

Los oligoelementos y las enfermedades cardiovasculares

Programa coordinado de investigaciones OMS/OIEA

por el Dr. R. Masironi (Servicio de Enfermedades Cardiovasculares de la OMS, Ginebra) y el Dr. R.M. Parr (Sección de Aplicaciones Médicas del OIEA, Viena)

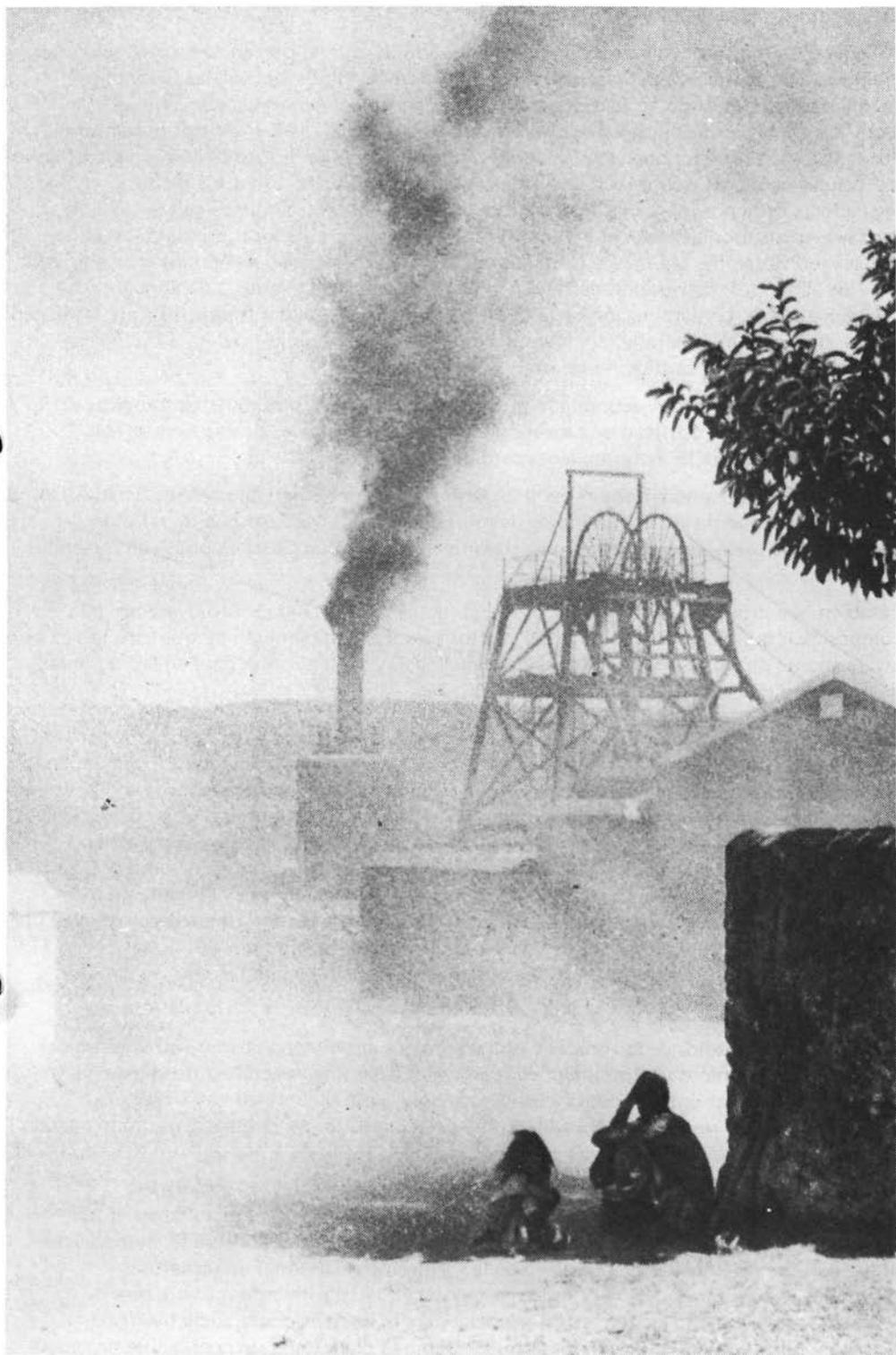
La Organización Mundial de la Salud y el Organismo Internacional de Energía Atómica desarrollan desde hace cuatro años un programa coordinado de investigaciones internacionales sobre la posible función de los oligoelementos estables en la etiología de las enfermedades cardiovasculares y sobre el empleo de técnicas nucleares para estudiar estos elementos.

