

## Concepto DOHaD

### **Dra. Stella Maris Gil**

Médica Pediatra.  
Presidente SAP (período 2017/2019).  
Coordinadora de la Unidad Pediátrica Ambiental  
del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna).  
Miembro de la Subcomisión de DOHaD-SAP.

### **Dr. Jorge Cabana**

Médico Pediatra.  
Ex Presidente SAP (período 2015/2017).  
Especialista consultor en Pediatría y Neonatología.  
Presidente de la Subcomisión de DOHaD-SAP.

## Objetivos

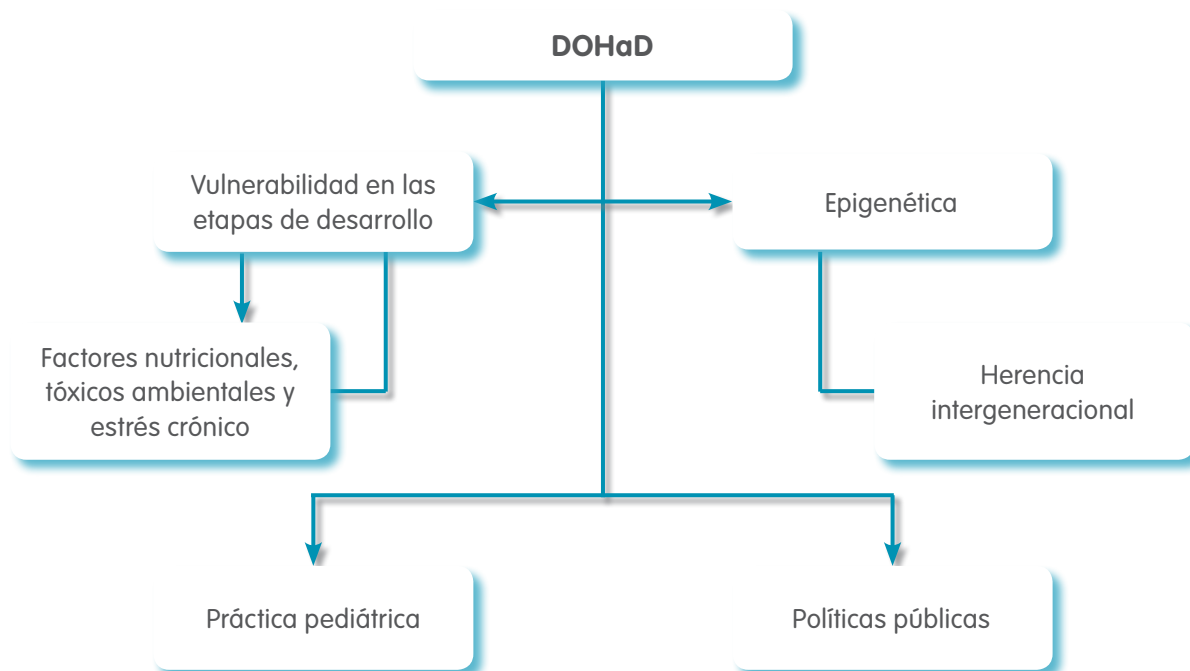
- Explicar el concepto de plasticidad celular.
- Definir el concepto de epigenética.
- Describir el mecanismo de herencia epigenética.
- Identificar los factores nutricionales que pueden influir en el riesgo de enfermar y los factores que pueden proteger el desarrollo.
- Explicar las relaciones entre disbiosis y riesgo de enfermar.
- Reconocer los principales factores ambientales que determinan salud/enfermedad en el curso de la vida.
- Reconocer que la exposición prenatal y postnatal a experiencias adversas que generan estrés tiene efectos en la estructura y el comportamiento neuronal.
- Reconocer la importancia de promover e implementar desde la gestación las principales medidas para lograr una vida adulta saludable.
- Advertir que cada individuo es modelado por las experiencias y estímulos ambientales positivos o negativos de sus padres y abuelos y por las propias experiencias en el curso de la vida.

## Glosario

|              |                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADN</b>   | Ácido desoxirribonucleico                                                                                                         |
| <b>ARN</b>   | Ácido ribonucleico                                                                                                                |
| <b>BPA</b>   | Bisfenol A                                                                                                                        |
| <b>CV</b>    | Curso de la vida                                                                                                                  |
| <b>DBT</b>   | Diabetes                                                                                                                          |
| <b>DDT</b>   | Dicloro difenil tricloroetano                                                                                                     |
| <b>DES</b>   | Dietilestilbestrol                                                                                                                |
| <b>DOHaD</b> | Siglas en inglés de <i>Developmental Origins of Health and Disease</i> . (Origen de la Salud y de la Enfermedad en el Desarrollo) |
| <b>ECV</b>   | Enfermedad cardiovascular                                                                                                         |
| <b>ECNT</b>  | Enfermedades crónicas no transmisibles                                                                                            |
| <b>EIA</b>   | Experiencias infantiles adversas                                                                                                  |



## Esquema de contenidos



## Introducción

Recientemente, mediante estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones se ha llegado a la conclusión de que la situación nutricional durante las etapas prenatal y posnatal puede influir en la susceptibilidad del adulto a padecer ciertas enfermedades crónicas del adulto.

David Barker (1938-2013) médico epidemiólogo inglés estableció que: *“Una vida saludable comienza en el útero. Las mujeres embarazadas que se alimentan bien, controlan su peso y se mantienen activas, pueden mejorar las posibilidades de que sus bebés, aún no nacidos, tengan una vida saludable al nacer y se conviertan en adultos sanos.”*

Este nuevo paradigma explica el origen de las principales enfermedades crónicas del adulto, que causan la mayor mortalidad en el mundo, y está revolucionando la salud pública.

El concepto DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), acrónimo inglés cuya traducción al español significa **Origen de la Salud y Enfermedad en el Desarrollo** describe cómo los estímulos ambientales en el útero programan el metabolismo del feto a través de mecanismos epigenéticos que determinan la salud o enfermedad en el curso de la vida. Sustentada en la teoría de Barker, la comprensión del origen de algunas enfermedades no transmisibles del adulto, como la enfermedad cardiovascu-

lar (ECV), la diabetes (DBT), la obesidad, algunos tipos de cáncer y de enfermedades neurodegenerativas, se vincula con el concepto DOHaD, también conocido **como la ciencia de la programación o del desarrollo**.

Según este concepto, las experiencias que modelan el desarrollo de los niños comienzan antes de la concepción, durante la gestación y continúan en la vida posnatal hasta los dos años (etapa conocida como los “1000 días”).

Un embarazo y un parto saludables, una crianza afectuosa, la lactancia materna seguida de una nutrición adecuada, la protección ante tóxicos ambientales, el juego, la actividad física y las oportunidades para el aprendizaje son las bases para un desarrollo saludable. Los beneficios de dichos cuidados son para siempre e incluyen una mejor salud, la capacidad de aprender y alcanzar la realización plena en la vida.

Con este enfoque la OMS y UNICEF instan a los gobiernos a invertir en el desarrollo infantil temprano para garantizar el cuidado de la salud, los aspectos nutricionales, el cuidado afectivo, la seguridad y el aprendizaje temprano.

Descubrir que el ambiente puede modificar la expresión de los genes en períodos sensibles de la vida y condicionar la salud o enfermedad para toda la vida, nos presenta una nueva perspectiva en la comprensión de las enfermedades y nos sitúa, como pediatras, en una posición ineludible para tomar acción y fortalecer la prevención desde antes de la concepción.

## Vulnerabilidad en etapas del desarrollo

Durante el desarrollo intrauterino y la vida posnatal existen períodos de gran sensibilidad a estímulos o amenazas como la malnutrición, agentes químicos y físicos ambientales, tabaco, drogas y estrés. Como respuesta para asegurar la supervivencia y la reproducción, se desencadena un proceso de adaptación denominado programación, que puede realizarse gracias a la plasticidad del desarrollo.

La plasticidad celular implica la capacidad de la célula para responder de manera adaptativa al medio ambiente por activación (encendido) y desactivación (apagado) de genes específicos.

La plasticidad celular es variable en cada etapa del desarrollo, siendo más prominente durante la vida prenatal y postnatal temprana, durante el tiempo de diferenciación celular y formación específica de tejidos.

Algunos tejidos, órganos y sistemas se desarrollan completamente antes del nacimiento, mientras que otros, como el cerebro, el sistema inmune y el metabólico, continúan desarrollándose hasta la adolescencia. Una vez que se forman los tejidos, el epigenoma es relativamente estable y, por lo tanto, mucho menos sensible a las influencias ambientales.

Según el tejido expuesto y el tiempo de exposición en el desarrollo, se inducen cambios en la expresión de los genes (mecanismos epigenéticos) que afectan las vías fisiológicas conduciendo a alteraciones específicas en el metabolismo postnatal y en la respuesta conductual que puede manifestarse en la vida adulta como problemas de salud.

