

## HIPERTENSION ARTERIAL DEL ADULTO: ¿CAMBIO EN EL PROGRAMA FETAL?

Dr. Carlos E. Blanco

Estudios epidemiológicos de los últimos 8 años establecen una asociación entre algunas enfermedades no transmisibles del adulto y la calidad del desarrollo intrauterino. Un gran número de estudios identificaron a la hemorragia cerebral, la trombosis cerebral, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, el aumento de fibrinógeno, la resistencia a la insulina, el síndrome X y la diabetes tipo 2 como asociadas a trastornos de crecimiento fetal.

El grupo de Barker y asociados fueron los primeros en postular la hipótesis de que estas enfermedades podrían tener su origen durante la vida intrauterina. Este grupo propuso que estas asociaciones son la consecuencia de un ambiente uterino desfavorable para un crecimiento fetal adecuado determinando una alteración en la programación de los sistemas de control de los sistemas cardiovascular y endócrino. Este defecto en la programación fetal se amplificaría progresivamente en el tiempo y se expresaría en el adulto.

Al final de las primeras ocho semanas de gestación (etapa embrionaria) el embrión no aumenta mucho en tamaño y representa un cuerpo humano en miniatura. Hasta este momento el embrión cumple un programa genético destinado a generar una persona. A partir de este momento el feto debe crecer y desarrollar sus órganos hasta un estado adecuado para asegurar su supervivencia al nacer. Durante este período el crecimiento es rápido y basado en la división celular, aunque la velocidad de crecimiento no es uniforme en todos los tejidos por lo que sus períodos críticos no son simultáneos. Estos períodos de máxima velocidad de crecimiento son muy sensibles a factores tales como la defi-

ciencia de nutrientes u oxígeno. La respuesta fetal a esta situación es una disminución de la división celular resultando en un menor crecimiento. Este retardo de crecimiento es producido directamente o mediado a través de la disminución de factores de crecimiento u hormonas (insulina, hormona de crecimiento). Estas adaptaciones metabólicas a la injuria pueden resultar en alteraciones en el desarrollo del funcionamiento de los sistemas y sus mecanismos de control.

### La evidencia epidemiológica

En los primeros trabajos Barker y colaboradores describieron en Inglaterra una relación entre los parámetros antropométricos neonatales y un aumento de la presión arterial sistólica en un grupo de adultos de 36 años de edad nacidos en 1946. Estos resultados se repitieron en un grupo más pequeño de varones de 64 años de edad nacidos en 1911. Este grupo presentó una relación negativa entre el peso de nacimiento y la presión arterial en la edad adulta pero no entre ésta y el peso al año de edad. En otro estudio que evaluó adultos de 50 años de edad nacidos en 1932, el aumento de la presión arterial (10-12 mm Hg) se asoció negativamente con el peso de nacimiento y positivamente con el peso de la placenta, constituyendo el riesgo más alto el menor peso de nacimiento y el mayor peso placentario asociados.

Estas observaciones también se reprodujeron en otros continentes. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y en la India mostraron una relación entre el peso de nacimiento y la enfermedad coronaria del adulto. Estas observaciones, al estar basadas en estudios retrospectivos, generaron interrogantes como: ¿cuándo comienza la expresión clínica del proceso?, ¿cuáles son los me-

Director Servicio Neonatología.  
Hospital Universitario Maastricht. Holanda

canismos?, ¿es el peso de nacimiento o la desnutrición fetal el detonante del proceso?. Estudios prospectivos en niños de 4 a 10 años volvieron a mostrar una relación inversa entre la presión arterial y el peso de nacimiento y positiva con el peso de la placenta. Otros parámetros antropométricos como un índice ponderal bajo ó las circunferencia cefálica disminuida también se relacionaron con un aumento de la presión arterial en etapas posteriores de la vida. Aún no está determinado si el factor relacionado a la mayor presión arterial es la desnutrición fetal o el tamaño y el peso al nacer.