Las enfermedades cardiovasculares (en particular la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica) son las enfermedades más difundidas de los tiempos modernos en los países adelantados, donde provocan aproximadamente el 50% de todas las defunciones. Su incidencia se caracteriza por dos hechos alarmantes. En primer lugar, parece estar relacionada con el progreso económico y técnico de un país o de un grupo de países determinados; entre los denominados grupos de población «primitivos», que están relativamente al margen de la civilización tecnológica, no se da casi la enfermedad coronaria. En segundo lugar, dicha incidencia aumenta constantemente, y el ritmo del aumento es proporcionalmente mayor entre los estratos más jóvenes y productivos de la población. Además, dentro de un mismo país se han observado diferencias significativas en el índice de mortalidad cardiovascular según la situación geográfica.

Se sabe que las diferencias geográficas y temporales en la mortalidad cardiovascular están asociadas con factores tales como el consumo de grasas, la colesterolemia, la vida sedentaria, el tabaco, etc., pero no se ha podido determinar claramente una relación de causa a efecto.

Por consiguiente, convendría investigar otros factores que pudieran explicar la distinta susceptibilidad de la población a las enfermedades cardiovasculares. Uno de estos factores, que depende a la vez de la situación geográfica y del progreso técnico, es el equilibrio de los oligoelementos del medio ambiente, que a través del agua y de la cadena alimentaria puede reflejarse en el equilibrio de los oligoelementos del organismo humano.

Todos los tipos de contaminación atacan al medio y alteran el equilibrio natural de los oligoelementos. Hoy en día, la investigación trata de averiguar si también se ve afectado este equilibrio en el organismo humano y si ello influye sobre la susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares. En la fotografía puede apreciarse la atmósfera de polvo en una región minera carbonífera de la India —



Este punto de vista se apoya en dos hipótesis:

- Se ha determinado que varios oligoelementos son de gran importancia en diversos procesos biológicos, en especial por su acción como activadores o inhibidores de las reacciones enzimáticas, bloqueando enlaces que podrían ocupar otros elementos y proteínas, modificando la permeabilidad de las membranas celulares, o mediante otros mecanismos. Por tanto, cabe suponer que estos minerales influyen también directa o indirectamente sobre las células cardíacas, sobre las paredes de los vasos sanguíneos, sobre los centros reguladores de la presión sanguínea, o sobre otros sistemas relacionados con la función cardiovascular: *por ejemplo, el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono.*
- Las modificaciones del medio causadas por el hombre —empleo de abonos o de aditivos para los alimentos, fabricación de alimentos y conservas, tratamiento y depuración del agua potable, contaminación de la atmósfera y de las aguas por la industria, etc.— pueden alterar el equilibrio mineral y, como consecuencia de ello, algunas funciones biológicas, entre ellas la función cardiocirculatoria.

En los últimos años se han acumulado pruebas epidemiológicas, clínicas, patológicas y experimentales que justifican una investigación más detallada de la influencia de los oligoelementos sobre las enfermedades cardiovasculares.

En lo que al medio ambiente se refiere, los últimos trabajos efectuados en los Estados Unidos han puesto de manifiesto que el índice de mortalidad cardiovascular guarda relación con el tipo de suelo, puesto que es más elevado en las regiones de suelo pobre en minerales y viceversa.

También hay pruebas de una relación entre el índice de mortalidad cardiovascular y la composición química del agua potable. Varios estudios han demostrado que este índice es inversamente proporcional a la dureza del agua local, y suele ser más bajo en las regiones de agua dura que en las de agua blanda.