Los efectos pueden no ser visibles al nacer, dado que no ocasionan defectos de nacimiento o malformaciones evidentes sino que se trata de cambios funcionales sutiles. Se altera la síntesis proteica, el número de células o el metabolismo, aumentando el riesgo de enfermedad o disfunción, que llega a manifestarse luego de un período de latencia de meses, años o décadas.

Estas alteraciones pueden transmitirse a través de las células germinales a las generaciones siguientes, dando como resultado efectos transgeneracionales.

## ●●●● Epigenética

La epigenética, término acuñado en 1942 por el biólogo Conrad Waddington, (del griego epi, en o sobre la genética) es un sistema de regulación que controla la expresión de los genes sin afectar la secuencia del ADN.

La regulación de la transcripción de los genes es un determinante biológico clave en la producción de proteínas y la diferenciación celular y desempeña un papel importante en la patogénesis de ciertas enfermedades. La epigenética conecta la información genética en el ADN (genotipo) con el ambiente, dando como resultado características específicas visibles que constituyen el **fenotipo**.

El epigenoma representa la capacidad de un organismo para adaptarse y evolucionar a través de la expresión de un conjunto de características o fenotipos desarrollados en respuesta a los estímulos ambientales.

A nivel molecular, esta adaptación se produce a través de modificaciones químicas (marcas epigenéticas) que conducen a la activación (encendido) o al ocultamiento (apagado) de los genes marcando la lectura del epigenoma y la funcionalidad de la célula. Las principales marcas o modificaciones químicas (metilación del ADN, modificación de

las histonas y los ARNs no codificantes) actúan como una memoria para la célula, aunque pueden ser reversibles, lo que hace que **el epigenoma sea dinámico y pueda modificarse**, especialmente en las etapas de desarrollo o plasticidad tisular.

Los cambios o marcas epigenéticas pueden ser transmitidos a través de la mitosis, la meiosis o ambos, por eso pueden ser heredados por las siguientes generaciones.

## Epigenoma

El epigenoma muestra el programa de expresión genética único para cada tipo de célula y define su identidad funcional, o sea, le indica hacia qué progenie celular diferenciarse y qué función debe cumplir.

A lo largo de la vida, el epigenoma registra las experiencias de la célula y la influencia del ambiente sobre ella. A diferencia del genoma que es estático e idéntico en todas las células, el epigenoma es diferente en distintos tejidos y tipos celulares del organismo, cambia a lo largo de la vida e incluso en los distintos estados de salud/enfermedad.

Una célula determinada genéticamente para una función específica puede cambiar su funcionalidad por influencia del ambiente y producir enfermedad.

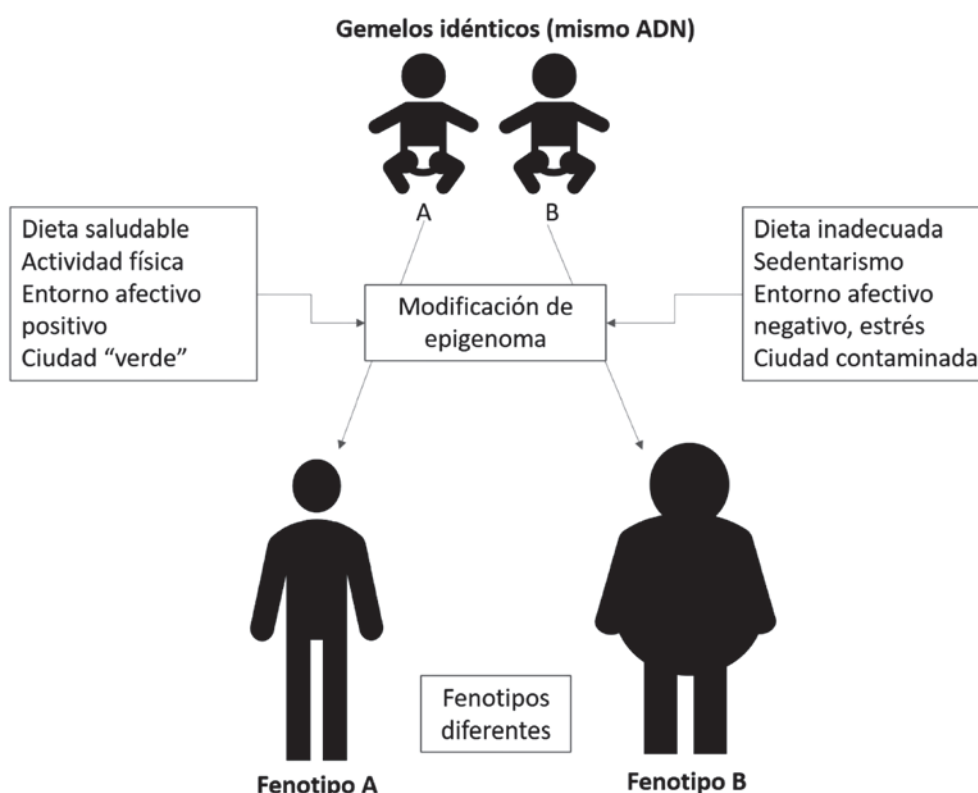
El ambiente puede provocar, desde la vida intrauterina, cambios químicos que activan o silencian genes.

Para que un individuo se desarrolle normalmente y mantenga la salud es necesario un equilibrio constante entre los estímulos positivos o negativos recibidos del ambiente externo e interno, que influyen en la posibilidad de enfermar o resistir a la enfermedad. Ejemplo de estos estímulos son: la exposición a productos farmacéuticos y/o tóxicos, la dieta, el estrés, el ejercicio y la situación socioeconómica, entre otros.

Estos estímulos desencadenan alteraciones en los niveles hormonales, la liberación de citoquinas, factores de crecimiento, factores neurotróficos y hormonas de respuesta al estrés, capaces de provocar modificaciones epigenéticas positivas o negativas que condicionan resultados en la salud con efectos duraderos en el desarrollo, la inmunidad, el metabolismo y la respuesta conductual.

Estudios realizados en gemelos idénticos monocigóticos claramente demuestran la influencia del ambiente en el epigenoma. Compartiendo la misma información genética (el mismo ADN), desarrollan distintos fenotipos por las experiencias ambientales de cada uno en el curso de la vida.

**Figura N° 1:** Influencia del ambiente en el epigenoma humano en el curso de la vida



Fuente: Adaptado de: Contaminación y epigenética: ¿nuestras experiencias afectan la salud de nuestros hijos?  
Chin-Chan, M, Maldonado-Velázquez MG Vol. 19, Núm. 1, en-feb 2018 Rev Digital Universitaria.

Entre los principales factores ambientales investigados que modifican negativamente el epigenoma humano y pueden conducir a enfermedades se mencionan: la malnutrición, el estrés crónico, los contaminantes químicos, la violencia familiar, el abuso sexual y la inseguridad económica.

Otros impactan en forma positiva, como una alimentación saludable, la actividad física, la contención social y la preservación del microbioma intestinal.

El desarrollo neurológico, la programación metabólica e inmunológica y la salud mental para el curso de la vida y para la descendencia dependerán, en parte, de las experiencias y exposiciones positivas o negativas que se acumulen desde la concepción.

Algunas de las enfermedades y disfunciones que han aumentado sustancialmente en los últimos 40 años (ECV, obesidad, DBT, trastornos del neurodesarrollo), parecen estar

relacionadas en parte con el desequilibrio nutricional o la exposición a productos químicos durante el desarrollo. Ambos pueden alterar la regulación hormonal, las vías metabólicas, la plasticidad celular y producir señales de estrés tales como estrés oxidativo y estrés en el retículo endoplasmático. Estos influyen en los mecanismos epigenéticos (la metilación del ADN, la regulación postraducciona de las histonas y la transcripción de ARN no codificantes) que a su vez alteran las vías celulares y fisiológicas y en última instancia aumentan el riesgo de enfermarse en el curso de la vida (en la infancia o en la vida adulta).

La complejidad y multiplicidad de los factores ambientales que afectan el epigenoma desde el origen de la vida, hacen que a los fines prácticos nos enfoquemos en:

- Factores nutricionales.
- Tóxicos ambientales.
- Eventos adversos tempranos (estrés crónico).
- Herencia intergeneracional.

## DOHaD y factores nutricionales

El estado nutricional de la madre durante el embarazo y la alimentación hasta los 2 años (1000 días de vida) son algunos de los factores ambientales más influyentes en el desarrollo fetal y en el estado de salud de la descendencia. Durante este período, según el estado nutricional pueden programarse el perfil metabólico, el desarrollo neurológico y la salud mental. Los cambios en la metilación del ADN serían algunos de los principales mecanismos epigenéticos responsables de esta programación.

David Barker a mediados de la década de 1980 demostró que la inanición de mujeres embarazadas durante "la hambruna holandesa", en el invierno de la segunda guerra mundial, se correlacionaba con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en su descendencia en la edad adulta. Los análisis epigenéticos en estos individuos casi 60 años después mostraban un patrón diferente de metilación en varios genes implicados en el crecimiento y control metabólico; estos cambios, dependen del sexo y del tiempo de exposición durante la gestación.

