

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

Epigenetics and its influence on gestational diabetes, preeclampsia and intrauterine growth restriction. A literature review

Autoras:

- **Rocío González García**  . Hospital Materno Infantil. Málaga. España.
- **María Joana Carvalho da Silva**  . Hospital Materno Infantil. Málaga. España.

Autora de correspondencia:

- **Rocío González García**  . Hospital Materno Infantil. Málaga. España.
Correo electrónico: rociogonzalez281199@gmail.com

Fecha de recepción:

- 13/11/2024

Fecha de aceptación:

- 03/02/2025

DOI:

- <https://doi.org/10.51326/ec.8.7462896>

Modo de referenciar el artículo:

- González García R, Carvalho da Silva MJ. Epigenetics and its influence on gestational diabetes, preeclampsia and intrauterine growth restriction. A literature review. Enferm Cuid. 2025;8. <https://doi.org/10.51326/ec.8.7462896>



Las obras se publican en esta revista bajo una licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista.

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

Resumen

Introducción: La epigenética estudia la interacción entre genes y ambiente, influenciando en la salud y el desarrollo de enfermedades. Durante el embarazo, estos mecanismos epigenéticos pueden predisponer a enfermedades en la descendencia. La diabetes gestacional, la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retardado (CIR), están relacionadas con mecanismos epigenéticos, lo que resalta la influencia del entorno prenatal en la salud futura del feto a largo plazo.

Objetivos: Conocer el concepto de epigenética, su relación en la gestación y analizar la correlación entre la epigenética y la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado.

Metodología: Se realizó una investigación de evidencia disponible, se utilizaron las principales bases de datos y metabuscadores, recurriendo a descriptores de Ciencias de la Salud DESC y Medical Subject Headings MeSH, los criterios de inclusión fueron: artículos científicos relacionados con el tema a estudio publicados entre 2014 y 2024, en idioma español e inglés y de calidad científica.

Resultados: Tanto la diabetes gestacional, la preeclampsia y el CIR están estrechamente relacionados con mecanismos epigenéticos, los cuales pueden aumentar la susceptibilidad para que el feto presente enfermedades cardiovasculares, metabólicas y del desarrollo tanto a corto como a largo plazo.

Discusión: La identificación temprana de biomarcadores epigenéticos pueden mejorar la prevención de riesgos y el tratamiento de complicaciones, beneficiando la salud materno-fetal.

Conclusión: Es importante que las matronas y otros profesionales conozcan esta área para promover hábitos saludables y proporcionar educación para la salud basada en evidencia. Avanzar en la investigación permitirá desarrollar estrategias preventivas y mejorar la salud materno-fetal.

Palabras clave: Diabetes Gestacional; Embarazo; Memoria Epigenética; Preeclampsia; Relaciones Materno-Fetales; Retardo del Crecimiento Fetal.

Abstract

Introduction: Epigenetics studies the interaction between genes and environment, influencing health and the development of diseases. During pregnancy, these epigenetic mechanisms can predispose to diseases in offspring. Gestational diabetes, preeclampsia and intrauterine growth retardation (RCIU) are related to epigenetic mechanisms, which highlights the influence of the prenatal environment on the future health of the fetus in the long term.

Objectives: To understand the concept of epigenetics, its relationship in pregnancy and to analyze the correlation between epigenetics and gestational diabetes, preeclampsia and intrauterine growth retardation.

Methodology: A research of available evidence was carried out, the main databases and metasearch engines were used, using descriptors of Health Sciences DESC and Medical Subject Headings MeSH, the inclusion criteria were: scientific articles related to the topic under study published between 2014 and 2024, in Spanish and English and of scientific quality.

Results: Gestational diabetes, preeclampsia and RCIU are closely related to epigenetic mechanisms, which can increase the susceptibility of the fetus to cardiovascular, metabolic and developmental diseases in both the short and long term.

Discussion: Early identification of epigenetic biomarkers can improve risk prevention and treatment of complications, benefiting maternal-fetal health.

Conclusion: It is important for midwives and other professionals to be familiar with this area in order to promote healthy habits and provide evidence-based health education. Advancing research will allow the development of preventive strategies and improve maternal-fetal health.

Keywords: Epigenetic Memory; Fetal Growth Retardation; Gestational Diabetes; Maternal-Fetal Relations; Pregnancy; Pre-Eclampsia.

Introducción

La epigenética, *epi* “encima” de la genética, es definida por su precursor C.H. Waddington (biólogo y embriólogo británico) en 1942 como una “disciplina que estudia los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético en desarrollo” o “el proceso de desarrollo que media entre el genotipo y fenotipo”. Para llegar a esta definición Waddington investigó cómo las influencias ambientales interactúan con los genes en el desarrollo de los organismos¹.

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que no implica alteraciones en la propia secuencia de ADN. Es decir, estudia los mecanismos que controlan cómo y cuándo se activan o desactivan los genes de un organismo, sin cambiar la secuencia en sí del ADN. A diferencia de los cambios genéticos, los cambios epigenéticos son reversibles y no cambian la secuencia del ADN, pero pueden modificar la forma en que nuestro cuerpo “lee” un gen².

Para conocer cómo funciona esta disciplina, debemos entender los **mecanismos** por los que se rige la epigenética, los cuales son: la metilación de ADN, las modificaciones de histonas y el ARN no codificante.

Metilación del ADN: Es el proceso de agregar grupos metilo (un grupo químico compuesto por un átomo de carbono y tres átomos de hidrógeno) a las citocinas en la secuencia del ADN.

