

## Prevención pediátrica de la aterosclerosis: variación temprana de la biología vascular

La aterosclerosis aparece inicialmente en la infancia<sup>1</sup>. Por lo tanto, es posible que sea necesario actuar mucho antes, y centrar los objetivos en las vías biológicas que determinan la susceptibilidad a la enfermedad, para prevenir la patología cardiovascular en el adulto. En este número de *Pediatrics*, Martin et al<sup>2</sup> lanzan la hipótesis de que el aporte de ácido fólico *in utero* y a comienzos de la vida posnatal podría ser relevante en cuanto al riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo. Esta sugerencia se basa en su observación de que los niveles de folato en el período posnatal inmediato se asocian con la función endotelial.

El endotelio ejerce una influencia biológica clave sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Las respuestas endoteliales están relacionadas con el riesgo individual de sufrir fenómenos cardiovasculares<sup>3</sup>; en modelos animales, la pérdida de la función endotelial conduce a una aterogénesis acelerada, así como al desarrollo de hipertensión e intolerancia a la glucosa<sup>4,5</sup>. Aproximadamente hace 10 años se observó que había una variación significativa en la función endotelial entre los distintos individuos durante la infancia<sup>6,7</sup>. Esta variación no se asociaba con los niveles de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, un importante determinante de la función en adultos y en los sujetos con alto riesgo<sup>8</sup>, pero sí guardaba relación con los patrones de crecimiento temprano. La disminución del crecimiento *in utero* se asociaba con trastornos de la función endotelial, y esta relación se ha demostrado actualmente de modo sistemático en cohortes con edades desde unos pocos días hasta la época de adultos jóvenes<sup>9-11</sup>. Como hecho de interés, esta observación es sorprendentemente similar a las asociaciones entre la disminución del crecimiento intrauterino, el aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>12</sup> y el desarrollo de factores de riesgo como la hipertensión<sup>13</sup> y la intolerancia a la glucosa<sup>14</sup>, en grandes estudios poblacionales. Estos hallazgos llevaron a la hipótesis de que el comienzo del desarrollo y la función endotelial están biológicamente interrelacionados al principio de la vida, y que la variación “programada” de la función endotelial determina el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo<sup>6</sup> (fig. 1). En apoyo de esta hipótesis, se ha demostrado actualmente en modelos animales que las influencias ambientales<sup>15</sup> y genéticas<sup>16</sup> pueden determinar el crecimiento precoz y la función endotelial.

### MODIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL A COMIENZOS DE LA VIDA

Si la variación temprana en la función endotelial determina el riesgo posterior de enfermedad cardiovascular, el

endotelio constituye un nuevo objetivo de las estrategias de prevención en pediatría. El empleo del ácido fólico ha suscitado un especial interés debido a que es un suplemento nutricional simple que influye en la función endotelial por una acción sobre el metabolismo de la homocisteína o por una influencia más directa sobre la función de la óxido nítrico sintetasa endotelial<sup>17,18</sup>. Tiene interés el hecho de que los niveles bajos de ácido fólico en la madre se asocian también en algunos estudios con una disminución del peso al nacer<sup>19</sup>, y los datos de experimentación animal han demostrado que la disfunción vascular en los lactantes, secundaria a una malnutrición materna<sup>15</sup>, pueden evitarse mediante la administración de suplementos de ácido fólico durante la gestación<sup>20</sup>.

Martin et al<sup>2</sup> han demostrado ahora, por primera vez en el ser humano, que los niveles de folato en la madre y en el lactante se asocian con la función endotelial en este último durante el período posnatal temprano. Además, han demostrado que los niveles bajos de folato en la madre, pero no en el lactante, están relacionados con una disminución del peso al nacer. Sin embargo, estos autores no demostraron que la variación en los niveles de folato fuera responsable de la relación entre el peso al nacer y la función endotelial, y es probable que existan otras vías modificables importantes en la relación entre el peso al nacer y la función endotelial.

### OTRAS CUESTIONES

Martin et al han aportado datos para centrar la atención sobre la biología del ácido fólico como objetivo potencialmente simple para la prevención pediátrica de la aterosclerosis. Sin embargo, en el momento actual, el consejo de administrar suplementos de ácido fólico durante el embarazo debe basarse en sus conocidos beneficios para el desarrollo neurológico, y no en una hipotética prevención cardiovascular a largo plazo para la descendencia.

