

HOSPITAL UNIVERSITARIO
“CELESTINO HERNÁNDEZ ROBAU”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

LA GÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DESDE LA VIDA
INTRAUTERINA: UN NUEVO ENFOQUE.

Por:

Dr. Guillermo Alberto Pérez Fernández¹ y Dr. José Ángel Carrazana Camacho²

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Diplomado en Cardiología. Residente de la Especialidad de Cardiología. Aspirante a Grado Científico.
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico “XX Aniversario”. Santa Clara, Villa Clara.

Descriptores DeCS:

DIAGNOSTICO PRENATAL
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Subject headings:

PRENATAL DIAGNOSIS
CARDIOVASCULAR DISEASES

La acertada y plenamente demostrada tesis de que la enfermedad cardiovascular (ECAV) tiene su origen en la niñez, ha constituido sin dudas el basamento necesario para el desarrollo de varias líneas de investigación con fuerte contenido genético, en aras de determinar las causas de este fenómeno¹. A tal efecto, varios grupos de investigación anglosajones, desde los finales de la década de los 80, empezaron a proponer que el origen de las más conocidas ECAV no se remontaba exactamente a la niñez, sino mucho antes, al período embriogénico durante la gestación, y afirmaron que la expresión de determinado gen como causa heredada no era la regla en el desarrollo intraútero de dichas enfermedades².

Tal hipótesis, que con el transcurso de los años fue perfeccionándose y juntando más evidencias a su favor, es la teoría de la programación fetal o, simplemente, hipótesis de Barker, que lleva el nombre del conocido investigador británico, pionero a escala mundial de los estudios sobre el origen embriológico de varias de las más nombradas enfermedades cardíacas de tipo aterosclerótico, que en 1995 se emite con carácter oficial³.

El efecto programador intraútero tiene su fundamento en la genuina acotación de que el estado nutricional prenatal posee una importancia crucial en el crecimiento y desarrollo posnatal. Una temprana malnutrición constituye un precoz estímulo en determinado período sensitivo de un organismo en vías de crecimiento, que “programa” de este modo cambios en el mismo que podrían ser prácticamente irreversibles. Un nuevo factor de riesgo ha emergido en el amplio espectro de aquellos de tipo aterosclerótico: el bajo peso al nacer (BPN), el cual evidencia de una manera bastante certera la relación entre un ambiente intrauterino adverso y la genuina posibilidad de una futura instauración de determinada enfermedad vascular aterosclerótica⁴.

De un modo sintético, son dos las explicaciones más generalizadas para tal acontecimiento:

1. En el período fetal, desde la novena semana de la concepción hasta el final del embarazo, comienza en el feto la fase de crecimiento hástico rápido (CRT), que continúa incluso después del nacimiento. El promotor fundamental de dicho crecimiento lo constituye la división celular (DC), y diferentes tejidos del organismo tienen la característica de crecer en períodos llamados “críticos”, donde la DC es muy apresurada, y ésta depende, sin dudas, de las demandas de nutrientes y oxígeno, así como de la adaptación del feto a sus carencias. En fetos mal nutridos, evidentemente va a existir un retardo de la DC y, por consiguiente, una reducción del número de células en los tejidos que experimentan un CRT, lo que constituiría un negativo “recuerdo genético de memoria”(RGM), consecuencia de alteraciones en la síntesis de la hormona del crecimiento e insulina, entre otras particularmente importantes en el desarrollo ponderal del embrión.
2. Otro dañino RGM, que acontece hasta la edad adulta, estribaría en el hecho de que esta inadecuada nutrición embrionaria sería la causa de cambios en la distribución y funciones de diferentes células, lo que se traduce en alteraciones persistentes, tanto de la secreción hormonal y actividad metabólica, como de estructura y función de diversos órganos corporales que permanecen latentes en la memoria corporal, casi desde la implantación del huevo, con una posibilidad elevada de tornarse patológicas hacia edades puberales o adultas.

En la figura⁵, son apreciables los referidos cambios adaptativos del feto cuando éste es sometido a una malnutrición, que conducen hacia el desarrollo del referido efecto programador. Por lo tanto, son notables las fuertes asociaciones entre un ambiente intraútero adverso y diversas entidades que podrían comenzar a ser manifiestas desde poco antes de la adolescencia, para establecerse plenamente a medida que avanza la edad, entre ellas: Hipertensión arterial (HTA)¹⁻³, diabetes mellitus (DM), hipercolesterinemia³, cardiopatía isquémica e, incluso, con la enfermedad cerebrovascular⁵, que son las más frecuentes en todos los megaestudios longitudinales llevados a cabo últimamente en EE.UU, Gran Bretaña y el resto de Europa. Estas investigaciones también han señalado que esta programación –que determina luego cambios a diferentes niveles en el individuo– ocurre independientemente del tiempo de gestación, sexo del individuo o clase social a que el mismo pertenezca, y que en el caso del BPN como variable riesgo, tiene suprema influencia independiente, igual a la que pudieran tener la propia HTA, la enfermedad coronaria, dislipidemias, obesidad e hiperfibrinogenemia. Todos^{1-3,5} concluyen en que la influencia del BPN no se altera, incluso, ante la más potente situación de riesgo que pudiera coexistir con un ámbito fetal hostil (hábito tabáquico, consumo exagerado de alcohol o enfermedad materna aterosclerótica). Aunque las influencias de una vida adulta de riesgo parecen también agregarse a los mencionados efectos de la vida intrauterina, como han señalado Frankel y col⁶ en su estudio, donde encontraron mayor intolerancia a la glucosa en aquellos que presentaron un peso deficiente al nacimiento, pero se convirtieron en obesos en la adultez.