Hay indicadores que sugieren que el bajo peso debido tanto a la prematurez como a la desnutrición está relacionado con el nivel de presión arterial. Algunos estudios en Africa del Este que analizaron la relación entre la falta de aumento de peso durante el último trimestre de la gestación y la presión arterial elevada en niños de 8-9 años, parecen indicar que la desnutrición temprana es el principal factor causal. Hay otros estudios que muestran que niños prematuros, quienes completan el crecimiento durante el 3er trimestre fuera del útero y usualmente tienen un bajo peso a la fecha de término, no presentan elevación de la presión arterial a los 8 años de edad. Estos datos sugieren que la presencia de la placenta o algún componente resultante de la hipoxia fetal son necesarios para la reprogramación de los controles de la presión arterial. Si esto fuese así, se podría considerar beneficioso el nacimiento prematuro de un feto de bajo peso para evitar exponer al mismo a esta situación poco favorable.

Estas observaciones se pueden agrupar de la siguiente forma: a) estudios epidemiológicos retrospectivos que relacionaron la mortalidad perinatal e infantil de principios de siglo con la mortalidad del adulto por enfermedad coronaria o bronquitis crónica; b) estudios en individuos adultos de los cuales se conocían sus datos antropométricos neonatales, lo que permitió establecer asociación entre el bajo peso al nacer (no necesariamente bajo peso para edad gestacional) con hipertensión arterial, enfermedad coronaria y diabetes tipo 2. Otros trabajos demostraron la asociación de hipertensión arterial y el peso al año se vida. Finalmente se estableció la relación entre un índice ponderal bajo, el peso de la placenta o la relación del peso de la placenta con el peso del recién nacido e hipertensión arterial.

Barker y su grupo proponen la siguiente relación causal según el momento del "insulto".

*Primer trimestre:* Feto chico y proporcionado, disminución del crecimiento y bajo peso al año de vida se asocian con hipertensión arterial y mortalidad por hemorragia cerebral.

*Segundo trimestre :* Relación peso feto-placentario anormal, bajo peso de nacimiento, índice ponderal bajo, peso normal al año de vida se aso-

cian con hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y aumento de la frecuencia de enfermedad coronaria.

*Tercer trimestre :* Feto asimétrico, crecimiento cerebral conservado, peso de nacimiento normal pero con longitud disminuida, peso al año de vida disminuido se asocian con hipertensión arterial, aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria y trombosis cerebral y aumento de colesterol (LDH) y fibrinógeno.

La mayoría de los estudios citados que originaron y posteriormente dieron estructura a la hipótesis son estudios epidemiológicos retrospectivos. Estos estudios fueron basados en una población limitada con datos antropométricos neonatales registrados más de medio siglo atrás. Al no ser estudios prospectivos, han provocado cuestionamientos tales como:

a) Los resultados del grupo de Barker no siempre son confirmados, b) otros estudios muestran resultados negativos u opuestos, c) la hipótesis no explica la tendencia temporal, d) algunas variables de influencia potencial no fueron evaluadas o fueron medidas con error, e) algunos estudios a largo plazo fueron basados en una pequeña muestra del grupo original, f) no parece haber relación entre peso al nacer y la enfermedad cardiovascular del adulto en los mellizos no obstante ser uno o ambos desnutridos fetales.

### **La evidencia experimental**

Los estudios epidemiológicos mencionados puntualizaron observaciones que generaron interrogantes acerca de la naturaleza y el momento de la restricción nutricional prenatal con potencial para influenciar el desarrollo del sistema cardiovascular y sus mecanismos de control.

Las bases fisiológicas para sustentar estas observaciones son hasta el momento desconocidas.

El estudio de los posibles mecanismos responsables de la alteración del programa fetal requiere de métodos invasivos no aplicables en el ser humano. El desarrollo de modelos experimentales en animales facilitó el estudio de estos mecanismos, aunque se advierte sobre las limitaciones en la extrapolación de sus resultados al ser humano.

Como animales de experimentación se han usado ratas, conejo de la India, cordero y embrión de pollo. En estos modelos se ha tratado de reproducir lo observado en el humano para lo cual se diseñaron experimentos donde se lograron recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional a través de: a) limitación de la función placentaria utilizando embolización repetitiva con microesferas de 50  $\mu$  de diámetro en feto de cordero, b) limitación del flujo uterino a través de la ligadura de la arteria uterina en conejos de India. Este método produce una reducción del peso del recién nacido hasta en un 40% y se asocia a aumento de la presión arterial, c) li-

mitación en el contenido energético o proteico en la dieta materna en ratas, d) administración materna de dexametasona y e) exposición materna a baja concentración de oxígeno ( $FiO_2$  14%). Estos métodos produjeron una disminución del peso al nacer de 20-40%.