La metilación del ADN suele asociarse con la represión de la expresión génica. La presencia de grupos metilo en ciertas regiones del ADN puede apagar o silenciar la transcripción de genes específicos.

El proceso opuesto sería la desmetilación, eliminando los grupos metilo de las citocinas en la secuencia de ADN. Por lo tanto, la metilación desactiva los genes y la desmetilación los activaría^{3,5}.

Modificación de histonas: el ADN se ve envuelto por unas proteínas llamadas histonas, formando la estructura de la cromatina, compactando y organizando el largo y delgado hilo de ADN. Gracias a esto, el ADN puede caber dentro del núcleo celular.

Las modificaciones de histonas pueden influir en cómo se empaqueta el ADN, afectando así a la accesibilidad de determinados segmentos del genoma. De esta forma, se regula la expresión génica, determinando qué genes están activos o silenciados.

Las histonas pueden experimentar modificaciones químicas, actuando como señales epigenéticas. Por lo tanto, desempeñan un papel importante porque influyen en la estructura y la accesibilidad del ADN^{3,5}.

ARN no Codificante: El ARN no codificante (ARNnc) interactúa con la maquinaria de transcripción de ADN. Diferentes clases de ARNnc, como los ARN largos no codificantes (lncRNA) y los microARN (miARN), se han identificado como participantes activos en la modulación de la transcripción génica.

Los ARN no codificantes juegan roles diversos en la regulación génica. Los miARN, por ejemplo, pueden unirse a ARNm y bloquear su traducción, mientras que algunos lncRNA participan en la modificación de la cromatina y la regulación de genes³.

Gracias a esta disciplina, podemos presuponer que los organismos no están completamente predefinidos por sus genes. Sino que tanto el comportamiento del individuo como su entorno juegan un papel clave en cómo la información genética se expresa de forma física en el sujeto, pudiendo afectar de una manera significativa a la salud del organismo, aumentando incluso la susceptibilidad de padecer una enfermedad.

La epigenética tiene cada vez más auge en las publicaciones científicas actuales, donde se estudia su papel en el desarrollo del organismo, viendo cómo los factores externos al individuo los hacen más susceptibles de la enfermedad o la salud. En esta investigación nos centraremos en el papel de la epigenética en la gestación y la salud materno-fetal.

La evidencia relaciona el estilo de vida materno y los factores prenatales con consecuencias serias para la salud y enfermedades en etapas posteriores de la vida del bebé. Varios estudios identifican diferentes factores que afectan al desarrollo del feto, como dieta, estrés, diabetes gestacional y exposición a sustancias tóxicas, así como el humo del tabaco o el alcohol. Según la bibliografía consultada, la epigenética podría explicar ciertas enfermedades del desarrollo, como los defectos del tubo neural, trastornos del espectro autista, defectos cardíacos congénitos, alergias o cáncer⁶.

La evidencia sugiere que las condiciones del entorno prenatal tienen un efecto a largo plazo en el riesgo de presentar enfermedades neurológicas, cardíacas y de desarrollo en el feto. Además, se ha observado que ciertos cambios epigenéticos inducidos durante la gestación pueden incluso transmitirse a futuras generaciones, lo que subraya la importancia del entorno materno en la salud intergeneracional⁶.

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

A su vez, la epigenética no sólo explicaría las complicaciones del feto en su crecimiento en el vientre materno, sino que da una justificación de por qué algunas mujeres son más susceptibles de padecer ciertas enfermedades y condiciones durante la gestación, tales como la diabetes gestacional, la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retardado (CIR), entre otros^{7,9}.

La diabetes gestacional (DG) es la complicación metabólica más común en el embarazo, según la OMS, caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. Aquellas mujeres que experimentan esta situación enfrentan un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto¹⁰.

Las complicaciones más comunes para el feto son: macrosomía, ser un feto grande para la edad gestacional (GEG), aumento de la susceptibilidad a enfermedades crónicas y alteración del desarrollo de los órganos fetales. Según Boney et al, los niños nacidos de mujeres diabéticas durante la gestación tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico durante la edad adulta¹¹.

Se cree que la DG es el resultado de una combinación de factores genéticos, epigenéticos, ambientales, los estilos de vida y la alimentación. Además, tanto la madre como sus descendientes, enfrentan un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) en el futuro ya que los genes que nos hacen susceptibles a la DMT2 están asociados a los de la diabetes gestacional^{10,12}.

Por otro lado, otra enfermedad muy común en el embarazo es la preeclampsia, la cual se define como la hipertensión arterial que aparece después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de signos/síntomas de afectación a órganos diana no atribuibles a otro diagnóstico más probable¹³.

Su causa aún se desconoce, pero es asociada a procesos fisiopatológicos entre los que se encuentran problemas en la implantación, isquemia placentaria, desequilibrio de los factores angiogénicos y antiangiogénicos y disfunción endotelial. La placenta juega un papel fundamental en esta patología, que tiene graves efectos en la salud tanto de la madre como del feto. Esta patología es la principal causa del crecimiento intrauterino retardado (CIR)¹⁴.

La preeclampsia altera el desarrollo placentario normal, creando una hipoxia placentaria que se traduce en disfunción de la placenta, alterando el suministro de nutrientes en el feto, contribuyendo así al CIR¹⁴.

