Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 588-599.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

Fisiopatología de la programación fetal y su repercusión en la salud futura

Pathophysiology of fetal programming and its impact on the future health.

Víctor Manuel Vargas Aguilar,[1] Karen María Beltrán Beltrán,[1] Karina Arroyo Álvarez[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Durante la vida intrauterina, las alteraciones en el microambiente fetal causadas por desequilibrios nutricionales y metabólicos de la madre pueden dejar huellas epigenéticas y efectos persistentes en la vida adulta de su hijo que habrán de predisponerlo a enfermedades crónicas futuras.

OBJETIVO: Llevar a cabo una revisión sistemática de la fisiopatología de la programación fetal y su repercusión en la salud futura del feto.

METODOLOGÍA: Búsqueda en la base de datos de PubMed de artículos publicados, en los últimos 10 años, en inglés o español, con los MeSH "fetal programming"; "pathophysiology", con su correspondiente traducción. Se incluyeron artículos originales y de revisión con criterios PRISMA para revisiones sistemáticas.

RESULTADOS: Se encontraron 38 artículos, y se agregaron 7 de información complementaria y sustento para la discusión. En su análisis queda clara la relación entre las condiciones fisiopatológicas reportadas de desnutrición, sub y sobrealimentación, diabetes mellitus gestacional, obesidad, resistencia a la insulina, glucocorticoides y preeclampsia con enfermedades de la infancia, adolescencia y adultez. Se encontró evidencia de disruptores endocrinos, melatonina y disbiosis con enfermedades de la infancia y vida adulta. Así mismo, la interrupción de la angiogénesis durante el desarrollo pulmonar que conduce a hipertensión arterial pulmonar y enfisema, todo ello originado por la programación fetal epigenética. Se encontraron diferencias en el patrón de metilación de placentas prematuras en comparación con las de término.

CONCLUSIONES: Las anormalidades que sobrevienen durante el embarazo modifican la programación fetal y dan pie a las enfermedades que aparecerán durante la infancia, adolescencia y adultez, como consecuencia de los cambios en el patrón de metilación de los genes.

PALABRAS CLAVE: Fetal; epigenética; diabetes gestacional; insulina; glucocorticoides; preeclampsia; melatonina; enfisema; metilación; disbiosis.

Abstract

BACKGROUND: During intrauterine life, alterations in the fetal microenvironment caused by maternal nutritional and metabolic imbalances may leave epigenetic imprints and persistent effects on fetal adult life that will predispose the fetus to future chronic diseases.

OBJECTIVE: To carry out a systematic review of the pathophysiology of fetal programming and its impact on the future health of the fetus.

METHODOLOGY: Search in the PubMed database of articles published in the last 10 years, in English or Spanish, with the MeSH "fetal programming"; "pathophysiology", with their corresponding translation. Original and review articles with PRISMA criteria for systematic reviews were included.

[1] Ginecoobstetra, Clínica de la Mujer, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México, México.
[2] Especialista en Medicina Materno Fetal, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2023
Aceptado: abril 2023

Correspondencia
Víctor Manuel Vargas Aguilar
V_vargas_aguilar@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Vargas-Aguilar VM, Beltrán-Beltrán KM, Arroyo-Álvarez K. Fisiopatología de la programación fetal y su repercusión en la salud futura. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 588-599.

RESULTS: Thirty-eight articles were found, and seven were added for complementary information and support for discussion. In their analysis the relationship between the reported pathophysiological conditions of under-, under- and over-nutrition, gestational diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, glucocorticoids and pre-eclampsia with diseases of childhood, adolescence and adulthood is clear. Evidence of endocrine disruptors, melatonin and dysbiosis was found with diseases of childhood and adulthood. Also, disruption of angiogenesis during lung development leads to pulmonary arterial hypertension and emphysema, all caused by epigenetic fetal programming. Differences were found in the methylation pattern of preterm placentas compared to term placentas.

CONCLUSIONS: Abnormalities that occur during pregnancy modify fetal programming and give rise to the diseases that will appear during childhood, adolescence, and adulthood, because of changes in the methylation pattern of genes.

KEYWORDS: Fetal; Epigenetic; Gestational diabetes; Insulin; Glucocorticoids; Pre-eclampsia; Melatonin; Emphysema; Methylation; Dysbiosis.

ANTECEDENTES

La programación fetal es un proceso de adaptación nutricional y ambiental que altera las vías de desarrollo durante el periodo de gestación que induce cambios en el metabolismo después del nacimiento y en la vida adulta favorece la enfermedad crónica.[1,2]

El concepto de programación fetal surgió de la "hipótesis de Barker" (1995), quien planteó que las adaptaciones del feto son la causa de cambios permanentes en la estructura y fisiología del organismo que, finalmente, derivan en la aparición de enfermedades en la vida posnatal.[1-4]

