

Hipertensión Arterial en pacientes con Enfermedad Cardio-reno-metabólica

Diagnóstico y Tratamiento desde
una mirada integral

Grupo de Trabajo de Cardiorrenometabolismo
e HTA de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

PAXON[®]
LOSARTÁN

PALIAX[™]
VALSARTÁN



Gador

Hipertensión Arterial en pacientes con Enfermedad Cardio-reno-metabólica

Diagnóstico y Tratamiento desde una mirada integral

Coordinadores

Matías Arrupe, Gustavo Lavenia

Asesores Invitados

Miguel Camafort, Pablo Corral, Sergio Giménez

Consejo asesor

Felipe Inserra, Daniel Piskorz, Felipe Martínez

Participantes

Coordinadores

Marcos Baroni, Matias Ré, Sergio Vissani, Roxana Mondino,
Federico Salazar, Matías Arrupe, Gustavo Lavenia, Jéssica Ramírez

Integrantes

Paula Di Rienzo, Carlos Wisniowski, Juan Pablo Aimasso, José Albisu, José Cardozo, Manuel Blanco,
Susana Carreño, Florencia Garavelli, Mauricio Priotti, Laura Graziani, Sandra
Saavedra, Eliel Ramírez, Diego Márquez, Vanina Lepore, Jorge Quinchuela, Laura Meccia

Revisores

Nicolás Renna, Alejandro Delucchi, Marcos Marín, Rodrigo Sabio, Pablo Rodríguez



Gador

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o la de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a GADOR S.A. de toda responsabilidad al respecto.

PREFACIO

Deseo felicitar a la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial por haber acometido esta magna obra titulada “Hipertensión Arterial en pacientes con enfermedad cardio-reno-metabólica: Diagnóstico y tratamiento desde una mirada integral” que es un tema de gran actualidad como bien se conoce.

De hecho, a inicios del siglo XX aproximadamente el 10% de todas las muertes fueron atribuidas a enfermedades cardiovasculares. Este porcentaje ha aumentado significativamente hasta el 35-40%, a lo largo del siglo pasado, por lo que esta se ha convertido en la principal causa de muerte a nivel mundial. Los pacientes que son vulnerables y tienen antecedentes de factores de riesgo convencionales, como la diabetes, la hipertensión y el colesterol alto, están en riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, es crucial destacar que la epidemia de obesidad comenzó a extenderse alarmantemente como resultado de la accesibilidad y aceptación de alimentos rápidos con un contenido calórico extremadamente alto y de la disminución de la actividad física. En los últimos diez años, el porcentaje de personas con sobrepeso y obesas casi se ha duplicado. Un riesgo elevado de enfermedad cardio-reno-metabólica está vinculado a un grupo de factores de riesgo que actualmente están presentes en al menos el 25% de la población adulta. Estos factores de riesgo incluyen la resistencia a la insulina, la obesidad central, la dislipidemia, la tolerancia reducida a la glucosa, la hipertensión y la inflamación.

El Estudio del Corazón de Framingham, fue el primero en identificar factores de riesgo significativos para las enfermedades cardiovasculares. Desde entonces, la literatura científica, ha definido a un grupo de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y sus consecuencias como enfermedad cardiometabólica. Estos factores incluyen la obesidad abdominal y/o visceral, la intolerancia a la glucosa (incluidas la glucosa alterada en ayunas, la diabetes mellitus tipo 2 y la tolerancia disminuida de la glucosa), la hipertensión arterial y la dislipidemia. Esto, combinado a factores ambientales, como dietas contemporáneas conocidas por su aterogenicidad, la inactividad física y el sobrepeso u obesidad, así como los factores genéticos conducen a la enfermedad cardiometabólica. Aunque el mecanismo fundamental que agrupa los factores que conducen a la enfermedad cardiometabólica no son del todo conocidos, cada uno de ellos juega un papel relevante en su desarrollo y son por tanto factores importantes. En pacientes con enfermedad cardiometabólica el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardíaca coronaria, ictus, y enfermedad renal crónica, es significativamente mayor. Asimismo, estos presentan una tasa elevada de morbilidad y mortalidad por todas las causas y naturalmente por causa cardiovascular. En los próximos años, se prevé que la prevalencia de la enfermedad cardio-reno-metabólica aumentará aún más. Por ello es importante adoptar un enfoque proactivo con una mirada integral para detectar todos y cada uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardio-reno-metabólica y, asimismo, diagnosticar y tratar cada uno de ellos de manera eficaz. La mayoría de los pacientes requieren terapia farmacéutica y un estilo de vida permanente, lo que hace que la gestión sea extremadamente difícil.

Asimismo, la hipertensión arterial, que es uno de los principales mecanismos y factores de riesgo de la enfermedad cardio-reno-metabólica, está viendo aumentada su prevalencia, y dado que el porcentaje de pacientes que son conscientes de tener hipertensión arterial aún es bajo, existen unos niveles inaceptables de conocimiento de por parte del paciente de ser hipertenso. El panorama resulta aún más desolador cuando consideramos que un porcentaje aun relativamente bajo de pacientes son tratados por la hipertensión cuando la conocen y un porcentaje aún menor llega a un control adecuado según lo recomendado en las guías. Por tanto, uno de los factores más importantes de esta enfermedad cardiometabólica sigue siendo todavía hoy en día un objetivo que conseguir tanto en Latinoamérica como en el resto del mundo.

Es por ello por lo que una obra tan interesante como esta es absolutamente necesaria. Y como podrá apreciar el lector se ha abarcado, en esta obra desde un punto de vista integral profundizando en todos y cada uno de los aspectos de la enfermedad metabólica de forma magistral y realizando un recorrido profundamente científico y práctico.

Esta interesantísima obra se inicia con una descripción del proceso aterosclerótico y su relación con la inflamación y la disfunción orgánica-metabólica. La enfermedad aterosclerótica subclínica también está cubierta. Se sigue discutiendo la obesidad en un capítulo. Destacando cómo el tejido adiposo afecta a las enfermedades metabólicas y examinando el mejor curso de acción para un diagnóstico preciso y medicamentos innovadores. El siguiente capítulo trata sobre la diabetes y cómo el proceso cardio-reno-metabólico se ve afectado por el fallo del metabolismo de la glucosa. A continuación, abordaremos la dislipidemia. Específicamente, de la perturbación del metabolismo lipídico y su papel en el desarrollo de la aterosclerosis, abordando tanto nuevos indicadores como enfoques terapéuticos. Existe un capítulo sobre la enfermedad renal después de eso, donde se describe en profundidad el proceso de evaluación, y se destaca la importancia de la microalbuminuria. Los objetivos y técnicas de la terapia se abordan en la conclusión del capítulo. El siguiente capítulo aborda el efecto neurohumoral y los cambios mecánicos implicados en la formación de HTA en el entorno cardiometabólico, ya que la hipertensión es un factor clave en este proceso. Siga este increíble trabajo añadiendo un capítulo sobre la conexión corazón-cerebro, que explica los principios de un enfoque abarcador. Se ha incluido un capítulo que abarca temas más allá de lo que se conoce y que precede las conclusiones. Uno de esos temas es el enfoque integral inclusivo, desde perspectivas novedosas incluyendo la psico-sociocultural, los cambios de la microbiota y la influencia epigenética en los pacientes con afectación cardio-reno-metabólica.

Estoy convencido de que el lector encontrará en esta impresionante obra una acertada respuesta a todas las preguntas que surgen en el diagnóstico y en el manejo de la enfermedad cardiometabólica. Asimismo, será un documento de referencia para un mejor abordaje de la enfermedad cardiometabólica desde un punto de vista integral.

Dr. Miguel Camafort

Coordinador del Hospital de Día de Medicina Interna y Dermatología. Consultor. Servicio de Medicina Interna General. ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona. Miembro de la Unidad de IC. Profesor asociado. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Investigador asociado. CIBEROBN IDIBAPS

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular	ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
AINEs: antiinflamatorios no esteroides	IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ALD: aldosterona plasmática	IMC: índice de masa corporal
ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II	MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial
ARP: actividad renina plasmática	MAU: microalbuminuria
BB: betabloqueantes	MDPA: monitoreo domiciliario de la presión arterial
CA: calcioantagonistas	MACE: <i>Mayor Adverse Cardiovascular events</i> (Eventos cardiovasculares mayores)
CAC: cociente albuminuria/creatininuria	OMS: Organización Mundial de la Salud
CPC: cociente proteinuria/creatininuria	PA: presión arterial
CI: cardiografía por impedancia	PAC: presión aórtica central
DIU: diuréticos	PAD: presión arterial diastólica
DM: diabetes mellitus	PAS: presión arterial sistólica
DM1: diabetes mellitus tipo 1	PCR: proteína C reactiva
DM2: diabetes mellitus tipo 2	rMNC: receptor mineralocorticoide
DNR: denervación renal	SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño
DOB: daño de órgano blanco	SNC: sistema nervioso central
ECV: enfermedad cardiovascular	SNS: sistema nervioso simpático
ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica	SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
EO: estrés oxidativo	TFGe: tasa de filtración glomerular estimada
ERC: enfermedad renal crónica	TFGm: tasa de filtración glomerular medida
ERCD: enfermedad renal crónica diabética	TGF- β : factor de crecimiento transformador Beta
ERCT: enfermedad renal crónica terminal	TZD: tiazídicos
FC: frecuencia cardíaca	VOP: velocidad de la onda del pulso
FG: filtrado glomerular	
GB: guardapolvo blanco	
HTA: hipertensión arterial	
HTA-R: hipertensión arterial resistente	
HTA-RF: hipertensión refractaria	
HVI: hipertrofia ventricular izquierda	

ÍNDICE

Prefacio	III
Abreviaturas.	V
1. Proceso aterosclerótico, inflamación y disfunción orgánico - metabólica. <i>Marcos Baroni, Paula Di Rienzo, Juan Pablo Aimasso</i>	1
2. Obesidad	10
<i>Matías Arrupe, José Cardozo, Eliel Ramírez</i>	
3. Diabetes	26
<i>Matías Ré, Susana Carreño Rimaudo, Mauricio Priotti</i>	
4. Dislipidemia	35
<i>Pablo Corral, Laura Meccia, Sandra Fabiana Saavedra, Viviana Arias, Matías Arrupe</i>	
5. Enfermedad renal. ¿Cómo valorarla?	53
<i>Gustavo Lavenia, Diego Márquez, Vanina Lepore</i>	
6. Rol de la hipertensión arterial en el continuo cardio-reno-metabólico	66
<i>Roxana Mondino, Carlos Wisniowski, Jorge Quinchuela</i>	
7. Corazón-cerebro, directrices para un abordaje integral	78
<i>Federico Salazar, Sergio Vissani, José Albisu, Manuel Blanco</i>	
8. Más allá de lo conocido, abordaje integral e inclusivo	90
<i>Jésica Ramírez, Laura Graziani, Florencia Garavelli</i>	

1. Proceso aterosclerótico, inflamación y disfunción orgánico-metabólica

Enfermedad aterosclerótica subclínica

Marcos Baroni, Paula Di Rienzo, Juan Pablo Aimasso

La ECVA constituye la principal causa de mortalidad en el mundo entero y es responsable de 18 millones de muertes por año ⁽¹⁾. Las estimaciones en EEUU no son alentadoras, ya que proyectan aumento en la incidencia de enfermedad coronaria (30%), ACV (34%) e insuficiencia cardiaca (33%) para el año 2060, como consecuencia del aumento estimado de factores de riesgo cardiovasculares directamente relacionados con su desarrollo (DM, dislipidemia, obesidad e HTA) ⁽²⁾. En la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, publicada en Argentina en 2018, el 61,6% de los encuestados refirió por autoreporte sobrepeso u obesidad, siendo los grupos de menor ingreso económico los más afectados en relación con la alimentación basada en productos ultraprocesados junto a elevados niveles de azúcar y sal ⁽³⁾. La obesidad, fue reconocida en 2013 por la Asociación Médica Americana como una enfermedad crónica asociada a un mayor riesgo de muerte prematura y comorbilidades, provocada por un exceso de adiposidad que con el tiempo conduce a anomalías estructurales, trastornos fisiológicos y deficiencias funcionales. Tiene un impacto en la mortalidad incluso mayor que el hábito de fumar, reduciendo la esperanza de vida en casi 2,4 años. Si bien gran parte del riesgo cardiovascular se explica a través de los factores de riesgo asociados como dislipemia aterogénica, HTA y DM2, a pesar del control de estos existe un riesgo residual elevado en relación con el proceso de inflamación de bajo grado persistente de quienes la presentan ⁽⁴⁾.

Aterosclerosis: inicio, progresión y desarrollo

El endotelio juega un rol pivotal en el sistema CV, siendo responsable de funciones tales como la regulación del tono vascular (a través de la producción de ON) y función de barrera entre la luz del vaso y la pared arterial. La integridad del endotelio protege de las ECV, siendo múltiples los factores y condiciones que pueden afectar la integridad del endotelio. La respuesta será producir estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, con consecuente disminución de la producción de ON, principal agente ateroprotector del endotelio ⁽⁵⁾.

En etapas muy tempranas del proceso aterosclerótico, la permeabilidad del endotelio disfuncionante se encuentra aumentada y permite el ingreso de partículas lipídicas circulantes a la pared arterial. Las partículas que contienen apo-B 100,

difunden pasivamente, de manera que a mayor número de partículas lipídicas aterogénicas y menor tamaño, mayor será el nivel de traslocación desde la luz hacia el vaso. En estos sitios en donde el endotelio está activado, distintas fuerzas mecánicas relacionadas directamente con el flujo sanguíneo, como la presión de cizallamiento, el estiramiento circunferencial o el aumento de presión intraluminal puede modular la expresión genética, estructural y funcional y, por ende, modificar las respuestas bioquímicas del endotelio. Este proceso se conoce como mecano-transducción⁽⁶⁾ y está implicado en la iniciación de las lesiones ateroscleróticas⁽⁷⁾.

El fenotipo aterogénico endotelial, aumenta la permeabilidad a las LDL circulantes y su acumulación debajo de la íntima constituye el paso inicial en la aterosclerosis.

Aterosclerosis: el rol de la inmunidad y la inflamación

En condiciones fisiológicas, la traslocación pasiva de partículas de apo-B 100 presentes en las moléculas de LDLc, no son inmunopatológicas, debido a que el sistema inmunitario innato no es intolerante, las reconoce. En presencia de un endotelio activado, se produce una reducción en la expresión de Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS), con la consiguiente menor producción de óxido nítrico, y del Factor de transcripción de enzimas antioxidantes (Nrf-2), generando un entorno local en la íntima en donde las especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de Nitrógeno (ERN) no están contrarrestadas, favoreciendo al desarrollo de estrés oxidativo, clave en la generación de aterosclerosis⁽¹³⁾. En estas condiciones, la partícula de LDL atrapada se oxida (LDL oxidada, LDL ox) y en estas condiciones deja de ser reconocida por el sistema inmunitario, activa una alarma, y el organismo la reconoce como una noxa, de esta forma, está expuesta a la acción de células inmunitarias innatas, como los macrófagos, que a través de sus receptores “*scavenger*” o basurecos, las reconocen y las absorben, transformándose el macrófago en una célula espumosa y, a su vez, en la célula presentadora de antígeno, en este caso la LDL ox, que va a desencadenar la respuesta celular del sistema inmunológico. Los linfocitos T que estaban inactivos (*naive*) se activan, con un claro predominio hacia las vías Th1 y Th17 favorecidos por el entorno oxidativo, y migran hacia la zona donde se inició la respuesta, el endotelio activado. La migración se ve favorecida por señales quimiotácticas producidas por los macrófagos activados y por moléculas de adhesión (ICAM y VCAM) que favorecen el anclaje de células inflamatorias⁽⁸⁾.

El estrés oxidativo (EO) tiene un rol determinante en el desarrollo de la respuesta inflamatoria. En un entorno intimal oxidativo, se promueve la traslocación del Factor Nuclear Kappa beta (NF- κ B), que es la vía primaria de amplificación de la inflamación y produce numerosas interleuquinas, favoreciendo así a una respuesta inflamatoria crónica sobre el endotelio activado de manera sostenida. El EO está

caracterizado por un desbalance entre sistemas oxidantes y antioxidantes presentes en la pared vascular. La LDL ox activa al receptor (LOX-1) ubicado en la superficie celular del macrófago, las células endoteliales y células musculares lisas del vaso, incrementando la actividad de la NADPH oxidasa y favoreciendo el desacoplamiento de la e NOS aumentando el estrés oxidativo. Esto favorece aún más la respuesta inflamatoria, la desregulación inmunitaria, perpetuando la disfunción endotelial y acelerando la aterosclerosis.

En conclusión, sabemos que, en etapas tempranas, el evento que inicia la formación de la placa es el acumulo de LDL ox en la íntima y la aterosclerosis es resultado de las respuestas del sistema inmune y la inflamación a este fenómeno. Por lo tanto, el objetivo debe centrarse en el endotelio, las células inmunes e inflamatorias, además del objetivo lipídico.

Obesidad, inflamación y enfermedades cardiovasculares

El sobrepeso y la obesidad llevan a un acúmulo y exceso de tejido adiposo, tanto en el espacio subcutáneo como visceral, originando un cambio fenotípico, proinflamatorio crónico de bajo grado, en el cual, en pacientes con factores genéticos propicios, conducen al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, y enfermedades metabólicas como la diabetes ⁽⁹⁾.

Numerosa evidencia refleja que el exceso de tejido adiposo visceral conlleva mayor riesgo para el desarrollo de insulinoresistencia, DM, dislipidemia, HTA, y enfermedades cardiorrenales que el exceso de tejido adiposo subcutáneo ⁽¹⁰⁾. Esta diferencia en el riesgo ha permitido diferenciar 2 conceptos: “obesidad metabólicamente sana” en donde predomina una hiperplasia de los adipocitos, un estado antiinflamatorio, asociado a menor riesgo cardiometabólico, y en contraposición, la “obesidad metabólicamente enferma” donde hay hipertrofia de los adipocitos, con hipoxia celular y el estímulo pro-inflamatorio con el desarrollo de enfermedades cardio-reno-metabólicas ^(11,12). Distintos estudios también demostraron que el exceso de tejido adiposo en diferentes tejidos conlleva mayor riesgo (ej. grasa perirrenal, grasa pericárdica) ^(10,13).

Los pacientes con obesidad “metabólicamente saludable”, pueden desarrollar con los años un fenotipo de riesgo, desarrollando HTA ⁽¹⁴⁾ y enfermedades cardio-metabólicas ⁽¹⁵⁾, por lo que el exceso de peso, con menor o mayor velocidad, resulta deletéreo para el sistema cardiovascular.

El exceso de tejido adiposo visceral estimula al sistema inmune innato, especialmente los macrófagos tisulares, generando un aumento en la liberación de citocinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNTα) y la Interleuquina

1B (IL-1B). A su vez, los macrófagos activan al inflamasoma NLRP3 amplificando la respuesta inmune, favoreciendo la maduración de IL-1B y la IL-18, generando activación “cascada abajo” del sistema inmunitario, y generando aumento en la síntesis de PCR en el hígado ^(16,17).

Los pacientes con enfermedad renal crónica asociados al síndrome cardio-reno-metabólico tienen un riesgo 5 a 10 veces mayor de desarrollar ECV que los controles de la misma edad por presentar un entorno inflamatorio crónico particular ⁽¹⁸⁾.

Es importante aclarar que las enfermedades reumáticas sistémicas son trastornos inflamatorios autoinmunitarios que afectan a múltiples órganos y con frecuencia producen alteraciones en los vasos sanguíneos y el corazón por lo que deberían ser tomadas en cuenta a la hora de evaluar a nuestros pacientes. El aumento del riesgo de eventos coronarios no puede atribuirse únicamente a los factores de riesgo CV tradicionales, ya que puede ser el resultado de una inflamación sistémica crónica causada por la enfermedad reumática. La prevalencia y relevancia de la cardiopatía isquémica han aumentado aún más como consecuencia de los avances en el tratamiento, que han aumentado la esperanza de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas ⁽¹⁹⁾.

Marcadores inflamatorios asociados a riesgo cardiometabólico

PCR: se produce en el hígado, como consecuencia del estímulo de IL-1B, IL 6 y FNT α . La PCR no está adherida a la pared del vaso sano, pero comienza a detectarse durante el desarrollo de la aterosclerosis ⁽²⁰⁾. Se la considera un predictor de eventos CV futuros y en la población general, el nivel elevado de PCR aumenta de manera independiente la mortalidad CV y total ⁽²¹⁾. La obesidad, como estado inflamatorio crónico, está relacionada con un aumento en los niveles de PCR, y el descenso de peso, con distintas intervenciones, ha demostrado reducir los niveles de marcadores inflamatorios, entre ellos la PCR ⁽²²⁾.