Finalmente, la última afección que vamos a estudiar y relacionar con los mecanismos epigenéticos es el crecimiento intrauterino retardado, el cual ocurre cuando se presenta un feto con un peso fetal estimado inferior al percentil 3, o cuando su peso es menor al percentil 10 y, además, presenta alteraciones en el flujo cerebro-umbilical o en las arterias uterinas. La etiología de esta patología es multifactorial, incluyendo factores fetales, maternos (nutrición, estrés, ruido, tabaquismo, microorganismos, el medio ambiente, disruptores endocrinos y metales pesados) y placentarios, siendo ésta su causa más frecuente. La restricción grave del crecimiento del feto está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades en etapas adultas, especialmente enfermedades cardio-metabólicas, renales y neurológicas^{15,18}.

En conclusión, estas condiciones afectan directamente en la salud materno-fetal, y la epigenética desempeña un papel crucial en su aparición y desarrollo. En esta investigación, se analizará en profundidad la relación entre estas enfermedades propias de la gestación y los mecanismos epigenéticos involucrados, con el fin de comprender mejor sus efectos a corto y largo plazo, tanto en la salud materna como fetal.

Objetivos

El objetivo principal de la siguiente investigación es:

- Conocer el concepto de epigenética y su efecto en la gestación.

Como objetivo secundario:

- Analizar la relación entre la epigenética y la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado.

Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión de la literatura científica disponible realizada con el objetivo de conocer los factores epigenéticos y su influencia en la gestación. Para ello, ha sido necesario el uso de descriptores y operadores booleanos introducidos en las diferentes bases de datos para obtener los artículos necesarios.

Previamente a la realización de la búsqueda, se llevó a cabo la selección de las palabras clave mediante las cuales se ha podido desarrollar la revisión. Para ello, se

ha usado tanto el lenguaje natural como los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH). Asimismo, se han empleado bases de datos de diferentes fuentes bibliográficas de Ciencias de la Salud tales como PubMed, TRIP Database y Google Scholar. Se realizó también una búsqueda manual para ampliar la información, adquiriendo información de protocolos del Hospital Clínic de Barcelona e información proporcionada por la OMS, para definir conceptos y enfermedades descritas en el presente texto.

Los criterios de inclusión elegidos fueron:

- Literatura relacionada con el tema a estudio y objetivos planteados.
- Estudios en idioma inglés o español.
- Estudios publicados entre 2014 y 2024.

Las palabras clave utilizadas fueron: Diabetes Gestacional, Fetal Growth Retardation, Epigenetic Memory, Maternal-Fetal Relations, Pre-Eclampsia y Pregnancy.

Se han requerido los siguientes operadores booleanos para conducir la búsqueda a nuestro objetivo: OR y AND.

Una vez encontrada la bibliografía deseada, se eliminaron los documentos duplicados; los restantes fueron analizados con detalle siguiendo la herramienta CONSORT para revisar ECAS, y PRISMA para analizar las revisiones sistemáticas de la bibliografía.

Se revisaron un total de 103 artículos científicos, de los cuales se han usado 43 para este artículo.

En la Figura 1 se encuentra un flujograma en el que se especifica el recorrido en nuestra búsqueda de bibliografía.

Resultados

La epigenética y su papel en la diabetes gestacional (DG)

Para entender cómo la epigenética afecta al feto en gestaciones mediadas por la diabetes gestacional, debemos entender como las condiciones adversas en el útero modifican la anatomía y fisiología placentaria, afectando al paso de nutrientes por ella, influyendo así en el crecimiento fetal. Reichetzeder y sus colaboradores¹¹, fueron los pioneros en el estudio de las

modificaciones epigenéticas placentarias, demostrando que la hipermetilación global del ADN en la placenta está relacionada con la DG, independientemente de los factores de riesgo para padecerla.

La placenta controla el metabolismo de la mujer embarazada, las alteraciones genéticas pueden inducir complicaciones para la diada materno-filial. Siendo la propia DG la que a su vez puede desencadenar más cambios epigenéticos como variaciones de la metilación del ADN y la expresión errónea de ARN no codificantes (miARN), hallazgos recientes demuestran que la metilación del ADN en la placenta altera los genes metabólicos, predisponiendo al feto a enfermedades metabólicas en la etapa adulta.

De los 12 estudios que relacionan la diabetes gestacional con la epigenética, cuatro muestran que los niveles de glucosa materna afectan la metilación del ADN fetal. De estos cuatro artículos, uno, documentado por Valencia-Ortega, indica que los niveles de glucosa materna están asociados con cambios en los genes PRDM16, BMP7 y PPARGC1 α en la placenta, relacionados con la obesidad y la diabetes tipo 2. Los tres artículos restantes demuestran que la metilación del ADN del transportador ABCA1 en la placenta y la sangre del cordón umbilical está vinculada a los niveles de colesterol HDL y glucosa materna, así como a los triglicéridos en el feto^{11,18-20}.

La imagen 1 (véase en el anexo “Figuras e imágenes”) muestra cómo las alteraciones en la metilación del ADN y la expresión errónea de ARN no codificantes en la placenta de mujeres diabéticas afectan a la expresión de genes que regulan el metabolismo celular fetal. Según tres artículos estudiados, estos trastornos están relacionados con problemas como hiperinsulinemia, hipoglucemia, macrosomía y menor viabilidad de las células β pancreáticas, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en el futuro. Además, la placenta presenta alteraciones inflamatorias que provocan su crecimiento excesivo^{19,21,22}.

La microbiota intestinal también desempeña un papel en la epigenética y el desarrollo de la diabetes gestacional. Durante la gestación, la microbiota se adapta para permitir el crecimiento fetal y se asocia con la producción de energía, la protección contra infecciones y metabolismo de carbohidratos. Tres estudios analizados relatan que los niveles elevados de glucemia alteran esta microbiota, aumentando metabolitos relacionados con la diabetes y la obesidad. El ambiente fetal en madres con DG induce cambios epigenéticos perjudiciales en el ADN, deteriorando la salud²²⁻²⁴.