Antes que Barker planteara su hipótesis, en la década de 1960 se identificó la repercusión del entorno estresante y de una mala salud emocional de la madre en la salud del embrión, del feto y del recién nacido. En 1981, Thomas Verny, publicó *The Secret Life of the Unborn Child,* en el que expuso la idea de que un ambiente estresante en el útero podría tener efectos duraderos en el desarrollo psicológico, emocional y físico del feto.[5] En 1989, *Weight In Infancy and Death From Ischemic Heart Disease,* Barker y colaboradores[6] respaldaron que las influencias ambientales pueden afectar el crecimiento y el desarrollo durante los primeros años de vida y su predisposición a ciertas enfermedades. Esos investigadores advirtieron la correlación entre el peso al nacer y la eventual aparición de la cardiopatía isquémica. En 1999 se demostró que los recién nacidos con bajo peso tenían mayores tasas de diabetes mellitus tipo 2 y concluyó que la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes mellitus y la hipertensión se originan por adaptaciones del feto a la malnutrición.[7,8]

Los factores que inducen la programación fetal que condicionan la aparición de enfermedades en la edad adulta son variados: exposición a hormonas esteroideas, estrés o enfermedades durante el embarazo (diabetes gestacional, preeclampsia, enfermedades virales o bacterianas), toxinas, hipoxia, abuso de alcohol, nicotina y

drogas.[9,10] Los factores que inducen la programación fetal tienen efectos deletéreos a largo plazo en el sistema cardiovascular, metabólico, reproductivo, respiratorio, endocrino, nervioso y esquelético.[9,10,11] **Figura 1**

La programación fetal es un proceso de adaptación entre la nutrición y otros factores ambientales que alteran las vías de desarrollo durante el periodo de crecimiento prenatal, que inducen cambios en el metabolismo posnatal y la susceptibilidad de los adultos a la enfermedad crónica. Estas modificaciones se trasmiten a las siguientes generaciones por mecanismos epigenéticos, definidos como la serie de alteraciones hereditarias de la expresión genética a través de modificaciones del ADN y las histonas centrales, sin cambios en la secuencia de ADN. Estas modificaciones epigenéticas alteran la estructura y condensación de la cromatina y afectan la expresión del genotipo y fenotipo.[1,12,13,14]

Los principales mecanismos epigenéticos son la metilación del ADN en la base púrica citocina, modificaciones en la cola amino terminal de las histonas y los ARNs no codificantes (microRNAs -miRNAs).[9,12]

Ante la abundancia de metilaciones, los factores de transcripción específicos tienen acceso restringido a la región promotora, y su ausencia favorece la accesibilidad transcripcional. La hipermetilación ocurre cuando las islas CpG de la región promotora se asocian con la in-

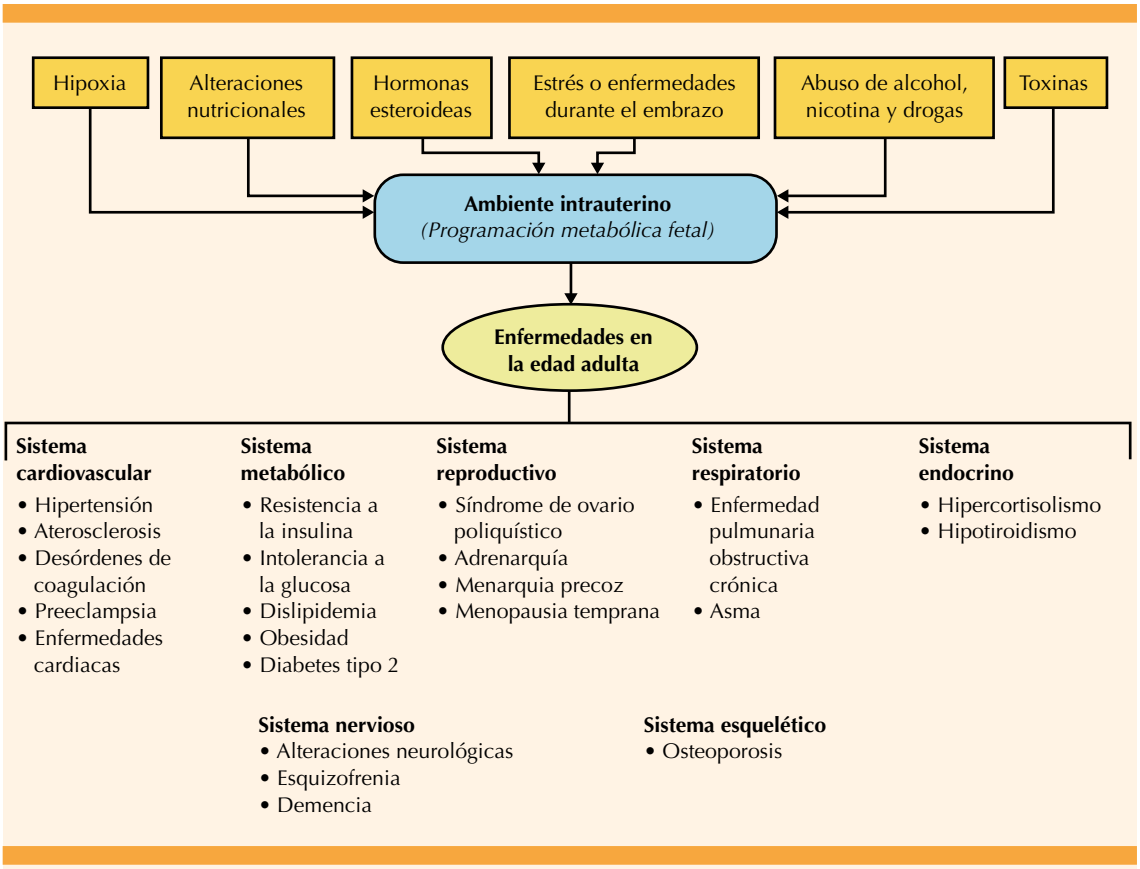


Figura 1. Factores que inducen la programación fetal y su relación con enfermedades en la edad adulta.[9]