Leucocitos: los neutrófilos contribuyen al proceso inflamatorio de la aterosclerosis en distintas etapas de la misma, desde el inicio, su progresión y hasta los desenlaces agudos. La relación neutrófilos-linfocitos (representada por el valor absoluto de neutrófilos dividido por el valor absoluto de linfocitos) ha demostrado su papel útil como marcador inflamatorio de valor pronóstico en las enfermedades cardiovasculares. También se encontró una asociación entre la relación neutrófilos/linfocitos y el riesgo de muerte post evento cardíaco, como predictor de desarrollo de HTA en normotensos y podría ser útil para identificar inflamación subclínica. Considerando la base inmuno-inflamatoria del proceso aterosclerótico es razonable considerar esta relación como un subrogante del balance entre la respuesta inmune innata y adaptativa, así como de la respuesta del huésped a un estresor ⁽²³⁾.

Interleuquina 6 (IL-6): es una citosina que involucra el sistema inmune innato y adaptativo. Está comprobado que, en pacientes con enfermedad coronaria significativa, los niveles en sangre de IL-6 están aumentados ⁽²⁴⁾ y están relacionados a los eventos vinculados a ruptura de placa aterosclerótica ⁽²⁵⁾.

Albuminuria: es un marcador de lesión renal. Es un componente del síndrome metabólico, y marcador de riesgo de enfermedad renal y cardiovascular asociada a la insulino resistencia y disfunción endotelial ⁽²⁶⁾. La presencia de microalbuminuria en hipertensos se asocia con un incremento de 2,5 veces del riesgo de complicaciones CV, como hipertrofia ventricular izquierda e isquemia miocárdica, así como mayor grosor de la pared carotídea, afectación retiniana y de enfermedad vascular periférica. Este efecto se acentúa a medida que disminuye el FG ⁽²⁷⁾.

Disglucemias: de todos los marcadores disponibles el valor de HbA1c es el de mayor interés. En el estudio ARIC en 11.092 pacientes sin historia de DM y ECV, el riesgo CV se incrementó a partir de niveles de HbA1c mayor a 5% ⁽²⁸⁾.

Dislipemias: además del dosaje clásico del perfil lipídico, debemos tener en cuenta algunos parámetros simples, que están asociados a insulinoresistencia, como por ejemplo una relación TG/HDL superior a 3,5 en hombres y 2,5 en mujeres.

Los biomarcadores señalados expresan un fenómeno fisiopatológico común, la inflamación como eje de las alteraciones metabólicas y su asociación con el riesgo CV aumentado.

Aterosclerosis subclínica

La estimación de riesgo CV está recomendada para evaluar y predecir la probabilidad de que un paciente tenga eventos CV fatales o no fatales. Los scores más comúnmente usados (Framingham, SCORE, ASCVD) tienen limitaciones ^(29,30). La detección de aterosclerosis subclínica (AS) contribuye a una mejor evaluación del paciente, pudiendo re-estratificar su riesgo, y de esa forma intensificar en etapas tempranas, asintomáticas, de enfermedad aterosclerótica, las medidas necesarias para evitar un evento CV. Distintos estudios, evaluaron el rol de la AS.

Score de calcio coronario

El estudio MESA ⁽³¹⁾ demostró la asociación entre la AS, a través de la detección de calcio en arterias coronarias mediante tomografía, y el desarrollo de la enfermedad CV. Por otro lado, existe evidencia de la importancia y del valor predictivo negativo que tiene un paciente en donde no se muestran depósitos cálcicos en las coronarias.

Ultrasonido vascular

El estudio PESA ⁽³²⁾ evaluó a pacientes de 40 a 54 años, asintomáticos, sin historia de enfermedad cardiovascular. Evaluó mediante ultrasonido la presencia de placa en aorta abdominal infrarrenal, arterias ilíacas primitivas y carotídeas, y mediante tomografía, la presencia de calcio coronario. Lo más revelador de este estudio, es tal vez la demostración de la mala evaluación que hacen los scores de riesgo antes mencionados, que no tienen en cuenta la aterosclerosis subclínica.

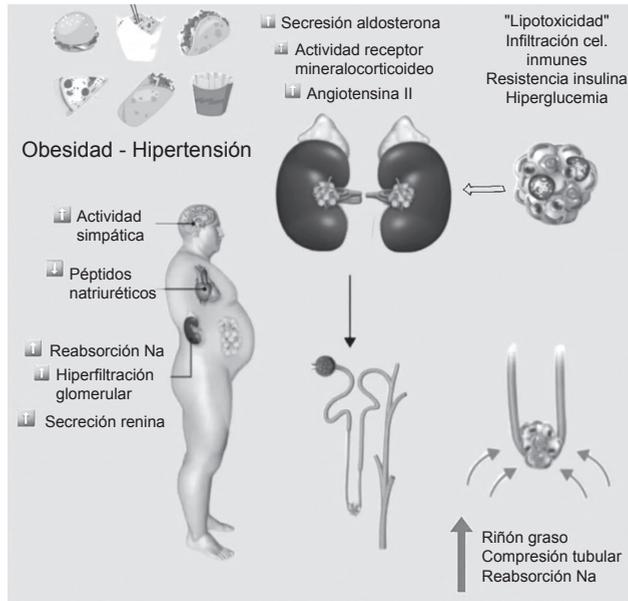
Un subestudio que surge del PESA, analizó a los pacientes que habían sido detectados con aterosclerosis subclínica y los estudió con tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la captación de 18F-FDG, radiotrazador análogo de la glucosa el cual es captado por las células en relación con su actividad metabólica. La captación de 18F-FDG, detecta la presencia de macrófagos y células espumosas en la pared del vaso. La detección de captación de este trazador en placas y territorios arteriales sin placa no solo demuestra el rol de la inflamación en la aterosclerosis, sino su relación directa con el número de FRCV y la carga de placa.

La ecografía doppler de miembros inferiores y vasos de cuello ofrece una herramienta costo-efectiva de screening de placas de ateroma en manos de un operador con experiencia para determinar presencia/ausencia, composición y EIM.

Obesidad, disfunción renal, inflamación: interacciones en la hipertensión arterial

El exceso de adiposidad, especialmente cuando se asocia con un aumento del tejido adiposo visceral y de la grasa ectópica, son causas importantes de HTA y lesión de órganos diana, La HTA asociada a obesidad se inicia por un aumento de la reabsorción renal de sodio, lo que produce una natriuresis por presión atenuada debido a aumentos moderados en la actividad del SRAA y del SNS, así como por la compresión renal por la grasa perirrenal y del seno renal. La inflamación y los trastornos metabólicos asociados a la obesidad interactúan con la presión arterial elevada y exacerbando el daño renal, lo que hace que la HTA sea más severa y resistente al tratamiento. Para muchos pacientes obesos, la terapia se dirige principalmente al tratamiento de la HTA, dislipidemia, resistencia a la insulina y DM. Aunque se basan en la evidencia científica, no se han desarrollado directrices para el tratamiento eficaz de la HTA asociada a la obesidad. Este enfoque de tratamiento es costoso y muchos pacientes reciben tres o más medicamentos para controlar la PA, así como múltiples medicamentos para controlar sus trastornos metabólicos. El objetivo terapéutico más importante para los pacientes con HTA asociada a la obesidad debería ser mejorar su condición física y gestionar más eficazmente las causas subyacentes de la obesidad ⁽³³⁾ (Figura 1).

Figura 1. Adaptada de *Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. Cardiovascular Research* (2021) 117, 1859–1876 (33).



Un desafío importante para desarrollar un tratamiento eficaz es comprender la compleja interacción de factores conductuales, genéticos y fisiológicos que influyen en el equilibrio energético y conducen a la obesidad.

A pesar de los rápidos avances en la investigación relacionada con la obesidad en los últimos años y del descubrimiento de muchas adipocinas, hormonas y vías del sistema nervioso que regulan la ingesta de alimentos y el gasto de energía, el desarrollo de medicamentos contra la obesidad seguros y eficaces ha sido un desafío. Se requerirá investigación adicional comprender mejor la compleja fisiología que vincula el metabolismo y la regulación cardiovascular, pero el rápido progreso que se está produciendo en este campo es prometedor y sugiere que terapias más eficaces para la obesidad y la cascada que lo acompaña de efectos inflamatorios, metabólicos y cardiorrenales.

Conclusión: la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, que afecta a las arterias de todo nuestro organismo, llevando a lesiones específicas en cada localización. A su vez, el mismo proceso inflamatorio, desarrolla diferentes entidades metabólicas que aumentan el riesgo CV, favorecen su desarrollo y están directamente relacionadas con los eventos CV.

Bibliografía

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;92:1736-88
2. Mohebi R, Chen C, Ibrahim NE et al. Cardiovascular Disease Projections in the United States Based on the 2020 Census Estimates. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(6):565-578.
3. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68>.
4. S Gimenez et al. *Rev Fed Arg Cardiología.* 2023;52 (Suplemento 4): 4-14
5. Bryan N.S., Von Scharz E.R. *Biología vascular y envejecimiento vascular.* Medicina cardiovascular integral. Ed. Wolters Kluwer. 1era edición. 2021.
6. P. F. Davies, "Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology," *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 16-26, 2009.
7. J.-J. Chiu, S. Usami, and S. Chien, "Vascular endothelial responses to altered shear stress: pathologic implications for atherosclerosis," *Annals of Medicine*, vol. 41, no. 1, pp. 19- 28, 2009.
8. Roberts J.C. Estrés oxidativo aterosclerótico: una respuesta desadaptativa del sistema inmunitario a la percepción de la infección de la íntima. *Medicina Cardiovascular integral.* Ed. Wolters Kluwer. 1era edición. 2021. (8)
9. Lamb J. Obesidad, adipocinas, inflamación y enfermedades cardiovasculares. *Medicina cardiovascular integral.* Ed. Wolters Kluwer. 1era edición. 2021 (9)
10. Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126:1477-15 (10)
11. Bluhner M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev* 2020;41: 405-420. 26. (11)
12. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129:3978-3989 (12)
13. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018;137: 1391-1406 (13)
14. Cui Z, Truesdale KP, Bradshaw PT, Cai J, Stevens J. Three-year weight change and cardiometabolic risk factors in obese and normal weight adults who are metabolically healthy: the atherosclerosis risk in communities study. *Int J Obes* 2015;39: 1203-1208 (14)
15. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year followup from a prospective cohort study. L. (15)
16. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-185. (16)
17. Haneklaus M, O' Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanism controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:40-45 (17)
18. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease Marcello Tonelli, MD, SM; S. Ananth Karumanchi, MD; Ravi Thadhani, MD- *Circulation.* 2016;133:518-536 (18)
19. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Cardiovascular Disorders and Rheumatic Disease.* Alexandra Villa-Forte Brian F. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, Volume 64, Issue 9, September 2011, Pages 809-81 (19)
20. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ Res* 2018, 122: 1722-1740 (20)
21. Badimon, L.; Pena, E.; Arderiu, G.; Padro, T.; Slevin, M.; Vilahur, G.; Chiva-Blanch, G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol.* 2018, 9, 430. (21)
22. Factors, C.E.R.; Kaptoge, S.; di Angelantonio, E.; Pennells, L.; Wood, A.M.; White, I.R.; Gao, P.; Walker, M.; Thompson, A.; Sarwar, N.; et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 1310-1320. (22)

23. Reference values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a biomarker of Cardiovascular Risk, according to age and sex in a latin american population. *Hughet Ezequiel et al. Curr Probl Cardiol* 2019; 00:112 (23)
24. Aker, S.; Bantis, C.; Reis, P.; Kuhr, N.; Schwandt, C.; Grabensee, B.; Heering, P.; Ivens, K. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2847-2851. (24)
25. Held, C.; White, H.D.; Stewart, R.A.H.; Budaj, A.; Cannon, C.P.; Hochman, J.S.; Koenig, W.; Siegbahn, A.; Steg, P.G.; Soffer, J.; et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6, e005077 (25)
26. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):180-200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231861; PMCID: PMC7854398 (26)
27. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013, 7: 13-24 (27)
28. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated Hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults *N Engl J Med* 2010; 362: 800-811 (28)
29. Sibley C, Blumenthal RS, Merz CN, Mosca L. Limitations of current cardiovascular disease risk assessment strategies in women. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15:54-56. doi: 10.1089/jwh.2006.15.54. (29)
30. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, Shea S, Sidney S, O'Leary DH, Chan C, Lloyd-Jones DM. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2009;119:382-389. (30)
31. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133(9):849-58. (31)
32. Fernández-Friera L, Peñalvo J, Fuster V et al (*Circulation.* 2015;131:2104-2113) PESA study (32)
33. John E. Hall*, Alan J. Mouton Alexandre A. da Silva et al Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovascular Research* (2021) 117, 1859-1876 (33)

2. Obesidad

Su influencia en los trastornos metabólicos.
Estrategia adecuada para el diagnóstico y tratamiento.
Nuevos fármacos

Matías Arrupe, José Cardozo, Eliel Ramírez

Definición de obesidad e implicancias en el desarrollo de enfermedad cardiovascular

Según *Health Service Delivery Framework for Prevention and Management of Obesity*, organizada por la OMS en 2022, la carga global de la obesidad a nivel mundial constituye un gran desafío que afecta tanto en lo social como también en lo económico, y tanto a países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo. Tal es el efecto mundial de la obesidad que se considera que, para el año 2030, el mundo contará con más de mil millones de adultos con obesidad ⁽¹⁾. La obesidad es el desorden nutricional más común en los Estados Unidos y en la mayoría de los países industrializados.

Hay creciente evidencia que la obesidad inicia una cascada de alteraciones metabólicas, enzimáticas y bioquímicas que confluyen, por mecanismos diferentes e interdependientes, en el desarrollo de HTA, DM, aterosclerosis y enfermedad renal entre otras.

A través de los años la obesidad fue definida de diferentes maneras debido a la fuerte resistencia que ha recibido para considerarla una enfermedad versus un fenómeno adaptativo. Según la OMS, el sobrepeso y obesidad es definido “como la anormal y excesiva acumulación de tejido adiposo que conlleva a un mayor riesgo para la salud”.

Para otros autores, la obesidad es una “enfermedad” crónica, metabólica e inflamatoria que posee herencia multifactorial y está caracterizada por un exceso de grasa corporal ubicada en diversas localizaciones y se relaciona con diversos tipos de riesgo cardiometabólico ⁽²⁾. Actualmente en nuestro país, en consonancia con el *Consenso Intersocietario para el tratamiento de la obesidad en la Argentina*, definimos a la obesidad como “una enfermedad crónica, compleja, progresiva y recurrente, caracterizada por un exceso de grasa corporal disfuncional que perjudica la salud y el bienestar” ⁽³⁾.

El tejido adiposo se encuentra contenido en lo que actualmente se considera un órgano ampliamente distribuido por el organismo con múltiples funciones endocrinas llamado “Órgano Adiposo”, el cual dejó de ser una estructura de depósito únicamente ⁽⁴⁾.

Existen varios tipos de adipocitos con morfología y funciones diferentes y específicas, de los cuales los más importantes que debemos conocer, para entender su repercusión sobre la HTA y otras enfermedades crónicas no transmisibles son: tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o beige o marrón.

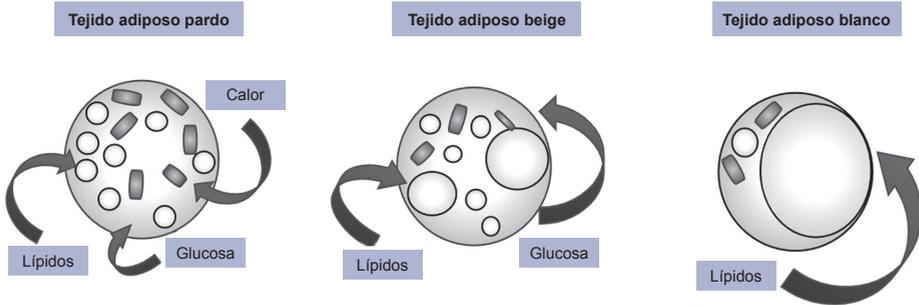
El tejido adiposo blanco (TAB) es un tejido que se encuentra distribuido de manera difusa, en múltiples compartimientos, pero con la característica de mantener una función activa, endocrina, autocrina y paracrina de tal manera que puede regular tanto la actividad de ciertos órganos distantes como la de él mismo. Está constituido histológicamente por células adiposas maduras inmersas en una matriz de tejido conectivo con vasos sanguíneos y células del sistema inmune como también fibras nerviosas. La presencia de células del sistema inmunológico, como los monocitos, macrófagos y linfocitos tienen como objetivo intervenir en la apoptosis de células adiposas. Las más estudiadas son los macrófagos, de las cuales hay 2 tipos. Estos pueden actuar de forma dual, o bien favoreciendo los procesos inflamatorios –macrófagos de tipo M1– o bien facilitando un ambiente antiinflamatorio y reparador, encargados de desactivar los procesos inflamatorios mediante un proceso conocido como resolución de la inflamación, que son los de tipo M2. El balance entre estos dos tipos de macrófagos (M1 y M2) es esencial para un correcto funcionamiento del sistema inmunitario ya que la inflamación es una respuesta de defensa del organismo, pero cuando persiste es perjudicial.

Es importante saber que este TAB va a diferir su función de acuerdo a su localización. Presenta un gran potencial de crecimiento continuo debido a que también dentro del mismo tejido existen células precursoras que son estimuladas para la adipogénesis de acuerdo a estímulos específicos. La función básica del TAB es ser una fuente de almacenamiento de energía a través de triglicéridos y con la capacidad de liberar ácidos grasos libres como fuente de energía rápida.

El tejido adiposo pardo, es el otro tipo de tejido adiposo del organismo. El color marrón es el resultado de su alto contenido en mitocondrias y rica vascularización. Las mitocondrias son las usinas eléctricas de todas las células, y en los adipocitos pardos tienen la función de “termogénesis”, es decir, generar calor. La fosforilación oxidativa que se genera en ellas lleva a la transformación de sustancias como ácidos grasos libres y glucosa, en adenosín trifosfato (ATP) ^(5,6).

En nuestro país, según la 4^{ta} Encuesta de Factores de Riesgo (ENFR) publicada en 2018, la prevalencia del sobrepeso y obesidad a lo largo de los años muestra una tendencia claramente ascendente en todos los grupos etarios y sociales, particularmente en los grupos en situación de mayor vulnerabilidad social ⁽²⁾. La prevalencia de exceso de peso por autorreporte tomando sobrepeso y obesidad en la 4^o edición de la ENFR en la Argentina fue de 61,6%, comparativamente superior a su 3^o edición

Figura 1. Características morfológicas y diferenciales de los adipocitos.



(57,9%). La prevalencia de exceso de peso fue mayor en el grupo de varones respecto del de mujeres (68,5% frente a 55,0%), y presentó un marcado aumento con respecto a la edad, que se mantiene estable a partir de los 50 años (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Adaptado de Resultados de 4ta ENFR 2018.

Cuadro 1. Principales resultados de la 4ta ENFR 2018 y comparación 2005-2018. Autorreporte				
	2005	2009	2013	2018
Exceso de peso (Sobrepeso + Obesidad)	49%	53%	57,9%	61,6%
Sobrepeso (IMC ≥ 25 y < 30)	34,4%	35,4%	37,1%	36,2%
Obesidad (IMC ≥ 30)	14,6%	18,0%	20,8%	25,4%

Es habitual que la manera de medir la obesidad sea por el peso corporal. Sin embargo no es el indicador antropométrico más exacto ya que no puede diferenciar la masa magra de la masa grasa, y los métodos de medición de masa grasa son métodos indirectos, por lo que deberíamos hablar de “estimación”. Esto se basa en los modelos de “compartimientos corporales” siendo los más utilizados el modelo bicompartimental y tricompartmental.

El modelo bicompartimental puede evaluarse por:

- Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)
- Impedancia bioeléctrica (BIA)
- Pesaje submarino o hidrostático
- Pletismografía por desplazamiento de aire (BOD POD)
- Cálculos derivados del espesor de los pliegues cutáneos
- Dilución de deuterio

La descripción de estas formas de evaluar la composición corporal escapa a la finalidad de este capítulo.

Índice de masa corporal (IMC): este índice permite realizar una comparación del peso corporal independientemente de la estatura en grandes poblaciones. A excepción de aquellas personas que tienen una masa magra aumentada a expensas del tejido muscular, como por ejemplo los fisicoculturistas, el IMC correlaciona bastante bien con la grasa corporal, aunque puede ser influenciada por el sexo, la etnia y la edad. A partir del peso y la talla del paciente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m}^2\text{)}}$$

Los valores de corte poseen una alta especificidad pero una baja sensibilidad para identificar masa grasa ⁽⁷⁾.