La explicación de este fenómeno estriba tal vez en que en el agua haya o no haya ciertos oligoelementos que pueden ser beneficiosos o perjudiciales para la función cardiocirculatoria. Aunque todavía no se sabe con seguridad qué oligoelementos son beneficiosos o perjudiciales, pueden hacerse algunas indicaciones sobre la base de estudios epidemiológicos y experimentales según los cuales el Cr, el Zn, el Mn, el V, el Fe, el Si y el Cu pueden ser beneficiosos para la función cardiocirculatoria mientras que elementos como el Cd por su supuesto efecto hipertensor, el Pb y el Co pueden ser perjudiciales. Sin embargo, lo más probable es que el denominado «factor hídrico» de las enfermedades cardiovasculares no esté constituido por un solo elemento u oligoelemento sino por dos o más de ellos. Según los últimos estudios hay que prestar atención a la interrelación de los iones y a la razón relativa de los distintos elementos.

Además de los estudios geoquímicos e hidroquímicos antes mencionados, otros estudios necróscopicos, clínicos y experimentales parecen señalar una relación entre ciertos oligoelementos y las enfermedades cardiovasculares. Uno de los elementos más investigados a este respecto es el cadmio, que parece resultar perjudicial sobre todo en caso de hipertensión arterial.

Otro oligoelemento examinado extensamente en relación con las enfermedades cardiovasculares y la diabetes es el cromo, que al parecer ejerce un efecto beneficioso. Se ha demostrado que este elemento tiene una influencia favorable sobre la aterosclerosis inducida experimentalmente, pues impide la formación de lesiones ateromatosas y disminuye la colesterolemia. Sin embargo, tal vez el descubrimiento más interesante relativo a este elemento es que resulta esencial para mantener la tolerancia normal a la glucosa y que es un cofactor con la insulina. Como la diabetes es un coeficiente de riesgo

considerable en la etiología de aterosclerosis y del infarto del miocardio, el estudio de la relación del Cr con estas enfermedades es muy importante.

A pesar del gran volumen de trabajo realizado sobre la relación entre los oligoelementos y las enfermedades cardiovasculares, las pruebas obtenidas siguen siendo insuficientes. Se desconoce la naturaleza de las correlaciones, es decir, si se trata de una relación causa-efecto o, sencillamente, de una asociación estadística. Tampoco se conocen bien los mecanismos de acción.

Para aclarar estos problemas se requiere una investigación sistemática y coordinada en el plano internacional. La Organización Mundial de la Salud, en colaboración con el Organismo Internacional de Energía Atómica, ha iniciado actividades de investigación en esta esfera.

ALCANCE DEL PROGRAMA COORDINADO DE INVESTIGACION

El programa de investigaciones OMS/OIEA sobre la función de los oligoelementos en las enfermedades cardiovasculares se basa en dos proyectos que utilizan muestras necroscópicas (las dos organizaciones colaboran también, aunque en menor escala, en otros proyectos que se ocupan, por ejemplo, de los oligoelementos en el agua y los alimentos, y en estudios de poblaciones). Esos dos proyectos son:

1. Estudio de la función de los oligoelementos de los tejidos humanos en la cardiopatía isquémica.

Este estudio es para determinar si las concentraciones de oligoelementos en muestras necroscópicas de tejidos humanos están relacionadas con la cardiopatía isquémica como causa de defunción, y si difieren según el medio geoquímico en que la persona ha vivido.

Los elementos que actualmente se consideran de mayor interés en este estudio son el Cd, el Cr, el Cu, el Mo y el Zn. Son también de interés, aunque menor, los oligoelementos I, Li, Ni, Pb, Se y V, y los elementos Ca, K, Mg y Na.

2. Estudio de las concentraciones de cadmio y cinc en el riñón humano y su relación con la hipertensión arterial.

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones medias de cadmio y cinc en el riñón humano en función del origen geográfico y étnico de los sujetos, y averiguar si hay una correlación con los valores medios de la presión sanguínea u otros parámetros biológicos representativos de la hipertensión. Sólo son de interés principal el Cd y el Zn.