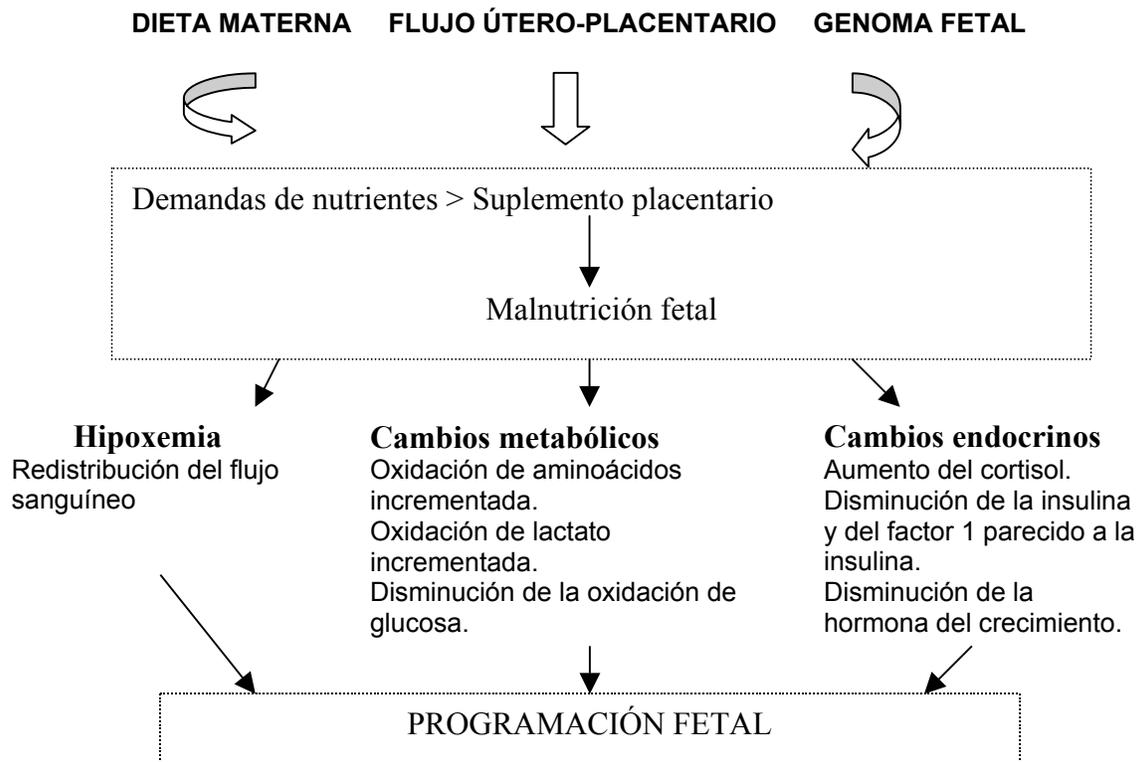


Figura Adaptaciones del feto como consecuencia de un ambiente intrauterino adverso.

Entonces podrían emerger dos interesantes preguntas: ¿ Esta programación sólo se ve influenciada por factores inherentes a la dieta materna, o el efecto de un gen codificador para una entidad específica, que se expresaría luego en determinado momento de la vida, podría crear divergencias sobre la validez de esta hipótesis ?.

Ante esta disyuntiva, fueron los ensayos realizados en gemelos monocigóticos –subpoblación esta con reconocido peso inferior a la media general–, los que han dado una explicación más convincente y amplia al respecto; llama la atención en este contexto, el clásico trabajo de Poulter y col⁷, quienes estudiaron 479 pares de gemelos monocigóticos con una edad media de 54 años, sometidos a diferentes factores de riesgo de tipo cardiovascular durante sus vidas, y de forma bastante precisa pretendió demostrar la real existencia de este efecto programador intrauterino.

Los resultados informados por este autor, en este caso en relación con las cifras de tensión arterial (TA), parecen haber dilucidado el problema: efectivamente, fueron patentes correlaciones inversas y no proporcionales, en mayor grado entre los valores de TA y el peso al nacer de los gemelos con menor ponderación en kilos al nacimiento, que las encontradas cuando este análisis se realizó en sus hermanos genéticamente iguales, cuando fueron ajustados todos los factores de riesgo que pudieran incidir como variables de confusión. Además, se evidenció que cuando existió HTA en uno de los del par, a éste correspondió el menor peso al nacimiento. Si tomamos en consideración que ambos procedían por supuesto del mismo seno materno y, por lo tanto, la dieta materna fue la misma, es indiscutible que no sólo los hábitos dietéticos de la madre influyen en la programación uterina de Barker.

