

Exposición a factores de riesgo a lo largo de la vida y enfermedad cardiovascular

(Exposure to risk factors across the life course and cardiovascular disease)

En la segunda mitad del siglo pasado, las enfermedades crónicas se convirtieron en el principal problema de salud pública en los países desarrollados. El modelo etiológico dominante en ese período para explicar el origen de esas enfermedades destacaba la importancia de los factores de riesgo para la salud en la etapa de adulto, algunos de los cuales tienen que ver con determinados estilos de vida. El tabaquismo, la hipertensión, las concentraciones plasmáticas de colesterol elevadas, la obesidad o la inactividad física son ejemplos de factores a los que se ha atribuido un papel causal en la aparición de las enfermedades crónicas.

El estudio de Framingham, que investigó la relación de la diabetes, el hipotiroidismo, la hipertensión, el sobrepeso y diversos hábitos de vida –consumo de alcohol, tabaquismo y actividad física– con la aparición de enfermedad isquémica del corazón¹, y el estudio de seguimiento de 40.000 médicos británicos, cuyo objetivo fue estudiar la relación del tabaquismo con el desarrollo de diversas enfermedades crónicas², son ejemplos paradigmáticos del pensamiento dominante en la epidemiología del siglo xx en cuanto al origen de las enfermedades que causaban y causan la mayoría de las muertes en la sociedades desarrolladas.

La incapacidad del modelo basado en esos factores de riesgo clásicos para explicar la tendencia en la frecuencia de enfermedades crónicas, o las diferencias geográficas y sociales observadas, estimuló otras investigaciones en la búsqueda de factores de riesgo adicionales. Es el caso de investigaciones que han evaluado el papel del estrés y otros factores psicosociales en la enfermedad isquémica del corazón³, de aquellas otras que han tenido en cuenta la importancia de una adecuada medición de la ingesta alimentaria en la evaluación de la relación entre dieta y cáncer⁴, y de los estudios que han identificado varios factores de riesgo en la etapa temprana de la vida asociados con la aparición de enfermedades crónicas en el adulto⁵.

Etapa temprana de la vida y enfermedades crónicas en el adulto

A finales de la década de los setenta y durante los años ochenta se publicaron diversas investigaciones en las que se señalaba que determinadas circunstancias en los períodos prenatal y posneonatal relacionadas con la pobreza, la presencia de enfermedades infecciosas, la desnutrición y el retraso del crecimiento incrementaban el riesgo de aparición de enfermedades crónicas en el adulto. Entre estos estudios hay que destacar los realizados por Barker, ya que sus hallazgos han supuesto un importante desafío al modelo de los estilos de vida, como recuerdan González et al⁶ en el trabajo que aparece en el presente número de GACETA SANITARIA.

Primero con estudios ecológicos y, posteriormente, con estudios de cohortes históricas, Barker y su equipo encontraron que el peso al nacer y otros indicadores del crecimiento prenatal y en el primer año de vida muestran una asociación inversa con el desarrollo de enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y bronquitis crónica, así como con diversos factores de riesgo de estas enfermedades –presión arterial elevada, insulinoresistencia y reducción de la función pulmonar⁷. A partir de estos hallazgos, Barker planteó varias hipótesis para explicar cómo la nutrición inadecuada durante el desarrollo fetal o en el primer año de vida «programa» influye en el desarrollo de varias enfermedades crónicas.

Además, los hallazgos de los estudios ecológicos mencionados, en los que se observaba una correlación entre la mortalidad por diversas enfermedades crónicas en diversas poblaciones de adultos y la mortalidad infantil alrededor de su año nacimiento, estimularon una gran cantidad de investigaciones en epidemiología social. Los investigadores interpretaron que la mortalidad infantil podría ser un indicador de las condiciones materiales de vida en la infancia y, a partir de ese momento, en numerosas cohortes de sujetos se contrastó la hipótesis de asociación entre diversos indicadores de po-

sición socioeconómica en la etapa temprana de la vida y la aparición de diversos problemas de salud en el adulto. Los hallazgos de esos estudios –procedentes de los países nórdicos y del Reino Unido, básicamente– proporcionan evidencia razonable de que las circunstancias socioeconómicas en la infancia contribuyen al riesgo de ocurrencia de varias enfermedades crónicas en el adulto⁸. En España, en cambio, los estudios realizados no apoyan esa asociación en el caso de la enfermedad cardiovascular^{9,10}.