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

activación del gen y llevan a la condensación de la cromatina y silenciamiento de genes supresores de tumores. La hipometilación, por su parte, activa oncogenes y conduce a la inestabilidad en el cromosoma y activación de transposones.[12,15,16,17] La región amino terminal de las histonas es susceptible de modificaciones postraduccionales. De la misma manera, el silenciamiento de elementos repetitivos garantiza el correcto ordenamiento de la cromatina y mantiene los patrones de expresión génicos. Por su lado, las mutaciones en las citosinas metiladas alteran la expresión génica. Una forma de silenciar un gen es mediante la metilación de residuos de lisina, mientras que la activación del gen relacionado se asocia con su desmetilación.[12,15,16,17]

Los microARNs son secuencias de ARN endógeno de aproximadamente 20 nucleótidos no codificantes, juegan un papel decisivo como inhibidores de la expresión génica por bloqueo de la traducción o degradación del ARN mensajero. Estos microARN o ARN de interferencia son secuencias de ARN no codificante que se unen a secuencias de ARN complementarias que silencian la expresión de determinados genes por metilación de las histonas y establecen una regulación negativa de la expresión postranscripcional.[12]

Todas estas modificaciones dan origen al epigenoma como patrón de marcas químicas en el ADN. Las primeras etapas de la vida parecen ser las más vulnerables a las modificaciones epigenéticas, sobre todo en la embriogénesis debido a la alta síntesis de ADN y al establecimiento de los patrones de metilación del ADN para el desarrollo de tejidos que generan un epigenotipo que determina la expresión de genes que dan origen al fenotipo.[12,15-19] Es así como se inician las enfermedades en el adulto: aterosclerosis, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus y dislipidemias, que se relacionan con el ambiente intrauterino.[6,20,21,22]

Los cambios en el peso o en la composición corporal al nacer, ya sea en el límite superior de la normalidad para las semanas de gestación, o reducciones significativas en el tamaño y peso al nacer, podrían dar lugar a secuelas metabólicas en la etapa adulta.[22,23]

Existe evidencia del crecimiento compensatorio posnatal en los niños con bajo peso al nacer o prematuros, que se asocia con bajas concentraciones de insulina y de factores de crecimiento de tipo insulínico, con normalización progresiva durante el primer año de vida.[24-27] Las proteínas y nutrientes donadores de grupos metilo en la dieta de la madre (vitamina B_{12}, ácido fólico, colina y betaína) alteran la metilación del genoma del feto y modifican la expresión de los genes relacionados con el metabolismo energético, que influyen en la resistencia a la insulina y la adiposidad en la edad adulta.[28]

METODOLOGÍA

Se efectuó una búsqueda en la base de datos de PubMed limitada a humanos de artículos publicados en últimos 10 años, escritos en inglés o español con los MeSH: "fetal programming" (All Fields) AND "pathophysiology" (All Fields) AND ((y_10[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]). Se utilizaron criterios PRISMA para revisiones sistemáticas.[29,30,31]

RESULTADOS

Se identificaron 38 artículos de los que se seleccionaron 32. En el reporte final se agregaron 13 que contenían información relevante para el estudio **(Figura 2)**.

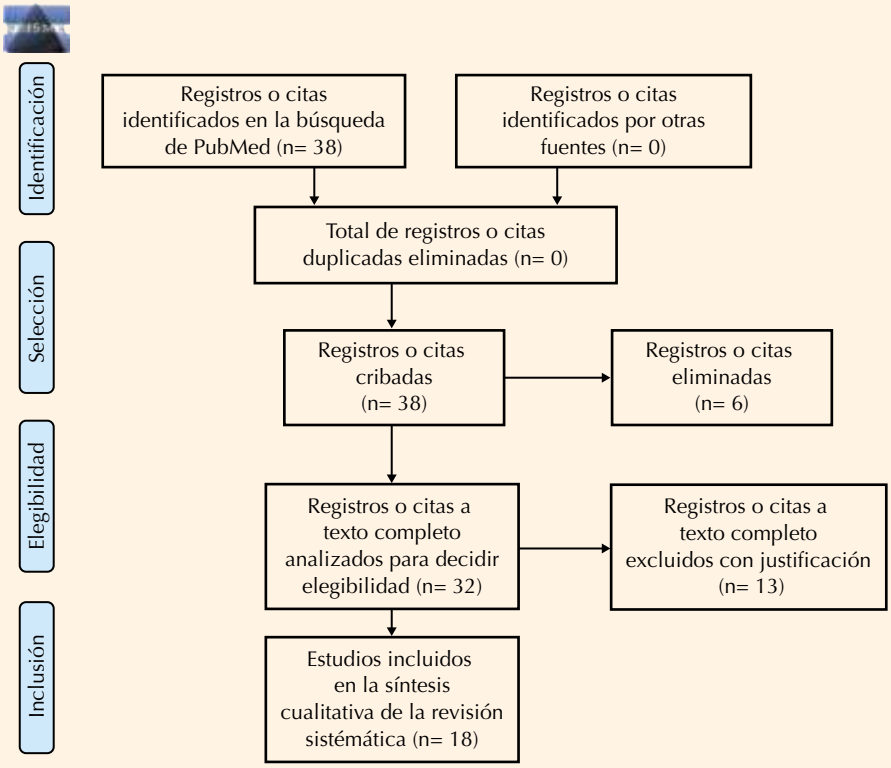


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA del estudio.