A nivel experimental se demostró en animales que la restricción nutricional durante la gestación afecta irreversiblemente la estructura, el metabolismo y la función de algunos órganos «programando» a su descendencia para el padecimiento de patologías futuras.

Ambas observaciones, epidemiológicas en humanos y experimentales en animales, sugieren que la nutrición recibida en el ambiente intrauterino modula la función de varios tejidos con actividad metabólica en la vida posnatal.

Más recientemente se demostró que incluso los desequilibrios sutiles en la nutrición materna se asocian con el perfil epigenético al nacer y con marcadores de riesgo metabólico.

Los primeros datos epidemiológicos mostraron que la relación entre el peso al nacer y el riesgo posterior de enfermarse es significativa.

Tanto el bajo como el alto peso se asocian estrechamente a obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 en la vida adulta.

Por otro lado, recién nacidos de bajo peso tienen mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. Si bien inicialmente los estudios se enfocaron en la desnutrición fetal como causa de hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina en adultos, investigaciones más recientes identificaron otras enfermedades que pueden ser resultado de la malnutrición, por déficit o exceso, como algunas enfermedades inmunológicas (asma, rinitis y dermatitis atópica), mentales (déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia) y reproductivas (trastornos de la fertilidad).

El aporte calórico se recibe a través de proteínas, grasas e hidratos de carbono; si bien es esencial para el crecimiento tanto del feto como del niño, no es suficiente para el desarrollo cerebral normal. En las etapas sensibles para un neurodesarrollo normal, el feto debe recibir nutrientes indispensables tales como hierro, zinc, cobre, selenio y yodo, vitaminas como A, D, B 6 y B 12 y los cofactores colina y folato. Su carencia puede producir déficits de por vida en la función cerebral, aunque haya una reposición posterior.

La carencia temprana de estos nutrientes se asocia con puntuaciones más bajas en el cociente intelectual, menor éxito escolar y trastornos del comportamiento.

**Hierro.** La deficiencia de hierro prenatal e infantil se asocia a largo plazo con trastornos en la conducta que pueden no ser reversibles, incluso con el tratamiento posterior con hierro. La deficiencia materna severa de hierro, el transporte limitado de hierro materno-fetal (asociado con el tabaquismo o la hipertensión materna) o las afecciones que aumentan la demanda fetal de hierro (como la diabetes materna), pueden provocar deficiencia de hierro en el recién nacido y asociarse a largo plazo a déficit cognitivo.

La deficiencia de hierro en la adolescencia también se asocia con deterioro neurocognitivo, pero que es reversible con el tratamiento con hierro, lo que confirma el concepto de etapas críticas del desarrollo cerebral.

**Yodo.** Es esencial para la síntesis de la hormona tiroidea, indispensable para el neurodesarrollo. La deficiencia de yodo en las mujeres embarazadas conduce a cretinismo en el niño, con déficit intelectual irreversible. La deficiencia crónica o moderada de yodo en la vida postnatal se asocia con un rendimiento reducido en las pruebas de cociente intelectual. Las mujeres que viven en áreas con deficiencia de yodo requieren suplementos durante el embarazo.

**Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga** (omega 3 y omega 6). No son producidos en el organismo y deben incorporarse con los alimentos (atún, salmón, aceites vegetales y algunas nueces y semillas). Son esenciales para el crecimiento celular y el desarrollo neurocognitivo.

**Lactancia. Leche humana.** Juegan un papel crucial en el desarrollo neurológico y el sistema inmune. Además de contener nutrientes, factores de crecimiento y células importantes para el desarrollo cerebral, en el RN en particular, ayuda a generar el desarrollo de un microbioma en el que prevalecen comunidades microbianas beneficiosas que actúan sobre el sistema inmunológico y que impiden la colonización por gérmenes patógenos y previenen el desarrollo de algunas enfermedades como alergias, dermatitis atópica y asma; también reduce el riesgo de enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias intestinales, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, trastornos autoinmunes y cáncer colorrectal.

Se ha demostrado que los patrones de metilación del ADN están influenciados por la dieta y pueden determinar la susceptibilidad a enfermedades.

Los nutrientes entran en las vías metabólicas y se transforman en moléculas capaces de modificar el epigenoma.

Algunos nutrientes pueden corregir genes anormalmente activados o silenciados, de manera que hoy existen alimentos que se combinan en “dietas terapéuticas” para revertir o tratar ciertas enfermedades y dietas que disminuyen el riesgo de determinadas patologías, como el cáncer.

Las dietas ricas en nutrientes como el **ácido fólico** son dadoras de metilo y pueden modificar significativamente la expresión génica ofreciendo beneficios protectores para la salud. Otros elementos como **antioxidantes y fitoquímicos** contenidos en los alimentos contribuyen a eliminar los efectos dañinos del estrés oxidativo en el ADN que pueden disparar los mecanismos que perturban el metabolismo normal. La descripción de sus mecanismos excede este capítulo. En la tabla 1 se mencionan algunos alimentos que pueden modificar la expresión genética y ofrecer beneficios protectores para la salud.

**Tabla N° 1:** Alimentos protectores para la salud

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vegetales verdes:</b> Brócoli - Repollitos de Bruselas - Habas - Espinacas |
| Calabaza- Berenjena - Cebolla roja                                            |
| <b>Frutos Rojos:</b> frambuesa, arándanos, cerezas, ciruelas, granada, uva    |
| Manzana                                                                       |
| Isoflavonas de la soja                                                        |
| Té verde, café                                                                |

Una dieta rica en vegetales (hortalizas, legumbres, cereales, frutos, tubérculos y semillas), variada en colores y armónica aporta las sustancias necesarias para beneficiar la salud, junto a los productos de origen animal.

## Microbioma humano

El microbioma humano también está en investigación en su relación con los orígenes de la salud y enfermedad. Con el Proyecto Microbioma Humano se descubrió que más de 10.000 especies y casi 100 billones de células microbianas conviven en varios órganos de individuos sanos, en una relación de simbiosis, cooperando en funciones fisiológicas e inmunológicas. Intervienen en la digestión de los alimentos, en la producción de vitaminas, en la expresión de genes y en la prevención de enfermedades, protegiendo contra la colonización por otros microorganismos que pueden ser patógenos. Actualmente se reconoce su importancia e influencia en la salud a largo plazo y el más estudiado es el microbioma intestinal.

El desarrollo del microbioma humano tiene un período crítico entre la concepción y el primer año de vida que es sensible a influencias ambientales tales como el nacimiento por cesárea, la dieta y el estrés materno, la exposición pre y postnatal a antibióticos y la alimentación con fórmulas que pueden producir modificaciones en su composición (disbiosis).

Estudios epidemiológicos relacionan la disbiosis en esta ventana crítica con enfermedades como enterocolitis necrotizante, asma y enfermedad atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y trastornos del neurodesarrollo.

**Tipo de parto.** Está demostrado que el tipo de parto determina el **perfil bacteriano de los hijos**. En el parto vaginal, la colonización bacteriana postnatal del bebé comienza durante el nacimiento, en el momento de atravesar el canal del parto donde están expuestos a la microbiota de la materia fecal y vaginal materna. Los niños se “bañan” literalmente en la flora vaginal de su madre, recibiendo gran cantidad de *Bacteroides* y *Lactobacillus* que pueden inhibir el crecimiento de otros patógenos. Este primer inóculo bacteriano es fundamental para un desarrollo apropiado del sistema inmune, metabólico y digestivo.

Los bebés nacidos por cesárea desarrollan la microbiota de varios sitios del cuerpo (cavidad oral, piel, meconio, etc.) pobladas inicialmente con bacterias que residen en la piel de la madre (ej. *Staphylococcus spp.*).

**Efectos de la lactancia materna en el desarrollo del microbioma.** La lactancia materna fomenta la maduración de la microbiota en los primeros años de vida. Siembra el intestino del recién nacido con el microbioma a través del contacto con la aréola y los gérmenes de la leche materna y proporciona energía a través de los oligosacáridos de la leche para muchas bacterias que participan en el proceso digestivo y producen vitaminas. Impulsado en gran parte por la lactancia y la dieta infantil, el microbioma del intestino sigue madurando hasta que el niño llega a los 2 ó 3 años, después de lo cual su composición se estabiliza y se establece la base del microbioma similar a la del adulto.

Actualmente la evidencia respalda el papel del microbioma como un componente fundamental de la fisiología humana y la disbiosis como un determinante en el proceso de salud/enfermedad en el curso de la vida. Muchos investigadores tratan de dilucidar el rol del eje intestino-cerebro-microbioma en el desarrollo de una serie de trastornos neurológicos y psiquiátricos como depresión, ansiedad, trastornos del espectro autista y enfermedad de Parkinson, dado que se han descubierto significativas asociaciones entre las bacterias intestinales y dichas enfermedades.