Para el análisis se utilizan muestras del corazón, el hígado y el riñón en el proyecto 1, y del riñón solamente (pero separado en corteza y medula) en el proyecto 2; estas muestras se eligen de modo que no tengan macrolesiones localizadas ni presenten disparidades evidentes, y deben proceder de distintos grupos de población según un protocolo establecido para uso de los patólogos que cooperan en el proyecto. Son de gran interés los sujetos sanos víctimas de accidentes y las personas que hayan fallecido de cardiopatía isquémica.

Como la concentración de los elementos investigados en los tejidos es de unos microgramos por gramo o incluso mucho menor, hay que proceder con gran cuidado para evitar la contaminación metálica de las muestras tisulares. Las muestras se manipulan lo menos posible, y lo mejor es utilizar instrumentos de plástico o no metálicos. Se evitan todos los tipos de fijadores químicos. Las muestras se conservan por congelación y se mandan al laboratorio analítico en un recipiente refrigerado.

METODOLOGIA ANALITICA

Este programa tropieza con dificultades derivadas de las limitaciones de la actual tecnología analítica. La concentración de algunos de los oligoelementos de interés en los tejidos es de sólo unas partes en 10^9 y, por tanto, es difícilísima de detectar. Otra complicación se debe a la necesidad de analizar tantos elementos como sea posible en muestras que, por razones prácticas, sólo pesan aproximadamente un gramo.

Una de las pocas técnicas analíticas de que se dispone para abordar este problema es la del análisis por activación neutrónica, en la cual la muestra se irradia con neutrones en un reactor de flujo elevado a fin de transformar algunos de sus átomos constituyentes en isótopos radiactivos. La subsiguiente medición de esta radiactividad inducida, efectuada normalmente después de una adecuada separación radioquímica, constituye un método muy sensible y específico que, en principio, es aplicable a 75 de los 81 elementos estables. Este tipo de análisis no es la única técnica utilizable con esa finalidad; varios de los participantes en el actual programa emplean otros métodos, tales como el de absorción atómica. Sin embargo, la mayor parte de los análisis se efectúan por activación.

En breve se publicará un informe en el que se explicarán los métodos corrientes que se examinaron en una reciente reunión de coordinación de investigaciones celebrada en Viena. Con algunos de los elementos de interés (por ejemplo, el cinc) se pueden hacer análisis no destructivos (es decir, sin necesidad de disolver la muestra ni recurrir a la radioquímica). Con los elementos más difíciles — por ejemplo, el cromo — antes de medir la radiactividad se precisa efectuar la separación radioquímica por intercambio iónico, extracción por solventes u otra técnica de separación apropiada. La figura 1 presenta un sistema automático de extracción por solventes elaborado en virtud de un contrato especial por la Junta de Energía Atómica del Reino Unido. El sistema está controlado por un magnetófono corriente y, en su actual versión, puede tratar simultáneamente dos muestras en unos 30 minutos. Después del tratamiento radioquímico, las muestras se analizan en un espectrómetro gamma, dotado de un detector de NaI(Tl) o Ge(Li). Los resultados finales del análisis se calculan con un programa de computadora.