Nutrición, obesidad y esteroides en la programación fetal y sus implicaciones en la salud

La nutrición periparto afecta, a largo plazo, los desenlaces de la madre y el neonato: diabetes mellitus gestacional y aumento de su riesgo en las hijas.[32,33,34] **(Figura 3)**. La desnutrición de la madre conduce a: deficiencias en el aprendizaje y del comportamiento durante la infancia del hijo; alteraciones neurológicas debidas a la deficiencia perinatal de cobre; pérdida neuronal significativa con una dieta deficiente en zinc y apoptosis de neuronas corticales y cerebelosas por ingesta de alcohol. Las modificaciones epigenéticas favorecen el aumento de la cantidad de neuronas intersticiales, que podría asociarse con esquizofrenia.[33]

Cuando prevalecen condiciones de subalimentación, el páncreas del feto secreta menor cantidad de insulina, circunstancia que puede acentuarse mientras no se revierta la carencia. Y cuando la condición es la contraria, de sobrealimentación, el páncreas secreta mayores cantidades. Explicado de otra manera, con base en la programación fetal del páncreas en un ambiente de desnutrición puede provocar intolerancia a la glucosa en la vida futura.[34] En la **Figura 4** se resumen la asociación fisiopatológica de la desnutrición y la sub y sobrealimentación con anormalidades del feto-individuo como consecuencia de la programación fetal.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

La relación entre la exposición *in utero* a la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar crónica en niños, muestra que la hiperglucemia en ese periodo de la vida conduce a hipoxia fetal y a desregulación inmunológica, con modificaciones epigenéticas que, en combinación con el asma de la madre o la exposición ambiental al humo del tabaco, incrementa el riesgo de asma en la vida adulta.[35]

El efecto de los glucocorticoides contribuye a mantener la receptividad y la inactividad uterina, a mantener un perfil inmunológico que promueve la vascularización placentaria y un crecimiento fetal saludable. Sin embargo, una exposición anormal a los glucocorticoides o una desregulación glucocorticoides-progesterona puede contribuir a la insuficiencia placentaria, parto prematuro y crecimiento fetal deficiente; mediante la programación fetal contribuyen a la aparición de enfermedades inmunitarias.[36]

La exposición a un exceso de glucocorticoides en la etapa fetal puede conducir a comportamientos depresivos, estrés y enfermedades cardiovasculares como consecuencia de una programación fetal debido a la alteración en el desarrollo del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal fetal.[37] **Figura 3**

Si el embarazo transcurre en un ambiente de obesidad, resistencia a la insulina e inflamación en el feto ocurrirá una lipólisis-lipemia con cambios epigenéticos que predisponen a la aparición de enfermedades metabólicas durante la infancia.[38] **Figura 3**

Preeclampsia y trastornos hipertensivos, endocrinos, programación fetal y sus implicaciones en la salud

La preeclampsia y los trastornos hipertensivos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular en el feto derivado de una programación de los ovocitos.[39] La mala salud de la madre, posterior al puerperio, lactancia y durante su vida, además del riesgo en sus hijos y quizá nietos, incrementa la incidencia de coronariopatías, infartos cerebrovasculares e insuficiencia arterial.[40] **Figura 3**

El papel de las toxinas ambientales y de la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico, derivado de alteraciones endocrinas, tiene repercusiones en el desarrollo del feto porque inducen que se altere el equilibrio hormonal que se refleja en afectaciones en su crecimiento y diferenciación. Los disruptores endocrinos (conjunto de compuestos químicos que interaccionan con el sistema endocrino, en el que inducen efectos potencialmente debidos a su capacidad para mimetizar la acción de las hormonas endógenas, antagonizar la acción de las hormonas, alterar su patrón de síntesis y metabolismo o modular las concentraciones de los receptores correspondientes) modifican la epigenética fetal heredada, lo que implica efectos adversos en la salud de las futuras generaciones y predispone a las mujeres a padecer ovario poliquístico.[41] También pueden predisponer a la diabetes, cáncer hormonal (neoplasias de mama, endometrio, próstata) y aterosclerosis.[42] **Figura 4**

Melatonina, microbioma, programación fetal y sus implicaciones en la salud

La melatonina de la madre atraviesa la placenta y es la única fuente de esta hormona para el feto: es responsable de efectos transgeneracionales porque contribuye a un metabolismo energético equilibrado en la vida adulta. Es esencial para la temporización estacional y circadiana del fetodescendencia.[43] **Figura 4**

El microbioma es el conjunto de bacterias que viven en un ambiente determinado que contribuyen a mantener un equilibrio en su entorno. En caso de disbiosis (desequilibrio anormal del microbioma) se incrementa la cantidad de or-

