

Una revisión sistemática sobre el impacto de la dieta en el embarazo y el perfil epigenético en la infancia

Relationships between the maternal prenatal diet and epigenetic state in infants: a systematic review of human studies

Kathya K. Fernando¹, Jeffrey M. Craig^{2,3} and Samantha L. Dawson^{2,3}.

¹ Department of Immunology & Pathology, Alfred Health and Monash University, Melbourne, Australia; ²Epigenetics, Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Parkville, Australia and 3IMPACT – the Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Faculty of Health, Deakin University, Waurn Ponds, Australia.

Abstract

Most human studies investigating the relationship between maternal diet in pregnancy and infant epigenetic state have focused on macro- and micro-nutrient intake, rather than the whole diet. This makes it difficult to translate the evidence into practical prenatal dietary recommendations.

To review the evidence on how the prenatal diet relates to the epigenetic state of infants measured in the first year of life via candidate gene or genome-wide approaches.

Following the PRISMA guidelines, this systematic literature search was completed in August 2020, and updated in August 2021 and April 2022. Studies investigating dietary supplementation were excluded. Risk of bias was assessed, and the certainty of results was analysed with consideration of study quality and validity.

Seven studies were included, encompassing 6852 mother-infant dyads. One study was a randomised controlled trial

and the remaining six were observational studies. There was heterogeneity in dietary exposure measures. Three studies used an epigenome-wide association study (EWAS) design and four focused on candidate genes from cord blood samples. All studies

showed inconsistent associations between maternal dietary measures and DNA methylation in infants. Effect sizes of maternal diet on DNA methylation ranged from very low (< 1%) to high (> 10%). All studies had limitations and were assessed as having moderate to high risk of bias.

The evidence presented here provides very low certainty that dietary patterns in pregnancy relate to epigenetic state in infants. We recommend that future studies maximise sample sizes and optimise and harmonise methods of dietary measurement and pipelines of epigenetic analysis.

Key Words: Epigenetics; pregnancy; nutrition; diet patterns; DOHaD

COMENTARIO

Emanuel Bellantonio

Médico Pediatra especialista en Pediatría del desarrollo y la conducta, Médico de planta en CESAC 10, CABA. Argentina. Jefe de trabajos prácticos de Embriología del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Ignacio Bocles

Médico residente de Medicina Familiar, Hospital Italiano, CABA. Argentina. Jefe de trabajos prácticos de Embriología del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Esta revisión sistemática, realizada por equipos de investigación de Australia (Fernando *et al.*), busca evaluar críticamente la evidencia disponible que vincula el efecto de la dieta materna durante el período prenatal y/o preconcepcional sobre el perfil epigenético de sus hijos e hijas. El terreno problemático de fondo es la hipótesis del "origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo" (DOHaD: *Developmental Origins Of Health and Disease*), como marco teórico para analizar el impacto de la nutrición materna, el estrés e infecciones/inflamación durante

el desarrollo prenatal y postnatal temprano en procesos de salud y en el desarrollo de enfermedades no transmisibles en la niñez, adolescencia o adultez¹.

Uno de los aciertos iniciales de este trabajo es que Fernando *et al.* detectan una serie de dificultades que podrían afectar la validez y aplicabilidad de las conclusiones. En primer lugar, los autores señalan que los estudios que cumplieron los criterios de inclusión están enfocados en la ingesta puntual de micro y/o macronutrientes, pero ninguno aborda la dieta en su conjunto. Resulta curioso que, en 6 de los 7 trabajos, las herramientas para evaluar la ingesta fueron cuestionarios dietarios generales, pero estos estudios subsumen esta información en nutrientes específicos, como el omega 3 o los ácidos grasos poliinsaturados. Desde una perspectiva de salud pública, es especialmente importante poder interpretar los efectos de la dieta completa para idear y ejecutar políticas sanitarias adecuadas, en lugar de reducir la complejidad de la nutrición a ciertas moléculas en particular. Aunque muchos de los estudios que examinan la relación entre nutrición y desarrollo miden micronutrientes como variable, cada vez hay más evidencia que destaca el efecto de los alimentos enteros, más allá de su simple composición nutricional².

Por otro lado, los trabajos incluidos en esta revisión abordan diferentes intervenciones dietarias (dieta mediterránea, cantidad de pescado ingerido y descripciones alimentarias globales) en momentos distintos (preconcepcional, primer y segundo trimestre de embarazo, tercer trimestre de embarazo) y evalúan resultados primarios también diferentes (antropometría, alergias, neurodesarrollo, metilación del ADN). Incluir en una revisión sistemática estudios que valoraron intervenciones heterogéneas y *outcomes* primarios y secundarios variados puede añadir confundidores y disminuir la capacidad de análisis.