El modelo más usado es la rata por su facilidad en manipular su alimentación. Una reducción de la ingesta proteica de 18% (normal) a 12% produjo ratas recién nacidas de peso normal pero a las nueve semanas de vida desarrollaron hipertensión arterial. Restricciones más severas desarrollaron recién nacidos de bajo peso y una elevación de la presión arterial más marcada. Otros estudios en ratas demostraron la asociación entre desnutrición materna (reducción de 30% de la dieta) y el desarrollo de hipertensión arterial de las crías en la edad adulta en un equivalente de edad entre 60-70 años en el adulto humano.

Los efectos de una dieta hipoproteica sobre el desarrollo de hipertensión arterial parecen estar limitados a la vida intrauterina dado que ratas alimentadas con dieta hipoproteica durante las primeras semanas de vida no desarrollaron hipertensión arterial en la edad adulta.

### Los mecanismos

Los mecanismos responsables de los cambios en el programa fetal no son totalmente conocidos. Varias hormonas que participan durante los procesos de adaptaciones en el feto tienen efectos presores, como las catecolaminas, la vasopresina y la angiotensina II. Aumentos de la presión arterial fetal desencadenan mecanismos adaptativos produciendo una modificación en el umbral de diferentes sistemas reguladores. Este nuevo estado persiste y se magnifica en el tiempo aún luego de la desaparición del estímulo que generó el cambio.

La placenta parece tener un papel determinante en este proceso por su acción en el control de nutrientes para el feto y en los intercambios hormonales entre madre y feto. En el humano el aumento en el tamaño de la placenta es predictor de enfermedad cardiovascular debiendo mencionarse que en el cordero y la rata, la malnutrición materna produce hipertrofia de la placenta.

Los cambios en el crecimiento fetal y placentario inducidos por malnutrición pueden estar relacionados con cambios en la expresión en los factores de crecimiento (Insulin Like Growth Factors) (IGFs). Diferentes experimentos en cordero y otras especies establecen una relación entre los pesos fetal y placentario y la concentración en suero de IGF-I y IGF-II.

Varios estudios experimentales en diferentes especies mostraron que una restricción en la alimentación materna produce cambios en la producción de corticoesteroides. Como consecuencia, el

nivel de corticoides fetales aumenta. Este aumento produce en el último trimestre de la gestación, maduración pulmonar, pero al mismo tiempo puede producir una disminución en el crecimiento, probablemente a través de modular la expresión de IGFs. Al mismo tiempo, se mostró que un aumento de corticoesteroides en el feto causa un aumento de la presión arterial fetal y si esto ocurre en períodos críticos puede producir cambios permanentes en los mecanismos de control. La placenta es la barrera que controla el acceso de corticoides hacia el feto a través de la enzima 11 -hidroxi esteroide dehidrogenasa tipo 2 (11 HSD2). Esta enzima metaboliza el cortisol a su forma inactiva, la cortisona. Si por alguna razón la actividad de la enzima placentaria 11 HSD2 estuviera disminuida el feto se expondría a mayores niveles de corticoides. Esta hipótesis no está confirmada pero hay evidencias en animales que sugieren que este mecanismo podría estar involucrado. La actividad de esta enzima en la placenta de la rata y en la humana es directamente proporcional al peso fetal e inversamente al peso placentario. Esta observación podría explicar la asociación de bajo peso fetal y placenta grande (sobree Exposición a corticoesteroides maternos) con alto riesgo de hipertensión o enfermedad coronaria en la vida adulta observada en los estudios epidemiológicos. Otras observaciones, como la actividad disminuida de esta enzima en ratas que fueron alimentadas con dietas de bajo contenido proteico o que la administración de inhibidores de 11 HSD2 produce hipertensión arterial en las ratas recién nacidas ayudan a confirmar la hipótesis.