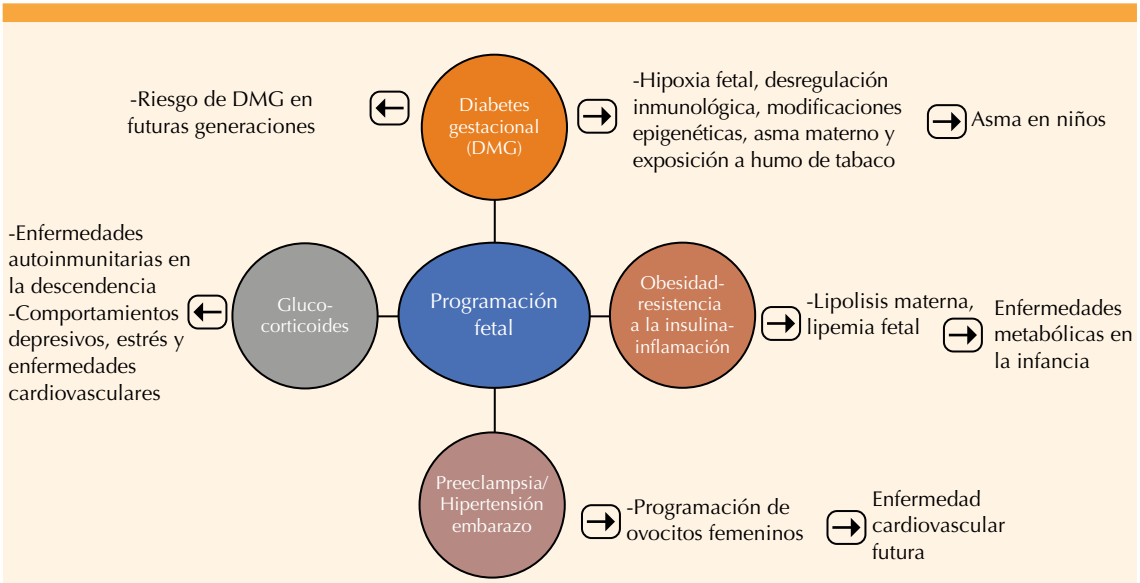


Figura 3. Asociación fisiopatológica de la diabetes, la obesidad-resistencia a la insulina, los glucocorticoides y la preeclampsia con anormalidades del feto-individuo como consecuencia de la programación fetal.

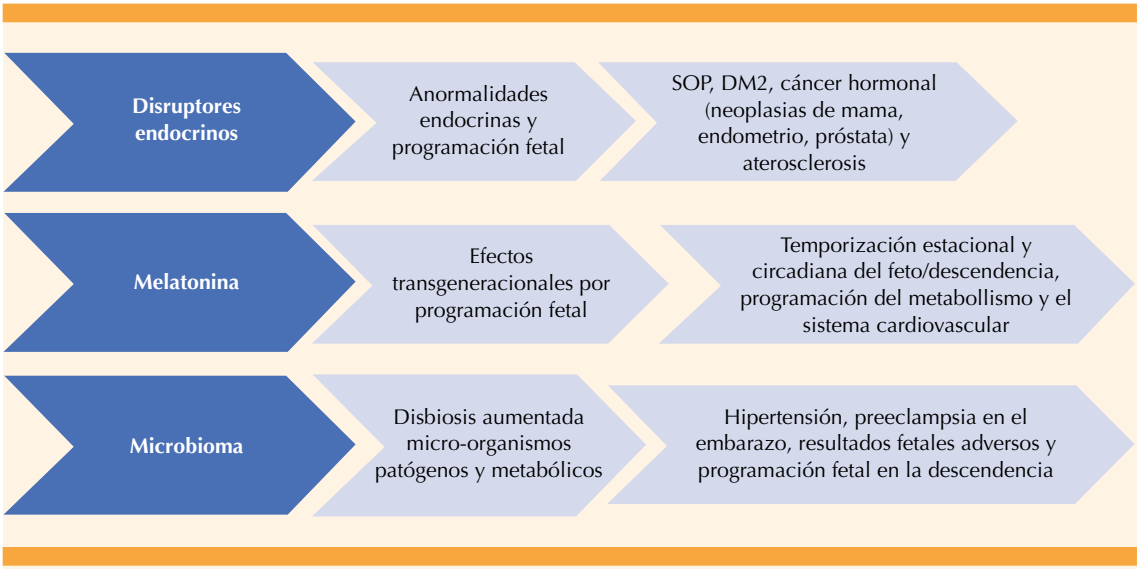


Figura 4. Asociación fisiopatológica de los disruptores endocrinos, melatonina y disbiosis con patologías en la infancia y vida adulta como consecuencia de la programación fetal.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

ganismos patógenos y metabolitos que pueden conducir a hipertensión, preeclampsia y desenlaces fetales adversos. **Figura 4**

Pulmón del feto, parto prematuro y programación fetal y sus implicaciones en la salud