Hipótesis del origen fetal de la enfermedad isquémica del corazón

La relación inversa entre peso al nacer –u otros indicadores del crecimiento prenatal y en el primer año de vida– y el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto ha sido objeto de controversia. Así, por ejemplo, se ha mencionado la posibilidad de que ese hallazgo se deba a sesgos de selección o a la presencia de confusión residual por la ausencia de control de variables fundamentales¹¹. En el caso de la relación entre el peso al nacer y la presión arterial, diversos autores han señalado que tal asociación puede ser un artefacto debido al inadecuado ajuste estadístico por variables que pueden formar parte del mecanismo causal, como el crecimiento posnatal o el peso de los sujetos en la etapa de adulto^{12,13}. De hecho, la asociación entre el peso en el momento del nacimiento y la presión arterial se ha observado, o su magnitud se ha incrementado, cuando se ha ajustado por el crecimiento posterior o por el peso actual. No obstante, los hallazgos de la asociación entre peso al nacer y la enfermedad isquémica del corazón son sólidos y es improbable un sesgo de selección, confusión residual o artefacto estadístico^{14,15}.

Barker planteó que la enfermedad isquémica del corazón se asocia con determinados patrones de retraso en el crecimiento fetal, debido a desnutrición fetal en las etapas media y final de la gestación. Los tejidos del organismo presentan períodos de rápida división celular, denominados períodos críticos. La desnutrición durante esos períodos retrasaría la división celular, ya sea directamente o a través de las hormonas y factores del crecimiento que también se alteran, de los cuales la insulina y la hormona del crecimiento son los más importantes. Además, este autor señaló que el organismo conserva la memoria de esa desnutrición temprana y esto puede conducir a cambios persistentes en la presión arterial, el metabolismo del colesterol, la respuesta insulínica a la glucosa y otras alteraciones metabólicas y endocrinas⁷.

El crecimiento fetal depende de la nutrición materna y de la nutrición fetal. Sin embargo, la evidencia del

efecto de la desnutrición de la madre durante el embarazo sobre el crecimiento fetal y sobre el riesgo cardiovascular procede únicamente de experimentos con animales. Y lo mismo sucede con la evidencia del efecto de la desnutrición fetal. El efecto de la desnutrición durante el embarazo en humanos se ha evaluado mediante 2 experimentos naturales en los que se estudió a los hijos de mujeres embarazadas que experimentaron desnutrición extrema durante la Segunda Guerra Mundial^{16,17}. Los resultados obtenidos no apoyan la hipótesis propuesta por Barker acerca del origen fetal de la enfermedad isquémica del corazón.

En el trabajo de González et al⁶ se observa un descenso de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en las generaciones nacidas en España entre 1920 y 1950, si bien algunas cohortes nacidas en ciertos años entre 1936 y 1950 muestran picos de incremento de la mortalidad por esa enfermedad. Aunque un efecto cohorte no necesariamente implica la influencia de un factor en la etapa temprana de la vida, ya que puede reflejar exposiciones durante la etapa de adulto, los autores señalan que estos incrementos podrían ser consistentes con la hipótesis de Barker, al coincidir su nacimiento con un período de escasez alimentaria durante la Guerra Civil y los años de posguerra. La ausencia de un indicador específico de mayor escasez de alimentos, en esos años en los que la cohorte correspondiente muestra incremento de mortalidad, limita la utilidad de su estudio para contrastar la hipótesis del origen fetal de la enfermedad isquémica del corazón, como los autores también mencionan en la discusión de su trabajo.

Importancia de cualquier factor de riesgo a lo largo de toda la vida

Otras posibles explicaciones de la relación entre peso al nacer y enfermedad isquémica del corazón son la presencia de un mecanismo genético común que determina el crecimiento fetal y el riesgo de insulinorresistencia y enfermedad isquémica del corazón en el adulto¹⁸, la presencia de un factor intergeneracional relacionado con el peso al nacer y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular¹⁹ o un crecimiento acelerado en el primer año de vida que incrementa el riesgo de aparición de enfermedad isquémica del corazón, sobre todo en los sujetos que nacieron con bajo peso²⁰.