A pesar de que este último punto puede considerarse una debilidad del artículo, no debemos pasar por alto que el tema abordado es novedoso y complejo, y aún carece de categorías de análisis propias que permitan una adecuada integración teórica y epistemológica. Bajo esta perspectiva, es importante destacar el esfuerzo de revisar la literatura sobre un tema emergente pero de gran relevancia.

Si bien la epigenética cuestiona las visiones reduccionistas predominantes hasta la fecha, existe una tendencia a reducir este campo del conocimiento a la mera metilación del ADN, obviando otros fenómenos epigenéticos, ya sean nucleares, citoplasmáticos, tisulares u orgánicos. En este sentido, el artículo se enfoca únicamente en los resultados de la metilación del ADN y los aborda de manera implícita como un resultado en sí mismo, a pesar de la falta de evidencia suficiente para valorar la causalidad en fenómenos de salud concretos.

En cuanto a la metodología y las herramientas utilizadas, estas son pertinentes para realizar una evaluación de este tipo de trabajos, con adherencia a las directrices de la declaración PRISMA para reportar los resultados de la revisión y el uso del sistema GRADE para analizar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Sin embargo, el sesgo habitual de buscar únicamente literatura publicada en lengua anglosajona es evidente.

Para apreciar mejor la relevancia de los conceptos abordados en este trabajo es conveniente considerar algunos aspectos teóricos. La epigenética como campo de investigación se nutre de dos grandes controversias que han rondado la biología. Por un lado la aparente antinomia *natura* o *nurtura*, y por otro dos visiones contrapuestas sobre el desarrollo de los organismos, la clásica oposición entre preformismo y epigénesis. No es azaroso, de hecho, que el nombre de epigenética recuerde tanto al de epigénesis. Si bien ambos términos tienen una especificidad conceptual propia, podría establecerse una relación signada por la evolución histórica de estas controversias en el campo científico y filosófico. Originalmente la epigénesis es una perspectiva

utilizada para entender y describir el desarrollo de los organismos, la cual se contrapone al preformismo. El preformismo en su acepción más fuerte postula que la forma del organismo se encuentra definida desde el momento de la concepción, y por ende el desarrollo consistirá en un aumento de tamaño, mientras que la noción de epigénesis propone que la organización de los seres vivos se adquiere de forma gradual durante el desarrollo³. Detrás de estas perspectivas se cuela una discusión filosófica acerca del determinismo en las ciencias biológicas. A lo largo de los siglos se observa el predominio de una u otra postura, con argumentos y fundamentaciones que van transformándose a medida que los contextos histórico-sociales cambian y que la tecnología disponible permite abordar nuevos horizontes epistemológicos.

La aparición del campo de la genética clásica pareció inclinar la balanza hacia el determinismo preformista, pero no pudo explicar los fenómenos de regulación genética. Las limitaciones del reduccionismo genético que caracterizó la segunda mitad del siglo XX, después de la descripción de la estructura del ADN, marcaron el camino para el crecimiento de la epigenética como campo de conocimiento. Esto se ha visto respaldado, a su vez, por el desarrollo de tecnologías de biología molecular que permiten abordar aspectos de los ecosistemas celulares y tisulares que antes eran inalcanzables. Por lo tanto, los fenómenos epigenéticos se vuelven cada vez más centrales para interpretar el desarrollo de los individuos en sus contextos, los procesos de desarrollo embrionario y los ciclos de vida, la adaptación al entorno y los cambios a largo plazo que se expresan en la evolución de las poblaciones y los linajes.

En su conceptualización actual la epigenética se define como el estudio de los procesos que integran la regulación de la expresión de los genes, de los eventos postraduccionales y de la actividad del transcriptoma y proteoma, en relación con sus entornos⁴. Los cambios epigenéticos implican una alteración estable de la expresión génica a través de mecanismos que incluyen, entre otros, la fijación de residuos químicos (por. ej., grupos metilos) al ADN o a moléculas que participan en el empaquetamiento y el control transcripcional y posttranscripcional (por. ej., histonas). Desde el inicio del siglo XXI, el cuerpo teórico y experimental de la epigenética se encuentra en un período de crecimiento acelerado⁵.

