring later in life. We discuss different types of nutritional stressors in human and animal models, such as maternal undernutrition, seasonal diets, low-protein diet, high-fat diet, and synthetic folic acid supplement use, and how these nutritional exposures epigenetically affect target genes and their outcomes. In addition, we review the concept of thrifty genes during the preimplantation period, and some examples that relate to epigenetic change and diet. Finally, we discuss different examples of maternal diets, their effect on outcomes, and their relationship with assisted reproductive technology (ART), including their implications on epigenetic modifications.

Keywords: DOHaD; maternal diet; epigenetics; embryo; preimplantation period; ART

1. Introduction

Non-communicable diseases (NCDs), such as diabetes, cardiovascular diseases (CVDs), neurological disorders, obesity, and some cancers, are on the rise, leading to around 34 million deaths worldwide per annum [1]. The significant increase in NCDs is closely linked to environmental exposures and lifestyle behaviours. It is also clear that exposure to these different largely modifiable conditions (i.e., poor diet, stress, and chemicals) from the preimplantation period onwards is important in the origin of these diseases [2]. The relationship between exposure to the maternal environment and the development and