Otro método de medición es el perímetro de cintura, que resulta de valor diagnóstico y pronóstico, especialmente en personas con un IMC normal pero con obesidad abdominal, por lo que es mejor estimador de riesgo cardiometabólico que el IMC. La combinación de IMC y circunferencia de cintura pueden identificar un fenotipo de riesgo más alto cuando se utilizan de manera combinada que cuando se utilizan solos. Aunque sabemos que hay diferencias en cuanto a la distribución de grasa corporal en ambos sexos, se utiliza el mismo punto de corte para definir obesidad en varones y en mujeres, es decir, 30 kg/m² o más ^(8,9,10). Tanto las guías AHA/ACC/TOS 2013 para el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad y la guía de Prevención Primaria de enfermedad cardiovascular del 2019 recomiendan medir el perímetro de cintura además del IMC en individuos con más de 25 kg/m² y menos de 35 kg/m² de IMC, tanto en hombres como en mujeres ^(11,12,13).

La circunferencia del cuello también tiene evidencia suficiente para considerarla como un marcador de obesidad central y factor de riesgo cardiometabólico independiente. Tian y cols. publicó un estudio de una cohorte observacional, donde observó que la circunferencia de cuello mayor a 38,74 +/- 1,74 cm, no sólo está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y sus componentes, sino también al Score de Calcio coronario y predice eficazmente el grado de lesiones coronarias y MACE ⁽¹⁴⁾.

¿Cuál es la implicancia de la obesidad en el desarrollo de hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular?

Como toda enfermedad crónica, la obesidad se asocia a un mayor impacto negativo en la vida de los individuos favoreciendo la aparición de otras entidades como la HTA, la resistencia a la insulina y DM, al mayor depósito de grasa de manera

ectópica en órganos sólidos como el hígado, riñones, páncreas, corazón y adventicia de grandes y medianos vasos sanguíneos.

Datos del *Framingham Experience* ⁽¹⁵⁾, revelaron que la presencia de sobrepeso se asoció a una mayor incidencia de HTA (hombres: RR 1,46; mujeres: RR 1,75) ajustado por edad.

A partir de la década de 1980, en que se empezaron a realizar estudios poblacionales y estudios clínicos, donde se puede empezar a vincular los mecanismos que establecen la HTA y la obesidad con bases fisiopatológicas similares.

Dentro de la fisiopatología de esta asociación, los mecanismos involucrados son:

Sistema Nervioso Simpático (SNS)

Los pacientes que presentan sobrepeso y obesidad presentan una actividad incrementada del SNS. Existen datos que sugieren que una carga aumentada de calorías generan una mayor descarga de noradrenalina (NA) a nivel periférico, así como el elevado consumo de grasas y carbohidratos estimulan los receptores adrenérgicos alfa y beta. En los pacientes con HTA la sensibilidad barorrefleja de los cuerpos carotídeos se encuentra disminuida o ausente, perdiendo el efecto inhibitorio de la misma.

El SAHOS, es considerado como la causa más importante para la activación del SNS en la HTA relacionada a la obesidad, y en muchos casos es la responsable de la dificultad para controlar los niveles de PA a pesar del tratamiento farmacológico. Algunos autores consideran que con el tiempo estos episodios de estimulación simpática nocturna se vuelven permanentes y se extienden a horarios diurnos ^(16,17,18). El tercer mecanismo involucrado en la activación del SNS es la hiperleptinemia. La leptina es una proteína sintetizada principalmente en los adipocitos, aunque también en placenta, epitelio gástrico, cerebro y otros órganos.

Shek et..al. ⁽¹⁹⁾ han demostrado que con la infusión de la leptina intravenosa o intracarotídea en ratas no obesas llevando la concentración de la misma a niveles similares a aquellas con obesidad mórbida, generó un incremento significativo de la PA media y de la FC. Sorprendentemente, la leptina también aumentó la actividad nerviosa simpática en los riñones ⁽²⁰⁾.

Resistencia a la insulina

El aumento del tejido adiposo visceral, no se acompaña de angiogénesis. El medio hipóxico resultante activa el estrés oxidativo, lo cual genera fibrosis y apoptosis adipocitaria. Además, este medio hipóxico regula la expresión génica proinflamatoria del sistema inmunológico (principalmente los macrófagos) que podría promover la resistencia a la insulina en los adipocitos y atraer leucocitos no residentes al tejido adiposo visceral. El exceso de grasa acumulada en el abdomen constituye el tejido metabólicamente más activo ⁽²¹⁾. Los mecanismos por los que el exceso de grasa cau-

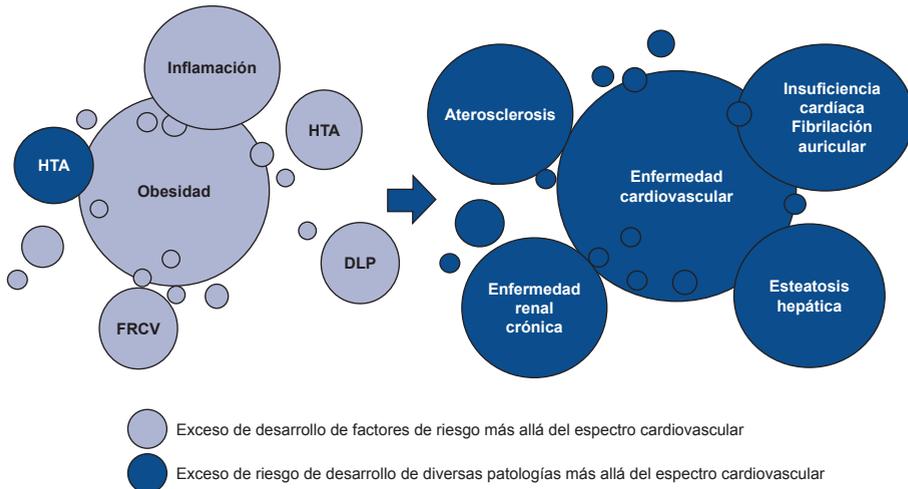
sa resistencia a la insulina son complejos, involucran diferentes vías fisiopatológicas y están mediados por citocinas y otros mediadores inflamatorios. La resistencia a la insulina genera un aumento de la liberación de sustancias vasoconstrictoras y la disminución del óxido nítrico generando vasoconstricción e HTA⁽²²⁾. La hiperinsulinemia persistente se vincula con una acción directa a nivel de los túbulos renales llevando a una mayor absorción y retención de sodio como también a una mayor retención del volumen.

Papel de los riñones. Sistema renina angiotensina aldosterona. Sodio y volumen

Hay varios reportes que indican que los individuos obesos tienen altos niveles de actividad plasmática de la renina (ARP), angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina (ECA) y aldosterona (ALD), comparados con individuos no obesos. La activación de este sistema lleva a una mayor producción de angiotensina II (ATII). Tanto la ATII como la ALD actúa a nivel de los túbulos renales para aumentar la reabsorción de sodio de la orina así como también el aumento de la retención de volumen. En las personas obesas, existen varios mecanismos por lo que el SRAA se encuentra sobreactivado. Existe un feedback positivo entre el SRAA y el SNS a nivel renal, generando una activación recíproca que perpetúa la activación de las células yuxtaglomerulares generando una mayor liberación de renina. Por otro lado, el exceso de grasa visceral y retroperitoneal de los individuos obesos, genera, una acumulación de grasa perirrenal con inflamación y expansión de la matriz extracelular renal comprimiendo a la médula por efecto mecánico, esto lleva a una mayor reabsorción de sodio a nivel proximal y menor llegada de sodio a nivel distal, generando el estímulo para una mayor secreción de renina. Con el tiempo, la elevada presión hidrostática que sufre el glomérulo por dilatación de la arteriola aferente lleva a una esclerosis glomerular y deterioro de la función de filtración. Un tercer mecanismo por el cual se activa el SRAA, es la vía intrínseca del adipocito, los cuales tienen la capacidad de generar y liberar angiotensinógeno y ATII. Estas células adiposas también producen factores estimulantes para la secreción de aldosterona en la suprarrenal de manera independiente de la ATII⁽²³⁾.

Los receptores mineralocorticoides tienen una alta afinidad tanto por la ALD como también por la 11-B-hidroxiglucocorticoide. La ALD actúa tanto directa como indirectamente en la potenciación de los efectos de la AT II, dañando la relajación dependiente del endotelio vascular. Este efecto está asociado a la activación de la NADPH oxidasa y al estrés oxidativo del endotelio lo cual reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico llevando a una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Por otro lado, la ALD promueve la injuria vascular y como consecuencia la síntesis de colágeno y fibrosis llevando a mayor rigidez arterial⁽²⁴⁾.

Figura 2. Esquema de relación Obesidad - FRCV - Enfermedad CV y otras patologías



Diagnóstico

Anamnesis

La evaluación debe comenzar por una historia clínica completa, donde se recojan antecedentes familiares y personales de interés, se realice una anamnesis dirigida, en la cual se profundice sobre la evolución de la obesidad a lo largo de la vida, y se evalúen aspectos de interés en cuanto a la alimentación, hábitos de vida, se determine el grado de obesidad y se identifique al paciente de alto riesgo ⁽²⁵⁾.

Para determinar la etiología y planificar estrategias de manejo futuras, la historia clínica debe incluir los siguientes datos ^(25,26,27,28):

- Etnia.
- Historia familiar.
- Antecedentes médicos y procedimientos asociados a la obesidad, como: reflujo gastroesofágico, HTA, asma, SAHOS, DM2, irregularidades menstruales/infertilidad/Síndrome ovario poliquístico (SOP), cirugía bariátrica.
- Hábitos alimentarios, patrón alimentario y posible presencia de un trastorno alimentario (atracones, trastorno por atracón, síndrome de alimentación nocturna, bulimia).
- Identificación de comorbilidades.
- Presencia de depresión y otros trastornos del estado de ánimo.
- Actividad física.

- Consumo de tabaco actual o pasado..
- Antecedentes farmacológicos: para descubrir posible ganancia de peso inducida por fármacos, en particular, insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, glucocorticoides y antipsicóticos.
- Expectativas y motivación del paciente para el cambio.
- Alteraciones y factores de riesgo asociadas a obesidad.
- Registros de los intentos previos de pérdida de peso, los tratamientos utilizados y su eficacia.

Examen físico

Los hallazgos del examen físico que podrían indicar una causa secundaria o relacionada de obesidad incluyen bocio (hipotiroidismo), debilidad de los músculos proximales, facies lunar y/o estrías moradas (síndrome de Cushing), acné y/o hirsutismo (síndrome de ovario poliquístico) y, a la vez, consecuencias de la propia obesidad (signos de insuficiencia cardíaca, dislipemia, DM, HTA, entre otras) ⁽²⁵⁾.

Un examen físico completo incluye:

El registro de la PA debe realizarse con un tensiómetro digital validado con un manguito adaptado para obesos; la anchura recomendada del brazalete para adultos con obesidad moderada es de 14 a 15 cm, y para personas muy obesas, de 16 a 18 cm ⁽²⁶⁾.

La evaluación de la adiposidad global y regional es a través del peso, talla e IMC. Se pesará al paciente sin zapatos y en ropa interior. A partir del peso y la talla se calculará el IMC. El perímetro de la cintura se determina con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el paciente en bipedestación, sin ropa y relajado. Se debe localizar el borde superior de las crestas ilíacas y, por encima de ese punto, rodear la cintura con la cinta métrica, de manera paralela al suelo, asegurando que esté ajustada, pero sin comprimir la piel ⁽²⁹⁾.

Exámenes de laboratorio

El conjunto de datos mínimo requerido incluirá (26):

- Glucemia en ayunas
- Perfil lipídico sérico (colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos)
- Ácido úrico
- TSH
- Enzimas hepáticas

Además, se considera apropiado la realización de: evaluación cardiovascular, si está indicada; evaluación endocrina, si se sospecha síndrome de Cushing o enfer-

medad hipotalámica, investigación del hígado (ultrasonido, biopsia) si las pruebas de función hepática anormales sugieren NAFLD u otra patología hepática.

Escala de Edmonton (EE)

A la hora de realizar el abordaje individualizado del paciente con obesidad la EE resulta una herramienta interesante, ya que incorpora datos que ayudan a interpretar el estado global del paciente y permite a su vez correlacionar mejor con parámetros tan importantes como pueden ser la calidad de vida y el pronóstico de los mismos.

La misma se basa en la identificación de alteraciones relacionadas a aspectos metabólicos, físicos y psicológicos del paciente y en función de la gravedad de los mismos se puede establecer el estadio de Edmonton para calidad de vida y pronóstico del paciente ⁽³⁰⁾.

Figura 3. Representación de Escala de Edmonton para el abordaje de paciente con obesidad



Tratamiento

El control de peso efectivo implica múltiples técnicas y estrategias, incluyendo terapia dietética, actividad física, abordaje psicológico, farmacoterapia, cirugía y combinaciones de estas estrategias. También se pueden utilizar estrategias para fomentar el control de peso a largo plazo y prevención del aumento de peso.

Los pacientes deben recibir planes de atención individualizados, que aborden las causas fundamentales de la obesidad y además apoyo psicológico para afrontar los cambios en el estilo de vida.

Dieta

En la mayoría de las personas con sobrepeso y en pacientes obesos, será necesaria una dieta para reducir la ingesta calórica. Se realizará una dieta planificada individualmente, adaptándose a la situación clínica, enfermedades relacionadas así como a los gustos y preferencias alimentarias. Se calculan los requerimientos nutricionales y se restringen unas 500-1.000 kcal de las que consume habitualmente. Esto supone una pérdida de peso de 0,5-1 kg por semana. Las dietas muy restrictivas, aunque efectivas, suelen tener un efecto rebote y se recupera el peso perdido rápidamente en cuanto se suspenden. Se recomiendan dietas moderadamente hipocalóricas. Se ha demostrado que un aumento moderado en la ingesta dietética de proteínas del 15 al 30% de la energía total, y una reducción de la grasa del 35 al 20%, con una ingesta constante de carbohidratos, produce una disminución mantenida en la ingesta calórica no restringida y resulta en una pérdida de peso significativa ⁽³¹⁾.

Ejercicio físico

La actividad física es un fuerte predictor del mantenimiento de la pérdida de peso. Además, la actividad física puede atenuar la pérdida de masa magra (p. ej., músculo) durante la pérdida de peso activa ⁽³²⁾. La actividad física debe realizarse durante aproximadamente 30 minutos o más, de cinco a siete días a la semana, para prevenir el aumento de peso y mejorar la salud cardiovascular ⁽³³⁾. La actividad debe aumentar gradualmente con el tiempo según la tolerancia. Se prefiere un programa multicomponente que incluya entrenamiento aeróbico y de resistencia. En las decisiones se deben considerar las condiciones médicas existentes, la edad y las preferencias de tipos de ejercicio.

Apoyo psicológico

Los médicos deben reconocer dónde los problemas psicológicos o psiquiátricos interfieren con el control exitoso de la obesidad, por ejemplo, la depresión. El apoyo y/o tratamiento psicológico formará entonces parte integral del manejo, y en casos especiales (ansiedad, depresión y estrés) puede estar indicada la derivación a un especialista. Los grupos no profesionales de autoayuda y el apoyo del grupo de tratamiento de la obesidad pueden ser útiles en este contexto ⁽²⁶⁾.

Terapia farmacológica

La terapia con medicamentos suele ser un componente útil en el régimen de tratamiento para personas con obesidad. Se puede considerar para personas con un IMC > 30 kg/m², o un IMC de 27 a 29,9 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso, que no han cumplido los objetivos de pérdida de peso (pérdida de al menos el 5% del peso corporal total entre tres y seis meses) con una intervención integral en el estilo de vida ⁽³⁴⁾. La decisión de iniciar una terapia farmacológica debe

individualizarse y tomarse después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de todas las opciones de tratamiento (26).

En Argentina existen tres clases de fármacos que se encuentran aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT): orlistat, la combinación de bupropión/naltrexona y los análogos de los receptores GLP-1 (AR-GLP1) liraglutide y semaglutide.

Orlistat

El orlistat es un inhibidor reversible de las lipasas gástrica y pancreática, reduciendo la absorción de la grasa alimentaria en un 30% (35). Los principales efectos adversos son gastrointestinales: malestar abdominal, heces líquidas, heces blandas, manchado rectal aceitoso, flatulencia, urgencia fecal, heces grasas o aceitosas, aumento de la defecación e incontinencia fecal. Además, se demostró que el orlistat reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E), recomendándose suplementarlas durante el tratamiento (36).

Agonistas de los receptores GLP-1 (AR-GLP1)

La liraglutide, el primer AR-GLP1, forma parte de la familia de las incretinas. Se administra mediante inyección subcutánea una vez al día. En un estudio de fase 2, comparado con orlistat, durante 52 semanas, mostró que la dosis más efectiva fue la de 3 mg; con la que se documentó una disminución de hasta 8% del peso inicial (37,38). Cuatro de fase 3, llamados SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence*), evaluaron el efecto de 3 mg de liraglutide en combinación con dieta y ejercicio, mostrando beneficios significativos en pacientes con y sin diabetes. (39,40).

La semaglutide hace poco ha sido aprobado para el tratamiento de la obesidad, con la ventaja que se administra mediante inyección subcutánea una vez a la semana. semaglutide ha demostrado eficacia en la reducción de peso, así como en la mejora de la glucemia (41,42). Además, en el estudio Select (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes*), el estudio mostró una reducción del 20 % del punto final primario Cardiovascular (Muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal) (43).

Bupropion/Naltrexona

El bupropión es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, utilizado en el tratamiento de la depresión y para la creación tabáquica. La Naltrexona es un antagonista no selectivo de los opioides que se utiliza como tratamiento de la dependencia a sustancias como el alcohol y los opiáceos (44). El bupropión aumenta la pro-opiomelanocortina (POMC), pero su efecto como monoterapia es limitado debido al efecto inhibitorio. Cuando son combinados con naltrexona, se antagonizan los receptores opioides y con esto se evita la inhibición de la POMC, incrementando el efecto anorexígeno (45). Los efectos adversos más frecuentes son:

náuseas, vómitos, constipación, diarrea, cefalea, mareo e insomnio. El tratamiento no aumentó los eventos cardiovasculares, pero aumentó la PA y la FC ⁽⁴⁶⁾.

Nuevos fármacos

Tirzepatide

Es un agonista dual GIP/GLP-1. En el estudio SURMOUNT-1, investigación en fase 3, se incluyó a 2.359 adultos con IMC de 30 kg/m² o más o un IMC de 27 kg/m² con al menos una complicación relacionada con la obesidad que no fuera diabetes, se asignaron a recibir dosis de tirzepatida subcutánea de 5, 10 y 15 mg una vez por semana durante 72 semanas. Al término de las mismas se evidenció un cambio en el peso corporal de 15% con 5 mg, 19,5% con 10 mg y 20,9% con 15 mg. Además se evidenció un impacto positivo sobre la tensión arterial y los lípidos además de reducir la circunferencia abdominal ⁽⁴⁷⁾.

A su vez tirzepatide mostró beneficios en los ensayos clínicos fase 3, SURPASS 1-5, en los que mejoró significativamente el control glucémico en personas con DM sumado a la reducción del peso ⁽⁴⁸⁾. Tirzepatide en dosis de 5 a 15 mg, redujo significativamente la PAS en casi 500 adultos con obesidad durante aproximadamente ocho meses, con una reducción del peso corporal entre 10 a 15% ⁽⁴⁷⁾.

Retatrutide

Es un agonista triple (GIP/GLP-1/Glucagon) que hasta el momento ha sido evaluado en estudio fase 2 en pacientes con IMC de 30 kg/m² o más o un IMC de 27 kg/m² con al menos una complicación relacionada con la obesidad, se randomizaron a retatrutride en dosis ascendente con dosis final de 4, 8 y 12 mg semanal por 48 semanas vs. placebo, se evaluó descenso de peso de 5% o más, 10% o más y 15% o más, lo cual ocurrió en 92%, 75%, 60% de los que recibieron 4 mg, 100%, 91%, 75% de los que recibieron 8 mg y 100%, 93%, 83% de los que recibieron 12 mg, mostrando así una sustancial pérdida de peso, resta aun evaluar beneficios cardiovasculares de esta droga ⁽⁴⁹⁾.