Ello se debe a que persisten al menos dos cuestiones clave. En primer lugar, no hay datos de que la variación en la función endotelial durante las primeras décadas de la vida ejerza una influencia a largo plazo en la aterosclerosis estructural o en la aparición de factores de riesgo en el ser humano. En segundo lugar, se sabe que la influencia del ácido fólico sobre la función endotelial es transitoria, con asociación entre los cambios agudos en los niveles y los cambios agudos en la función. Ello contrasta con las relaciones entre el crecimiento *in utero*, la función endotelial y la enfermedad cardiovascular, que se han fijado a lo largo de décadas<sup>7,12</sup>. Por lo tanto, todavía es necesario desenmarañar la biología

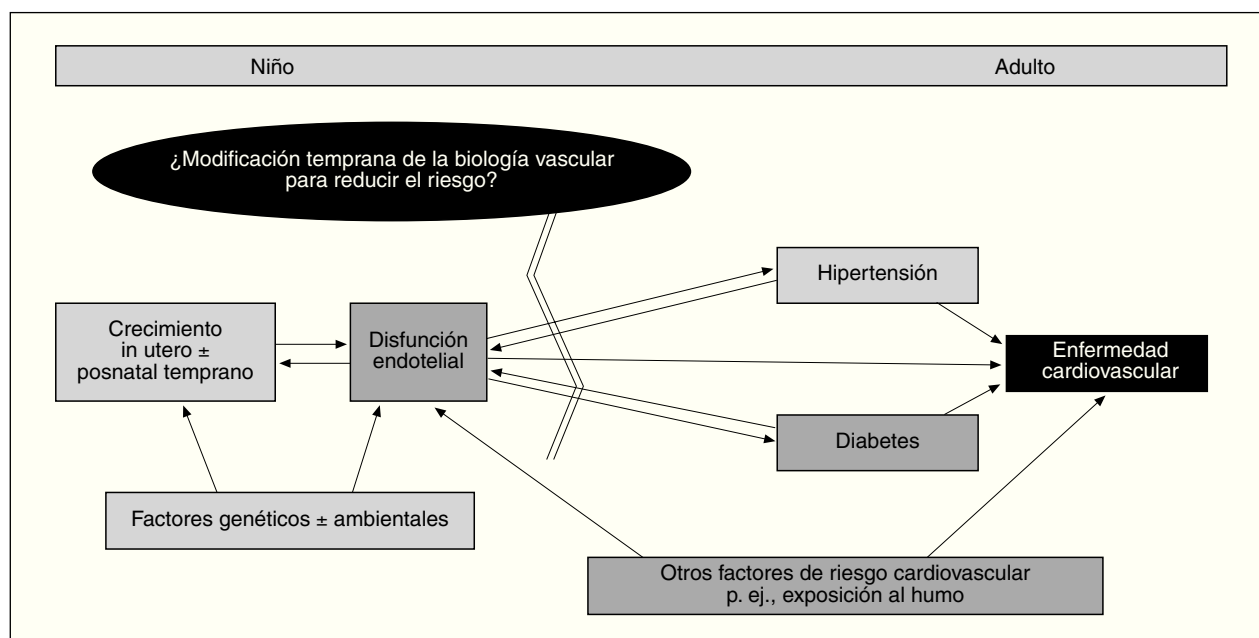


Fig. 1. Modelo de “biología vascular” para explicar la relación entre el crecimiento temprano y el riesgo cardiovascular tardío.

subyacente para determinar si los cambios transitorios en la ingesta de ácido fólico pueden conducir a una variación “programada” a largo plazo en la función endotelial y el riesgo cardiovascular.

Durante los próximos años se investigarán estas cuestiones mediante estudios longitudinales del impacto de la función endotelial temprana sobre los vasos, combinados con investigaciones básicas acerca de la influencia de las actuaciones sobre la función endotelial y la susceptibilidad cardiovascular. En conjunto, un creciente volumen de investigaciones sobre el impacto de la variación temprana en la biología vascular sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular a largo plazo generará una base de pruebas científicas con el fin de diseñar propuestas sólidas para las nuevas estrategias de prevención pediátrica de la aterosclerosis.

PAUL LEESON, PHD, MRCP

Department of Cardiovascular Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989;9(1 suppl):I19-32.
2. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial function in newborn infants is related to folate levels and birth weight. *Pediatrics*. 2007;119:1152-8.
3. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-8.
4. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377:239-42.
5. Shankar RR, Wu Y, Shen H, Zhu J, Baron AD. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes*. 2000;49:684-7.
6. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of

intrauterine and childhood factors. *Circulation*. 1997;96:2233-8.

7. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001;103:1264-6.
8. Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5.
9. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, et al. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc Res*. 1998;40:600-6.
10. Goh KL, Shore AC, Quinn M, Tooke JE. Impaired microvascular vasodilatory function in 3-month-old infants of low birth weight. *Diabetes Care*. 2001;24:1102-7.
11. Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res*. 2000;47:457-62.
12. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
13. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564-7.
14. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019-22.
15. Brawley L, Itoh S, Torrens C, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res*. 2003;54:83-90.
16. Hefler LA, Reyes CA, O'Brien WE, Gregg AR. Perinatal development of endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Biol Reprod*. 2001;64:666-73.
17. Stroes ES, van Faasen EE, Yo M, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000;86:1129-34.
18. Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, et al. 5-Methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006;114:1193-201.

19. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr.* 2001; 131:1217-24.
20. Torrens C, Brawley L, Anthony FW, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced during protein restriction. *Hypertension.* 2006;47:982-7.