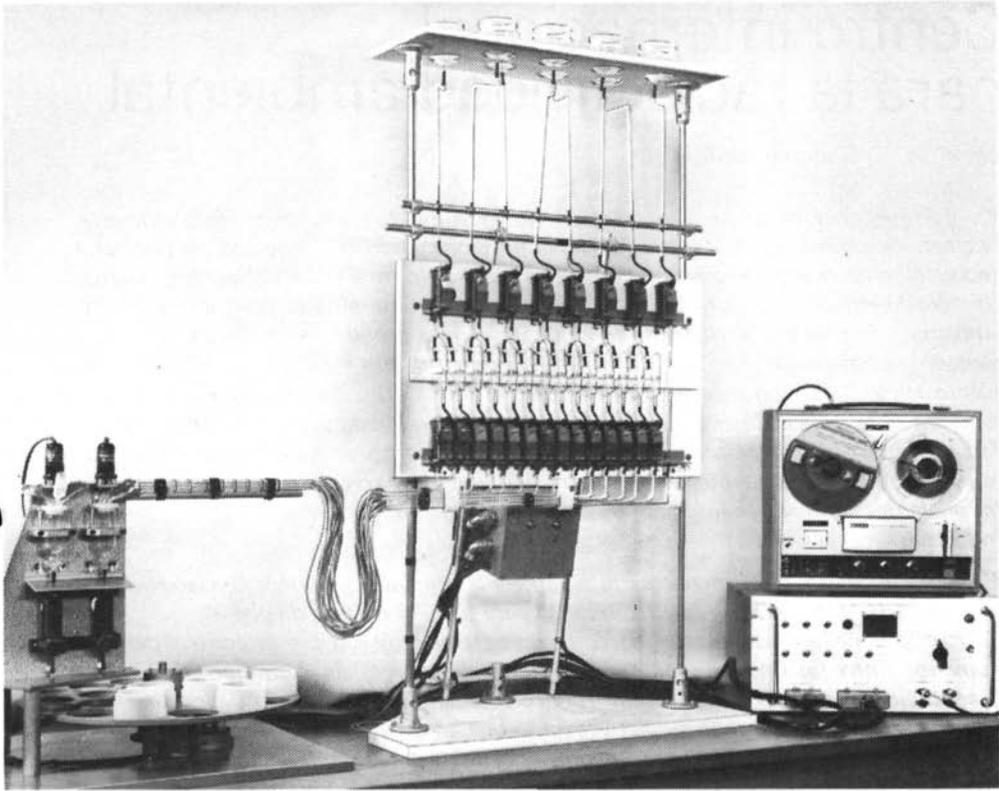
ORGANIZACION DEL PROGRAMA COORDINADO DE INVESTIGACION

Este programa lo administran y financian conjuntamente la OMS y el OIEA. La OMS se encarga ante todo de acopiar muestras y de evaluar la significación estadística de los resultados analíticos obtenidos; el OIEA, de preparar los análisis y de velar por el cumplimiento de las normas de control de la calidad.

Las muestras para el proyecto 1 proceden de centros de patología de Chicago, Manila, Jerusalén, Praga, Estocolmo, Sofía y Atenas, y para el proyecto 2 de Salvador (Brasil), Hong Kong, Singapur, Helsinki, Malmö, Ibadán y Atenas. Más adelante participarán en el programa otros centros.

Para el análisis de estas muestras, doce laboratorios de análisis por activación de nueve Estados Miembros cooperan por contrato o acuerdo con la OMS y el OIEA, así como con el propio Laboratorio del OIEA. El control de la calidad se efectúa distribuyendo materiales de referencia y muestras duplicadas preparadas, en parte, en el Laboratorio del OIEA.

En reuniones de coordinación y planificación celebradas periódicamente se examinan la organización y la marcha del programa. Aunque uno o dos de los laboratorios analíticos llevan más de tres años participando en dicho programa, la mayoría de ellos sólo participan desde 1972. En breve se dispondrá de un informe que resumirá los resultados obtenidos hasta la fecha con este programa.



Separador radioquímico automático para la determinación de cadmio, cromo, cobre, molibdeno y cinc por análisis de activación neutrónica. Las muestras, convenientemente oxidadas, se introducen en el separador en un medio de ácido sulfúrico diluido. Los radionúclidos de interés se separan en tres fracciones químicas para su subsiguiente medición con un detector de NaI(Tl) o de Ge(Li). Se pueden tratar dos muestras simultáneamente, en unos 30 minutos — UKAEA Aldermaston

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares son un problema grave para todos los habitantes de todos los países. Sin embargo, aunque muchos problemas de salud pública están resueltos ya o lo estarán pronto gracias a los progresos de las ciencias biomédicas y al aumento del nivel de vida, en el caso de la enfermedad coronaria las perspectivas siguen siendo bastante desalentadoras. En un informe presentado al Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud se dice que la **enfermedad coronaria ha alcanzado enormes proporciones y afecta cada vez más a personas jóvenes; en los próximos años su incidencia será desastrosa para la humanidad si no se puede invertir esta tendencia investigando a fondo sus causas y su prevención.**

El programa coordinado de investigación es un ejemplo de la clase de trabajos que cabe esperar que ayuden a aclarar la etiología de las enfermedades cardiovasculares en el hombre.