El daño endotelial temprano interrumpe la angiogénesis y puede conducir a las anomalías estructurales del crecimiento vascular y del espacio aéreo; esto, a su vez, aumenta la susceptibilidad de hipertensión arterial pulmonar y enfisema en la vida adulta. La inhibición del receptor de VEGF se mantiene durante la infancia y edad adulta. La hipoxia perinatal aumenta la susceptibilidad a la hipertensión pulmonar. Los recién nacidos a término de mujeres con preeclampsia tienen un aumento en la resistencia vascular pulmonar basal y una dilatación mediada por flujo.[44]

En las placentas de partos prematuros y de término, la metilación del ADN es indicativa de diferencias en el patrón de genes metilados, como NCAM1 y PLAGL1.[45]

DISCUSIÓN

La programación fetal es un mecanismo de modificación epigenética inducido por estímulos anormales *in utero* que modifican el ambiente fetal que contribuyen a cambios permanentes en los procesos biológicos y funciones corporales que favorecen la aparición de enfermedades o fenotipos anormales durante la infancia, adolescencia y edad adulta. **Figura 5**

Los factores metabólicos (obesidad, desnutrición, exposición a corticoides o resistencia a la insulina) que afectan la vida de la mujer adulta pueden condicionar que el páncreas del feto adopte una capacidad de producción de insulina diferente a la necesaria en la vida extrauterina. Esta adaptación fetal, como mecanismo de protección *in utero*, condiciona cambios epigenéticos que incrementan el riesgo de padecer, a temprana edad, una enfermedad crónica en la vida extrauterina.[34] El feto puede perder la capacidad de madurez pulmonar por causa de la hiperglucemia de la madre y ello condicionar un riesgo al nacimiento y durante el resto de la vida.[38]

Los trastornos hipertensivos previos y durante la gestación condicionan un ambiente intrauterino que puede predisponer a la insuficiencia placentaria; por lo tanto, daño al endotelio desde la vida fetal con repercusiones en la vida extrauterina. Cuando lo anterior se suma a las comorbilidades metabólicas se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares desde temprana edad.[39]

El microbioma de la madre se relaciona con enfermedades en el huésped que condicionan más riesgo metabólico y vascular, incluso afectaciones tumorales en el cuello uterino. En la vida del feto este desequilibrio bacteriano puede condicionar riesgo de alteraciones en el embarazo, con incremento de enfermedad hipertensiva con el consecuente daño al feto, además de agresión directa en caso de sobrecrecimiento bacteriano y riesgo de sepsis gestacional.

Entre los principales factores que condicionan una programación fetal favorecedora de enfermedades están: la desnutrición o sobrealimentación, la exposición anormal a corticoides, el estrés, la diabetes gestacional, la preeclampsia, las enfermedades virales o bacterianas, la exposición a toxinas, la hipoxia y el abuso de alcohol, nicotina o drogas.

Para contrarrestar las adversidades mencionadas es necesario promover los cuidados prenatales adecuados y suficientes, los hábitos saludables y, en la medida de lo posible, evitar la exposición a estímulos anormales y una programación fetal anormal de riesgo. **Cuadro 1**