La hipótesis de reprogramación fetal se basa en datos epidemiológicos y posibles mecanismos hormonales pero hasta el momento hay pocos datos sobre los cambios en la estructura vascular. Recientemente se observó que períodos cortos de inhibición de crecimiento en el día 15 de gestación en la rata produce cambios estructurales permanentes en la aorta, incluyendo una reducción del contenido total de elastina. Las consecuencias de la pérdida de elastina en los vasos son: disminución de la elasticidad vascular, aumento de la presión de pulso y aumento de la tensión en la pared vascular. Estos cambios causan un aumento de producción de colágeno y mayor pérdida de la elasticidad vascular.

La capacidad vascular, fundamentalmente en vasos de resistencia, para contraerse o dilatarse luego de períodos de desnutrición fetal o neonatal, no fue evaluada todavía en detalle. Por supuesto este es un elemento fundamental en la ecuación que determina la presión arterial.

Estos últimos elementos, la vasorreactividad y la estructura vascular, son el interés de nuestro grupo de investigación.

### Conclusiones y consecuencias

La evidencia que ofrece la literatura parece ser suficiente para concluir que la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la hemorragia cerebral y la diabetes no insulino dependiente son parcialmente programadas en el útero. Esta relación está fundamentalmente basada en estudios epidemiológicos retrospectivos que muestran una correlación negativa entre la antropometría neonatal y las enfermedades prevalentes no transmisibles de la vida adulta. Hasta el momento hay estudios prospectivos en el humano confirmando estos hallazgos a la edad de 8 años. El fenómeno de la programación fetal de la enfermedad cardiovascular del adulto se pudo reproducir en experimentación animal. Varios mecanismos se describieron como posibles, incluyendo: reducción del número de células, cambios en la distribución del tamaño celular, cambios en la secreción hormonal, cambios en la actividad metabólica, cambios en la estructura de los órganos, interferencia en el sistema renina-angiotensina, insuficiencia placentaria de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa y aumento de receptores de glucocorticoides en los vasos.

La confirmación de esta hipótesis requiere estudios prospectivos longitudinales con seguimiento de pacientes por 70-80 años, que son obviamente de difícil realización.

El valor de esta información en la clínica se irá estableciendo con el aporte que éstos y otros ¿Qué hacer con esta información? ¿Son los datos de la literatura suficientemente convincentes como para plantear tratamientos e intervenciones de riesgo para el feto ante el primer signo de insuficiencia placentaria o un crecimiento fetal disminuido? Si las hipótesis expuestas son comprobadas ciertas intervenciones evitarían que el feto fuera reprogramado

y por lo tanto disminuiría el riesgo de hipertensión arterial del adulto. La información existente también es un llamado de atención para el replanteo del uso indiscriminado de corticoesteroides en el período neonatal. Un resultado posible de esta hipótesis sería la incorporación de datos como el peso de nacimiento o el peso de la placenta en las solicitudes de seguros de vida.

### LECTURA RECOMENDADA

- Barker DJP ed. Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ Publishing group, 1992.
- Barker DJP Mothers, babies, and disease in later life. London: BMJ Publisher Group, 1994.
- Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311:171-174
- Barker DJP Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr*.1997; Suppl 423:178-182.
- Clark PM. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr*. 1998; 157 Suppl:S7-S10.
- Fraser R & Cresswell J. What should obstetricians be doing about the Barker hypothesis? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104:645-647.
- Kramer MS & Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *The Lancet*. 1996; 348:1254-1255.
- Langley SC & Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clinical Science*. 1994; 86:217-222.
- Langley-Evans & Jackson A. Intrauterine programming of hypertension: Nutrient-hormone interactions. *Nutrition Reviews*. 1996; 54:163-169.
- Law CM & Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension*. 1996; 14:935-941.
- Lucas A & Morley R. Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure?. *BMJ* 1994; 309:304-308.
- Martyn CN & Greenwald SE. Impaired synthesis of elastine in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *The Lancet*. 1997; 350:953-955.
- Paneth N & Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis). *BMJ* 1995; 310:411-412.
- Woodall SM, Johnston BM, Breier BH & Gluckman PD. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res*. 1996; 40:438-443.