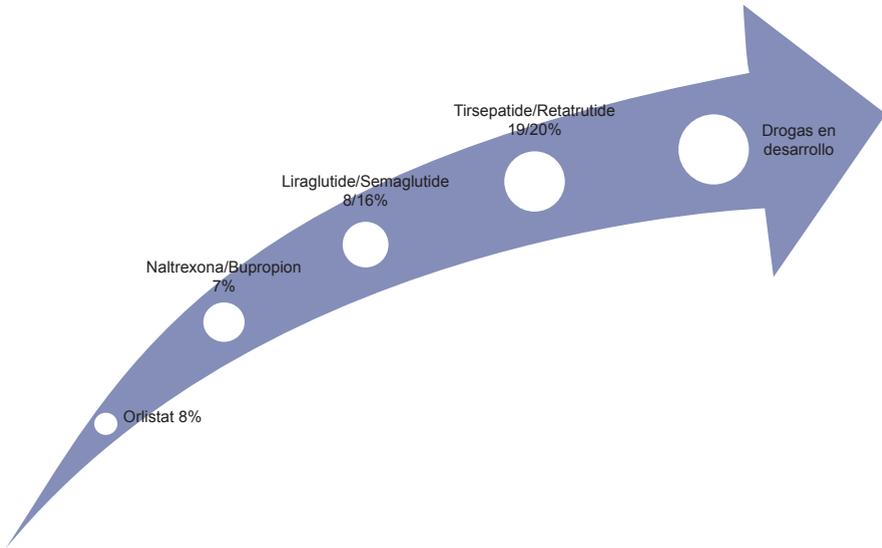
Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida. Se debe considerar la cirugía para pacientes en grupos de edad de 18 a 60 años con un IMC \geq 40 o con un IMC entre 35 y 39,9 kg/m² con comorbilidades en quienes se espera que la pérdida de peso inducida quirúrgicamente mejore condiciones metabólicas asociadas.

Conclusión

La obesidad representa un factor significativo en el desarrollo y progresión de ECV, lo que constituye un desafío crítico para la salud pública en la actualidad. Esta

Figura 4. Evolución de los fármacos para tratamiento de la obesidad y porcentajes aproximados de descenso de peso que producen ^(49,50).



patología ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y sus consecuencias para la salud cardiovascular son innegables.

La obesidad está estrechamente vinculada con la aparición de factores de riesgo tradicionales, tales como la HTA, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Estos elementos, individualmente perjudiciales, actúan de manera sinérgica para incrementar la carga sobre el sistema CV.

La obesidad desencadena una respuesta inflamatoria crónica, liberando moléculas proinflamatorias y aumentando la producción de citocinas que promueven la disfunción endotelial y la aterosclerosis. En este contexto, se erige como un factor desencadenante y modificador de múltiples vías fisiopatológicas que convergen en el desarrollo y progresión de ECV.

En conclusión, abordar la obesidad se ha vuelto esencial en la prevención y gestión de las ECV. Enfoques integrales que incluyan cambios en el estilo de vida, dieta equilibrada y programas de ejercicio son fundamentales para combatir esta epidemia y reducir la carga. A su vez, el advenimiento de nuevos tratamientos farmacológicos para su tratamiento surgen como una luz al final del túnel en el afán de lograr disminuir el impacto que esta patología tiene no solo en el desarrollo de la ECV sino también en la vida en general de todos nuestros pacientes.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2023, November 11). Health Service Delivery Framework for the Prevention and Management of Obesity. Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/health-service-delivery-framework-prevention-management-obesity.pdf?sfvrsn=975df711_3&download=true
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). (2018). Resultados Definitivos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018. Retrieved from https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
3. Katz, M., & Groisman, V. S. (2018). El método No Dieta: Cómo reconocer tus emociones para comer mejor. AGUILAR. Available at: <https://play.google.com/store/books/details?id=i3FuDwAAQBAJ>
4. Consenso Intersocietario para el Tratamiento de la Obesidad en la Argentina. (2023). Actualización en Nutrición, 24(3), 103-110. <https://doi.org/10.48061/SAN.2022.24.3.132>
5. Cinti, S. (2007). The Adipose Organ. In: Fantuzzi, G., Mazzone, T. (Eds.), Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. Nutrition and Health. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-370-7_1
6. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kahn, C. R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509-1517.
7. Cappelletti, A., & Katz, M. (2018). El tejido adiposo. In: Edición: 1°. AGUILAR.
8. Okorodudu, D. O., Jumean, M. F., Montori, V. M., Romero-Corral, A., Somers, V. K., Lopez-Jimenez, F. (2010). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 34, 791-799. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>
9. Müller, M. J., Braun, W., Pourhassan, M., & Boky-Westphal, A. (2016). Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc*, 75(2), 181-7. <https://doi.org/10.1017/S0029665115004206>
10. Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., et al. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 16, 177-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>.
11. Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., et al. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 129(Suppl 2), S102-S138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
12. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., et al. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 140, e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.000000000000678.
13. Kammerlander, A. A., Lyass, A., Mahoney, T. F., et al. (2021). Sex Differences in the Associations of Visceral Adipose Tissue and Cardiometabolic and Cardiovascular Disease Risk: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, 10(11), e019968. doi:10.1161/JAHA.120.019968.
14. Tian, P., Liu, Y., Wang, J., et al. (2023). Correlation of neck circumference, coronary calcification severity, and cardiovascular events in Chinese elderly patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117242.
15. Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., et al. (2002). Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med*, 162(16), 1867-1872. doi:10.1001/archinte.162.16.1867.
16. Narkiewicz, K., Montano, N., Cogliati, C., et al. (1998). Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 98(11), 1071-1077. doi:10.1161/01.cir.98.11.1071.
17. Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P., Abboud, F. M. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 96(4), 1897-1904. doi:10.1172/JCI118235.
18. Esler, M., & Eikelis, N. (2006). Hypertension, 100, 11-12. doi:10.1152/jappphysiol.01294.2005.
19. Shek, E. W., Brands, M. W., Hall, J. E. (1998). Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31(1 Pt 2), 409-14. doi:10.1161/01.hyp.31.1.409.
20. Haynes, W. G., Sivitz, W. I., Morgan, D. A., Walsh, S. A., & Mark, A. L. (1997). Hypertension, 30, 619-623. doi:10.1161/01.HYP.30.3.619.

21. Valenzuela, P. L., Carrera-Bastos, P. L., Castillo-García, A., Lieberman, D. E., Santos-Lozano, A., & Lucia, A. (2023). Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nature Reviews Cardiology*, 20, 475–494. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00847-5>.
22. Marcos-Gómez, B., Bustos, M., Prieto, J., & Martínez, J. A. (2008). Obesity, inflammation, and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 31(2), 113–123.
23. Cabandugamaa, P. K., Gardner, M. J., & Sowers, J. R. (2017). The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome (CRS). *Med Clin North Am.*, 101(1), 129–137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009.
24. Sowers, J., Whaley-Connel, A., & Epstein, M. (2009). Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 150(11), 788–795. doi:10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005.
25. Rubio, M. A., Salas-Salvadó, J., Barbany, M., et al. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Endocrinología y Nutrición*, 54(6), 135–175.
26. Tsigos, C., Hainer, V., Basdevant, A., et al. (2008). Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts*, 1, 106–116.
27. Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., et al. (2020, 4 de agosto). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 192, E875–91.
28. Srivastava, G., Kushner, R. F., & Apovian, C. M. (2022). Use of the Historical Weight Trajectory to Guide an Obesity Focused Patient Encounter. *CMAJ*, 192, E875–91.
29. Onat, A., Avci, G. S., Barlan, M. M., Uyarel, H., Uzunlar, B., & Sansoy, V. (2004). Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28, 1018–25.
30. Sharma, A., Kushner, R. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 33, 289–295 (2009). <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.2>.
31. Riobó Serván, P. (2018). Pautas dietéticas en la diabetes y en la obesidad. *Nutr Hosp*, 35 (N° Extra. 4), 109–115.
32. Villarreal, D. T., Aguirre, L., Gurney, A. B., et al. (2017). Ejercicio aeróbico o de resistencia, o ambos, en adultos mayores obesos que hacen dieta. *N Engl J Med*, 376, 1943.
33. Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., et al. (2018). Las pautas de actividad física para los estadounidenses. *JAMÁ*, 320, 2020.
34. Hainer, V., Toplak, H., & Mitrakou, A. (2008). Modalidades de tratamiento de la obesidad: ¿qué se adapta a quién? *Cuidado de la diabetes*, 31 (suplemento 2), S269–S277.
35. Hauptman, J. (2000). Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can after long term body weight. *Endocrine*, 13(2), 201–6.
36. Heck, A. M., Yanovski, J. A., & Calis, K. A. (2000). Orlistate, a new lipase inhibitor for the treatment of obesity. *20(3)*, 270–9.
37. Astrup, A., Rossner, S., Van Gaal, L., et al. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 374(9701), 1606–16.
38. Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., et al. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 36(6), 843–54.
39. Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., et al. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 37(11), 1443–51.
40. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., et al. (2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*, 373(1), 11–22.
41. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., et al. (2021). Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 384, 989.
42. Husain, M., Bain, S. C., Jeppesen, O. K., et al. (2020). Semaglutide reduces cardiovascular events in type 2 diabetes with various cardiovascular risks. *Diabetes Obes Metab*, 22, 442.
43. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, Kushner RF, Marso S, Plutzky J, Brown-Frandsen K, Gronning MOL, Hovingh GK, Holst AG, Ravn H, Lincoff AM. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:61–69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32916609.
44. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014 Jun;84:1–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.004. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24754973.

45. Greenway, F. L., Whitehouse, M. J., Guttadauria, M., Anderson, J. W., Atkinson, R. L., Fujioka, K., et al. (2009). Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 17(1), 30-9.
46. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4022-9. doi: 10.2337/dc13-0234. Epub 2013 Oct 21. Erratum in: *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):587. PMID: 24144653; PMCID: PMC3836105.
47. Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., Kiyosue, A., Zhang, S., Liu, B., Bunck, M. C., Stefanski, A., & SURMOUNT-1 Investigators. (2022). Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. PMID: 35658024.
48. Frias JP, Davies M. J, Rosenstock J., Perez Manghi F. C., Fernandez Landó L., Bergman B. K, Pharm D., Bing L., Xuewei C. Brown K. For the SURPASS - 2 Investigators. *N Engl J Med* 2021;385:503-515. DOI:10.1056/NEJMoa2107519
49. Jastreboff, A. M., Kaplan L., Frias J. P., Wu Q., Du Y., Gurbuz S., Coskun T., Haupt A., Milicevic Z., Hartman M., for the Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. August 10, 2023. *N Engl J Med* 2023; 389:514-526. DOI 10.1056/NEJMoa2301972
50. Giménez S, Arrupe M, Renna N, Riera Stival J, Lavalle Cobo A, Forte E, Silveyra J, Pérez Terns P, Alcalá G, Piskorz D, Perna ER. Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* [Internet]. 19 de octubre de 2023 [citado 6 de febrero de 2024];52:4-14. Disponible en: <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/529>.

3. Diabetes

Disfunción del metabolismo glucémico, y su influencia en el proceso cardio-reno-metabólico

Matías Ré, Susana Carreño Rimaudo, Mauricio Priotti

La DM2 es una enfermedad multisistémica caracterizada por niveles elevados de glucemia y que está fuertemente relacionada con el desarrollo de enfermedades cardio-reno-metabólicas ⁽¹⁾. Dichas afecciones conducen a un marcado aumento en la tasa de mortalidad de los adultos ⁽²⁾. Este incremento se caracteriza por el desarrollo precoz de enfermedad cardíaca y ACV asociados principalmente a complicaciones micro y macrovasculares generadas por una aceleración prematura en la aterosclerosis ⁽³⁾.

En las últimas tres décadas, la prevalencia de la DM2 ha aumentado dramáticamente en países de todos los niveles de ingresos. La OMS ha establecido un objetivo acordado a nivel mundial para detener el aumento de la DM y la obesidad para 2025 ⁽⁴⁾.

El desarrollo de DM2 es causado principalmente por una combinación de dos factores: la secreción defectuosa de insulina por parte de las células β pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder a ella. Los factores de riesgo de la DM2 incluyen una combinación compleja de factores genéticos, metabólicos y ambientales que interactúan entre sí y contribuyen a su prevalencia ⁽⁵⁾.

La fisiopatología de la DM2 es compleja e involucra varios mecanismos moleculares y vías patológicas, incluido el papel de la resistencia a la insulina en la aterosclerosis, la función vascular, el estrés oxidativo, la HTA, la acumulación de macrófagos y la inflamación ⁽⁶⁾.

La nefropatía diabética es una complicación común de la DM2 siendo la principal causa de ERC en todo el mundo. Se caracteriza por la presencia de albuminuria en distintos rangos concatenados a una disminución de la TFGe y HTA. Su patogenia es compleja e involucra varios mecanismos, tanto hemodinámicos como metabólicos que se encuentran influenciados por la susceptibilidad genética, el control glucémico, la PA y la dislipidemia ⁽⁷⁾.

En relación con las alteraciones hemodinámicas, se destaca que la hiperglucemia estimula la expresión de renina y angiotensinógeno, aumentando así la disponibilidad de angiotensina II. Esta última induce la expresión de citoquinas y factores de crecimiento, desencadenando la producción de varios factores inflamatorios. Se observa,

en forma inicial luego del diagnóstico, un aumento excesivo en el filtrado glomerular lo que conduce a un mayor aporte de sodio a los segmentos distales. La mácula densa, al percibir este estímulo, libera adenosina, resultando en vasoconstricción de la arteriola aferente y una disminución en la tasa de filtración glomerular ⁽⁸⁾.

En el contexto metabólico, se destaca el papel del TGF- β , cuya expresión se ve estimulada por la hiperglucemia, proteincinasa C, productos avanzados de glicación (AGE), especies reactivas de oxígeno y angiotensina II. El TGF- β juega un papel crucial en la progresión de la nefropatía al promover la formación de tejido fibrótico en células túbulo-intersticiales. Los factores de crecimiento celular y endotelial responden a la expresión del TGF- β lo que contribuye a la producción de matriz extracelular, proliferación y adhesión celular, la angiogénesis y el crecimiento vascular ⁽⁹⁾. En conjunto, estos factores forman una red compleja de factores que contribuyen indudablemente a los cambios patológicos, como fibrosis intersticial y glomerulosclerosis observados en la nefropatía diabética ⁽⁷⁾.

Resulta necesario conocer más en detalle los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al proceso cardio-reno-metabólico, en el cual la disfunción del metabolismo glucémico juega un rol muy importante.

Fisiopatología cardio-reno-metabólica

Mecanismos bioquímicos que vinculan la DM2 con el daño cardiorrenal

Diversos autores concuerdan que, en estado de hiperglucemia, el flujo excesivo de glucosa intracelular conduce a la degradación mitocondrial, a la producción de superóxido y a la exacerbación del EO, siendo que este último sería el principal evento que da inicio al daño orgánico inducido por la DM ⁽¹⁰⁾. El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos, produce daño tisular a través de diversos mecanismos tales como la activación de las vías de los polioles y las hexosaminas, que incrementan el estrés oxidativo en un círculo vicioso con activación de la proteína quinasa C (PKC), formación de AGE, y regulación positiva de su receptor celular RAGE ⁽¹¹⁾. Los AGE pueden producir daño a nivel cardiovascular y renal, directamente mediante el entrecruzamiento de proteínas de la matriz y aumentando la rigidez del tejido e indirectamente, interactuando con su receptor RAGE, activando vías de señalización que alteran la función celular, promoviendo el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis ⁽¹²⁾. Por tanto, los AGE estarían involucrados en la patogenia del daño orgánico vinculado a la DM, produciendo miocardiopatía diabética, ERCD y aterosclerosis. Los AGE y las ROS también están estrechamente asociados con la disfunción endotelial, factor importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM ⁽¹³⁾.

Adicionalmente, la hiperglucemia se asocia con la activación del SRAA local en el miocardio y en el riñón, promoviendo vasoconstricción, fibrosis y exacerbación de la disfunción orgánica ⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, la DM es considerada como un estado de «abundancia de nutrientes», caracterizada por una aberrante activación de vías de detección de nutrientes, como AMPK, sirtuinas (familia de proteínas que actúan como coordinadoras de la respuesta a diferentes tipos de estrés metabólico o energético) y mTOR (proteína que ayuda a controlar varias funciones celulares, incluida la multiplicación y la supervivencia celular), que disminuyen el número de receptores para respuestas citoprotectoras con el consecuente deterioro de distintos órganos ⁽¹¹⁾. Experimentalmente se ha demostrado que, en los podocitos glomerulares (células responsables de la integridad de la membrana basal glomerular y del correcto funcionamiento del asa capilar glomerular), la activación de mTOR presenta muchas de las características de la ERCD, como la proteinuria y la expansión mesangial.

Paralelamente a la glucotoxicidad, la resistencia a la insulina se asocia con un cambio metabólico celular, la oxidación de ácidos grasos libres (AGL), que consume más oxígeno que la oxidación de glucosa. Esto conduce a un mayor deterioro metabólico y a una eficiencia energética reducida, alteraciones orgánicas propias de la DM. La mayor absorción de AGL, cuando es excesiva, acarrea la acumulación de triacilglicerol intracelulares, lo que promueve el EO, la lipotoxicidad y la apoptosis ⁽¹¹⁾.

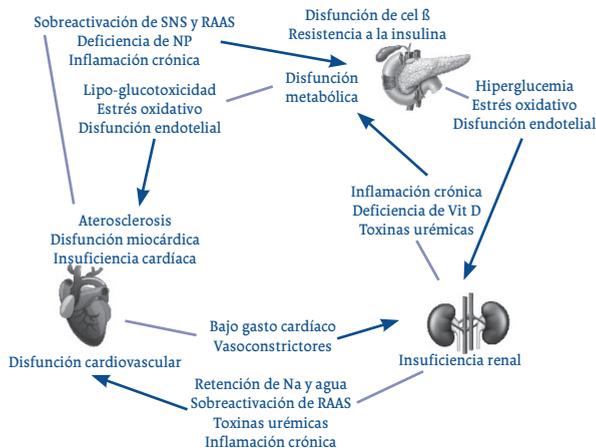
Con respecto al aparato CV, se ha propuesto que el tejido adiposo epicárdico (TAE) (depósito de grasa visceral situado entre el miocardio y el epicardio con propiedades paracrinas de regulación del miocardio y las arterias coronarias), funciona como un amortiguador para proporcionar energía al miocardio mientras lo protege de la sobrecarga de AGL ⁽¹⁵⁾. La DM2 se ha asociado con cambios patológicos en el volumen de TAE, a un perfil secretor de citocinas y a la liberación de AGL, posibles impulsores de disfunciones CV asociadas a la DM, como aterosclerosis, infiltración grasa intramiocárdica, remodelación cardíaca, e insuficiencia cardíaca ⁽¹¹⁾.

Por otro lado, la DM compromete parcialmente la reparación tisular, al poner en peligro la contribución de las células madre/ progenitoras hematopoyéticas (HSPC) derivadas de la médula ósea, explicando esto el daño multiorgánico de la DM, tal como el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, representando un importante factor de riesgo de resultados CV adversos y muerte. La evidencia de que las HSPC contribuyen a la regeneración del parénquima renal después del daño puede indicar su rol al estar escasas en la ERCD. Las HSPC podrían ser particularmente relevantes para la ERCD no albuminúrica, dada su asociación con varios factores de riesgo CV involucrados en el desarrollo de este fenotipo de ERCD. Con base en estos conceptos, la DM puede ser considerada una enfermedad

con un control deficiente de los daños, con defectos en los procesos fisiológicos de reparación tisular ⁽¹¹⁾.

Por último, es de destacar que existen otros mecanismos que pueden afectar la función cardiorrenal en la DM2, como las anomalías funcionales provocadas por el deterioro metabólico y hemodinámico. La resistencia a la insulina per se conduce a disfunción microvascular periférica y a la disfunción del músculo esquelético, relacionadas con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Si bien se ha considerado a la hiperfiltración renal como la principal alteración funcional precoz que inicia el desarrollo de etapas posteriores de ERCD, su papel ha sido cuestionado recientemente, especialmente en la DM2 ^(11,16). En la Figura 1 podemos resumir los mecanismos bioquímicos que vinculan la DM2 con el daño cardiorrenal.

Figura 1. Interconexiones cardio-reno-metabólicas.



Adaptado de: The Cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. Cardiovascular Diabetology 2023; 22:195.

Diabetes tipo 2 y sistema cardiovascular

La DM2 impacta de diversas maneras sobre el aparato CV:

- Está fuertemente asociada al desarrollo de aterosclerosis, con manifestaciones en las arterias coronarias, en las arterias periféricas y a través del ACV. Como ya se vio, la hiperglucemia está estrechamente relacionada con la disfunción endotelial, las anomalías vasculares y la inflamación, condiciones que favorecen la formación y progresión de la placa aterosclerótica ⁽¹⁷⁾. La DM2 coexiste con factores de riesgo CV como la dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por niveles elevados de LDL poco denso y niveles bajos de colesterol HDL ⁽¹⁷⁾. La glicación del colesterol LDL que ocurre en pacientes hiperglucémicos, aumenta su potencial aterogénico, ya que las LDL glucosiladas son reconocidas por un

receptor eliminador expresado en macrófagos, resultando en una acumulación de colesterol intracelular no regulada y una mayor formación de placa ⁽¹⁹⁾.