## ●●●● DOHaD y exposición a tóxicos ambientales

Varios estudios muestran una asociación entre las exposiciones químicas durante el desarrollo y las enfermedades en el curso de la vida. Los datos más sólidos y conocidos surgen de los estudios que analizaron la exposición al **humo de tabaco, al plomo, al metilmercurio y al dietilestilbestrol** (estrógeno sintético utilizado hace años para disminuir el riesgo de aborto, para tratar problemas de próstata y osteoporosis; aumenta el riesgo de cáncer de útero, ovario y mama).

Del mismo modo que ocurre con la malnutrición y el estrés en el embarazo, la exposición a ciertos químicos altera el patrón epigenético en los órganos en desarrollo (principalmente sistema nervioso, endocrino y respiratorio). Estos cambios epigenéticos perduran y pueden ocasionar una mayor susceptibilidad para determinadas patologías.

Enfermedades como la obesidad, los trastornos del neurodesarrollo, el asma y los trastornos inmunológicos aumentaron en forma alarmante en las últimas décadas en el mundo y se está investigando su relación con exposiciones a químicos ambientales durante el desarrollo.

Los estudios en animales proporcionaron información sobre las relaciones causales entre exposiciones a químicos y enfermedades en la vida adulta pero aún no han sido comprobadas en humanos. Esto es difícil considerando que la exposición es a múltiples químicos ambientales y el largo tiempo que transcurre entre las exposiciones y la aparición de enfermedades (período de latencia) como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y trastornos en la reproducción.

La exposición a **plaguicidas** y compuestos sintéticos durante el embarazo puede mejorar o interrumpir la metilación de genes y décadas más tarde promover enfermedades en la descendencia.

Los metales pesados como el **arsénico, níquel y cadmio** tienen la capacidad de interrumpir la metilación del ADN o de afectar la acetilación de histonas y como resultado causan el silenciamiento de algunos genes provocando la transformación celular. Estos mecanismos epigenéticos se han asociado con una serie de enfermedades incluyendo el cáncer, trastornos neurológicos y enfermedades autoinmunes.

El **bisfenol A** (BPA), un compuesto químico industrial, es el monómero del que se compone el plástico policarbonato, usado en infinidad de productos como biberones, tazas, botellas de agua, resinas epoxi que recubren el interior de recipientes y envases de alimentos y bebidas para prevenir oxidación y corrosión (como latas, por ejemplo) y los **ftalatos**, compuestos químicos que se usan principalmente para producir cloruro de polivinilo (PVC) o de vinilo son estrogénicos y disruptores endócrinos, que inducen cambios epigenéticos en modelos animales. El BPA interrumpe específicamente la metilación del ADN. Estos efectos pueden ser reversibles a través de la suplementación dietética con una fuente de alimentos dadores de metilo, como los mencionados en la Tabla 1.

Estudios experimentales demostraron diversos efectos relacionados con la exposición a disruptores endócrinos como el **bisfenol A**, tributilestaño (sustancia manufacturada usada como pesticida y biocida en pinturas antiincrustantes aplicadas en cascos de buques y usada como conservante de la madera). El uso del **DDT**, usado en insecticidas, también se relaciona con enfermedades ováricas, disfunción testicular, trastornos reproductivos, cambios en el comportamiento social, aumento del depósito adiposo y el tamaño de los adipocitos, hígado graso. Ambos tienen el potencial de transmitir las modificaciones epigenéticas a las generaciones siguientes, con la herencia de la obesidad a las generaciones de hijos y nietos.

Los efectos de las exposiciones tempranas a algunos químicos ambientales pueden ser permanentes y transgeneracionales lo que aumenta el riesgo de que las generaciones futuras desarrollen enfermedades tales como obesidad, algunos cánceres y trastornos en la reproducción.

La plasticidad del cerebro fetal, del lactante y durante la primera infancia es particularmente sensible a las influencias químicas.

## ●●● DOHaD y experiencias infantiles adversas

Existe una evidencia creciente, por estudios en animales y humanos, que revela que los niveles elevados de hormonas del estrés en estas primeras etapas del desarrollo pueden interrumpir la arquitectura normal del cerebro.

La exposición pre y postnatal a eventos adversos que generan estrés ejerce consecuencias a corto y largo plazo, produciendo efectos duraderos en la estructura y el comportamiento neuronal. Esto implica un papel crítico en la etiología y la evolución de varias enfermedades, incluidos los síndromes metabólicos, deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos.

Algunas situaciones consideradas como experiencias infantiles adversas son:

- Abuso (emocional, físico, sexual).
- Negligencia (emocional, física).
- Maltrato a la madre.
- Abuso de sustancias en el hogar.
- Enfermedades mentales en el hogar.
- Separación o divorcio de los padres.
- Encarcelamiento de un miembro del hogar.

Una respuesta prolongada y patológica al estrés provocado por alguna de estas experiencias puede causar una interrupción del desarrollo saludable del cerebro. Se producirían modificaciones epigenéticas en la transcripción del ADN que llevarían a cambios estructurales en el cerebro en desarrollo con consecuencias significativas para toda la vida en el aprendizaje, la conducta y el funcionamiento de la persona.

A nivel anatómico también se han comprobado alteraciones: estudios recientes de imágenes por resonancia magnética revelan una reducción del tamaño del hipocampo, área del cerebro responsable de procesar las emociones, la memoria y controlar el estrés; menor materia gris en la corteza prefrontal, un área relacionada con la toma de decisiones, y en la amígdala, que es el centro de procesamiento del miedo. Otros estudios relacionan el desarrollo cerebral con la pobreza, demostrando diferencias en el desarrollo del lóbulo frontal (funciones ejecutivas) y el lóbulo temporal (vinculado al lenguaje) que podrían explicar hasta el 20 % de los déficits de aprendizaje de los niños y niñas de menores ingresos (Hair et al. 2015).

En el estrés crónico se descontrola la respuesta adaptativa y el individuo reacciona con repuestas inadaptadas y destructivas aún frente a estímulos poco estresantes.

Los estudios experimentales muestran que ratones separados de sus madres en los primeros días de vida (abandono) se mostraron menos capacitados para enfrentar situaciones de estrés a lo largo de su vida y su memoria fue más pobre que los que no fueron separados.

Los mecanismos involucrados comprenden alteraciones epigenéticas en el eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal, alterando la plasticidad y el desarrollo del sistema nervioso.

En niños menores institucionalizados que manifestaban desórdenes depresivos, abuso e intentos de suicidio se han hallado modificaciones epigenéticas en genes asociados al desarrollo y funciones cerebrales y a la plasticidad celular y neuronal.

También se hace referencia a que los niños que enfrentaron estrés tóxico crónico mostraron cambios en todo el genoma, no sólo en genes que controlan la respuesta al estrés, sino en genes implicados en una amplia gama de enfermedades metabólicas en adultos.

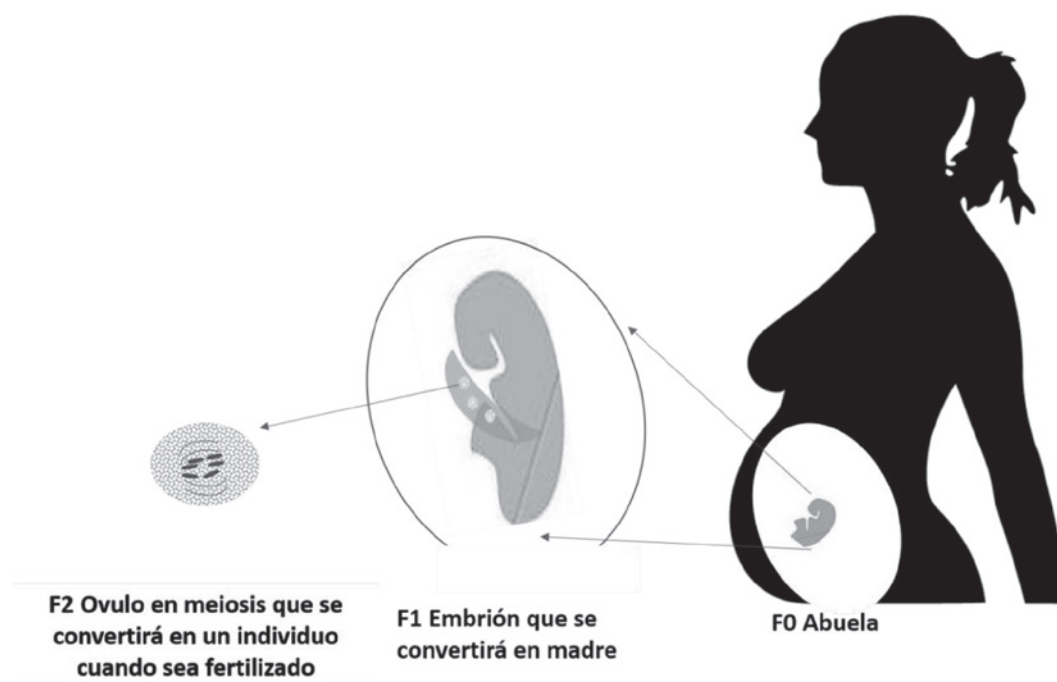
Ciertas experiencias infantiles adversas se asocian con un incremento de las probabilidades de riesgos sociales, abuso de sustancias, violencia doméstica, problemas de salud mental y de adopción de estilos de vida riesgosos en la vida adulta.

