



Estigmas prenatales en la salud del adulto

Leopoldo Vega Franco

La sutil seducción de términos que evocan ideas cuya temporalidad se ubica en contrasentido, como “recuerdos del porvenir”, tienen ahora cierto significado al conocer los misterios del genoma y al descubrir las consecuencias tardías de la desnutrición en la vida intrauterina: ahora es posible vincular circunstancias de nuestro pasado primigenio con los riesgos de padecer algunas enfermedades en la edad madura: pareciera que al identificar las mutaciones génicas que se asocian a las enfermedades se estuviesen encontrando los “recuerdos para el porvenir”. Cabe, pues, recordar conceptos que son parte del acervo de todo médico pediatra, para entender cómo ciertos factores pueden dar lugar a modificaciones somáticas que inciden en la salud del adulto.

Es sabido que durante las primeras semanas de la vida acontece en el embrión una intensa multiplicación celular y que cada nueva célula contiene una fracción de genes legados por sus padres, con los que afirma su individualidad biológica. Entre estos genes pueden existir algunos asociados a una mayor susceptibilidad (o resistencia) para algunas enfermedades, o relacionados con habilidades naturales o formas de comportamiento particulares. En esta fase evolutiva cualquier factor extrínseco (como la deficiencia de ácido fólico al final de la cuarta semana de la concepción) interferirá la división celular, lo que puede ocasionar que la vida en potencia se interrumpa, para dar lugar a una malformación (como los defectos del tubo neural asociados a la carencia de folatos) o dejar un estigma somático imperceptible. El crecimiento por hiperplasia continúa en la etapa fetal, en ella las estirpes celulares de los tejidos aumentan a velocidades distintas en momentos biológicos diferentes; en estos lapsos se dice que los tejidos atraviesan por “periodos críticos” de crecimiento, en los que aumenta en forma sustancial la demanda fetal por nutrientes y oxígeno. Esta exigencia crece aún con mayor vigor a partir de la 20^a semana de la gestación, etapa en la que el feto tendrá que aumentar su peso diez veces antes de nacer.

De ser insatisfechas las demandas nutricias disminuyen los sustratos indispensables para el crecimiento de los tejidos por lo que el organismo fetal pone en juego mecanismos de adaptación metabólica: algunas hormonas, como la insulina y la hormona del crecimiento, actúan conforme a

las circunstancias carenciales y consecuentemente se reduce la velocidad con la cual proliferan las células de algunos tejidos, mientras que se protege la integridad de otros. Es de esta manera que se puede entender que estímulos endocrinos modulen el potencial de crecimiento intrauterino, compartiendo esta función con los factores que conciernen al microambiente materno donde medra el feto; sin embargo, son agentes extrínsecos, como la alimentación o la presión parcial de oxígeno debido a la altitud en que transcurre el embarazo, los que ejercen una influencia decisiva en el tamaño y volumen del niño al nacer.

Pero de mayor trascendencia es saber que los niños vulnerados por la deficiencia de nutrientes en una fase crítica de su crecimiento prenatal pueden sufrir cambios en la estructura y función de su organismo debidos a las interacciones entre el feto y la placenta. Barker¹ sugiere como hipótesis que las adaptaciones metabólicas a la desnutrición involucran cambios en la concentración de hormonas del feto y de la placenta. En esta reprogramación biológica se modifican las relaciones entre la glucosa, la insulina y la hormona de crecimiento del feto, dando lugar a un cambio fenotípico irreversible. De esta manera explica los hallazgos epidemiológicos de su grupo, y de otros investigadores, respecto a una mayor incidencia de infarto del miocardio y diabetes tipo II^{2,3} y de factores de los riesgos asociados a enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia.^{4,5}

Aunque diversos investigadores han confirmado estos hallazgos, Eriksson⁶ analizó la información de una cohorte de hombres Finlandeses observando que el mayor riesgo de morir por enfermedades de las coronarias ocurrió entre quienes tuvieron menor peso al nacer, pero al nacimiento esta asociación fue aún mayor con el índice ponderal (peso/m^3) y en los que a su vez lograron a los 7 años un índice de masa corporal (peso/m^2) por arriba del promedio; es decir, en aquéllos en los que tuvieron una deficiente nutrición en su etapa prenatal seguida de una mejoría en su condición nutricia hasta sobrepasar la armonía entre el peso y su talla.⁷ En las mujeres encontraron que el “catch up” en talla, más que del peso, fue el que se asoció con la morbilidad y mortalidad por infarto del miocardio.

Recientemente Hardig⁸ ha hecho un análisis crítico de la hipótesis que sustenta Barker para explicar estos hallazgos. Este autor establece una distinción entre la nutrición de la madre y el tamaño del niño al nacer, y la nutrición del feto y su crecimiento intrauterino. Después de reconocer que hay suficientes estudios de experimentación en animales que dan apoyo a la programación biológica postulada por Barker, opina que la nutrición de la madre tiene poca o nula relación con el tamaño del neonato, en cambio, la nutrición del feto es "críticamente importante en el crecimiento fetal". Considera que las evidencias acumuladas son suficientes para afirmar que la desnutrición del feto se asocia a enfermedades propias de los adultos, pero que es necesario conocer el mecanismo que generan estos eventos.

Es lógico suponer que las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo que se atribuyen al efecto de la desnutrición intrauterina, son índole multicausal: numerosas variables están implicadas en los eventos, entre ellas la obesidad. Esta variable puede ser el eslabón que intervenga entre la relación causa-efecto predisponiendo a los sujetos a las enfermedades y riesgos que han sido asociados a la desnutrición intrauterina. Las observaciones de Eriksson hablan a favor de este planeamiento y adquieren mayor fuerza con los resultados del análisis de datos obtenidos por Ong et al⁹ del estudio longitudinal de Avon. Ellos encontraron en los niños que tuvieron al nacer menor peso, longitud e índice ponderal que mostraron ganancias en puntaje Z, superiores a 0.67 entre los cero y dos años de edad con mayor

acúmulo de grasa de distribución central; las madres de estos niños registraron menor peso al dar a luz y fueron más afectas a fumar durante el embarazo. Interpretan sus resultados como una respuesta posnatal a los factores que frenaron su crecimiento intrauterino, mediante mecanismos que regulan el "catch up" y pueden ser los implicados en las consecuencias tardías de este problema.

REFERENCIAS

1. Barker DJP. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1: 418-23.
2. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
3. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998; 21: B150-55.
4. Fall CH, Osmond C, Barker DJP, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, Meade TW. Fetal and infant growth, and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995; 310: 428-32.
5. Barker DJP. The intra-uterine origins of disturbed cholesterol homeostasis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 483-92.
6. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease, longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
7. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 319: 1403-07.
8. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 15-23.
9. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 967-71.