- La DM también se asocia con HTA ante el predominio de células endoteliales vasoconstrictoras sobre las señales de vasodilatación en el entorno diabético ⁽¹¹⁾.
- La obesidad es otra comorbilidad frecuente que contribuye en gran medida al aumento del riesgo CV en la DM2, a través de mecanismos como la carga hemodinámica alterada, las alteraciones neurohormonales y la inflamación sistémica de bajo grado ⁽²⁰⁾.
- La insuficiencia cardíaca es otra de las complicaciones importantes de la DM y puede deberse a la aterosclerosis de las arterias coronarias o complicaciones de placas conducentes a miocardiopatía isquémica. Paralelamente, las alteraciones metabólicas propias de la DM pueden producir miocardiopatía diabética, disfunción diastólica o sistólica en presencia de DM de larga duración y/o mal controlada, con exclusión de otras causas de miocardiopatía, como cardiopatía coronaria, congénita, valvular e hipertensiva ⁽²¹⁾. La miocardiopatía diabética puede asumir dos fenotipos diferentes: 1) fenotipo restrictivo, similar a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, más frecuente en mujeres con obesidad y está relacionado con la inflamación endotelial coronaria; 2) fenotipo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con corazón dilatado, más vinculada a la pérdida de cardiomiocitos ⁽²²⁾.

Si bien aún no se han esclarecido los factores que llevan al desarrollo de uno u otro fenotipo, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la lipotoxicidad y la disfunción endotelial coronaria desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de anomalías cardíacas diabéticas. Los AGE, la homeostasis desadaptativa del calcio y la activación del SRAA local, junto con la ineficiencia energética del miocardio inducida por la resistencia a la insulina, promueven el desarrollo de trastornos de la contracción, con rigidez del miocardio y fibrosis, contribuyendo a la disfunción cardíaca en la DM ^(11,21,23,24).

Diabetes tipo 2 y función renal

Entre los daños microvasculares producidos por la DM propios de la lipo y de la glucotoxicidad, se destaca la ERCD que presenta resultados de salud adversos y una alta carga de mortalidad. Actualmente se habla de ERCD, incluyendo a todas las posibles patologías renales que ocurren en la DM, las que antes se clasificaban en cinco etapas que iniciaban con el incremento de albuminuria, seguido de disminución progresiva de la función renal ⁽¹¹⁾.

La hiperfiltración glomerular es el comienzo de la ERCD, y su patogenia estaría relacionada con la alteración de la retroalimentación túbulo-glomerular y con anomalías hemodinámicas glomerulares que ocurren en el contexto diabético ⁽²⁵⁾. Su persistencia produce un daño progresivo e irreversible a la nefrona y una disminución de la TFGe, llegando al estadio de ERCT. Este proceso se evidencia a través del aumento en la albuminuria y la proteinuria, por las alteraciones celulares funcionales y estructurales que devienen de un metabolismo disfuncional. A nivel celular tubular se produce hipertrofia e hiperplasia desadaptativas a consecuencia del aumento de la carga de glucosa entregada al túbulo y se genera regulación positiva de los cotransportadores de sodio-glucosa para favorecer su reabsorción. Así, la cantidad reducida de sodio entregada a la mácula densa activa la retroalimentación túbulo-glomerular, lo que resulta en activación local del SRAA, hiperfiltración y daño progresivo a los glomérulos. Posteriormente, las células tubulares se atrofian y su disfunción conduce a una alteración de la recaptación de proteínas y albúmina, siendo la fibrosis tubulointersticial la vía final compartida para la insuficiencia renal progresiva en la ERCD ^(11,26,27).

Los podocitos sufren desdiferenciación, desprendimiento y borramiento. Como los podocitos controlan el recambio de la matriz de la membrana basal glomerular, es posible que los podocitos disfuncionales favorezcan su engrosamiento y alteren su función, promoviendo daño glomerular y albuminuria. Al mismo tiempo, el estrés mecánico causado por la acumulación de proteínas contribuye a la lesión glomerular ^(11,28,29).

Otro de los daños inducidos por la DM es el que tiene impacto en las células mesangiales, las que se hipertrofian, proliferan y aumentan la síntesis de proteínas de la matriz, características estructurales típicas de la glomerulopatía diabética.

Aunque la hiperglucemia puede ser el principal evento iniciador de la ERD, su patogenia es multifactorial, dados los procesos hemodinámicos, mecánicos y estructurales que conducen a la disminución de la función renal. Además de la hiperglucemia, la HTA, la obesidad, la hiperuricemia y la inflamación, pueden promover lesión renal en contexto de DM2 ⁽¹¹⁾.

El proceso cardio-renal

Existe amplia evidencia de la vinculación entre la enfermedad renal y la enfermedad cardíaca, lo que ha permitido establecer el término síndrome cardiorrenal (SCR) para señalar la interacción corazón-riñón, en un modo bidireccional, indicando que la disfunción aguda o crónica de un órgano conduce a la disfunción aguda o crónica del otro, procesos con relevante morbilidad y mortalidad. Al tratarse de dos órganos que pueden tomar caminos anómalos distintos en cuanto a su presentación clínica y al período de tiempo (aguda o crónica), se han definido cinco subtipos

de SCR que engloban una serie de anomalías hemodinámicas y neurohormonales presentes en la insuficiencia cardíaca (IC) y en la insuficiencia renal ⁽³⁰⁾:

- SCR tipo 1: deterioro agudo de la función cardíaca que conduce a una lesión renal aguda,
- SCR tipo 2: es una IC crónica que conduce a enfermedad renal crónica,
- SCR tipo 3: lesión renal aguda primaria que lleva al daño cardíaco agudo, como isquemia, arritmias o IC aguda,
- SCR tipo 4: la ERC que contribuye a la afección cardíaca mediante hipertrofia ventricular, disfunción diastólica e incremento de episodios CV y
- SCR tipo 5: es la alteración simultánea de la función renal y cardíaca consecutiva a un trastorno sistémico agudo o crónico.

El bajo gasto cardíaco asociado a la IC, la hipovolemia efectiva y el exceso de mediadores vasoconstrictores generan hipoperfusión renal crónica y disminución de la TFGe, lo que favorece el inicio y/o la progresión de la ERC. En cambio, la retención de sodio y agua y la activación crónica del SRAA en la ERC exacerban la HTA y aumentan la precarga y poscarga cardíaca ^(31,32).

Estos factores hemodinámicos, junto con la retención de toxinas urémicas asociadas a la ERC y la inflamación crónica, respaldan la remodelación cardíaca patológica y la aparición y empeoramiento de la disfunción cardíaca, cerrando así un círculo vicioso perjudicial para ambos órganos ⁽³¹⁾.

Impacto de la disfunción CV sobre el metabolismo glucídico

Grupos de expertos proponen a la enfermedad CV como un potencial e importante factor de riesgo para las alteraciones metabólicas y la aparición de DM2, en base a diferentes mecanismos no del todo esclarecidos aún, que incluyen a ⁽¹¹⁾:

- disfunción endotelial, terreno común para los trastornos de la glucosa y la homeostasis CV;
- hiperactivación del SNS, propio de la insuficiencia cardíaca, que mejora la lipólisis y aumenta la elevación de la glucosa;
- hiperactividad del SRAA con captación defectuosa de glucosa en el músculo asociada a disminución de la sensibilidad a la insulina, producto de la angiotensina II (hormona vasoconstrictora del músculo esquelético que además interfiere en la vía de señalización de la insulina y en la disfunción de las células β por estrés del retículo endoplásmico);
- péptidos natriuréticos (PN), hormonas metabólicas que mejoran la sensibilidad a la insulina, la oxidación de lípidos y el oscurecimiento del tejido

adiposo, además, podrían ejercer influencia directa modulando la función de las células β y mejorando la secreción de insulina^(33,34).

Conclusión

Como se vio en detalle existe una interacción en múltiples direcciones, en sentidos recíprocos, entre el metabolismo glucídico, el aparato CV y el sistema renal, mediado por diversos factores bioquímicos y neurohormonales que complejizan la fisiopatología y que hacen que el tratamiento médico de una patología tenga implicaciones en la evolución de las otras, por lo que es muy importante evaluar adecuadamente a cada paciente para valorar sus factores de riesgo.

Bibliografía

1. Chan, J. C. N., Cheung, C. K., Swaminathan, R., Nicholls, M. G., & Cockram, C. S. (1993). Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Postgraduate Medical Journal**, 69(809), 204-210.
2. Birkeland, K. I., Bodegard, J., Eriksson, J. W., et al. (2020). Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 22(9), 1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.
3. Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, 348, 383-39.
4. Urgiles Ruiz, A. G., Huailas Suquilanda, W. A., Espinoza Espinoza, H. M., & Salazar Torres, Z. K. (2023). Incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en el puesto de salud de la Parroquia Tres Cerritos en adultos. Periodo agosto 2019 – agosto 2022. **Salud, Ciencia y Tecnología**, 3, 358.
5. Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T., et al. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. **Nature**, 536, 41-47.
6. Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. **Clinical Biochemistry Reviews**, 26(2), 19-39.
7. Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, 71(6), 884-895.
8. Meza Letelier, C. E., San Martín Ojeda, C. A., Ruiz Provoste, J. J., & Frugone Zaror, C. J. (2017). Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura [Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review]. **Medwave**, 17(1), e6839.
9. Matoba, K., Takeda, Y., Nagai, Y., et al. (2019). Unraveling the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, 20(14), 3393.
10. Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, 414, 813-20.
11. Marassi M, Fadini GP. (2023). The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. **Cardiovascular Diabetology**, 22, 195.
12. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. **Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, 18, 1-14.
13. Usman, M. S., Khan, M. S., & Butler, J. (2021). The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. **ADA Clinical Compendium**, 2021, 13-8.
14. Giacchetti, G., Sechi, L. A., Rilli, S., & Carey, R. M. (2005). The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 16, 120-6.
15. Iacobellis, G. (2014). Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. **Endocrine**, 46, 8-15.
16. Bilak, J. M., Alam, U., Miller, C. A., et al. (2022). Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology assessment, prevalence and prognosis. **Cardiac Failure Review**. Advance online publication. <https://doi.org/10.15420/cfr.2022.12>.
17. Sena, C. M., Pereira, A. M., & Seíça, R. (2013). Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. **Biochimica et Biophysica Acta BBA Molr Basis of Dis**, 1832, 2216-31.

18. Musunuru, K. (2010). Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. **Lipids**, 45, 907–14.
19. Aronson, D., & Rayfield, E. J. (2002). How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. **Cardiovascular Diabetology**, 1(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-1-1>.
20. Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. **Circulation Research**, 126, 1477–500.
21. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., et al. (2019). Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. **Circulation**, 140, e294–324.
22. Seferovi, P. M., & Paulus, W. J. (2015). Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. **European Heart Journal**, 36, 1718–27.
23. Lebeche, D., Davidoff, A. J., & Hajjar, R. J. (2008). Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, 5, 715–24.
24. Basta, G., Schmidt, A., & De Caterina, R. (2004). Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. **Cardiovascular Research**, 63, 582–92.
25. Premaratne, E., Verma, S., Ekinci, E. I., et al. (2015). The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. **Diabetes & Metabolism**, 41, 5–17.
26. Jefferson, J. A., Shankland, S. J., & Pichler, R. H. (2008). Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. **Kidney International**, 74, 22–36.
27. Vallon, V. (2011). The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 300, R1009–22.
28. Marshall, C. B. (2016). Rethinking glomerular basement membrane thickening in diabetic nephropathy: adaptive or pathogenic? **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, 311, F831–43.
29. Lewko, B., & Stepinski, J. (2009). Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte. **Journal of Cellular Physiology**, 221, 288–95.
30. Chávez-Iñiguez, J. S., Sánchez-Villaseca, S. J., & García-Macías, L. A. (2022). Síndrome cardiorrenal: clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Una revisión de las publicaciones médicas. **Archivos de Cardiología de México**, 92(2), 253–263.
31. Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardiorenal syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, 52, 1527–39.
32. Braam, B., Joles, J. A., Danishwar, A. H., & Gaillard, C. A. (2014). Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives. **Nature Reviews Nephrology**, 10, 48–55.
33. Coué, M., & Moro, C. (2016). Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis. **Biochimie**, 124, 84–91.
34. Undank, S., Kaiser, J., Sikimic, J., Düfer, M., Krippeit-Drews, P., & Drews, G. (2017). Atrial natriuretic peptide affects stimulus-secretion coupling of pancreatic β -cells. **Diabetes**, 66, 2840–8.

4. Dislipidemia

Disfunción del metabolismo lipídico y su implicancia en el proceso aterosclerótico, desde marcadores emergentes a nuevas dianas de tratamiento

Pablo Corral, Laura Meccia, Sandra Fabiana Saavedra, Viviana Arias, Matías Arrupe

Disfunción del metabolismo lipídico y su implicancia en el proceso aterosclerótico

Los lípidos constituyen un conjunto de moléculas fundamentales en el mantenimiento de las funciones celulares. El organismo humano no es capaz de sintetizar todos los ácidos grasos necesarios para realizar todas las funciones biológicas por lo que es necesario su ingesta con la alimentación.

Los lípidos son insolubles en el plasma sanguíneo, por lo que circulan por la sangre unidos a proteínas, constituyendo macromoléculas complejas denominadas lipoproteínas.

Hay seis tipos de lipoproteínas importantes en la sangre: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína “a” (Lpa) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). En cada una de las lipoproteínas se encuentra colesterol esterificado y no esterificado, triglicéridos, fosfolípidos y componentes proteicos llamados apolipoproteínas (Apo) en diferentes proporciones. La composición, funciones y metabolismo de cada una de las lipoproteínas son variables. Los quilomicrones son responsables del transporte de lípidos exógenos procedentes de la dieta, con alto contenido de triglicéridos, hacia el tejido adiposo, las células musculares lisas y el hígado. Las principales lipoproteínas involucradas en su metabolismo son la Apo C2, la Apo B48 y la Apo E. Las VLDL son producidas en el hígado y son las encargadas de transportar los triglicéridos y el colesterol de origen endógeno, desde este órgano hacia el resto de los tejidos. Las apoproteínas que presentan son la Apo B100, Apo C2 y Apo E. La producción y secreción de las VLDL depende de la disponibilidad de los triglicéridos, por lo que cualquier condición que aumente la concentración de ácidos grasos libres aumentará la producción de VLDL, como ocurre en los casos de obesidad, de resistencia a la insulina y en la diabetes mellitus. Las VLDL, tras la acción de la lipoproteína lipasa a nivel endotelial, sufren hidrólisis de sus triglicéridos y se convierten en IDL. Estas pueden ser catabolizadas en el

hígado o permanecer en la circulación y dar origen a las LDL, las cuales presentan alto contenido en colesterol. A través de Apo B100, las LDL van a ser captadas por las células de distintos tejidos que utilizarán el colesterol para diferentes funciones. Las HDL se encargan de transportar el exceso de colesterol desde los tejidos al hígado. Estas lipoproteínas son sintetizadas en el hígado y el intestino, partículas pobres en lípidos, pero ricas en Apo A1, la cual sirve como cofactor a la enzima Lecitina Colesterol Acil Transferasa, que se encarga de sintetizar ésteres de colesterol a partir de los fosfolípidos y el colesterol presente en la superficie de las células o de otras lipoproteínas ricas en lípidos como las VLDL o los quilomicrones. El resultado de su metabolismo es el depósito de colesterol endógeno para su posterior eliminación⁽¹⁾.

Los lípidos desempeñan funciones importantes en los seres vivos, como el almacenamiento de energía, función estructural, a través de la formación de membranas, síntesis de hormonas esteroideas y formación de ácidos biliares.

Las dislipemias son las alteraciones del metabolismo lipídico y se las puede clasificar según el fenotipo lipoproteico o según su etiología.

La clasificación por fenotipos realizada por Fredrickson, está dividida en cinco tipos. El tipo I es una hipertrigliceridemia exógena por un aumento de los quilomicrones plasmáticos. El tipo IIa corresponde a una hipercolesterolemia por un aumento de LDL, mientras que el IIb es una hipercolesterolemia por un aumento de VLDL y LDL, con elevación moderada de triglicéridos de origen endógeno. El tipo III está compuesto por remanentes de quilomicrones y VLDL, VLDL ricas en colesterol e IDL, las cuales se unen y forman la β -VLDL. En cambio, los tipos IV y V corresponden a hipertrigliceridemias, siendo la de tipo IV de origen endógeno a expensas de VLDL, y la de tipo V de origen mixto con un aumento tanto de triglicéridos exógenos (quilomicrones) como endógenos (VLDL).

En la clasificación por etiología se encuentran las dislipemias primarias y secundarias.

Las primarias se deben principalmente a causas genéticas y afectan aproximadamente a un 5-10% de la población general. Pueden ser de origen monogénico o poligénico. Las monogénicas son causadas por la mutación de un solo gen con patrón de herencia mendeliana, tipo autosómico dominante, codominante y recesivo. Las dislipemias poligénicas se deben a la presencia de numerosas variantes genéticas y las diferencias en la expresión, que presentan los individuos, se deben a la exposición a determinados factores genéticos, médicos o ambientales.

Las dislipidemias secundarias son las más frecuentes en los adultos y se deben a factores ambientales, a malos hábitos higiénico-dietéticos o a la presencia de otra enfermedad subyacente. Entre los factores de riesgo cardiovascular asociados a las

dislipemias encontramos a: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, el síndrome metabólico y el tabaquismo entre otros ⁽²⁾.

El conocimiento de las dislipemias es muy importante, ya que existe una fuerte asociación causal entre las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas y el desarrollo del proceso aterosclerótico.

La aterosclerosis es un proceso de acumulación de lípidos y distintos tipos de células en la pared arterial, formando una estría grasa, base de la placa de ateroma la cual va estrechando la luz de los vasos sanguíneos, alterando la función vascular.

El proceso aterogénico se inicia con el depósito sub-endotelial de lipoproteínas con Apo B100, seguido por daño endotelial que es generado por las especies reactivas del oxígeno inducidas por los factores de riesgo cardiovascular. Este daño provoca la exposición de la matriz extracelular de la íntima, y como consecuencia se facilita la retención subendotelial de lipoproteínas que contienen Apo B100, incluidas las lipoproteínas más pequeñas ricas en triglicéridos. La Apo B100 queda retenida en la pared arterial, por medio de la unión a proteoglicanos, y desencadena la respuesta inflamatoria local, mediada por macrófagos y linfocitos T. Esta última sufre un proceso de oxidación y estimula la fagocitosis por parte de los macrófagos, los cuales posteriormente se transforman en células espumosas.

Este proceso inflamatorio desencadenado por la Apo B100, con el tiempo favorece la retención de otras partículas en la pared endotelial, como células musculares, células inflamatorias y monocitos, generando el crecimiento y la progresión de las placas ateroscleróticas. La adición de nuevas células espumosas induce la apoptosis de otras células espumosas generando un centro necrótico en la placa.

Estos cambios en la composición de la placa alcanzan un punto crítico en el que se puede producir su rotura, con la consiguiente formación de un trombo que obstruye de manera aguda el flujo sanguíneo y causa diferentes patologías, tales como la angina inestable, el infarto de miocardio o la muerte. Por lo tanto, el riesgo de sufrir un evento agudo aumenta significativamente a medida que se incrementa la retención de Apo B y la progresión de la placa aterosclerótica, y a su vez, ambas presentan una relación directamente proporcional con la concentración y el tiempo de duración en plasma de LDL y Apo B ^(3,4).

Las dislipemias son el factor de riesgo individual más relevante para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y su evaluación permite establecer el riesgo cardiovascular que sirve para guiar el manejo de los pacientes en prevención primaria y secundaria.

Marcadores emergentes de aterosclerosis

La aterosclerosis y sus complicaciones tromboticas son causa de un significativo número de muertes cada año. Aunque los factores de riesgo principales son conocidos, éstos no explican la totalidad de los casos en que se presenta la enfermedad y existe considerable interés por introducir nuevos marcadores. Estos podrían ser utilizados en la prevención, diagnóstico, pronóstico, monitoreo del tratamiento y predicción de la recurrencia de la enfermedad ^(5,6).

El término “factores de riesgo para la aterosclerosis” fue empleado por primera vez por el Dr. William Kannel en el año 1961. La identificación de parámetros cuantificables que se correlacionan con aterosclerosis es útil para establecer el riesgo del paciente y los blancos terapéuticos.

Si bien el término biomarcador (marcador biológico) fue introducido en 1989, recién en el año 2001 el *National Institutes of Health* estandarizó la definición de biomarcador como “una característica objetivamente medible y evaluada como indicadora de procesos biológicos normales, patológicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”.

Desde el punto de vista bioquímico son moléculas sistémicas que se pueden determinar en el laboratorio, proteínas, enzimas y/o productos metabólicos que representan directa o indirectamente uno o más procesos biológicos o patológicos activos de un sistema definido o un estado de enfermedad ^(5,6,7).