Estas consecuencias pueden afectar negativamente a la parentalidad y perpetuar una exposición continua a experiencias infantiles adversas a lo largo de las generaciones, mediante la transmisión de cambios epigenéticos.

# ●●●● Herencia intergeneracional

Uno de los hallazgos más significativos relacionados con el paradigma DOHaD en modelos animales es que el riesgo de enfermedad puede transmitirse de generación en generación. La transmisión del riesgo de enfermedad de la madre (F0) a sus hijos (F1) o a sus nietos (F2) se considera intergeneracional y tiene implicancias significativas en la transmisión de enfermedades. Una exposición o una experiencia adversa que se presenta durante el embarazo tiene la capacidad de afectar a tres generaciones de una sola vez, incluyendo la madre (F0), el desarrollo del niño (F1), y los gametos en desarrollo en el embrión/ feto en desarrollo (F2), que se someten a reprogramación del epigenoma en los seres humanos alrededor de 4 a 12 semanas de gestación. En la Figura 2 se muestra que el óvulo que en el futuro será fertilizado (F2) está formado cuando su madre es un embrión de 6 a 8 semanas (F1) durante el embarazo de la abuela (F0). Así las exposiciones ambientales de la abuela (nutrición, químicos, estrés) pueden influir en las modificaciones epigenéticas en el óvulo y subsecuentemente en el futuro individuo (F2).

**Figura N° 2:** Transmisión intergeneracional



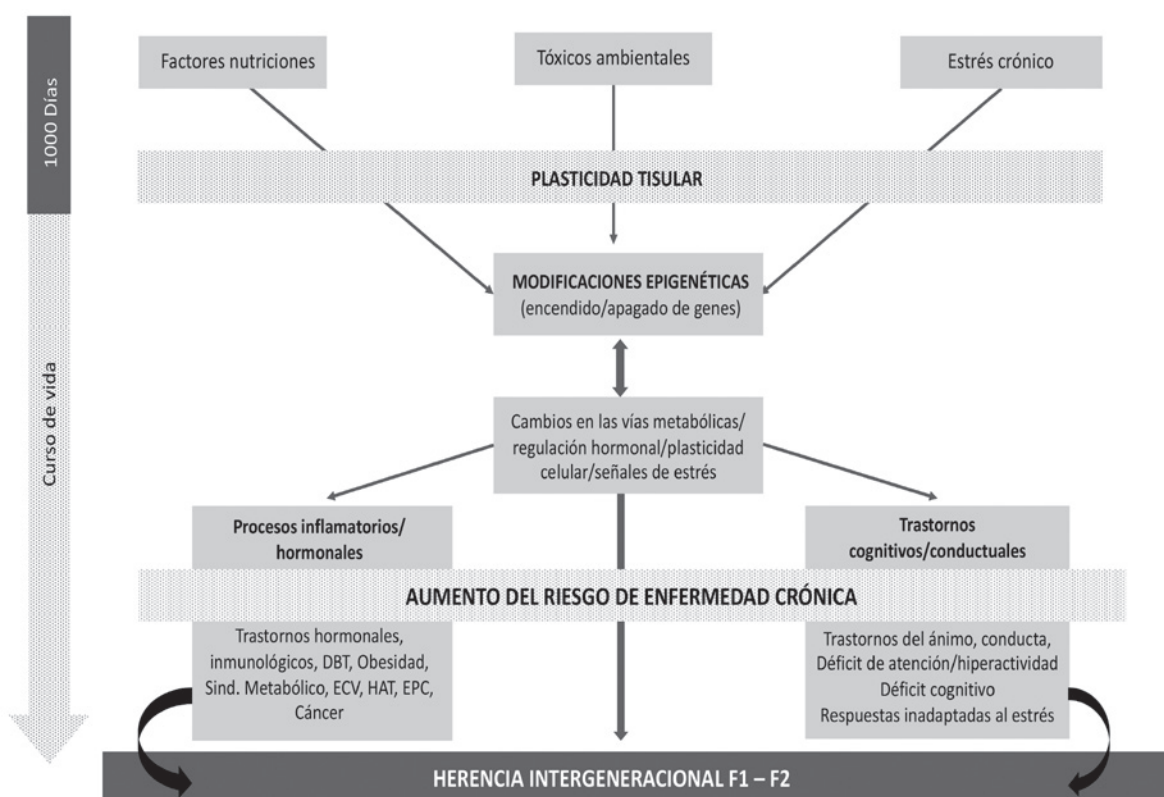
Fuente: adaptado de Judith G Hall, Epigenetics: What does it mean for paediatric practice? Paediatr Child Health. 2014 Jan; 19(1): 27–30.

A nivel experimental, en modelos animales, los químicos ambientales presentes durante períodos de tiempo precisos del desarrollo fetal generan alteraciones fenotípicas, no sólo en la generación parental, sino en los hijos y algunas veces en los nietos.

Algunas enfermedades o cambios en la expresión génica se pueden encontrar incluso en la generación F3 (bisnietos). Los mismos modelos se han utilizado para estudiar los efectos nutricionales en la descendencia. La desnutrición intrauterina puede inducir cambios epigenéticos en la línea germinal F1, que están relacionados con alteraciones en la generación F2 y un mayor riesgo de síndrome metabólico. Esto fue demostrado en humanos con los estudios epidemiológicos que surgieron de la Hipótesis de Barker. Otros estudios demostraron que cuando la madre gestante (F0) estuvo expuesta a dietas bajas en proteínas, restricción calórica, dietas altas en grasas o cuando se indujo diabetes gestacional, la generación F2 padecía efectos sobre la tolerancia a la glucosa, la presión arterial, el peso corporal, la resistencia a la insulina, la inmunidad, la reproducción y disfunciones neurológicas.

Estas evidencias nos muestran que recibimos una herencia parental y somos el resultado modelado por las experiencias y estímulos ambientales positivos o negativos de nuestros padres y abuelos, al cual sumamos las experiencias propias en el curso de la vida.

**Figura N° 3:** Modificaciones epigenéticas y aumento de riesgo de enfermedad crónica



# Epigenética en la práctica pediátrica

La aplicabilidad de la epigenética en la atención primaria depende de la capacidad de los médicos para asimilar la importancia del concepto DOHaD y profundizar su conocimiento.

Una conciencia acabada de ello nos obliga a realizar una investigación profunda de los antecedentes de la historia familiar, social y ambiental del RN. La información apropiada nos ayudará al diagnóstico; una integración interdisciplinaria es necesaria para brindar una atención adecuada y orientación anticipada.

En la adolescencia se debe reforzar el cuidado personal y el asesoramiento reproductivo dado que es otra etapa crítica de vulnerabilidad epigenética y de adquisición de hábitos. Si se produce un embarazo, se han de identificar factores modificadores del epigenoma que pueden actuar justo después de la fertilización y orientar para mejorar los hábitos, la dieta, el estilo de vida y obtener un resultado favorable de salud en el curso de la vida.

Recordemos que **el genoma tiene memoria**. Es posible que los genes que se activaron o desactivaron temprano en la vida para adaptarse al estímulo del momento, no funcionen correctamente más adelante en la vida cuando se necesiten.

Exámenes complementarios: las pruebas de laboratorio son limitadas y suelen hacerse con fines de investigación. Las de detección epigenética no están disponibles en la práctica clínica. Pruebas genéticas específicas pueden ser apropiadas orientadas por un genetista; pueden dosarse algunos micronutrientes específicos y algunos tóxicos.

**Historia Clínica.** Es importante recabar toda la información relevante a través de una buena historia familiar, ambiental, social y personal, incluyendo el nivel de instrucción parental, para pesquisar adversidades ambientales desde etapas tempranas buscando factores de riesgo que puedan condicionar enfermedades en el curso de la vida.

Tiene especial importancia lo sucedido en la denominada Hora de Oro, que abarca los primeros sesenta a noventa minutos después del nacimiento, por su rol en la instauración de la lactancia y el afianzamiento del vínculo parental.

Debemos estar alertas frente a niños con obesidad, asma, atopía, retraso en el desarrollo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, DBT, problemas de salud mental y del comportamiento, buscando las raíces de estas enfermedades en los padres y abuelos.

**Antecedentes gestacionales y de parto.** Los antecedentes del embarazo y el parto orientan sobre riesgos asociados y dan la posibilidad de anticipar la consejería adecuada.

En la Tabla 2 se resumen antecedentes gestacionales y riesgo de enfermar en el curso de la vida.