Los procesos epigenéticos representan una familia clave de mecanismos mediante los cuales las respuestas adaptativas, inicialmente transitorias, alteran de forma duradera la fisiología. Esto puede ocurrir, particularmente, en las primeras etapas del

desarrollo del individuo (preconcepcional, pre y perinatal) debido a la preponderancia de períodos sensibles o ventanas temporales de desarrollo rápido y mayor plasticidad. En este sentido, surge el concepto de programación epigenética fetal elaborado por Barker, que ha evolucionado en la actualidad hacia el concepto más amplio de DOHaD¹². Este fenómeno se refiere a los efectos persistentes en las estructuras y funciones corporales debido a factores ambientales que actúan durante los períodos sensibles del desarrollo temprano. Inicialmente, surgió a partir de observaciones que vinculaban la desnutrición durante el embarazo con el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en adultos. El interés en el origen prenatal de enfermedades en la adultez cubrió otras áreas de la salud, como el neurodesarrollo (de hecho, uno de los trabajos revisados tenía como *outcome* la conducta de los niños y niñas) y se convirtió en un aporte teórico de gran relevancia para la medicina reproductiva. El artículo analizado se centra en la nutrición como un factor ambiental crucial en la programación fetal. Es claro que la capacidad de una madre para promover el desarrollo y la salud de su descendencia depende en gran medida de su propia salud y bienestar antes, durante y después del embarazo. Durante la gestación, traduce a través de su propio estado nutricional las señales adversas del entorno externo nutricional, desde los déficits hasta el exceso, produciendo modificaciones en el crecimiento y desarrollo fetal que generan adaptaciones tempranas al entorno, con el riesgo de aumentar la susceptibilidad a enfermedades a largo plazo⁶. La evidencia que sustenta estas afirmaciones incluye investigaciones que van desde ensayos hasta trabajos epidemiológicos fundacionales del campo de la herencia epigenética transgeneracional. Es oportuno recordar esos trabajos iniciales, en particular el estudio de la hambruna holandesa⁷ y la cohorte de Överkalix⁸. En ambos casos, continúan las cohortes que evalúan los impactos inter y transgeneracionales del acceso a alimentos y las crisis agudas, interpretando estos fenómenos complejos como intervenciones en modelos cuasiexperimentales. En ambas cohortes, a su vez, se buscan como *outcomes* primarios entidades clínicas de alto valor, como la mortalidad por todas las causas, las enfermedades metabólicas y el riesgo cardiovascular global, entre otras. La búsqueda exploratoria de patrones de metilación del ADN o marcas epigenéticas adquiere sentido en la investigación global. Otros estudios que continuaron esta línea son la cohorte del sitio de Leningrado⁹ y la cohorte china de salud y nutrición¹⁰. Todos ellos abordan con particular atención confundidores complejos, como cambios en la historia/cultura dietaria, crisis

sociales y económicas y nuevas políticas de estado que puedan estar generando un efecto no anticipado en los análisis. Del mismo modo, consideran diferencias por sexo, edad materna al momento de la gestación, subgrupos étnicos y desigualdad económica. Además del papel de la nutrición, se postula que la exposición al estrés, otro factor predominantemente ambiental, durante el período prenatal y el postnatal temprano, tiene efectos duraderos en la descendencia. Mediante la alteración de la regulación epigenética del receptor de glucocorticoides por la exposición al estrés temprano, se produce un efecto de programación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso central¹¹. Esto permite comprender cómo la adversidad continua y excesiva en el período prenatal y los primeros años de vida puede sobrecargar los sistemas biológicos y dar lugar a consecuencias crónicas, como enfermedades no transmisibles, como el asma, la diabetes, los trastornos del desarrollo y las enfermedades psiquiátricas¹². En este sentido, las recomendaciones sugieren que para un desarrollo temprano adecuado son necesarios los llamados “cuidados nutritivos” (que involucran cinco componentes: salud, nutrición, seguridad, relaciones recíprocas y receptivas, y educación temprana) proporcionados a través de interacciones cercanas en la familia y la comunidad, y enmarcados por un entorno que permita el adecuado desarrollo de estas interacciones¹³. De estas reflexiones surge la importancia del papel que desempeñan los servicios comunitarios que brindan apoyo para garantizar estos cuidados nutritivos a través de programas que fomenten una alimentación adecuada, reduzcan las fuentes de estrés y promuevan relaciones recíprocas y receptivas. Estos servicios incluyen la atención médica, la oferta de educación inicial y los programas de atención temprana, siendo fundamentales las políticas sanitarias, educativas y de desarrollo social que proporcionan un marco de referencia y financiamiento para aumentar la accesibilidad a los mismos, reducir su fragmentación y asegurar su sustentabilidad. Así es como surge la Ley 27.611 de “Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia”, conocida como Ley de los 1000 días, cuyo objetivo es “proteger, fortalecer y acompañar el cuidado integral de la vida y la salud de las personas gestantes y las niñas y los niños en sus primeros 3 años”¹⁴. Este marco normativo se basa en la importancia de los períodos prenatal y postnatal tempranos, así como en la ya mencionada hipótesis del origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo (DOHaD). Contar con evidencia de calidad que respalde las políticas sanitarias orientadas a mejorar los indicadores de salud y enfermedad es una actividad fundamental para

una ciencia comprometida con el desarrollo de las comunidades en las que se inserta.