Del mismo modo, esta importante investigación descartó que el fenómeno de la genética fuera una causa determinante sobre el efecto programador en la aparición de cifras tensionales

elevadas en la adultez. Si la expresión posterior de un gen por determinadas razones (factores de riesgo ateroesclerótico, etc) fuera lo más importante, no tendrían por qué existir relaciones inversas entre la aparición de HTA y los pesos más insuficientes al nacer, si lo que analizamos son pares genéticamente idénticos de individuos. Por ello, la existencia igualmente de una disfunción placentaria establecida (consecuencia de alguna alteración que afecte el normal funcionamiento de la placenta) parece incidir también sobre este fenómeno programador, donde la dieta y la genética no serían las únicas determinantes, lo que viene a asentar otros de los ya comentados preceptos de la teoría de Barker.

Por consiguiente, las causas de las variaciones en el crecimiento fetal encontradas entre pares de gemelos monocigóticos, son suficientes para explicar la programación fetal como hecho de gran trascendencia, tal como existe el efecto ambiental de riesgo. Pero la existencia de un efecto programante en la vida fetal como causa de ECAV no sólo está plenamente demostrada en lo referente a la HTA, sino que en algunas bibliografías se informa, además, la existencia de diferentes ensayos en gemelos en los que éste se hizo patente para la DM, resistencia a la insulina y enfermedad coronaria^{5,6}.

Luego de lo expresado hasta aquí, es evidente la repercusión nociva de un ambiente uterino negativo como factor predictor de alteraciones cardiovasculares en la adultez.

Una fehaciente reafirmación de lo anterior quedó reflejada en el reciente Primer Congreso Mundial sobre el origen fetal de la enfermedad cardiovascular, celebrado el pasado año en Mumbai, India, donde múltiples trabajos postularon la innegable fuerza de las evidencias que sugieren el efecto programador intrauterino⁸.

Lamentablemente, en nuestro país no hemos encontrado estudios que reflejen tal temática.

Sin embargo, en nuestra provincia de Villa Clara se ejecuta el Proyecto de Investigación "Pesquisaje escolar en la adolescencia de HTA (PESESCAD-HTA)" que pretende demostrar de forma convincente esta relación.

El proyecto PESESCAD-HTA ya ha obtenido resultados importantes en tal sentido, en lo referente a la relación ponderación en libras al nacimiento y valores tensionales en la pubescencia, donde las correlaciones inversamente proporcionales entre ambas variables han sido incuestionables^{9,10}.

A pesar de que este novedoso y complejo tema todavía no ha encontrado todas las explicaciones que se pretende, consideramos que es elocuente plantear que el BPN debe ser considerado, sin lugar a dudas, como un factor de riesgo de tipo cardiovascular, independiente para el desarrollo de la ECAV, sobre todo de HTA, y debe ser tenido en cuenta como tal por el profesional de la salud, especialmente aquel que labora en la atención primaria, que está encargado en alto grado de evitar nacimientos con ponderaciones insuficientes en nuestras gestantes.

Este trabajo pudiera constituir un necesario preámbulo para la ejecución de investigaciones que afronten el problema de la ECAV, y su incuestionable paradigma la HTA, desde una atractiva y prometedora perspectiva: la vida intrauterina, que cuando no es satisfactoria pudiera constituir el origen de una futura enfermedad aterosclerótica.

Referencias bibliográficas

1. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 2001; 59(1):238-45.
2. Engelbreght MJT, Howdijk ME, Snijder SC, Vanderwaal HA. The effects of intrauterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 2000;48:803-807.
3. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311(15): 171-174.
4. Power C, Li L. Cohort study of birthweight, mortality and disability. *BMJ* 2000;320: 840-841.
5. Barker DJP. In-utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* 2000;53: 555-574.
6. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith G. Birthweight, bodymass index in middle age, an incident of coronary heart disease. *Lancet* 1996;348:1478-1480.

7. Poulter NR, Chang CL, Macgregor AJ, Snieder H, Spector TD. Association between birthweight and adult blood pressure in twins: historical cohort study. *BMJ* 1999;319:1330-1333.
8. Robinson R. The fetal origins of adult disease. *BMJ* 2001;322:375-376.
9. Pérez Fernández GA. Hipertensión arterial y peso al nacer. Un nuevo reto para la medicina general. *Medicina General* 2001;36:612-618.
10. Pérez Fernández GA. Algunas variables riesgos y su influencia sobre las cifras de tensión arterial en la adolescencia. *Medicentro electrónica* 2001;5(3). URL disponible en: <http://capiro.vcl.sld.cu/medicentro>.