A fin de comprender la diferencia entre factor de riesgo y biomarcador, es necesario considerar que mientras un factor de riesgo debe estar asociado con la enfermedad y participar en la vía causal que conduce a la misma, un biomarcador está asociado estadísticamente con la enfermedad, pero no se conoce su relación con la causalidad e independencia.

Un comité de expertos de EE.UU. ha definido las contribuciones que debe aportar un biomarcador de ECV para ser incorporado: a) estar elevado o disminuido en presencia de la enfermedad; b) existir un fuerte cuerpo de evidencias sobre su asociación con la enfermedad a través de estudios caso-control y prospectivos; c) demostrar su capacidad discriminante para separar casos de controles; y d) contribuir a mejorar el poder predictor de riesgo de ECV a 10 años calculado con la ecuación de Framingham.

A continuación, se describen algunos biomarcadores emergentes teniendo en cuenta las etapas más significativas que conducen a la formación de la placa de aterosclerosis.

Lipoproteína “a” (Lp(a))

Lp(a) es una molécula que fue descrita por primera vez hace 40 años. Tiene homología estructural con la molécula de una lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL). La principal diferencia estructural entre ambas es que la Lp(a) tiene una segunda proteína llamada apolipoproteína “a”⁽⁸⁾.

La Lp(a) tiene una estructura análoga al plasminógeno, por lo que compite por los sitios de unión de este e interfiere en la fibrinólisis. Origina aterosclerosis a través de su oxidación que facilita su unión a los macrófagos, ocasionando la formación de células espumosas y acúmulo de colesterol en las placas ateroscleróticas.

Por lo tanto, aumenta el riesgo de eventos tromboticos, pero también de aterosclerosis por su unión al LDL y por otros procesos. Cuando la Lp(a) está aumentada en sangre el RCV se eleva⁽⁹⁾.

La información de Lp(a) como condicionante de ECVA proviene del metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos, aleatorización mendeliana y estudios de asociación amplia del genoma^(8,9,10).

El estudio de casos y controles Interheart encontró que las concentraciones de Lp(a) por encima de 50 mg/dl se asociaron con una razón de probabilidades (HR) de 1,48 para IAM, independientemente de los factores de riesgo establecidos.

En un gran metaanálisis de ensayos con estatinas en pacientes tratados con las mismas, Lp(a) elevada también se asoció con riesgo residual. Después de múltiples ajustes, los pacientes que recibieron estatinas tuvieron un HR de 1,47 para IAM^(11,12).

Esta evidencia se ha tenido en cuenta en la Guía 2018 de ACC/AHA, la Guía de prevención primaria del ACC y la Declaración científica de la NLA (*National Lipid Association*) que definieron a la Lp(a) como un factor potenciador del riesgo.

La reciente Guía de dislipidemia de la ESC consideró que la Lp(a) debe usarse para la reclasificación del riesgo en personas que están en el límite entre riesgo moderado y alto. Esta guía establece que los pacientes con Lp(a) por encima de 180 mg/dL tienen un riesgo de ECVA equivalente al riesgo asociado con la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFhe)^(10,11).

Este factor genético se debe medir por lo menos una vez en todos los pacientes pesquisados para riesgo cardiovascular.

Es de destacar que las concentraciones de Lp(a) tienen poca variación en el tiempo en un individuo (< 10%) a lo largo de su vida.

La determinación de Lp(a) no debe incluirse en las mediciones repetidas del perfil lipídico. Al igual que sucede con el c-LDL, en la medición de Lp(a) no se habla de valores normales sino de valores de referencia según algunas consideraciones.

En conclusión, con respecto al uso de Lp(a) en la estratificación del riesgo, una medición única de Lp(a) puede ayudar a identificar a las personas con niveles hereditarios de Lp(a) muy altos que pueden tener un riesgo sustancial de padecer ECVA a lo largo de su vida, también en pacientes con antecedentes familiares de ECV prematura y para determinar estrategias de tratamiento en personas cuyo riesgo estimado está en el límite de las categorías de riesgo ^(10,12).

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina corta que se encuentra principalmente como pentámero en la circulación, o como monómeros insolubles de PCR (mCRP) en los tejidos, ejerciendo diferentes funciones.

Los avances recientes en la ciencia básica han establecido un papel fundamental para la inflamación crónica de bajo grado en la mediación de todas las etapas de la aterosclerosis, desde el inicio hasta la progresión y, en última instancia, hasta la ruptura de la placa y las consiguientes complicaciones trombóticas de la aterosclerosis.

Durante los procesos inflamatorios, se han identificado grandes cantidades de proteínas de fase aguda, y varios estudios clínicos han informado que la PCR es el marcador sérico de inflamación más útil, aunque tiene poca especificidad para cualquier proceso de inflamación, incluida la aterosclerosis.

La prueba de diagnóstico de PCR de alta sensibilidad (hsPCR) se desarrolló para detectar niveles muy bajos de PCR y, por lo tanto, permitir una medición más exacta y precisa de la inflamación crónica en comparación con la PCR estándar ⁽¹³⁾.

Los niveles de hsCRP > 3 mg/l predicen eventos cardíacos adversos importantes al año, y también se asocian con una mayor carga y volumen de placa coronaria. Además, las categorías de riesgo CV bajo, medio y alto pueden estratificarse según los niveles de hsCRP (< 1,0; 1,0 a 3,0 y > 3,0 mg/l, respectivamente), y en la población general los niveles de PCR son capaces de predecir de forma independiente el riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular.

En algunas guías, la hsPCR se ha agregado a los factores de riesgo tradicionales para obtener información pronóstica, especialmente para pacientes con riesgo intermedio.

Se ha demostrado que las estatinas reducen la secreción de PCR por los hepatocitos, y una serie de ensayos clínicos y análisis post hoc han encontrado que los resultados beneficiosos después del tratamiento con estatinas se relacionan tanto con una reducción de los niveles de colesterol como con una reducción de la inflamación ^(14,15,16).

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son clave en el reclutamiento celular hacia el interior de la pared vascular.

Dado que sus formas solubles pueden aparecer en el plasma, diversos trabajos han relacionado sus concentraciones con el riesgo de eventos cardiovasculares.

En la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la activación endotelial proinflamatoria da como resultado la liberación de moléculas de adhesión endotelial, por ejemplo: E-selectina, P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1⁽¹⁷⁾.

La expresión de las moléculas de adhesión es inducida por citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Otros inductores de moléculas de adhesión pueden ser a través de la proteína de fase aguda (PCR) que se produce por el hígado en respuesta a la interleucina-6 (IL-6).

Hwang y cols., estudiaron 272 pacientes con aterosclerosis carotídea, 204 pacientes con enfermedad coronaria y 316 sujetos controles. Se observaron niveles más altos de E-selectina e ICAM-1 en los pacientes con enfermedad coronaria y con aterosclerosis carotídea.

Estos hallazgos indican que la E-selectina puede estar involucrada en los primeros pasos de la aterosclerosis mediando el rodamiento inicial de los leucocitos a lo largo del endotelio, y los niveles de ICAM-1 circulante están más estrechamente relacionados con la unión firme y la migración transendotelial de los leucocitos. Por lo tanto, Hwang y cols. sugieren que la E-selectina soluble y la ICAM-1 pueden servir como biomarcadores de activación endotelial para la aterosclerosis carotídea y enfermedad coronaria subclínica⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Biomarcadores de disfunción endotelial

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc implicadas no sólo en los procesos de degeneración o remodelación de la matriz extracelular y angiogénesis, sino también en la aterosclerosis y la enfermedad fibrótica. Hay en total 28 MMP, de los cuales 23 se expresan en tejido visceral y 14 en venas y arterias. Las MMP tienen efectos beneficiosos, como el mantenimiento de la estructura y función de la pared venosa, y también efectos nocivos, como la formación de placa aterosclerótica y la inestabilidad. Los avances recientes promueven la traducción a la práctica clínica de las MMP como biomarcadores de enfermedades cardiovasculares.

Una revisión reciente informó que los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN o la acetilación/metilación de histonas, modifican la expresión de las MMP, los factores de transcripción (que regulan su expresión) y los inhibidores

tisulares de las MMP. Estos procesos pueden ser inducidos por medicamentos (tetraciclinas, estatinas), enfermedades de alta prevalencia e infecciones bacterianas/virales, incluido el SARS-CoV-2, y pueden influir significativamente en la progresión y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ⁽²¹⁾.

El papel de las MMP como biomarcadores de enfermedad cardiovascular es especialmente importante en estadios más avanzados de la enfermedad, ya que su alta actividad aumenta el riesgo de rotura de la placa. La evidencia ha demostrado que, en pacientes recién diagnosticados con angina inestable, una MMP específica (MMP-9) puede diferenciar entre aquellos con placa y aquellos sin placa. Además, en pacientes con enfermedad coronaria, los niveles elevados de MMP-9 al inicio del estudio se asociaron con muerte cardiovascular y con la gravedad del síndrome coronario agudo. Por tanto, determinadas MMP pueden ayudar a predecir el estadio de la enfermedad y, además, introducir una terapia individualizada en la prevención secundaria ⁽²¹⁾.

Citocinas

Las citocinas son péptidos de alto peso molecular que participan en la señalización intercelular. Las interleucinas (IL) son una clase de citoquinas que actúan específicamente como mediadores entre los leucocitos. La mayoría de las interleucinas son sintetizadas por los linfocitos T auxiliares, junto con los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Son los principales actores en el desarrollo de células inflamatorias, así como los iniciadores de procesos inflamatorios.

Entre las numerosas interleucinas, IL-6, IL-18 y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) han sido estudiadas más ampliamente por su relación con la aterosclerosis preclínica ⁽¹⁷⁾.

La IL-6 es una molécula ubiquitina secretada por diversos tejidos y células y se demostró que las concentraciones de IL-6 estaban elevadas en individuos que desarrollaron cardiopatía isquémica, ACV e insuficiencia cardíaca.

En pacientes de riesgo intermedio, un nivel sérico de IL-6 > 1 pg/ml predice enfermedad coronaria significativa.

La IL-18 fue investigada en diferentes estudios. Algunos de ellos arrojaron una asociación positiva con la aterosclerosis, comportándose en ocasiones como un predictor independiente de eventos coronarios ⁽²¹⁾.

Los niveles de MCP-1 se han relacionado con un mayor riesgo de muerte y eventos isquémicos recurrentes.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es otra citoquina involucrada en la inflamación sistémica y es miembro de un grupo de citocinas que estimulan la reac-

ción de fase aguda. Está involucrado en varias etapas de la aterogénesis. En varios estudios, se asoció significativa e independientemente con la gravedad de la enfermedad coronaria, y también predijo eventos y muerte CV.

El TNFa predice eventos cardiovasculares a corto plazo a diferencia de la PCR, que proporciona información pronóstica para resultados a largo plazo, ya que parece estar involucrada en procesos patogénicos más tempranos que la PCR ^(17,20).

Fosfolípidos oxidados (oxPL)

Los fosfolípidos (PL) suelen distribuirse en la membrana celular y se reconocen como uno de sus componentes más importantes.

Entre las diversas especies de PL, las fosfatidilcolinas (PC) son las más comunes; Las fosfatidiletanolaminas (PE) y las esfingomielinas (SM) también son muy abundantes, mientras que las fosfatidilserinas (PS) contribuyen en menor proporción. Además de ser componentes celulares, muchas PL, participan en la composición de las lipoproteínas circulantes, a excepción de las cardiolipinas, que se localizan principalmente en la membrana mitocondrial. Casi todos los PL en condiciones de estrés oxidativo se transforman en especies oxidantes reactivas lo que resulta en mayores niveles de oxPL.

Se ha demostrado que la acumulación de oxPL ocurre en muchas enfermedades, incluidas las cardiovasculares, la aterosclerosis, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer ⁽²²⁾.

Los oxPL promueven la migración y adhesión de células inflamatorias a células endoteliales. Como enfermedad inflamatoria crónica, la aterosclerosis se caracteriza parcialmente por la acumulación de lípidos y la infiltración específica de un gran número de monocitos y linfocitos T, pero ninguna infiltración sustancial de neutrófilos.

Muchos estudios han demostrado que la unión específica de las células endoteliales a los monocitos estimulados por oxPL es el evento inicial que desencadena inflamación vascular y formación de placa aterosclerótica ^(22,23).

Entre varios productos de fosfolípidos oxidados, PGPC y PEIPC aumentan significativamente la adhesión de monocitos y neutrófilos a las células endoteliales, al inducir la expresión de VCAM-1 y E-selectina en la superficie de células endoteliales ^(23,24).

Lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína oxidada de baja densidad (ox-LDL)

El estrés oxidativo conduce a la modificación de las LDL y constituye un importante mecanismo de aterogénesis y desestabilización de la placa.

Muchos estudios han demostrado que los niveles elevados de LDL representan un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares asociadas con la aterosclerosis.

La estructura de las partículas de LDL está representada por un núcleo hidrofóbico (formado por ésteres de colesterol y triglicéridos) rodeado de lípidos anfipáticos (colesterol libre y fosfolípidos) ⁽²³⁾.

La apolipoproteína B-100 también se encuentra en la superficie de la partícula, y se estima que el 90% del total de Apo B-100 en circulación pertenece únicamente al LDL. El LDL se forma a partir del catabolismo de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), que incluye la formación de IDL (lipoproteínas de densidad intermedia). VLDL e IDL también contienen Apo B-100 ^(17,24).

La función de las LDL es transportar el colesterol hidrofóbico en el medio acuoso del plasma sanguíneo. Posteriormente, las partículas de LDL se transfieren a las células mediante endocitosis mediada por receptores, proporcionando así el colesterol necesario.

El LDL se considera el factor más importante implicado en el proceso de aterosclerosis. Cuando hay estrés oxidativo, se genera una cantidad excesiva de especies reactivas de oxígeno y se oxidan las partículas de LDL (ox-LDL).

Se considera que la ox-LDL, más que la LDL nativa, tiene rasgos aterogénicos. Además, una alta concentración de ox-LDL en las placas ateroscleróticas las hace más propensas a romperse. Las modificaciones morfológicas que se producen a nivel de las células endoteliales conducen a una mayor permeabilidad a las partículas de LDL.

La acumulación de ox-LDL en el espacio subendotelial es uno de los eventos iniciales en la formación de la placa aterosclerótica ⁽²⁴⁾.

Ceramidas

Las ceramidas son lípidos bioactivos que pertenecen a la familia de los esfingolípidos.

Las ceramidas desempeñan funciones biológicas importantes y están implicadas en las vías de señalización asociadas con diversos procesos celulares, como el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular. En circulación, las ceramidas se encuentran incorporadas en las partículas de lipoproteínas plasmáticas (su concentración es mayor en LDL en comparación con HDL o VLDL) y se ha demostrado que se acumulan en placas ateroscleróticas. Las ceramidas participan en el desarrollo y progresión del proceso aterosclerótico a través de varios mecanismos. Estimulan el transporte de LDL oxidada a través de las células endoteliales arteriales, promueven

la retención de LDL en lesiones ateroscleróticas y mejoran la captación de LDL por los macrófagos ^(25,26).

Las ceramidas se producen en mayores cantidades en las células endoteliales vasculares en pacientes con aterosclerosis y conducen a una disminución de la producción de óxido nítrico y de la vaso-relajación del endotelio, contribuyendo así a la disfunción arterial asociada con la ECV.

Las ceramidas también participan en la inflamación crónica asociada con el proceso aterosclerótico al promover la producción de proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6) ^(26,27).

Antes de la aparición de aterosclerosis y enfermedad coronaria, los niveles de ceramida están alterados en el plasma, lo que tiene el potencial de usarse como marcadores subclínicos para estas afecciones. Las concentraciones plasmáticas de ceramida predicen la inestabilidad de la placa aterosclerótica, estando asociadas con las características vulnerables de la placa (la fracción de tejido central necrótico y la carga central de lípidos) ⁽²⁸⁾. Los niveles elevados de ceramidas plasmáticas específicas están asociados con una mayor gravedad de la estenosis de la arteria coronaria ⁽²⁶⁾.

Dado que los paneles de especies únicas de ceramidas son bastante difíciles de usar en la práctica clínica, recientemente se han desarrollado puntuaciones de riesgo de ceramidas basadas en concentraciones específicas y sus proporciones, y actualmente se utilizan clínicamente para una estratificación eficiente del riesgo en los niveles primario y secundario. La puntuación CERT1 (prueba de ceramida 1) fue desarrollada por *Zora Biosciences* ⁽²⁵⁾, que está en funcionamiento en Finlandia y en la Clínica Mayo de EE. UU.

Según esta puntuación de riesgo, los pacientes fueron estratificados en cuatro categorías de riesgo (bajo, moderado, elevado y alto); el riesgo de ECV aumentó linealmente junto con el aumento de la puntuación CERT1 en pacientes con enfermedad coronaria estable, así como en pacientes con SCA. La comparación entre las categorías de alto y bajo riesgo mostró un aumento de 4,2 y 6,0 veces del riesgo relativo en pacientes con enfermedad coronaria estable y SCA, respectivamente.

CERT1 predijo la muerte en pacientes con enfermedad coronaria más de tres veces mejor que el colesterol LDL, mostrando así un rendimiento mejorado en comparación con los biomarcadores tradicionales de riesgo CV ⁽²⁵⁾.

Se han encontrado concentraciones de especies de ceramidas específicas elevadas en pacientes con STEMI (infarto de miocardio con elevación del segmento ST), lo que demuestra una asociación positiva e independiente entre los niveles plasmáticos de estos tipos de ceramidas y la presencia de rotura de placa ⁽²⁹⁾. Los niveles plasmáticos elevados de ceramidas se asocian de forma independiente con eventos

cardiovasculares adversos importantes, incluido el infarto agudo de miocardio y la muerte, en pacientes con enfermedad coronaria ^(25, 28, 29).

Nuevas dianas terapéuticas en dislipidemias

Introducción

Tradicionalmente, el tratamiento de las afecciones del metabolismo lipídico ha estado centrado en la modulación de los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), así como en la reducción de los triglicéridos. Sin embargo, en los últimos años, la investigación ha revelado nuevas dianas terapéuticas que prometen revolucionar el abordaje de las dislipidemias y mejorar la eficacia de los tratamientos existentes.

Ácido bempedoico

Es el primer inhibidor de adenosina trifostato-citrato liasa, produce la reducción de la concentración de colesterol total en promedio 15%, colesterol no HDL 18% y colesterol LDL un 23% promedio, además de un descenso de Proteína C reactiva también del 27%. El estudio CLEAR Outcomes en pacientes con intolerancia a las estatinas con alto riesgo CV mostró una reducción de MACE de 4 componentes del 13% ⁽³⁰⁾, por ello en las guías 2023 del *International Lipid Expert Panel* ILEP incluyó al ácido bempedoico para el tratamiento de la dislipidemia en casos específicos ⁽³¹⁾.

Ácido eicosapentaenoico

Este ácido graso poliinsaturado de cadena larga ha mostrado propiedades antioxidantes y antitrombóticas. El ácido graso omega-3 EPA administrado como etilo de icosapenta redujo los eventos cardiovasculares en el estudio REDUCE IT ⁽³²⁾ en pacientes con hipertrigliceridemia.

Fármacos que modulan el transporte de lípidos

Obicetrapib

Además de las terapias centradas en la reducción de la producción de lípidos, se están desarrollando fármacos que actúan directamente sobre el transporte de lípidos en la sangre. Entre estos, se destacan los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), que facilitan el intercambio de ésteres de colesterol entre las lipoproteínas. La modulación de la actividad de la CETP ha mostrado efectos beneficiosos sobre los niveles de HDL y LDL, sugiriendo un potencial terapéutico en el manejo de las dislipidemias. En este sentido el obicetrapib se evaluó en el estudio ROSE – 2 Trial ⁽³³⁾ y demostró que en dosis de 10 mg reduce colesterol LDL en un 43% y en combinación con ezetimibe en un 63,4%. Además esta combinación con ezetimibe logró un descenso significativo de Colesterol no HDL (44%), apoB (30%) y

colesterol total. Basados en los datos actuales inclusive obicetrapib podría ser utilizado en pacientes con Lp (a) elevada con la posibilidad de reducirla en un 50%.

Terapias basadas en ARN mensajero (ARNm)

Uno de los avances más significativos en la comprensión de las dislipidemias ha sido el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas mediante estudios genéticos y moleculares. La identificación de genes asociados con el metabolismo lipídico ha revelado blancos específicos que pueden ser intervenidos para modular los niveles de lípidos de manera más precisa y efectiva.