**Tabla N° 2:** Riesgos en el curso de la vida según antecedentes

| ANTECEDENTES                                                                                                                                                   | RIESGO                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estado nutricional materno</b><br>Sobrepeso/desnutrición.                                                                                                   | Síndrome metabólico, ECV, obesidad, DBT, HTA, alteración del neurodesarrollo.                                                                               |
| <b>Consumo de tabaco, alcohol, drogas.</b>                                                                                                                     | Cáncer, ECV, obesidad, esteatosis hepática, trastornos neurodesarrollo.                                                                                     |
| <b>Estrés sostenido durante el embarazo.</b>                                                                                                                   | Respuestas inadaptadas al estrés, trastornos del ánimo o conducta. Suicidio.                                                                                |
| <b>Exposición a tóxicos</b> (Domisanearios, solventes, pinturas, plaguicidas, cosméticos, tinturas, bisfenol A, Dietilbestrol y otros disruptores endócrinos). | Trastornos del neurodesarrollo, DBT, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, pubertad precoz, trastornos en la reproducción y neurodegenerativos.            |
| <b>Preeclampsia/eclampsia.</b>                                                                                                                                 | HTA, DBT.                                                                                                                                                   |
| <b>DBT gestacional.</b>                                                                                                                                        | DBT, ECV, esquizofrenia.                                                                                                                                    |
| <b>Administración de antibióticos.</b>                                                                                                                         | Disbiosis intestinal: enterocolitis necrotizante, asma y enfermedad atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y trastornos del neurodesarrollo. |
| <b>Forma y tamaño de la placenta.</b>                                                                                                                          | HTA, DBT.                                                                                                                                                   |
| <b>Antecedentes perinatólogicos</b><br>(hipoxia, prematuridad, RCIU, APEG).                                                                                    | Obesidad, ECV, HTA, DBT, síndrome metabólico, trastornos neurodesarrollo, esquizofrenia.                                                                    |

**Examen físico y anamnesis.** En todas las edades debe realizarse el registro antropométrico (peso, talla y perímetro cefálico) y explorar alimentación, sueño, vínculo materno; planificación de nuevos embarazos; entorno familiar (apoyo sostén y contención a la diada madre-hijo, estrés crónico, conflictos), social (participación, integración, aislamiento) y ambiental (calidad de vivienda y exposición a químicos); pautas madurativas, interurrencias, lesiones por causas externas, administración de ATB. Detección de experiencias infantiles adversas.

**RN-6 meses.** Condiciones del embarazo, parto, puerperio, depresión materna, lactancia.

**6 meses-5 años.** Lactancia, destete, juegos, alimentación. Concurrencia al jardín.

**5 a 10 años.** Actividad física / sedentarismo, alimentación. Escolaridad.

**Mayor de 10 años – Adolescencia.** Actividad física / sedentarismo. Escolaridad. Exposiciones ambientales y sociales. Adicciones. Sexualidad. Alimentación.

## Posibles intervenciones

Si bien no hay evidencia para apoyar la efectividad de ninguna terapia específica de la epigenética hay muchas intervenciones que pueden minimizar los impactos epigenéticos adversos y disminuir las experiencias adversas en la infancia. Los ejemplos de intervenciones incluyen:

- Promover lactancia exclusiva los 6 primeros meses y hasta los 2 años o más.
- Asesoramiento dietético: preguntar sobre hábitos alimentarios y sugerir cambios introduciendo los alimentos protectores modificadores del epigenoma.
- Fomentar actividad física regular (en familia, juegos, deportes).
- Evaluar y evitar riesgos ambientales (químicos, lesiones no intencionales).
- Reducción del estrés tóxico.
- Trabajar en alertas sobre riesgos del tabaco, alcohol y drogas, para evitar su consumo.
- Trabajo interdisciplinario con el equipo de salud, que cubra las áreas psicosocial y ambiental.
- Trabajo intersectorial, para lograr una sinergia de esfuerzos en la promoción de la salud, particularmente con quienes trabajan en educación, comunicación y ONGs involucradas.
- Participación ciudadana para impulsar políticas públicas.

Si bien muchas de estas intervenciones son los pilares de la atención pediátrica desde el reconocimiento de la especialidad, la mirada epigenética refuerza la base biológica de estas actividades y prioriza la necesidad de acción.

DOHaD está considerada como una ciencia aun relativamente reciente, pero los avances de estudios moleculares revelan que las exposiciones ambientales afectan el funcionamiento de nuestros genes.

Las acciones y comportamientos de una generación pueden afectar a las generaciones posteriores.

La buena noticia es que los entornos saludables en etapas tempranas ayudan a que nuestros genes funcionen de manera más efectiva y que durante el embarazo estos cuidados, además de disminuir la morbilidad neonatal, contribuyen a prevenir enfermedades en la descendencia y las generaciones futuras.

# ●●●● DOHaD y políticas públicas

## La salud en el curso de la vida

El *Curso de la vida* comprende la sucesión de eventos que a lo largo de la existencia de las personas y de las poblaciones influyen en su salud. Estos eventos pueden favorecer la salud (factores de protección) o pueden aumentar el riesgo de enfermar (factores de riesgo).

La salud de los individuos y de las poblaciones es el resultado de la interacción dinámica entre factores protectores y factores de riesgo.

El concepto DOHaD modifica el concepto de salud/enfermedad. Se entiende plenamente sólo desde una visión que involucra a la salud pública, relacionada con un concepto dinámico de la salud como es el concepto de Salud en el curso de la vida.

El enfoque de *Curso de vida* se diferencia del enfoque de *etapas de la vida*. La vida del individuo y de las comunidades no es una suma de etapas (recién nacido – primera infancia, etc.) sino una trayectoria, un proceso continuo donde las influencias se encadenan y se suman para manifestarse como salud/enfermedad a lo largo de la vida.

La incorporación de esta visión de la salud implica ir más allá de la atención de la enfermedad y sus consecuencias.

En el enfoque de Curso de vida las interacciones que determinan la salud comienzan antes de la concepción, involucra el presente del individuo o la comunidad y trasciende a futuras generaciones.

De esta manera, la situación de salud de hoy es el resultado de un proceso previo al cual se sumarán las situaciones y experiencias actuales, para determinar la salud en el futuro.

“El enfoque de Curso de vida es una aproximación a la realidad que integra una mirada longitudinal sobre la vida y sus etapas, configura un salto de un enfoque evolutivo a un enfoque interrelacional, vinculando una etapa con la otra y definiendo factores protectores y de riesgo en el acontecer futuro, en el marco de los determinantes sociales”<sup>1</sup>

El concepto DOHaD señala que las experiencias en la vida intrauterina y los primeros años de vida, a través de una serie de interacciones dinámicas de condiciones ambientales y experiencias personales, tienen un impacto significativo en el programa de expresión genética para modelar la salud o enfermedad en el curso de la vida.

1. Documented politique économique et sociale DPES 2011-2015.

La evidencia científica indica que la primera infancia es un período de sensibilidad especial a los factores de riesgo, pero también un momento crítico donde se amplifican los beneficios de las intervenciones tempranas que pueden revertir o reducir los efectos negativos del riesgo.

**Intervenciones tempranas tienen mayor impacto en la salud que intervenciones tardías.**

Curso de vida y Concepto DOHaD se complementan en un enfoque que urge para que las políticas de salud garanticen programas en la primera infancia para acceder a una alimentación saludable, a desarrollar las habilidades cognitivas y a lograr el bienestar necesario para convertirse en adultos saludables y productivos, cumpliendo con los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

## Conceptos importantes

**Periodo de latencia.** Existe un tiempo entre la exposición a una influencia y las manifestaciones en el individuo o la población. Ese periodo de latencia es muy variable y puede incluso trascender a otra generación.

**Plasticidad – Períodos críticos.** Las exposiciones tienen diferente influencia según el momento. Hay periodos particularmente sensibles –críticos–, como los primeros 1000 días de vida y la adolescencia donde la plasticidad del individuo ante una noxa es mayor.

Las intervenciones tempranas y en las etapas de mayor plasticidad suelen tener un gran efecto sobre la salud y enfermedad en etapas posteriores, mientras que las intervenciones posteriores –tardías– pueden tener menor impacto.

**Riesgo acumulado.** A lo largo del curso de vida de un individuo pueden sumarse elementos de protección o de riesgo para una enfermedad crónica.

El **período de latencia y el riesgo acumulado** hacen que la mayoría de las ECNT no sean visibles en forma inmediata, lo que dificulta la percepción de riesgo por parte de la población e incluso por el equipo de salud.

**Prevención primaria y prevención primordial.** El concepto DOHaD y el de Curso de vida ofrecen una perspectiva diferente desde la prevención y la promoción de la salud, jerarquizando las intervenciones de prevención primaria y de prevención primordial; ambas centran su accionar en el período pre patológico, buscando evitar la enfermedad con acciones hacia la población, hacia individuos o hacia grupos de riesgo.