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

La obesidad, la diabetes, la hipertensión y el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la descendencia pueden estar vinculados a alteraciones epigenéticas en los ovocitos maternos. Dos estudios de los doce analizados demuestran que altas concentraciones de glucosa alteran la metilación del ADN en los ovocitos humanos, sugiriendo que el riesgo elevado de enfermedades crónicas en los hijos de madres diabéticas podría deberse a estos cambios epigenéticos^{23,25}.

Dos de los estudios analizados revelaron que la metilación del ADN fetal en el promotor del receptor α del retinoide X (RXRA) en el ADN del cordón umbilical al nacer, se correlaciona con la adiposidad corporal de la descendencia¹⁰.

Uno de los estudios analizados sugiere que los principales cambios epigenéticos en la diabetes gestacional afectan a los genes que regulan el correcto funcionamiento de las células β pancreáticas, como los genes HNF1A, HNF1B, HNF4A y GCK. Las mutaciones en los genes IPF1/PDX1, KCNJ11, ABCC8, CAPN10, INSR y GLUT4/SCLA4 predisponen a la resistencia a la insulina²⁶.

Otros genes, como IGF2, CpG1, CpG3 y ADIPOQ, también se relacionan con esta enfermedad, afectando directamente al crecimiento fetal, predisponiendo a la macrosomía, los niveles de glucosa y colesterol materno y sensibilización a la insulina^{20,24,27}.

El artículo realizado por Bankole obtiene que la existencia de modificaciones en las histonas podría servir como señales tempranas o biomarcadores predictivos para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 tras el parto, sugiriendo una conexión entre las alteraciones epigenéticas y el origen de esta enfermedad, aunque aún no se ha establecido de manera concluyente si estos cambios epigenéticos preceden a la diabetes gestacional²⁴.

La relación entre la epigenética y la preeclampsia

La epigenética (Imagen 2) desempeña un papel crucial en las células al influir directamente en la expresión de los genes. Está vinculada a la regulación tanto positiva como negativa de genes durante el desarrollo de la preeclampsia. Estudios demuestran que la metilación del ADN en los genes relacionados con la preeclampsia (PLXNB1, PMCH, PPARG, GOPC, CD79A y MME) se asocia con hipoxia, insuficiencia placentaria, alteración de los factores angiogénicos y antiangiogénicos y envejecimiento precoz de la placenta en entornos de preeclampsia. La literatura muestra que alteraciones en grupos de genes HOX tienen defectos placentarios como alta tasa de pérdida fetal,

vascularización reducida y remodelación deficiente de las arterias espirales^{14,28-30}.

Otro mecanismo epigenético que afecta en la preeclampsia es el ARN no codificante, que altera en la angiogénesis de vasos en la placenta, contribuyendo a un fallo en el flujo de sangre adecuado al feto, numerosos microARN (miARN) implicados en la angiogénesis están desregulados en la preeclampsia. Este mecanismo también afecta al sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona placentarios, los miARN se asocian con un aumento de la tensión arterial materna¹³.

Por último, la alteración en las histonas está vinculada a procesos similares a los que ocurren en la preeclampsia. En uno de los nueve artículos analizados sobre preeclampsia, se ha observado un aumento de una enzima que produce Angiotensina II en la preeclampsia. Cuando se inhibe la histona desacetilasa, se observa un aumento en la producción de Angiotensina II, lo cual desemboca en: vasoconstricción, aumento de la liberación de la ADH (que aumenta la retención de líquidos) y liberación de aldosterona (activa la reabsorción de sodio y agua, aumentando la tensión arterial)³¹.

Las modificaciones epigenéticas en las histonas H3K9ac y H3K4me3, alteran la regulación de genes que influyen en la correcta función placentaria, alterando la angiogénesis, la respuesta inmune y la homeostasis del líquido amniótico. Estas modificaciones también influyen en el PlGF (factor de crecimiento placentario), su alteración incide en la vasodilatación, la angiogénesis y la respuesta inmune^{31,32}.

Cuatro de los nueve estudios analizados sobre preeclampsia revelan que la hipermetilación del ADN afecta varios genes, como ADORA2B, relacionado con la hipoxia; IGF-1, IGF-2 y VHL, que impactan en la formación de la placenta y el crecimiento fetal; TBXAS1, que aumenta la producción de tromboxano 2, favoreciendo la vasoconstricción y la agregación plaquetaria; y GNA12, que eleva la tensión arterial y aumenta la agregación plaquetaria. Otros genes afectados como AGT, CALCA, IL-17A, TEAD3, VEGF y NAPRT1 influyen en procesos como la vasoconstricción, la regulación del calcio en la placenta, la inflamación, la angiogénesis, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial^{30,33-35}.

Cómo la epigenética puede afectar al correcto crecimiento del feto, estudio de la epigenética y el Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR)

El sistema de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) desempeña un papel crucial en la regulación del crecimiento fetal. Este sistema incluye dos proteínas,

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

IGF-I e IGF-II, ambas tienen la capacidad de impulsar el crecimiento fetal. Las “mutaciones epigenéticas” que afectan a estas proteínas hacen que su nivel disminuya, afectando al crecimiento intrauterino^{15,18,36,37}.