Esta interacción del peso al nacer con un factor posnatal –también observado en otro estudio que mostró un mayor riesgo de enfermedad isquémica del corazón en los sujetos con bajo peso al nacer, pero con elevado índice de masa corporal en la etapa de adulto–¹⁴ sugiere que el modelo de programación fetal, que postula el daño a la salud como consecuencia de una

exposición durante un período crítico, es poco probable, ya que el riesgo asociado con el peso al nacer es modificado por el desarrollo y el crecimiento posteriores. Otra teoría alternativa señala que determinadas exposiciones como el peso al nacer, el crecimiento en la infancia y factores de riesgo en la etapa de adulto —obesidad, tabaquismo e inactividad física— están relacionadas unas con otras, ya que tienden a agruparse en torno a una serie de exposiciones socioeconómicas adversas a lo largo de la vida^{21,22}. Conforme el número y/o la duración de las exposiciones aumenta, se incrementa gradualmente el daño a los sistemas biológicos.

Sea el modelo de interacción entre factores de riesgo en la etapa temprana y en la etapa de adulto o el modelo de acumulación de exposiciones a esos factores a lo largo de la vida, lo que parece claro es que los factores de riesgo en la etapa temprana de la vida, como el bajo peso al nacer, no han restado importancia a los factores de riesgo clásicos. Algunos, como la obesidad, pueden incrementar la susceptibilidad a las enfermedades crónicas cuyo origen puede rastreadarse mucho antes. En este sentido, la disminución de la frecuencia de esos factores en la etapa de adulto es la alternativa con la que seguimos contando, si no para erradicar, al menos para contribuir a la reducción de varias enfermedades crónicas. Nuestro desafío ahora, como antaño, sigue siendo cómo lograrlo. Pero eso ya es otra historia.

Enrique Regidor

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Bibliografía

- Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. London: Harvard University Press; 1980.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-11.
- Stansfeld S, Marmot MG. Stress and health. Psychosocial pathways to coronary heart disease. London: BMJ Books; 2002.
- Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fathey M, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002;5:1113-24.
- Marmot MG, Wadsworth EJ. Fetal and early childhood environment: long-term health implications. *Br Med Bull*. 1997; 53:669-83.
- González LI, Álvarez-Dardet C, Nolasco A, Pina JA, Medrano MJ. El hambre en la Guerra Civil y la mortalidad por cardiopatía isquémica: una perspectiva desde la hipótesis de Barrer. *Gac Sanit*. 2006;20:360-7.
- Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
- Galobardes B, Lynch JW, Davey Smith G. Childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality in adulthood: systematic review and interpretation. *Epidemiol Rev*. 2004;26:7-21.
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Calle ME, Navarro P, Domínguez V. Infant mortality at time of birth and cause specific adult mortality among residents of the Region of Madrid born elsewhere in Spain. *Int J Epidemiol*. 2002;31:368-74.
- Regidor E, Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Domínguez V, Rodríguez-Artalejo F. Influence of childhood socioeconomic circumstances, height, and obesity on pulse pressure and systolic and diastolic blood pressure in older people. *J Hum Hypertens*. 2006;20:73-82.
- Joseph KS, Kramer MS. Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev*. 1996;18:158-74.
- Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the «fetal origins» hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and future blood pressure? *Lancet*. 2002;360:659-65.
- Tu YK, West R, Ellison GTH, Gilthorpe MS. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artefact: the «reversal paradox» for the relation between birth weight and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:27-32.
- Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Davey Smith G. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996;348:1478-80.
- Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15,000 Swedish men and women born 1915-129. *BMJ*. 1998;317: 241-5.
- Stanner SA, Bulmer K, Andrés C, Lantseva OE, Borodina V, Potee VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997;315:1342-8.
- Roseboom TJ, Van de Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*. 2000;84:595-8.
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353: 1789-92.
- Davey Smith G, Hart C, Ferrell C, Upton C, Hole D, Hawthorne V. Birth weight of offspring and mortality in the Renfrew and Paisley study: prospective observational study. *BMJ*. 1997;315:1189-83.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322:949-53.
- Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002; 31:285-93.
- Davey Smith G, Hart C. Life course socioeconomic and behavioural influences on cardiovascular disease mortality: the Collaborative Study. *Am J Public Health*. 2002;92:1295-8.