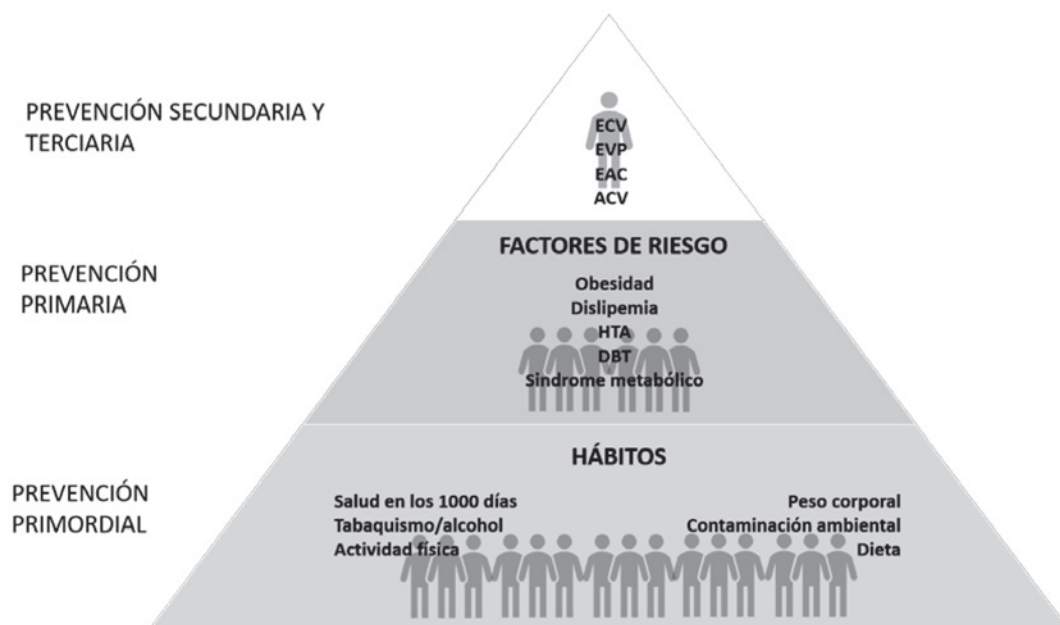
La **prevención primaria** está orientada a prevenir una enfermedad específica o a disminuir los factores de riesgo conocidos, antes de que se vean afectadas personas susceptibles. Brinda una protección específica para el control de las causas y de los factores de riesgo detectados. Su eficacia es medible en el mediano plazo. El ejemplo más conocido de prevención primaria son las inmunizaciones, para la prevención de enfermedades transmisibles.

La **prevención primordial** está orientada a modificar y/o establecer nuevos patrones sociales, económicos y culturales que mejoren la calidad de vida y, por ende, a disminuir factores de riesgo conocidos que contribuyen al desarrollo de enfermedad. Esta labor de prevención corresponde a políticas de salud pública y promoción de la salud. Se enfoca en cambios estructurales y culturales. Su eficacia se mide en el largo plazo, incluso en generaciones.

Son ejemplos de prevención primordial las acciones destinadas a generar hábitos y conductas saludables para combatir el sedentarismo o la obesidad, o a generar ambientes no contaminados (manejo de residuos, energías no contaminantes, etc.).

En la Figura 4 se muestra el enfoque escalonado para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV). La prevención primordial constituye la base y optimiza los comportamientos de salud para reducir el desarrollo de factores de riesgo. El segundo nivel es la prevención primaria, que se enfoca en los factores de riesgo para prevenir el desarrollo de ECV. El vértice es la prevención secundaria y terciaria, dirigida a prevenir la progresión y el desarrollo de ECV adicional.

**Figura N° 4:** Escalones para prevenir la enfermedad cardiovascular



EAC= enfermedad de arteria coronaria; EVD= enfermedad vascular periférica.

Fuente: Adaptado de Hong K. J Am Coll Cardiol. 2017 Vol 70, (17), 2171-2185.

Para asegurar los mejores resultados en prevención primaria y primordial los objetivos en salud deberían ser compartidos por otros actores sociales, lo que aseguraría la optimización de esfuerzos con un trabajo mancomunado, intersectorial e interdisciplinario.

Quienes elaboren las políticas de salud deben considerar que el enfoque de Curso de vida y el Concepto DOHaD apuntan a lograr los Objetivos del Desarrollo sustentable 2030, desde una visión que permitiría mejorar la salud de la población, particularmente en prevención de ECNT.

**Identifique los enunciados falsos y/o verdaderos**

1. La plasticidad celular implica la capacidad de la célula para responder de manera adaptativa al medio ambiente por activación (encendido) y desactivación (apagado) de genes específicos.  

V ☐ F ☐
2. En períodos sensibles de la vida, el ambiente puede modificar la expresión de los genes y condicionar la salud o enfermedad para toda la vida.  

V ☐ F ☐
3. El período de tiempo particularmente sensible a los estímulos externos que se nombra como "los mil días" comprende los primeros 3 años de vida del niño.  

V ☐ F ☐
4. Todos los efectos de la modificación genética producida durante la vida prenatal son visibles al nacer.  

V ☐ F ☐
5. La evidencia científica indica que la primera infancia es un período de sensibilidad especial a los factores de riesgo.  

V ☐ F ☐
6. La malnutrición, la exposición a tóxicos ambientales y el estrés crónico son ejemplos de estímulos externos que modifican negativamente el epigenoma humano.  

V ☐ F ☐
7. La situación de salud de hoy es el resultado de un proceso previo al que se suman las situaciones y experiencias actuales para determinar la salud en el futuro.  

V ☐ F ☐
8. A nivel poblacional, las intervenciones tempranas (en embarazadas y en lactantes) tienen igual impacto en la salud que intervenciones posteriores.  

V ☐ F ☐
9. A lo largo del curso de vida de un individuo pueden sumarse a elementos de protección o de riesgo para una enfermedad crónica.  

V ☐ F ☐
10. La prevención primordial brinda una protección específica para el control de las causas y de los factores de riesgo detectados.  

V ☐ F ☐



## Analice y resuelva las siguientes situaciones

• **Diego. Varón de 8 meses.** Llega a la consulta por broncoespasmo. Medicado desde hace 48 horas con salbutamol, con buena evolución. Es el cuarto episodio. Peso: 11 kg; Talla: 71.

La madre se muestra contenta por la evolución del crecimiento y en consultas previas no recibió otra opinión. Lo define como un bebé tranquilo, que habitualmente está sentado en la sillita o en su cuna. Tiene sostén cefálico y sonrisa social. Reconoce a su madre. Responde a su nombre. No se sienta solo.

**Antecedentes personales.** G2 P1. Embarazo controlado. RNT-BPEG 2.400 g EG 39 semanas. Cesárea. Lactancia 1 mes, luego fórmula, a los 4 meses comenzó con leche entera, yogur y postres. A los 5 meses incorporó papa, zapallo, fideos, arroz, galletitas y alimentos procesados por temor al ahogo. Aún no recibió carne. Recibió vitaminas ACD. Vacunas completas. Desde los 2 meses concurre 8 horas diarias al jardín maternal.

**Antecedentes familiares.** Madre 34 años. Empleada. Secundario completo. Obesa. Nunca realizó actividad física regular. No refiere consumo de alcohol ni otras sustancias. Padres, hermanos y abuela materna obesos. Padre 35 años. Empleado. Universitario incompleto. Fuma 20 cigarrillos diarios. Realizó actividad física regular hasta los 25 años. Padre hipertenso. Abuelo muerte súbita a los 50 años.

Un hermano de 5 años, varón, caminó a los 16 meses. Concorre a Jardín de infantes donde lo definen como tranquilo. Pasa el resto del día en casa de sus abuelos maternos hasta el regreso de los padres del trabajo. Allí hay algunos juguetes, a veces pinta, mira TV varias horas por día. No realiza actividades fuera del Jardín. No hay organización de sus comidas y la abuela prepara lo que él quiere. Peso: 24.800 kg.

a) ¿Qué signos de alarma detecta en este caso?

.....

.....

b) ¿Qué antecedentes personales tienen relación con el cuadro actual?

.....

.....

c) ¿Qué conductas toma?

.....

.....

d) ¿Cuál puede ser la evolución en el curso de la vida de este paciente, si no hay modificaciones?

.....

- **Aldana, 10 años de edad.** Usted atiende por primera vez a Aldana, cuya madre la trae al consultorio porque según refiere tiene muchos problemas con la alimentación. Le cuenta que desde hace un año Aldana dice que no quiere ser gorda como ella y que ahora decidió ser vegana. Es eutrófica: pesa 35 kg (PC 75), mide 142 cm (PC 90), IMC 17,6 PC 50, recién comienza la pubertad, es buena alumna, tiene muchas amigas, juega al voley, se lleva bien con su mamá.

La mamá tuvo a Aldana a los 19 años, el padre nunca estuvo presente.

Ahora la madre está en pareja desde hace 7 años con Horacio, convivencia desde hace 3 años. Horacio quiere mucho a Aldana.