Uno de los ocho artículos revisados sobre el CIR demuestra que existen cambios en los patrones de metilación del ADN en genes asociados a crecimiento y desarrollo fetal. Enzimas como DNMT1 (DNA metiltransferasa 1), DNMT3A (DNA metiltransferasa 3A), DNMT3B (DNA metiltransferasa 3B) y TET3 (ten-eleven translocase 3), son fundamentales en la metilación del ADN, un error de este proceso podría desencadenar fallos en la regulación de los genes relacionados con el crecimiento fetal³⁸.

Dos de los estudios revisados analizaron las placentas de los fetos CIR, mostrando una tendencia a la hipermetilación del ADN, afectando al PIGF^{15,38}.

El Gen HSD11B2 se puede encontrar también metilado, su papel es el de regular los niveles de cortisol, cuya alteración puede afectar el desarrollo fetal, al alterar la circulación placentaria y reducir el suministro de oxígeno y nutrientes al feto^{15,35}.

Los artículos realizados por Salmeri, Doan y Sola estudiaron otros genes afectados en el CIR, los genes de la familia SERPINAS, que están involucrados en la respuesta a la hipoxia. Los genes WNT5A, SUFU y CTNNB1, también afectados, participan en el desarrollo embrionario, la regulación del crecimiento celular y la homeostasis celular. Asimismo, el gen que codifica la proteína folistatina (FSTL3), ubicado en el gen 19p13 (participa en la regulación del crecimiento celular y en la respuesta inmunitaria), se expresa tanto en la preeclampsia como en el CIR, por lo que los niveles séricos elevados de FSTL3 en mujeres embarazadas pueden predecir preeclampsia y fetos con crecimiento restrictivo posteriores^{15,39,40}.

Discusión

La epigenética desempeña un papel de gran importancia en la gestación, revelando la complejidad existente entre los factores ambientales y externos a la gestante, y su repercusión en la genética y, como resultado, en la salud materno-fetal.

Es crucial seguir investigando la relación entre la epigenética y la DG, para así poder conocer si la diabetes gestacional puede provocar un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en la futura descendencia. En caso afirmativo, los mecanismos epigenéticos podrían ser un objetivo de estudio para incidir sobre ellos,

pudiendo así intentar evitar o alargar el desarrollo de enfermedades en la población, convirtiéndose así la epigenética en un biomarcador de gran valor para predecir futuros resultados adversos²⁴.

Dado que actualmente faltan métodos para identificar el riesgo de DG en las primeras etapas del embarazo, la identificación temprana de mujeres en riesgo sería esencial para poder implantar un control prenatal más exhaustivo y realizar intervenciones que optimicen el crecimiento fetal y minimizar el riesgo materno de hipoglucemias. Aunque la evidencia sugiere que esta línea de investigación es prometedora, se necesitan estudios más extensos y sólidos para respaldarla^{41,42}.

Es necesario demostrar que los biomarcadores epigenéticos, fácilmente detectables mediante análisis de sangre u orina (análisis rutinariamente utilizados en visitas de control de gestación), pueden mejorar la precisión de las herramientas de identificación de mujeres en riesgo de desarrollar complicaciones durante el embarazo, permitiendo intervenciones tempranas e individualizadas para mejorar la salud materno-filial⁴³.

Respecto a la preeclampsia, debemos comprender cómo los cambios en la regulación genética afectan la salud, tanto de la madre como del bebé, durante el embarazo y más allá; es esencial para mejorar la salud a largo plazo de ambos. Al comprender la importancia de la regulación genética en la placenta y otros órganos, podemos identificar señales clínicas útiles para el diagnóstico y el tratamiento de la preeclampsia, pudiendo ofrecer beneficios tanto a la madre como a su descendencia, no solo durante el embarazo, sino a lo largo de sus vidas^{14,35}.

Las limitaciones encontradas al realizar esta investigación han estado relacionadas con la dificultad de encontrar artículos centrados en este tema de libre acceso y gratuitos.

Conclusión

Como se ha demostrado en la presente revisión, la epigenética juega un papel fundamental en el embarazo, pudiendo desencadenar alteraciones en la expresión genética, que tienen un gran impacto en la salud materna y de la descendencia, mediante el desarrollo de diabetes gestacional, preeclampsia y CIR, entre otras. Ello revela la complejidad de la interacción entre los factores genéticos y ambientales maternos en el desarrollo fetal.

Sería interesante que los profesionales sanitarios, sobre todo las matronas como profesional sanitario de excelencia y referente en la mujer en todas las etapas de su vida, incluida la gestación, conocieran y se formaran

en esta área científica poco estudiada, ya que “se puede alejar de nuestro campo de actuación”. Para así comunicar y divulgar información basada en la evidencia para mejorar la atención de la población embarazada y de las futuras generaciones que vienen en camino.

Mediante la educación para la salud a la población embarazada y su entorno próximo, podemos dar a conocer no solo lo que es la epigenética, sino también los efectos, tanto en la salud de la madre como en la salud a corto y a largo plazo del bebé. Promoviendo hábitos de vida saludables durante el embarazo y la vida pregestacional, influiremos positivamente en la regulación epigenética del organismo de la gestante.