DESAFÍOS

El vertiginoso crecimiento de las áreas del conocimiento involucradas en la integración de la información ambiental con el desarrollo, las variables de la normalidad y patologías a lo largo de una y más generaciones nos enfrenta con la necesidad de orientar los esfuerzos de la comunidad científica y sanitaria a sintetizar y generar nuevas categorías, así como proponer intervenciones adecuadas para la prevención y promoción de la salud poblacional. Varios conceptos acuñados en áreas diversas del conocimiento, como la biología del desarrollo, la biología evolutiva, la biología de sistemas y la epidemiología, aunque tienen su especificidad (programación fetal, DOHaD, impronta ambiental, herencia epigenética, herencia transgeneracional, entre otros), probablemente referan a distintos enfoques de procesos comunes o íntimamente relacionados, y, en todos los casos, se tratan de dimensiones de la biología que valoran aspectos ambientales con un profundo impacto en la salud de las poblaciones. Aún es necesario sintetizar la evidencia acumulada en esas áreas del conocimiento como condición para que las ciencias traslacionales

y los estudios epidemiológicos desarrollen modelos de estudio apropiados. Por otro lado, desde la producción del conocimiento, es necesario proponer nuevos diseños de investigación que se adapten a la evaluación del impacto de medidas complejas en fenómenos novedosos en su complejidad. Las condiciones congénitas, el neurodesarrollo, el espectro de obesidad/síndrome metabólico y las alergias son algunos fenómenos emergentes y vía final común de una serie de posibles condiciones que pueden actuar en distintos momentos del desarrollo de maneras variadas. Los nuevos diseños deben integrar esta multiplicidad de agentes, mecanismos y tiempos de exposición, interpretar sus jerarquías, posibles co-variables y confundidores, así como sus interacciones y sinergismos. Finalmente, es acertada la conclusión de los autores respecto a la necesidad de incluir en los futuros diseños de estudios la dieta global de los progenitores y el seguimiento de los niños y niñas por más tiempo, así como la evaluación de las modificaciones epigenéticas en varias etapas de sus vidas. Sin embargo, queda pendiente establecer la vinculación específica entre las modificaciones epigenéticas evaluadas y parámetros de salud que sirvan como indicadores para diseñar políticas sanitarias.

Referencias

- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):412-7.
- Krochik G, Cafiero P. Nutrición y neurodesarrollo. En: Cafiero P. *Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023: 130-152.
- Maienschein J. "Epigenesis and Preformationism". En: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2021 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL: <https://plato.stanford.edu/archives/win2021/entries/epigenesis/>
- Bocles I. Epigenética. En: Curtis H, . *Biología: En contexto social*, 8° ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana; 2021:293-324.
- Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 14;21(20):7571.
- Victoria CG, Christian P, Vidaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1388-1399.
- Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013 Apr;120(5):548-53.
- Vågerö D, Pinger PR, Aronsson V, van den Berg GJ. Paternal grandfather 's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nat Commun.* 2018 Dec 11;9(1):5124.
- Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaia E, Boyarinova M, Kolesova E, Erina A, et al. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors. *Sci Rep.* 2023 Jul 11;13(1):11188.
- Li J, Yang Q, An R, Sesso HD, Zhong VW, Chan KH, et al. Famine and Trajectories of Body Mass Index, Waist Circumference, and Blood Pressure in Two Generations: Results From the CHNS From 1993-2015. *Hypertension.* 2022 Mar;79(3):518-531.
- Napoli S. Estrés y neurodesarrollo. En: Cafiero P. *Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023: 119-129.
- National Scientific Council on the Developing Child. (2020). *Connecting the Brain to the Rest of the Body: Early Childhood Development and Lifelong Health Are Deeply Intertwined: Working Paper No. 15.* Retrieved from www.developingchild.harvard.edu.
- Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):77-90.
- Ley 27.611 de "Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia". En <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27611-346233>.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.