Horacio fabrica baterías, tiene un taller donde era su casa anterior, pero están pensando en trasladarlo al fondo de la casa donde viven porque trabaja muchas horas. Los dos son gordos y fuman. No tuvieron otros chicos por miedo a que Aldana sufriera, pero lo están pensando.

Identifique 3 medidas preventivas que, en esta familia, puedan impactar en más de una generación.

.....

.....

.....

- **Rodrigo, 4 años de edad.** Acude a la consulta de 1ª vez en consultorios externos del hospital por trastornos en el aprendizaje y conductuales. Lo trae la madre. Impresiona buen medio, aunque refiere haber cancelado sistema privado de salud por situación económica.

**Antecedentes familiares.** Madre 22 años, refiere ansiedad y pérdida de peso, no se alimenta bien. Trabaja en un bar 6 horas diarias. Terciario incompleto. Refiere medicación con antidepresivos (fluoxetina). Abuela materna: fallecida por cáncer de pulmón, antecedentes de alcoholismo. Padre 30 años, administrador del bar. Estudios universitarios incompletos. Trastornos del sueño. Consumo ocasional de cocaína / marihuana, fuma 10/12 cigarrillos/día.

**Antecedentes personales.** G1 P1. Embarazo controlado. La madre reconoce consumo de alcohol en el embarazo (fernet los fines de semana, a veces cerveza) y cocaína ocasionalmente. EG 38 semanas PN 2.400 g. Lactancia 3 meses, luego fórmula. Inmunizaciones completas.

Sostén cefálico 4º mes; sedentación 7º mes; bipedestación 12º mes; deambulación 15 meses; bisílabo 13 meses. Presenta actualmente dificultades en el lenguaje expresivo. Jardín desde los 3 años. La maestra refiere trastornos en la conducta con sus compañeros y con los docentes (agresividad e hiperactividad). Sueño muy inquieto. Por el trabajo de los padres a veces lo acuestan a las 2 h de la madrugada. Colecho. Alimentación: Comida rápida. Pocas verduras. No tiene horarios regulares.

Peso 15 kilos, Talla 103 cm. Fascias adenoides, paladar ojival. Resto s/p. Hiperactivo en la entrevista, con déficit de atención. Contacto visual por momentos, juega con un objeto sin prestar atención a las preguntas que se le formulan. Habla en tono alto y rápido, acortando o uniendo vocablos. Dislalia y verborrea. La madre refiere que a veces no escucha bien y le pidieron una consulta con ORL para descartar hipoacusia.

- a) ¿Qué síntomas de alarma sugieren comorbilidad?

.....

- b) ¿Qué antecedentes refiere que se puedan asociar con el cuadro actual?

.....

- c) ¿Qué evolución puede tener en el curso de la vida?

.....

- d) ¿Qué sugerencias hace?

.....

## CONCLUSIÓN

El concepto DOHaD ofrece un enfoque que redefine el rol del pediatra y de todo el equipo de salud, al brindar evidencia científica de que la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles comienza en etapas precoces, donde el accionar pediátrico es ineludible.

En esta visión las preocupaciones habituales en la atención de recién nacidos, niños, niñas y adolescentes adquieren una nueva dimensión y jerarquía, comprometiendo el accionar pediátrico no sólo con esta generación sino con las futuras, hijos y nietos de los pacientes actuales.

El Concepto DOHaD y el de Curso de Vida se complementan y significan un cambio en la concepción de salud / enfermedad tanto para el equipo de salud como para la sociedad en general y deberían incorporarse en la formación del recurso humano, en el quehacer profesional y en los sistemas de salud.

## Lecturas recomendadas

- Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:1759S–1764S.
- Heindel J, Balbus J, Birnbaum L, et al. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology.* 2015; 156:3416–3421.
- Gluckman PD, Buklijas T, Hanson MA. Chapter 1. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Concept: Past, Present, and Future. *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease – ELSEVIER* 2016.
- Barnes M, Heaton T, Goates M, Packer J. Intersystem Implications of the Developmental Origins of Health and Disease: Advancing Health Promotion in the 21st Century - *Healthcare (Basel).* 2016 Sep; 4(3): 45.

## Identifique Verdadero – Falso

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Falso. Los 1000 días incluyen los 9 meses de gestación y los 2 primeros años de vida.
4. Falso. Los efectos pueden no ser visibles al nacer, dado que no ocasionan defectos de nacimiento o malformaciones evidentes sino que se trata de cambios funcionales sutiles. Se altera la síntesis proteica, el número de células o el metabolismo, aumentando el riesgo de enfermedad o disfunción, que llega a manifestarse luego de un período de latencia de meses, años o décadas.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Verdadero.
8. Falso. Las intervenciones tempranas tienen mayor impacto en la salud que intervenciones tardías.
9. Verdadero.
10. Falso. La prevención primordial está orientada a modificar y/o establecer nuevos patrones sociales, económicos y culturales que mejoren la calidad de vida.

## Analice las siguientes situaciones y responda el cuestionario

- **Diego. 8 meses de edad.**
  - a) Madre obesa, con antecedentes familiares de obesidad. Padre fumador, con antecedentes familiares de hipertensión. Lactante con sobrepeso y retraso motor. Hermano con sobrepeso y sedentarismo. Hábitos familiares sedentarios.
  - b) Cesárea. Bajo peso al nacer. Lactancia corta. Alimentación complementaria inadecuada. Concorre a jardín maternal. Padre fumador. Aumento rápido y excesivo de peso.
  - c) Reunión con ambos padres para jerarquizar la importancia de modificar hábitos de la familia. Alimentación saludable. Estimulación del lactante. Recreación y actividades con pares para el hermano mayor. Actividades recreativas comunes para la familia. Asesoramiento al padre para dejar consumo de tabaco y retomar actividad física, etc.
  - d) Altísimo riesgo de obesidad, síndrome metabólico, HTA y enfermedad respiratoria crónica.

- **Aldana, 10 años de edad.** Identifique 3 medidas preventivas que puedan impactar en más de una generación.

Se puede conversar con Aldana sobre qué es un estilo de vida saludable y explicarle:

- a) Que su peso es normal.
- b) Que para mantener un peso saludable hay que ingerir la cantidad de calorías necesarias; que no está relacionado con el consumo de alimentos de origen animal; una dieta vegana también puede ser hipercalórica; depende de la composición de los alimentos (grasas, hidratos de carbono y proteínas) y de la cantidad que se ingiera, no de su origen. Que una forma de mantener un peso saludable es aumentar las calorías que se gastan a través de la actividad física. Otros beneficios de la práctica deportiva.
- c) Que, si aun así decide adoptar una dieta vegana, por su edad, necesita una supervisión nutricional profesional para asegurar que el aporte de micro y macronutrientes sea adecuado.
- d) Que, si adopta una dieta vegana y en algún momento de la edad adulta decide tener un bebé, es importante que consulte a un médico nutricionista por el altísimo riesgo para el bebé de déficit de B12, ácido fólico y hierro.

Con la mamá se puede conversar que si está pensando tener otro hijo:

- a) Que está en una edad ideal, por lo que sería un momento oportuno.
- b) Que es mejor para ellos tener un peso saludable y no fumar, pero que es determinante para la salud del bebé que la mamá tenga un peso saludable durante la gestación y que no fume ni esté expuesta al humo de cigarrillo.
- c) Importancia de la lactancia.

Para toda la familia es importante evitar la exposición al plomo, pero es especialmente riesgosa la exposición de las embarazadas. La contaminación de los lugares de trabajo es un problema y la contaminación en pequeñas industrias informales pasa desapercibida. La más importante es el reciclaje de baterías con liberación de vapores de plomo, que constituye un problema oculto. Sería mejor no mudar el taller al hogar. Horacio debería consultar a un clínico para descartar intoxicación crónica y adoptar medidas de protección (ventilación del lugar, protección respiratoria, guantes y ropa, no comer ni beber en el trabajo, bañarse y cambiarse antes de volver a la casa, etc).

- **Rodrigo 4 años de edad.**
- a) La confirmación de consumo de alcohol y drogas en el embarazo y la presencia de características (fascies, paladar, hipoacusia, retraso madurativo) hacen sospechar un Síndrome Alcohólico Fetal. Trastornos vinculares que pueden afectar la salud.
- b) Consumo materno y paterno de drogas y alcohol desde antes de la concepción y embarazo.
- c) Alteración de la salud mental. Trastorno y/o déficit del desarrollo intelectual, fracaso escolar, trastornos de conducta y problemas de orden legal, conductas sexuales inapropiadas y consumos de alcohol y drogas. Investigaciones recientes asocian tabaquismo pasivo con trastornos metabólicos/obesidad.
- d) Dejar el consumo de sustancias (alcohol, tabaco, drogas) recurriendo a ayuda profesional. Derivación atención de adultos. Consejería para evitar concepción hasta resolver problemática de salud mental. Encaminar al niño con evaluación neurológica, psicológica, recreación dirigida. Apoyo escolar. Organizar horarios y alimentación.