La investigación genómica ha destacado la importancia de genes como PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, cuya inhibición se ha convertido en un enfoque terapéutico prometedor. La proteína PCSK9 regula la cantidad de receptores de LDL en la superficie celular, y su inhibición con medicamentos específicos ha demostrado reducir significativamente los niveles de colesterol LDL y, por ende, el riesgo cardiovascular. La PCSK9 interfiere en el reciclaje fisiológico del receptor LDL, que cuando no se encuentra bajo la acción de esta se recicla unas 170 veces al día, disminuyendo la acción del receptor LDL y el catabolismo de las partículas de LDL, dando lugar a un aumento del cLDL. Los anticuerpos anti-PCSK9 disminuyen el cLDL y también, aunque en un porcentaje algo menor, el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la apolipoproteína (apo) B. Además, se observó un descenso medio en los niveles de lipoproteína (a) de un 27%, un descenso moderado y variable de los triglicéridos⁽³³⁻³⁵⁾. En los ensayos de fase III la gran mayoría de los pacientes tratados con alirocumab⁽³⁵⁾ y evolocumab alcanzaron el objetivo de cLDL⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Otro avance de relevancia en el tratamiento de las dislipidemias es la aplicación de terapias basadas en ARN mensajero (ARNm). La tecnología del ARNm ha demostrado ser eficaz en la producción de proteínas específicas y puede ser utilizada para modular la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico. En este contexto, las vacunas basadas en ARNm han demostrado ser capaces de reducir los niveles de lipoproteínas aterogénicas, ofreciendo una nueva perspectiva para el tratamiento de las dislipidemias.

Inclisirán

Es un silenciador de ácido ribonucleico que reduce la expresión del gen de PCSK9. Con esta metodología la administración de inclisirán logra una reducción en la concentración de colesterol LDL de 45%, triglicéridos 7-13%, Lp (a) de un 17-26% y un incremento de colesterol HDL de 3-6%. En un metaanálisis de 3 estudios con 3.660 pacientes con hipercolesterolemia, se evidenció que el uso de inclisirán reduce el riesgo de eventos CV mayores en torno al 24%⁽³⁸⁾.

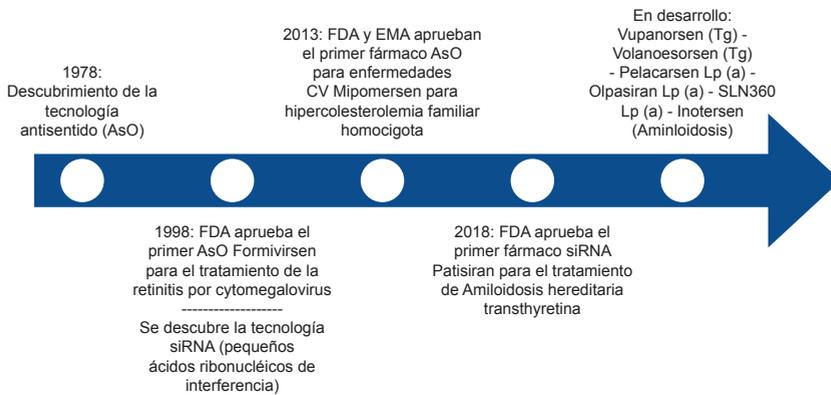
Drogas para reducción de Lp(a)

Olpasiran - Zerlasiran - Pelacarsen

La concentración sérica elevada de Lp(a) es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por ello la intervención sobre esta se posiciona como objetivo de tratamiento en esta nueva era.

Olpasiran es un silenciador de la expresión del gen que codifica apolipoproteína (a), necesaria para la síntesis de Lp(a), un estudio randomizado mostró una reducción del 100% de las concentraciones de Lp(a) con olpasiran ⁽³⁹⁾. Zerlasiran (SLN 360) mostró una efectividad similar ⁽⁴⁰⁾. Pelacarsen es un oligonucleótido antisentido que bloquea la síntesis de Apo(a), logra una reducción de Lp(a) sérica de aproximadamente 80-90% ⁽⁴¹⁾. Muvalaplín es la droga más nueva para el descenso de Lp(a) alcanzando aproximadamente 65% de reducción ⁽⁴²⁾.

Figura 1.



Adaptado de Blom et. al. *Lipids in Health and Disease* (2022), (43)

Evinacumab - Vupanorsen

Proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3) se encuentra relacionada a la regulación de las lipoproteínas enriquecidas en triglicéridos, ANGPTL3 inhibe a la lipoproteína lipasa, de este modo reduce el clearance de lipoproteínas enriquecidas en triglicéridos del plasma. Actualmente, la inhibición de ANGPTL3 es posible con evinacumab, un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3, o vupanorsen, un oligonucleótido antisentido que reduce la síntesis de ANGPTL3 en el hígado. Evinacumab ha encontrado un nicho en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota, en tanto que vupanorsen se asoció con aumento significativo de hígado graso por lo cual se encuentra aún en estudio.

Olezarsen - Volanesorsen

ApoC-III está presente en las lipoproteínas ricas en triglicéridos e inhibe la lipoproteína lipasa lo que enlentece la eliminación de estas lipoproteínas del plasma. Olezarsen y volanesorsen son oligonucleótidos antisentido que inhiben la producción de apoC-III en el hígado. En pacientes con hipertrigliceridemia, volanesorsen reduce la concentración de triglicéridos un 74%, apoB 69%, cVLDL 71%, apoC-III un 80%, con incrementos en la concentración de cHDL 45% y LDL 69% ⁽⁴⁴⁾.

Terapia génica basada en CRISPR

El reciente desarrollo de aproximaciones para modificar el genoma de forma específica ha abierto una vía para diseñar soluciones terapéuticas dirigidas a múltiples enfermedades humanas. La edición del genoma podría permitir corregir niveles anormales de proteínas o revertir la acción de mutaciones patogénicas en tejidos específicos.

La edición genómica, basado en CRISPR y conocido como edición de bases, induce la inactivación del gen PCSK9. Los editores de bases utilizan componentes similares a los del sistema CRISPR tradicional, con la diferencia que no inducen puntos de rotura en el ADN, sino que cambian directamente un nucleótido por otro.

La estrategia de edición genómica utilizada por los investigadores ha sido un sistema de editores de bases basado en CRISPR que sustituye una adenina por una guanina y altera el procesado del ARN mensajero del gen PCSK9, consiguiendo una reducción duradera de los niveles de colesterol.

Existen dos trabajos publicados hasta el momento evaluando este tipo de terapias en primates con muy buenos resultados: son el estudio de Musunuru K ⁽⁴⁵⁾ y el de Rothgangl T ⁽⁴⁶⁾. Serán necesarios más estudios que evalúen los riesgos de la utilización de editores de bases antes de comenzar con ensayos en personas.

Desafíos y consideraciones éticas

A pesar de los notables avances en el campo de las dislipidemias, se presentan desafíos y consideraciones éticas. La personalización de los tratamientos basados en la genética plantea interrogantes sobre la equidad en el acceso a terapias específicas, y la seguridad a largo plazo de algunas intervenciones aún necesita ser completamente comprendida. Además, la implementación generalizada de nuevas dianas terapéuticas requiere una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, así como un enfoque integral que aborde no solo los factores biológicos, sino también los sociales y ambientales.

Perspectivas prometedoras

Las nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipidemias representan un emocionante campo de investigación con el potencial de transformar la forma en que abordamos estas condiciones. Desde la identificación de genes específicos hasta la aplicación de tecnologías innovadoras como el ARNm, la ciencia avanza rápidamente hacia terapias más precisas y eficientes. Con la combinación adecuada de tratamientos farmacológicos, enfoques nutricionales y cambios en el estilo de vida, podemos anticipar un futuro en el que las dislipidemias sean manejadas de manera más efectiva, reduciendo así el riesgo de enfermedades cardiovasculares y mejorando la salud cardiovascular a nivel global.

Conclusiones

No hay lugar a duda sobre el rol central de la Apo B en la génesis y perpetuidad del fenómeno aterosclerótico. Toda partícula con potencial aterogénico, en especial la LDL, la Lp(a) y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), han demostrado evidencia, desde epidemiológica hasta de intervención (pasando por estudios genéticos) de su capacidad de internalización en el subendotelio vascular y de iniciar el proceso aterosclerótico.

Diferentes marcadores de riesgo de aterosclerosis han emergido, ayudando a la comprensión del intrincado mecanismo por el cual, las partículas asociadas a Apo B poseen la capacidad de generar lesión vascular. La inflamación generada por las LRT y los fosfolípidos oxidados provenientes de la Lp(a) asoma como potencial objetivo terapéutico en función de lograr evitar y prevenir el fenómeno de aterosclerosis.

Finalmente, en base a nuevas tecnologías y entendimiento de la fisiopatología lipoproteica, hoy en día, diferentes dianas terapéuticas Lp(a), Apo C3, ANGPTL3/4/8) se encuentran en evaluación, a fin de poder disminuir el riesgo cardiovascular asociado a los trastornos lipídicos.

Bibliografía

1. ESC/EAS. (2019). Guía 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*, 2020.
2. Real J. T., Ascaso J. F. (2021). Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33(Supl. 1), mayo de 2021.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 4;72(10):1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046. PMID: 30165986.
4. Tabas, I., Williams, K. J., & Boren, J. (2007). Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*, 116(16), 1832–1844.
5. Bordeianu, G., Mitu, I., Stanescu, R. S., Ciobanu, C. P., Petrescu-Danila, E., Marculescu, A. D., & Dimitriu, D. C. (2022). Circulating Biomarkers for Laboratory Diagnostics of Atherosclerosis—Literature Review. *Diagnóstico*, 12, 3141. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123141>

6. Arias, V., Lozada, A., Kriskovich, J., Allende, G., Olmedo, M., Crespo, C., Corral, P., Nogueira, J. P., Vallejos, C., & Vivero, A. (2021). Manejo de Lípidos y Aterosclerosis 2020 Guía de Práctica Clínica. *Rev Fed Arg Cardiol*, 50(Supl. 3), 5-32.
7. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290, 140–205.
8. Cegla, J., Neely, R. D. G., France, M., Ferns, G., Byrne, C. D., Halcox, J., et al. (2019). HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*, 291, 62–70.
9. Tsimikas, S. (2017). A Test in Context: Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 692–711.
10. Grundy, S. M., Stone, N. J., for the Guideline Writing Committee for the 2018 Cholesterol Guidelines. (2019). 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/ American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 170, 779.
11. Virani S. S., Aspry K., Dixon D. L., Neff D. R., Gulati M., Ballantyne C. M. The importance of low density lipoprotein cholesterol measurement and control as performance measures: A joint Clinical Perspective from the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *Journal of Clinical Lipidology* (2023) 17, 208-218.
12. Wilson, D. P., Jacobson, T. A., Jones, P. H., Koschinsky, M. L., McNeal, C. J., Nordestgaard, B. G., et al. (2019). Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. *J Clin Lipidol*, 13(3), 374–92.
13. Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., Padró, T., Slevin, M., Vilahur, G., & Chiva-Blanch, G. (2018). Proteína C reactiva en aterotrombosis y angiogénesis. *Frontiers in Immunology*, 9, 430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
14. Zhang, J. (2022). Biomarcadores de activación y disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares. *Revista de Cardiovascular Medicine*, 23(2), 73. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2302073>
15. Tibaut, M., et al. (2018). Marcadores de aterosclerosis: Parte 1 – Marcadores serológicos. Corazón, pulmón y circulación. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1057>
16. Takahashi, M. (2022). El inflamasoma NLRP3 como factor clave de la enfermedad vascular. *Cardiovascular Research*, 118, 372–385.
17. Lino, D., Freitas, I., Meneses, G. C., et al. (2019). Interleucina-6 y moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 como biomarcadores de insuficiencia cardíaca posinfarto agudo de miocardio. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(12).
18. (2023). Aterosclerosis e inflamación: conocimientos de la teoría de Procesos Patológicos Generales. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 7910. <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>
19. Hong, L.-Z., Xue, Q., & Shao, H. (2021). Marcadores inflamatorios relacionados con innatos e Inmunidad adaptativa en la aterosclerosis: Implicancias en la predicción de enfermedades y Terapéuticas prospectivas. *Research on Inflammation*, 2021, 14, 379–392.
20. Nie, J., Yang, J., Wei, Y., & Wei, X. (2020). *Molecular Aspects of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100909>
21. Sarker, H., Haimour, A., Tor, R., & Fernández-Patrón, C. (2021). El papel emergente de los mecanismos epigenéticos en la causa de la actividad aberrante de MMP durante patologías humanas y el uso de fármacos. *Biomoléculas*, 11, 578.
22. Zhivaki, D., & Kagan, J. C. (2022). Innate immune detection of lipid oxidation as a threat assessment strategy. *Nature Reviews Immunology*, 22(5), 322-330. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-006>
23. Koutsogianni, A. D., Liberopoulos, E., Tellis, K., & Tselepis, A. D. (2022). Oxidized phospholipids and lipoprotein(a): An update. *European Journal of Clinical Investigation*, 52(4), e13710. <https://doi.org/10.1111/eci.13710>
24. Bordeianu, G., Mitu, I., Stanescu, R. S., Ciobanu, C. P., Petrescu-Danila, E., Marculescu, A. D., & Dimitriu, D. C. (2022). Circulating Biomarkers for Laboratory Diagnostics of Atherosclerosis—Literature Review. *Diagnostics*, 12, 3141. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123141>

25. Kurz, J., Parnham, M. J., Geisslinger, G., & Schiffmann, S. (2019). Ceramides as Novel Disease Biomarkers. *Trends in Molecular Medicine*, 25, 20–32.
26. Shu, H., Peng, Y., Hang, W., Li, N., Zhou, N., Wang, D. W. (2022). Emerging Roles of Ceramide in Cardiovascular Diseases. *Aging & Disease*, 13, 232.
27. Li, Q., Wang, X., Pang, J., Zhang, Y., Zhang, H., Xu, Z., Chen, Q., & Ling, W. (2020). Associations between plasma ceramides and mortality in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 314, 77–83.
28. Tu, C., Xie, L., Wang, Z., Zhang, L., Wu, H., Ni, W., Li, C., Li, L., & Zeng, Y. (2020). Association between ceramides and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*, 19, 1–11.
29. Pan, W., Sun, M., Wu, J., Dong, H., Liu, J., Gao, R., et al. (2020). Relationship between elevated plasma ceramides and plaque rupture in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 302, 8–14.
30. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D., et al. (2023). Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine*, 388, 1353-1364.
31. Banach, M., Penson, P. E., Farnier, M., et al. (2023). Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 79, 2-11.
32. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Ballantyne, C. M. (2018). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1812792.
33. Ballantyne, C. M., Ditmarsch, M., Kastelein, J. J., et al. (2023). Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: a randomized phase 2 trial. *Journal of Clinical Lipidology*, 17, 491-503.
34. Chapman, M. J., Stock, J. K., Ginsberg, H. N., & Foroum P. (2015). PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Current Opinion in Lipidology*, 26, 511-520.
35. Sabatine, M. S., Giuliano, R. P., Wiviott, S. D., et al. (2015). Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 372, 1500-1509.
36. Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M., et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 372, 1489-1499.
37. Desai, N. R., Giugliano, R. P., Zhou, J., et al. (2014). AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program – adult treatment panel II low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 430-433.
38. Mulder, J. W. C. M., Galema-Boers, A. M. H., & Roeters van Lennep, J. E. (2023). First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. *Journal of Clinical Lipidology*, S1933-2874(23)00269-6. doi: 10.1016/j.jacl.2023.09.005.
39. O'Donogue, M. L., Rosenson, R. S., Gencer, B., et al. (2022). Small interfering RNA to reduce Lipoprotein (a) in cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 387, 1855-1864.
40. Rambaran, C., Wilson, R. J., Swerdlow, D. I., et al. (2022). Time-averaged lipoprotein(a) reduction with Sln360, a novel siRNA targeting Lp(a) in healthy adults with elevated Lp(a). *Circulation*, 146, A10469.
41. Sosnowska, B., Surma, S., & Banach, M. (2022). Targeted treatment against lipoprotein(a): the coming breakthrough in lipid-lowering therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15, 1573.
42. Nicholls, S. J., Nissen, S. E., Fleming, C., et al. (2023). Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 330, 1042-1053.
43. Blom, D. J., Marais, A. D., Moodley, R., Van de Merwe, N., Van TA, & Raal, F. J. (2022). *Lipids in Health and Disease*, 21, 41.
44. Calcaterra, I., Lupoli, R., Di Minno, A., et al. (2022). Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridemia: a pooled analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Investigation*, 52, e.
45. Musunuru, K., et al. (2021). In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>.
46. Rothgangl, T., Chen, M. K., Lin, P. J. C., et al. (2021). In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nat Biotechnol*. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00933-4>.

5. Enfermedad renal. ¿Cómo valorarla?

La importancia de la albuminuria. Estrategias y objetivos terapéuticos

Gustavo Lavenia, Diego Márquez, Vanina Lepore

Enfermedad renal: ¿Cómo valorarla?

La valoración de la enfermedad renal debe formar parte del screening general de salud independientemente de la sospecha de enfermedad renal. Pero sabemos que a menudo esto no ocurre, este perjudicial descuido no debería ocurrir en pacientes que presentan diagnóstico de DM, HTA, dislipidemia y que presenten otros factores de riesgo cardiovascular. Por lo cual consideramos importante aclarar este punto como introducción a esta revisión.

La enfermedad renal se caracteriza por el daño transitorio o permanente de la función renal, que tiene como resultado la pérdida de la función normal del riñón. Puede definirse desde el punto de vista clínico y funcional como aguda o crónica. La ERC se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) con o sin deterioro de la función renal; o una TFG < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal. Cualquiera de estas condiciones solas o combinadas bastan para definirla, debiendo ser detectadas al menos durante 3 meses. En los pacientes que han recibido un trasplante renal, se los ha incluido en esta definición en las últimas guías KDIGO, pese a recuperar función renal, independientemente del grado de fallo renal que presenten ⁽¹⁾.

La evaluación debe incluir la medición de la TFGe (de preferencia) o TFGm (en algunas condiciones) y el dosaje de albuminuria y/o proteinuria. La pesquisa debe realizarse principalmente porque ambos parámetros son predictores independientes y acumulativos del aumento del RCV y de progresión de la enfermedad renal a ERC estadio 5 o ERCT y el requerimiento de sustitución de la función renal (diálisis o trasplante) ⁽²⁾.

Los niveles de albuminuria y de la TFGm o TFGe obtenidos, determinan la clasificación de ERC basándose en la causa, la categoría del FG (G1-G5) y la categoría de albuminuria (A1-A3), abreviadas como clasificación CGA por sus letras en inglés. De acuerdo con esta clasificación se adjudican diferentes categorías de riesgo de RCV y de progresión para ERC (**Figura 1**) ⁽³⁾.

Figura 1. Pronóstico según las categorías de riesgo para EPRc por tasa de filtrado glomerular (IFG) y nivel de albuminuria, basado en la clasificación CGA. Tomada de KDIGO 2020 ⁽²⁾

				Categorías de albuminuria		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal o leve elevación	Moderada elevación	Muy elevada
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorías de IFG (ml/min po 1,73m ²) Descripción y rango	G1	Normal o elevado	≥ 90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Ligera o moderada disminución	45-59			
	G3b	Moderada o grave disminución	30-44			
	G4	Gravemente disminuido	15-29			
	G5	Falla renal	< 15			

Por lo tanto el descenso del FG como la albuminuria son herramientas fundamentales en la estimación del RCV y se relacionan con eventos CV y progresión del daño renal. La finalidad de esta capitulo es contribuir a entender y esclarecer el papel de la albuminuria, por lo tanto, la misma será tratada a continuación.

La importancia de la albuminuria

La albuminuria y la proteinuria son biomarcadores que tienen un rol central en el diagnóstico, estratificación y manejo de la ERC. Para la determinación de la albuminuria y/o proteinuria es recomendable que se realice su medición mediante la utilización del CAC y/o el CPC, en una muestra de la primera orina matinal (con al menos 3 horas de contención urinaria) ⁽⁴⁾.

Un punto que genera algunas controversias es cuál es el método más adecuado de medir la excreción urinaria de albúmina o proteínas. Todas las mediciones anormales de la albuminuria/proteinuria han predicho resultados renales adversos, incluyendo la anormalidad en las tiras reactivas de orina (*dipstick*), el CAC, el CPC y la excreción de albúmina o proteínas en orina de 24 horas. En los pacientes del estudio CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) también se demostró que tanto la CAC como la CPC son relativamente similares en su asociación con las complicaciones de la ERC, sin embargo, las guías KDIGO son partidarias de la CAC, en particular debido a las limitaciones en la medición de la CPC (falta de estandarización, variación en la cantidad y composición entre laboratorios, etc.). La presencia de albuminuria

significativa es un fuerte marcador de riesgo para un amplio rango de eventos y ha mostrado ser de utilidad como marcador subrogante en ensayos clínicos de progresión de la ERC. Una reciente publicación relaciona el incremento de la excreción urinaria de proteínas con las calcificaciones del árbol vascular, la cardiomegalia, la rápida declinación de la ERC con llegada a diálisis y la sobrevida libre de eventos CV. Su detección temprana también permitiría intervenciones para prevenir la calcificación vascular ⁽⁵⁾.