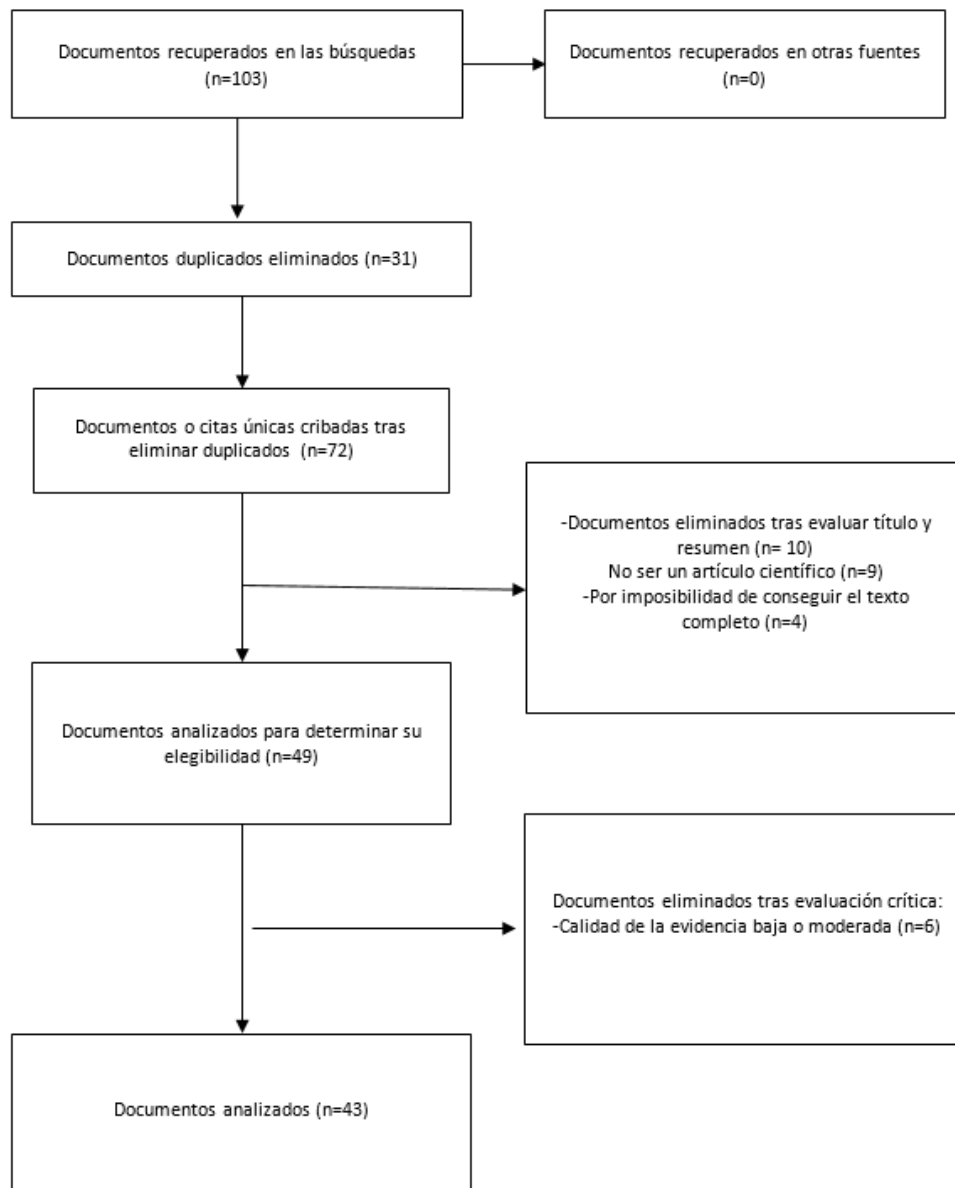
No obstante, es necesario avanzar en la investigación de esta área de conocimiento, tanto para poder comprender plenamente los mecanismos epigenéticos y su papel en el organismo, como para poder seguir identificando marcadores epigenéticos modulados por factores

ambientales como el estrés, la nutrición o la exposición prolongada a contaminantes que puedan afectar a la gestación. También proponemos realizar estudios longitudinales para poder estudiar los efectos de los cambios epigenéticos iniciados durante la gestación, con el objeto de conocer con mayor exactitud sus efectos a largo plazo. Estas nuevas líneas de investigación podrán ser la base de la creación de estrategias y protocolos de actuación centrados en la prevención de la enfermedad y promoción de la salud de la comunidad.

Por último, animamos a las políticas de salud pública a destinar fondos a la investigación, para así estudiar e investigar la epigenética, integrando los conocimientos adquiridos en los programas de salud materno-fetal, mejorando las herramientas de diagnóstico y las intervenciones de tratamiento. De este modo se contribuye a que las generaciones futuras puedan desarrollarse en una población y un entorno saludable.

Anexo. Figuras e imágenes.

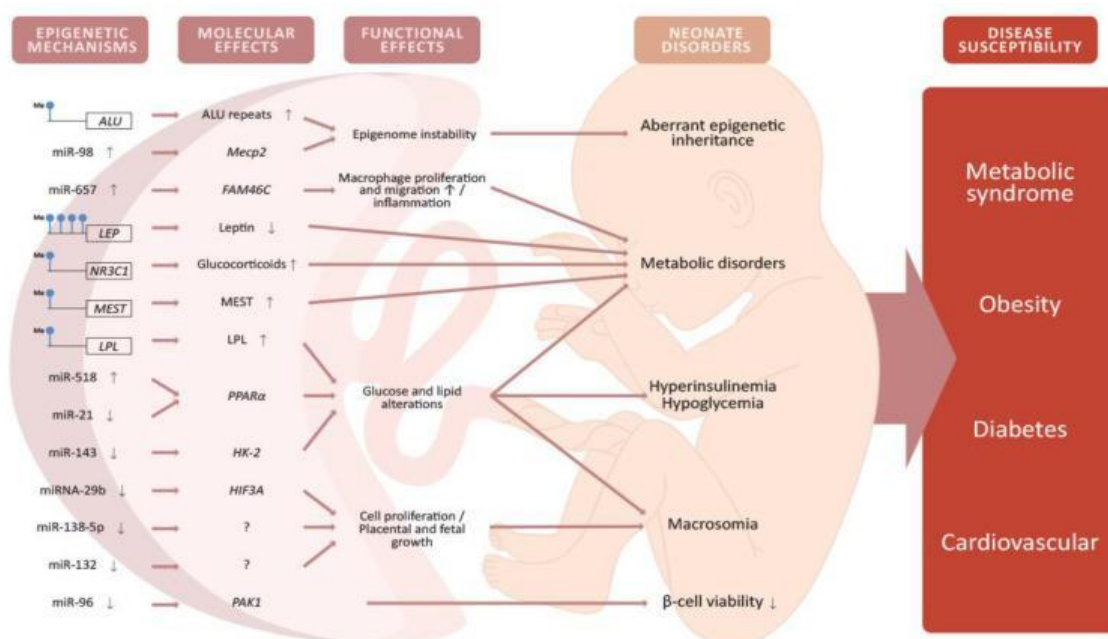
Figura 1: Flujograma de selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia.