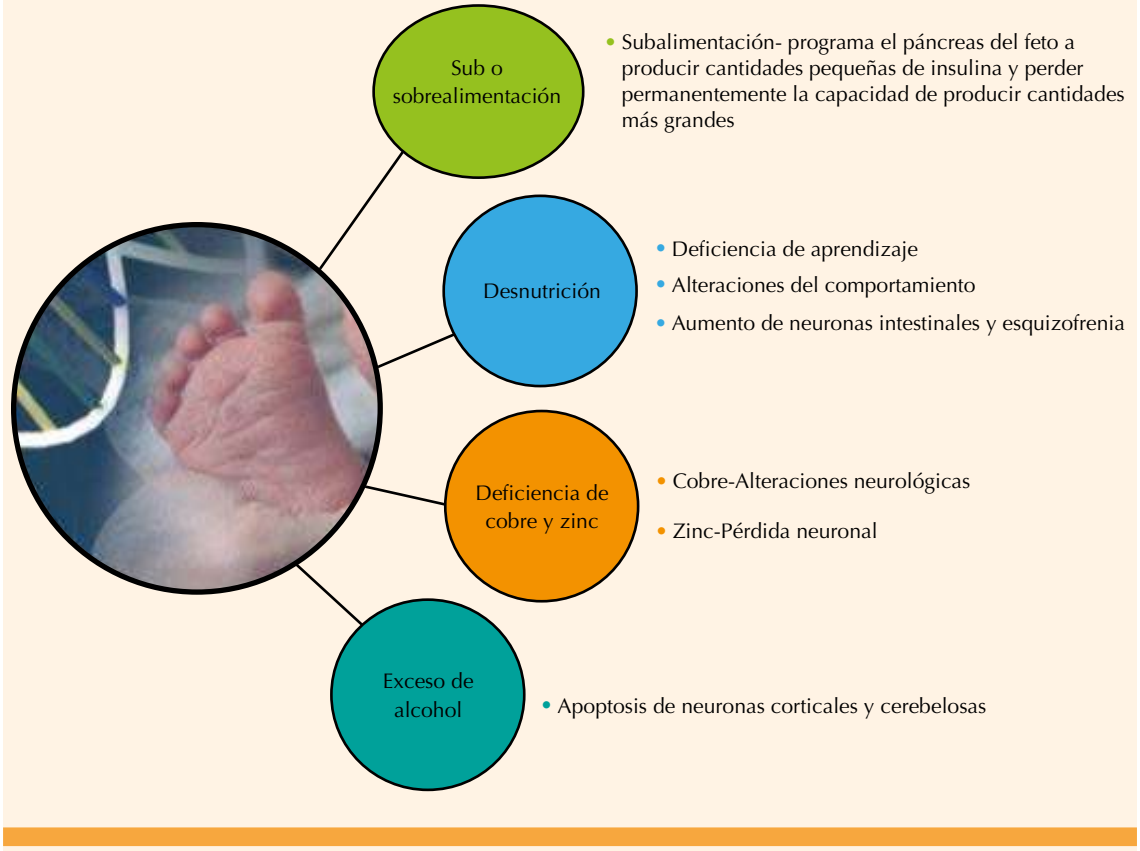


Figura 5. Asociación fisiopatológica de la desnutrición, sub y sobrealimentación con anormalidades en la vida fetal y adulta como consecuencia de la programación fetal.

CONCLUSIONES

Durante la vida intrauterina, las agresiones al feto pueden ser consecuencia de una enfermedad de la madre o ambientales con repercusiones a lo largo de la vida. Los factores de riesgo modificables que, de no revertirse, causan un daño a la salud del nuevo ser son: la desnutrición, exposición a toxinas, consumo de alcohol, nicotina o drogas, exceso de hormonas esteroideas, enfermedades en la madre como la diabetes gestacional o pregestacional, hipertensión arterial con o sin daño renal y la obesidad.

Si bien el control prenatal adecuado repercute favorablemente en el ambiente intrauterino, algunos factores no modificables pueden ejercer una influencia negativa y favorecer las enfermedades crónicas durante la vida extrauterina; por esto la comprensión del proceso de programación fetal y la difusión y generación de nuevo conocimiento, son indispensables para frenar este círculo vicioso.

La formación de equipos multidisciplinarios sin duda puede ayudar a crear estrategias de prevención de los factores de riesgo modificables, para

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

Cuadro 1. Factores que modifican la programación fetal y repercuten de manera adversa en la salud y estrategias para minimizarlos

Factor	Consecuencias para la salud	Estrategias para minimizar las consecuencias
EDC	El control hormonal puede afectarse por: la obesidad, las enfermedades metabólicas, el síndrome de ovario poliquístico, diabetes tipo 2, cáncer hormonal (neoplasias de mama, endometrio), aterosclerosis	Alimentándose de manera correcta, con una dieta equilibrada y debidamente higienizada
Glucocorticoides	Afectan el desarrollo inmunológico y pueden favorecer la depresión, esquizofrenia y las enfermedades cardiovasculares	Indicarlos correctamente en dosis y tiempo de consumo
Obesidad	Obesidad	Lactancia materna y dieta equilibrada
Desnutrición de la madre	Carencias en la información de sus consecuencias en la salud	Fortalecer la orientación nutricional para que la alimentación sea la adecuada durante el embarazo y después de éste
Peso menor de 2.5 kg	Diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina	Fortalecer la orientación nutricional para que la alimentación sea la adecuada durante el embarazo y después de éste
Diabetes tipo 2	Diabetes tipo 2	Cambios en el estilo de vida que permitan llegar al peso normal
Deficiencia de zinc	Pérdida neuronal	Administración complementaria de zinc
Consumo de alcohol	Apoptosis de neuronas corticales y cerebelosas	Informar de sus consecuencias y de los beneficios de evitarlo
Deficiencia de cobre	Hipercolesterolemia, hipertensión arterial	Indicar el complemento que satisfaga los requerimientos diarios que alcancen 0.9 mg al día con 0.75 mg adicionales durante el embarazo.
Ingesta elevada de hierro	Infarto de miocardio que interfiere en la absorción de cobre en niños y adultos.	Cumplir los requerimientos diarios 4.4 mg al día.
Diabetes mellitus gestacional, macrosomía	Diabetes mellutis gestacional en futuras generaciones, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina	Diagnóstico temprano mediante el tamizaje oportuno e implementación de las estrategias que favorezcan su adecuado control

aminorar la epidemia actual de enfermedades crónicas. Esto es decisivo para favorecer la salud y calidad de vida de las nuevas generaciones y para mitigar los altos costos de la atención médica de la población enferma.

REFERENCIAS

1. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. Perinatología y Reproducción Humana 2015; 29 (3): 99-105.
2. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ 1990; 301 (6761): 1111.
3. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clinical science (London, England: 1979) 1998; 95 (2): 115-28.
4. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstet Gynecol Sci 2017; 60 (6): 506-19.
5. Verny TR, Kelly J. The secret life of the unborn child. Dell; 1988.
6. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 334 (8663): 577-80.
7. Barker DJP. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 1999; 130 (4_Part_1): 322-24.
8. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetology 1992; 35 (7): 595-601.
9. Aguilera-Méndez A. La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos. CIENCIA ergo-sum 2020; 27: 392-400.

10. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology 2006. https://doi.org/10.1152/physiol.00050.2005
11. Carpinello OJ, DeCherney AH, Hill MJ. Developmental origins of health and disease: the history of the Barker hypothesis and assisted reproductive technology. In: Seminars in Reproductive Medicine. Thieme Medical Publishers, 2018; 177-82.
12. Castro MJ. Programación fetal. Revista Digital de Postgrado 2020; 9 (2). https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e214
13. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev 2005; 85 (2): 571-633. https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2003
14. Lucas A. Programming by early nutrition in man. The childhood environment and adult disease. Wiley Online Library 1991; 156: 38-55. https://doi.org/10.1002/9780470514047.ch4
15. Macías-Sánchez KL, Zazueta-Novoa V, Mendoza-Macías CL, Rangel-Serrano Á, Padilla-Vaca F. Epigenética, más allá de la Genética. Acta Universitaria 2008; 18 (1): 50-56.
16. Ruemmele FMR, Garnier-Lengliné H. ¿Por qué la genética es importante para la nutrición? Lecciones de investigación epigenética. Ann Nutr Metab 2012; 60 (3): 38-43. doi:10.1159/000337363
17. Geutjes EJ, Bajpe PK, Bernards R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. Oncogene 2012; 31 (34): 3827-44. https://doi.org/10.1038/onc.2011.552
18. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human-e-book: clinically oriented embryology. Elsevier Health Sciences, 2018.
19. Chacín M, Rojas J, Pineda C, Rodríguez D, Pacheco MN, Gómez MM, et al. Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo ahorrador y la incorporación de los diabetogenes al genoma humano desde la Antropología Biológica/Human predisposition to obesity, Metabolic syndrome and diabetes: saving gen. Diabetes Internacional 2011; 3 (2): 36.
20. Barker DJP. Fetal Programming: Influences on Development and Disease in Later Life. NIH Monograph Series; 2000.
21. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 2007; 357 (23): 2329-37. doi: 10.1056/NEJMoa072515
22. Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; 87 (1): 235-39. https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8188
23. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1997; 82 (2): 402-406. https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3752
24. Ramírez-López MT, Vázquez Berrios M, Arco González R, Blanco Velilla RN, Decara del Olmo J, Suárez Pérez J, et al. El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: Revisión de los mecanismos biológicos implicados. Nutrición Hospitalaria 2015; 32 (6): 2433-45. https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9716
25. Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega ACS. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62 (1): 44-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x
26. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis -2012 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology 2013; 38 (1): 1-11. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.012
27. Koleganova N, Piecha G, Ritz E. Prenatal causes of kidney disease. Blood Purif 2009; 27 (1): 48-52. https://doi.org/10.1159/000167008
28. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. Diabetology 2008; 51 (1): 29-38. https://doi.org/10.1007/s00125-007-0793-y
29. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, *et al.* PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021; 10: 39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z
30. Systematic Reviews: Information about the PRISMA statement and required elements.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021 (29); 372:n71. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906
32. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. Int J Mol Sci 2020; 21 (14): 5003. https://doi.org/10.3390/ijms21145003
33. Fanni D, Gerosa C, Rais M, Ravarino A, Van Eyken P, Fanos V, et al. The role of neuropathological markers in the interpretation of neuropsychiatric disorders: Focus on fetal and perinatal programming. Neuroscience Letters 2018; 669: 75-82. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.063
34. Poulakos P, Mintziori G, Tsirou E, Taousani E, Savvaki D, Harizopoulou V, et al. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice. Hormones 2015; 14 (3): 335-44. https://doi.org/10.14310/horm.2002.157
35. Azad MB, Moyce BL, Guillemette L, Pascoe CD, Wicklow B, McGavock JM, et al. Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. Paediatric Respiratory Reviews 2017; 21: 19-26. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.08.007

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8688

36. Solano ME, Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. Front Immunol 2020; 10: 3017. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03017
37. Goldstein JM, Handa RJ, Tobet SA. Disruption of fetal hormonal programming (prenatal stress) implicates shared risk for sex differences in depression and cardiovascular disease. Front Neuroendocrinol 2013; 35 (1): 140-58. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.12.001
38. Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in Women: Insights for the Clinician. J Womens Health (Larchmt). 2017/10/27. 2018; 27 (4): 444-57.https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6196
39. Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2022; 226 (2): S1102-S1107.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.047
40. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Women's Health 2014; 10 (4): 385-404. https://doi.org/10.2217/WHE.14.32
41. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertility and Sterility 2016; 106 (4): 948-58. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.031
42. Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/Fetal Determinants of Insulin Resistance in Women During Pregnancy and in Offspring Over Life. Current Diabetes Reports 2013; 13 (2): 238-44. https://doi.org/10.1007/s11892-012-0360-x
43. Do Amaral FG, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. Expert Rev Endocrinol Metab 2019; 14 (4): 293-300. https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158
44. Abman SH, Baker C, Gien J, Mourani P, Galambos C. The Robyn Barst Memorial Lecture: Differences between the fetal, newborn, and adult pulmonary circulations: relevance for age-specific therapies (2013 Grover Conference series). Pulm Circ 2014; 4 (3): 424-40. https://doi.org/10.1086/677371
45. Schoorlemmer J, Macías-Redondo S, Strunk M, Ramos-Ruíz R, Calvo P, Benito R, et al. Altered DNA methylation in human placenta after (suspected) preterm labor. Epigenomics 2020; 12 (20): 1769-82. https://doi.org/10.2217/epi-2019-0346

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).