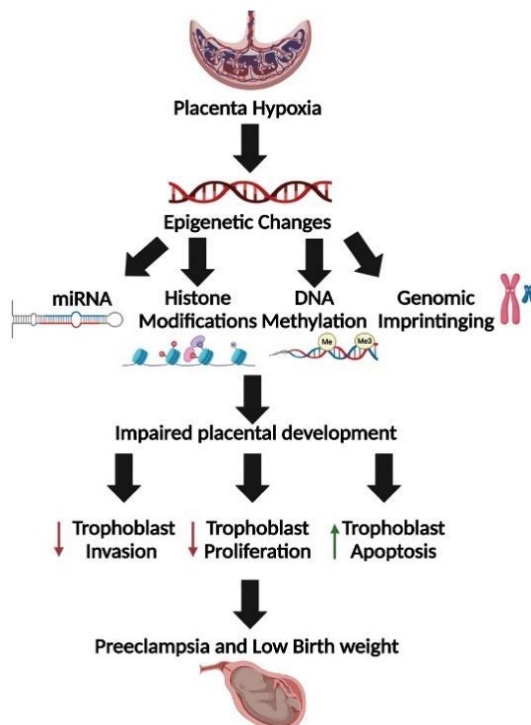
González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

Imagen 1: Mecanismos epigenéticos presentes en la DG y su repercusión en el feto.



Fuente: Lizárraga D, García-Gasca A. The Placenta as a Target of Epigenetic Alterations in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Potential Implications for the Offspring. *Epigenomes*.2021;5(2):13. <https://doi.org/10.3390/epigenomes5020013>

Imagen 2: Patogenia de la preeclampsia y CIR.



Fuente: Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(19):2307-27. <https://doi.org/10.1042/cs20190070>

Bibliografía

- Nicoglou A. Waddington's epigenetics or the pictorial meetings of development and genetics. *Hist Philos Life Sci.* 2018;40(4):61. <https://doi.org/10.1007/s40656-018-0228-8>
- Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Méd Chile.* 2010;138(3):366-72. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000300018>
- Delgado Morales R, Roma-Mateo C. La epigenética. Cómo el entorno modifica nuestros genes. Barcelona: RBA; 2019.
- Cavagnari BM. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(2):132-6. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n2a08.pdf>
- García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cien Salud.* 2012; 10(1): 59-71. Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2020> [Consultado 11-11-2024]
- Barua S, Junaid MA. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics.* 2015;7(1):85-102. <https://doi.org/10.2217/epi.14.71>
- Ustianowski Ł, Udzik J, Szostak J, Gorący A, Ustianowska K, Pawlik A. Genetic and Epigenetic Factors in Gestational Diabetes Mellitus Pathology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16619. <https://doi.org/10.3390/ijms242316619>
- Maduro MR. Epigenetic Role in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Reprod Sci.* 2017;24(11):1481. <https://doi.org/10.1177/1933719117734934>
- Ladd-Acosta C, Vang E, Barrett ES, Bulka CM, Bush NR, Cardenas A, et al. Environmental Influences on Child Health Outcomes Program. Analysis of Pregnancy Complications and Epigenetic Gestational Age of Newborns. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230672. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0672>
- Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:602477. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602477>
- Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019;14(3):215-35. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1582277>
- Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2024. Diabetes; 14 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [Consultado 19-11-2024]
- Peguero A, Mazarico E, Hernández S, Meler E, Ferrer P, Gómez-Roig D, et al. Protocolo: Hipertensión y Gestación. Barcelona : Fetal Medicine Barcelona; 2024. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-hipertension-y-gestacion/> [Consultado 19-11-2024]
- Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(19):2307-27. <https://doi.org/10.1042/cs20190070>
- Salmeri N, Carbone IF, Cavoretto PI, Farina A, Morano D. Epigenetics Beyond Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Overview. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(6):607-26. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00611-4>
- Meler E, Mazarico E, Gómez L, Peguero A, Marimón E, Martínez J, et al. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. Barcelona: Fetal Medicine Barcelona; 2024. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-defectos-del-crecimiento-fetal/> [Consultado 19-11-2024]
- Kitsiou-Tzeli S, Tzetis M. Maternal epigenetics and fetal and neonatal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):43-6. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000305>
- Medina-Bastidas D, Guzmán-Huerta M, Borboa-Olivares H, Ruiz-Cruz C, Parra-Hernández S, Flores-Pliego A, et al. Placental Microarray Profiling Reveals Common mRNA and lncRNA Expression Patterns in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3597. <https://doi.org/10.3390/ijms21103597>
- Valencia-Ortega J, Saucedo R, Sánchez-Rodríguez MA, Cruz-Durán JG, Martínez EGR. Epigenetic Alterations Related to Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9462. <https://doi.org/10.3390/ijms22179462>
- Zhu W, Shen Y, Liu J, Fei X, Zhang Z, Li M, et al.. Epigenetic alterations of microRNAs and DNA methylation contribute to gestational diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13899-912. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15984>
- Lizárraga D, García-Gasca A. The Placenta as a Target of Epigenetic Alterations in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Potential Implications for the Offspring. *Epigenomes.* 2021;5(2):13. <https://doi.org/10.3390/epigenomes5020013>
- Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwał-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1831. <https://doi.org/10.3390/ijms23031831>

González García R, Carvalho da Silva MJ. La epigenética y su influencia en la diabetes gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Una revisión de la literatura

23. Osman E, Franasiak J, Scott R. Oocyte and Embryo Manipulation and Epigenetics. *Semin Reprod Med.* 2018;36(3-04):e1-e9. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688801>
24. Bankole T, Winn H, Li Y. Dietary Impacts on Gestational Diabetes: Connection between Gut Microbiome and Epigenetic Mechanisms. *Nutrients.* 2022;14(24):5269. <https://doi.org/10.3390/nu14245269>
25. Ou XH, Zhu CC, Sun SC. Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):7847-55. <https://doi.org/10.1002/jcp.27847>
26. Kaur M, Kaur R, Chhabra K, Khetarpal P. Maternal candidate gene variants, epigenetic factors, and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(3):829-41. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14701>
27. Joyce BT, Liu H, Wang L, Wang J, Zheng Y, Nannini D, et al. Novel epigenetic link between gestational diabetes mellitus and macrosomia. *Epigenomics.* 2021 Aug;13(15):1221-30. <https://doi.org/10.2217/epi-2021-0096>
28. Selvaraj S, Lakshmanan G, Kalimuthu K, Sekar D. Role of microRNAs and their involvement in preeclampsia. *Epigenomics.* 2020;12(20):1765-67. <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0281>
29. Jiang L, Chang R, Liu J, Xin H. Methylation-based epigenetic studies and gene integration analysis of preeclampsia. *Ann Transl Med.* 2022;10(24):1342. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5556>
30. Kamrani A, Alipourfard I, Ahmadi-Khiavi H, Yousefi M, Rostamzadeh D, Izadi M, et al. The role of epigenetic changes in preeclampsia. *Biofactors.* 2019;45(5):712-24. <https://doi.org/10.1002/biof.1542>
31. Meister S, Hahn L, Beyer S, Kuhn C, Jegen M, von Schönfeldt V, et al. Epigenetic modification via H3K4me3 and H3K9ac in human placenta is reduced in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021;145:103287. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103287>
32. Meister S, Hahn L, Beyer S, Paul C, Mitter S, Kuhn C, et al. Regulation of Epigenetic Modifications in the Placenta during Preeclampsia: PPAR γ Influences H3K4me3 and H3K9ac in Extravillous Trophoblast Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12469. <https://doi.org/10.3390/ijms222212469>
33. Walsh SW, Nugent WH, Archer KJ, Al Dulaimi M, Washington SL, Strauss JF 3rd. Epigenetic Regulation of Interleukin-17-Related Genes and Their Potential Roles in Neutrophil Vascular Infiltration in Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2022;29(1):154-62. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00605-3>
34. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2837. <https://doi.org/10.3390/ijms20112837>
35. Norton C, Clarke D, Holmstrom J, Stirland I, Reynolds PR, Jenkins TG, et al. Altered Epigenetic Profiles in the Placenta of Preeclamptic and Intrauterine Growth Restriction Patients. *Cells.* 2023;12(8):1130. <https://doi.org/10.3390/cells12081130>
36. Giabicani E, Pham A, Brioude F, Mitanchez D, Netchine I. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):523-34. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.013>
37. Xiao X, Zhao Y, Jin R, Chen J, Wang X, Baccarelli A, et al. Fetal growth restriction and methylation of growth-related genes in the placenta. *Epigenomics.* 2016;8(1):33-42. <https://doi.org/10.2217/epi.15.101>
38. Caniçais C, Vasconcelos S, Ramalho C, Marques CJ, Dória S. Dereglulation of imprinted genes expression and epigenetic regulators in placental tissue from intrauterine growth restriction. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(4):791-801. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02047-3>
39. Doan TNA, Akison LK, Bianco-Miotto T. Epigenetic Mechanisms Responsible for the Transgenerational Inheritance of Intrauterine Growth Restriction Phenotypes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:838737. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838737>
40. Sola IM, Karin-Kujundzic V, Paic F, Lijovic L, Glibo M, Serman N, et al. WNT5A, β catenin and SUFU expression patterns, and the significance of microRNA deregulation in placentas with intrauterine growth restriction. *Mol Med Rep.* 2023;27(2):28. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12914>
41. Moen GH, Sommer C, Prasad RB, Sletner L, Groop L, Qvigstad E, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Epigenetic modifications and gestational diabetes: a systematic review of published literature. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):R247-67. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1017>
42. Elliott HR, Sharp GC, Relton CL, Lawlor DA. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia.* 2019;62(12):2171-8. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05011-8>
43. Dłuski DF, Wolińska E, Skrzypczak M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7649. <https://doi.org/10.3390/ijms22147649>