En la **Figura 2** podemos observar las diferentes categorías de albuminuria en orina de 24 hs. y en muestras aisladas de albuminuria/creatininuria y proteinuria/creatininuria.

Figura 2.

Categorías Albuminaria	Orina de 24 h (mg/24 hs)	Muestra aislada CAC (ALB/ CREAT mg/gr)	Muestra aislada CPC (PROT/CREAT mg/mg)
A1: Normal o levemente elevada	< 30 o menor de 3 mg/mmol	< 30	< 0,15
A2: Moderadamente elevada	30-300 o 3-30 mg/mmol	30-300	> 0,3
A3: Muy elevada	> 300 o > 30 mg/mml	> 300	> 300

A2: Moderadamente elevada (microalbuminuria) A3: Muy elevada (macroalbuminuria)
Adaptado de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013;3:1-150.

En el año 2006, el Dr. Remuzzi y cols., plantearon la eliminación del término MAU que sabemos identifica a personas con mayor riesgo CV y de progresión de enfermedad renal. Esto se basó en la hipótesis de que la albuminuria refleja anomalías funcionales en forma inicial que luego pasarán, de no intervenir adecuadamente, a ser permanentes, existiendo una relación continua entre la excreción de albuminuria y el riesgo. Esto significa que niveles por debajo del rango de MAU confieren también riesgo aumentado de eventos y este punto será considerado en este capítulo. Observaran en gran parte de este documento referirnos a albuminuria en reemplazo de los términos MAU y macroalbuminuria ⁽⁶⁾.

En 1984 Mogensen fue el primero en describir la importancia de la MAU como un factor de riesgo para desarrollar macroalbuminuria y un predictor de mortalidad CV en pacientes con DM1. Luego de esta asociación inicial, distintos autores han relacionado ampliamente a la MAU como un predictor de eventos renales y CV tanto en pacientes con ERC con y sin DM ⁽⁷⁾.

La presencia de MAU implica disfunción endotelial y de la barrera de filtración glomerular, produciendo cambios estructurales a nivel glomerular, tubular e

intersticial. Es importante destacar que la presencia de MAU puede presentarse en formas transitorias como la variabilidad diaria, las asociadas a la edad, sexo, IMC, ejercicio vigoroso o dietas de alto contenido proteico. Por otro lado, diferentes situaciones patológicas pueden precipitarla, como la fiebre, la insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones del tracto urinario o algunas drogas, por lo tanto, es necesario tenerlas presentes a la hora de hacer un diagnóstico y seguimiento ⁽⁸⁾. Sin embargo, cuando la MAU aparece en condiciones patológicas, como ERC, diabetes o HTA, se la asocia al daño de órgano blanco renal y vascular, siendo un marcador de morbilidad y mortalidad CV ⁽⁹⁾.

Las evidencias actuales sugieren que el incremento de la pérdida de albúmina glomerular provoca mayor exposición a ella de las células tubulares proximales, determinando reabsorción del exceso de albúmina y de otras macromoléculas, ocasionando activación de señales intracelulares y peritubulares que inducen la liberación de sustancias pro fibróticas, vasoactivas e inflamatorias. Estos procesos fisiopatológicos en conjunto llevarían al daño y fibrosis túbulo intersticial adicional. En la actualidad en varios estudios clínicos es aceptado el rol de los cambios tempranos del nivel de la albuminuria como subrogante de puntos finales para progresión de enfermedad renal ⁽¹⁰⁾.

La albuminuria anormal fue considerada siempre un marcador del daño renal en el paciente con DM, sin embargo, su valor elevado aparece también en la población general, en individuos sin DM ni HTA ni glomerulopatías y está asociada de modo independiente con un incremento del riesgo CV y de la morbilidad CV, incluso en valores considerados “normales”. Su determinación podría detectar tempranamente perfiles de riesgo, previniendo la enfermedad CV en la población general. En los pacientes con HTA actualmente se considera “normoalbuminuria” a valores de CAC < 10 mg/g y normal-alta: 10-30 mg/g. Como dijimos previamente el rango normal de excreción urinaria de albúmina genera continuos debates. La enfermedad microvascular “oculta” puede significar que valores normales para adultos aparentemente normales, excedería los niveles óptimos definidos para el riesgo de mortalidad. Los datos del NHANES III demostraron que el riesgo de mortalidad en la población adulta está en un rango óptimo de CAC < 6 mg/g para mujeres y < 4 mg/g para hombres, sin embargo, solo la mitad se encontraba dentro de este rango ⁽¹¹⁾.

A continuación, desarrollaremos el papel de la albuminuria en DBT y en HTA.

Albuminuria en diabetes

La DM es la principal causa de ERC e ingreso a diálisis en el mundo. Clásicamente se la define con la aparición de proteinuria y según distintos registros, a los 7,3 años de diagnóstico el 12,6% de los pacientes con DM1 tiene MAU ⁽¹²⁾, mientras que

según UKPDS el 25% de los pacientes con DM2 tienen MAU a los 10 años ⁽¹³⁾. Sin embargo, el diagnóstico preciso del inicio de la DM2 usualmente es difícil de precisar, y muchas veces el DOB está presente cuando se confirma el diagnóstico. Por el contrario, la historia natural de la nefropatía por DM1 sigue una línea de tiempo, iniciando con MAU y progresando a macroalbuminuria, con deterioro de función renal y ERCT ⁽¹⁴⁾. Esta evolución se considera el fenotipo de progresión clásica de la ERCD, aunque existen otros comportamientos en la progresión. Por lo cual, la progresión “clásica” de MAU a macroalbuminuria no se ve en todos los pacientes y alrededor de un 25% de pacientes con DM2 y ERC a pesar de tener biopsia renal con histopatología de nefropatía diabética cursan sin proteinuria y progresan a ERCT ⁽¹⁵⁾. Otros autores demostraron que entre un 30 a 40% de pacientes con DM tienen ERC sin proteinuria y pueden evolucionar, aunque de manera más lenta a ERCT comparado los proteinúricos ⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, la presencia de albuminuria aumenta el riesgo de progresión de ERC y de eventos CV ⁽¹⁷⁾.

Distintos estudios realizados en diferentes etnias muestran resultados similares para eventos renales y CV en pacientes con DM ⁽¹⁸⁾.

El peor escenario de riesgo lo tienen los pacientes con nefropatía diabética con proteinuria mayor a 300 mg/g y FG < 60 ml/min/1,74 m², ya que tienen 3,2 veces más riesgo de eventos CV y 22,2 veces mayor riesgo de eventos renales que la población general ⁽¹⁹⁾.

Este riesgo de eventos que confiere la presencia de albuminuria en los pacientes con nefropatía diabética lo expresa claramente el estudio publicado por Minutolo R. y cols., en donde comparan el riesgo de mortalidad por todas las causas, eventos CV fatales y no fatales y ERCT en pacientes con ERC con y sin diabetes, estratificando los mismos acordes al grado de proteinuria ⁽²⁰⁾. Los pacientes se dividieron según la excreción urinaria de albúmina en < 0,15; 0,15-0,49; 0,50-1 y > 1 g/día. A los 4 años de seguimiento, el subgrupo que tiene menos de 0,15 g/día tuvo similar tasa de eventos renales y CV entre los pacientes con y sin DM. Contrariamente, en los pacientes con ERCD, el riesgo de mortalidad fue mayor acorde al grado de albuminuria de 0,15-0,49 g/día (HR 1,92, 95% IC 1,25 a 2,95); 0,50-1 g/día (1,99; 95% IC 1,26 a 3,15); y mayor a 1 g/día (1,98; 95% IC 1,28 a 3,06) ⁽²¹⁾.

Albuminuria en hipertensión arterial

La prevalencia de MAU en HTA varía según diferentes estudios de un 8 a un 15% ⁽²²⁾. En 2002, Lurbe E. y cols., describieron en pacientes con DM1 que el aumento de PA sistólica durante la noche precede a la aparición de MAU ⁽²³⁾. Luego, diferentes estudios demostraron una asociación entre albuminuria y ritmo circadiano, mostrando en estudios con MAPA que la HTA nocturna se asocia a proteinuria y daño

de órgano blanco, siendo un predictor de eventos renales y CV ^(24,25). Un estudio reciente, demostró que en los hipertensos no controlados, la ausencia de descenso nocturno aumenta el riesgo de eventos CV (HR 2,79 [95% IC 1,64-4,75]) y progresión de ERC (HR 2,40 [95% IC 1,58-3,65]) ⁽²⁶⁾.

Por otro lado, comparado con la PA medida en la consulta, la presencia de HTA nocturna en el paciente con ERC se asocia a mayor tasa de eventos CV, por lo que resulta importante en la estratificación de riesgo tener presente que en estos pacientes debemos valorar su PA a través de mediciones ambulatorias, y hasta el presente el estándar de oro sigue siendo el MAPA ⁽²⁷⁾.

Los pacientes hipertensos, con DOB renal, mostraron diferentes fenotipos hipertensivos en mediciones ambulatorias de PA. Uno de ellos es la HTA no controlada enmascarada (MUCH), es decir, aquellos pacientes con PA normal en la consulta, pero con HTA no controlada fuera de la misma el resto del día. Se considera que hay un subregistro de la verdadera prevalencia de MUCH, ya que es infrecuente solicitar un MAPA a un paciente con PA controlada en la consulta. A pesar de ello debe sospecharse en pacientes con valores de PA limítrofe en la consulta, ya que esta población tiene mayor DOB que la población general ⁽²⁸⁾. Un estudio publicado en 2017 evidenció en pacientes con daño CV, medido como HVI o aumento de la VOP, que la albuminuria se asoció mayormente a MUCH, dando fortaleza a la hipótesis de que los mecanismos renales podrían ser más importantes en la patogenia del fenotipo MUCH ⁽²⁹⁾.

La presencia de albuminuria es más frecuente en pacientes con HTA-R. En un estudio publicado por Oliveras A. y cols., en donde estudiaron 143 pacientes con HTA-R, la presencia de DOB, HVI y albuminuria eran más prevalentes en esta población, pero en el análisis estadístico sólo la albuminuria se asoció con HTA-R verdadera de forma significativa ⁽³⁰⁾.

Como vimos, la presencia de albuminuria en los pacientes con HTA ronda 8-15%, pero si consideramos poblaciones con ERC, en los cuales son más prevalentes fenotipos como la HTA nocturna, el fenotipo MUCH y la HTA-R, esta prevalencia se incrementa y hace fundamental que la pesquisa y el seguimiento se realicen con mediciones ambulatorias. Si bien en la actualidad disponemos de distintas estrategias para el manejo de estos pacientes, el abordaje inicial en el tratamiento es el bloqueo del SRAA ⁽³¹⁾.

Es importante destacar que a pesar de la inhibición del SRAA, diferentes estudios demostraron que puede existir un escape de microalbuminuria en muchos pacientes, por lo que el seguimiento y la pesquisa son claves en estos pacientes ⁽³²⁾. Si bien no está claro por qué progresa el DOB a pesar del bloqueo del SRAA, es posible que pueda deberse a un escape de aldosterona producto del uso de IECA o ARAII. De

igual manera, se evidenció que los pacientes con MUCH tienen niveles de aldosterona urinaria más elevados que los pacientes con HTA controlada y en definitiva tendrán una mayor progresión de DOB renal y CV⁽³³⁾. Esta teoría dio lugar a ensayos con fármacos bloqueadores de los receptores mineralocorticoides, los esteroideos como la espironolactona y eplerenona, y los no esteroideos como la finerenona. Este último ha mostrado resultados favorables en la progresión de ERCD como se observó en los estudios FIDELIO y FIGARO.

Cuando revisamos la fisiopatología que subyace en la HTA podemos decir que esta se asocia a respuestas neurohormonales mal adaptativas, aberraciones en las vías inflamatorias y oxidativas, y disfunción endotelial vascular. Este estado se caracteriza por vasoconstricción, sobrecarga de volumen, EO e inflamación. En base a este concepto podemos encontrar en los biomarcadores, una excelente herramienta a la hora de predecir el inicio de la HTA en personas sanas, identificar la lesión subclínica de órganos específicos en pacientes hipertensos, predecir riesgo de progresión ERC, evaluar RCV y guiar la personalización del tratamiento antihipertensivo. La albuminuria/proteinuria suele ser el marcador más temprano de daño renal mediado por HTA, que ocurre incluso antes que ocurra una reducción en la filtración glomerular⁽³⁴⁾.

A los biomarcadores podemos clasificarlos según estos sean:⁽³⁵⁾

- Marcadores del SRAA.
- Indicadores de estrés cardiovascular y trastorno hemodinámico.
- Biomarcadores compatibles con una aberración en las vías inflamatorias, del EO y de la disfunción endotelial, que están interrelacionadas.

La MAU, ubicada dentro del subgrupo de los biomarcadores de la cadena inflamatoria/oxidativa, fue mencionada por primera vez en 1963 por Keen y Chlouverakis en un inmunoensayo diseñado para detectar las causas del aumento temprano del espesor de la membrana basal glomerular en los pacientes con DM⁽³⁶⁾. Posteriormente en el año 1982, Parving y colaboradores comprobaron la hipótesis sobre la “vasculosis plasmática”, donde observaron que el paso trans glomerular de albúmina se encontraba aumentado en la HTA benigna, afirmando la existencia de extravasación hipertensiva de proteínas plasmáticas con su posterior depósito en la pared vascular en pacientes sin DM⁽³⁷⁾.

Posteriormente un gran número de estudios científicos han establecido que la MAU es un potente factor de riesgo de enfermedad renal y cardiovascular y su detección se encuentra en la práctica habitual de los pacientes con HTA (DM y no DM)^(38,39,40,41).

A este respecto, las guías del 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre prevención cardiovascular, recomiendan medir la albuminuria y la TFG como parte de la evaluación rutinaria. Proponen que se debe considerar la evaluación oportunista o sistemática de la albuminuria en todos los hombres mayores de 40 años y en todas las mujeres mayores de 50 años (o posmenopáusicas) ⁽⁴²⁾.

Un buen interrogante relacionado a la población “sana” es el siguiente. ¿Es la MAU una condición benigna? Autores mencionan el concepto de “Punto ciego” o “Blind spot” para referirse a la albuminuria subclínica, aquella de 10 a 30 mg/g, que sumada a la utilización subóptima del marcador derivan en diagnósticos y tratamientos tardíos ⁽⁴³⁾. A este respecto, muchos coinciden en que la excreción renal de albúmina, por encima de los valores considerados normales, es una variable que refleja una manifestación temprana de disfunción vascular ⁽⁴⁴⁾.

Estrategias y objetivos terapéuticos

¿El principal interrogante continúa siendo si puede utilizarse a la albuminuria como objetivo terapéutico?

Diferentes estudios han mostrado que intervenciones oportunas e intensivas mejoran el pronóstico de los pacientes al normalizar MAU en pacientes con DM ⁽⁴⁵⁾. Por lo que se plantea el interrogante de si pudiese utilizarse a MAU como un biomarcador de intervención terapéutica ^(46,47).

En primer lugar, la mayor limitación radica en que entre un 25-40% de pacientes con ERCD pueden cursar sin proteinuria, por lo que no puede considerarse un biomarcador universal de daño y de riesgo de eventos ^(15,16). Asimismo, con la definición clásica de ERC, si consideramos por ejemplo un paciente que años anteriores tenía una TFG de 120 ml/min/1,74 m², en caso de que desarrolle posteriormente DM2 y luego ERCD y su TFG se reduzca a 59 ml/min/1,74 m², habrá perdido ampliamente su reserva renal y todo el arsenal terapéutico lo apliquemos tarde en su historia natural, intentando evitar la progresión de ERC que en muchos casos será irreversible. Por lo tanto, hasta disponer de otro tipo de biomarcador de daño renal en estadios más tempranos, consideramos que la pesquisa de MAU en poblaciones de riesgo debería ser rutinaria para poder determinar el verdadero riesgo renal y CV de nuestros pacientes.

Un metaanálisis realizado por Hong y cols., sugiere que la MAU se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensos, donde la determinación de la misma tiene potencial para mejorar la clasificación de riesgo de HTA ⁽⁴⁸⁾.

¿Todos los pacientes hipertensos desarrollarán MAU?

Bianchi y cols., en un artículo de revisión, examinaron la importancia y las implicancias fisiopatológicas y terapéuticas de esta relación y concluyen que al igual que en la DM, un subconjunto de pacientes con HTA desarrolla MAU y no son necesariamente aquellos con valores de PA más elevada ⁽⁴⁹⁾. Entran aquí en juego una variedad de polimorfismos genéticos que aún están en investigación y con resultados controversiales. Tal es así, que algunos estudios arrojan resultados favorables a favor de que son los pacientes “Sal Sensibles” (SS), afección por la cual los trastornos de la hemodinámica renal en respuesta a la ingesta de sal provocan un aumento de la presión intraglomerular, los que aumentan la MAU. Condición además que se vio asociada con una mayor prevalencia de enfermedades renales y cardiovasculares ⁽⁵⁰⁾. Otros autores demostraron que los pacientes con disminución paradójica de la PA o Sal Sensibles inversos (SSi) tuvieron significativamente mayores eventos CV respecto a los individuos sal resistentes (SR) ⁽⁵¹⁾.

En lo que la mayoría de las publicaciones coinciden es en que la MAU en la HTA se asocia con un conjunto de anomalías metabólicas y hemodinámicas, que incluyen intolerancia a la glucosa, un perfil lipídico adverso, alteraciones del ácido úrico, resistencia a la insulina y alteración del ritmo de la PA diurna, coincidiendo en que la disfunción de las células endoteliales puede ser una explicación subyacente de estos defectos ⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Calviño demuestra una asociación independiente de la MAU como factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, incluida la HVI, en una gran población con HTA sin tratamiento previo ⁽⁵⁴⁾.

Varios estudios observacionales han confirmado esta prevalencia de HVI, disfunción diastólica, anormalidad de la motilidad regional, ACV y retinopatía, significativamente mayor en pacientes con HTA y MAU comparados con aquellos que no la tenían ⁽⁵⁵⁾.

A su vez, está descrita la asociación de MAU con la presencia de placa aterosclerótica carotídea, donde tanto la MAU como el número de factores de riesgo fueron posibles predictores de la aparición de placa carotídea. La monitorización de la MAU puede mejorar la evaluación personalizada del RCV en personas sin DM con RCV bajo a moderado, con o sin HTA ⁽⁵⁶⁾.

Otro aspecto a destacar desde los diversos estudios clínicos implica el tratamiento de estos pacientes, donde lograr que la MAU pase a normoalbuminuria en muchos trabajos ha demostrado que deviene en disminución del RCV. El tratamiento intensivo con el agregado de un IECA o un ARAII, las nuevas drogas antidiabéticas, antagonistas de los rMNC y las estatinas, pueden disminuir el riesgo que acompaña a la albuminuria en los pacientes con HTA, con o sin ERC y DM ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾.

Por todo lo anteriormente mencionado, podemos observar que la MAU en la HTA identifica a un subgrupo de pacientes hipertensos con mayor riesgo de DOB. Desafortunadamente, la albuminuria se evalúa solo en el 35% de los pacientes con DM2 y en el 4% de aquellos con HTA en el mejor de los casos.

Está claro que se requieren más estudios epidemiológicos prospectivos para determinar la importancia predictiva de la microalbuminuria para las enfermedades renales y cardiovasculares en la HTA esencial. Principalmente para aquellos pacientes que se encuentran en los estratos de bajo y moderado riesgo en nuestros actuales scores. Y otros tantos ensayos de intervención, para establecer, si la corrección del marcador de riesgo MAU modifica en forma significativa el riesgo de enfermedad cardiorrenal, pero la fuerza con que hoy se ve reflejada la asociación entre su elevación y el aumento del DOB como del RCV global, y el costo relativamente bajo del dosaje de albuminuria, dan una temporalidad pasible de ser utilizada en post de la prevención ya que como hemos observado esta suele preceder a la ECV.

Conclusiones

La evaluación renal y cardiovascular de los pacientes con DM e HTA, debe incluir la realización de la albuminuria como CAC o proteinuria como CPC junto con el TFGe (preferentemente). Evitar solo contar con orina completa pues puede pasar inadvertido.

El hallazgo de albuminuria y/o proteinuria es un biomarcador de daño renal y vascular.

La MAU en la HTA identifica a un subgrupo de pacientes hipertensos con mayor riesgo de DOB. Desafortunadamente, la albuminuria se evalúa solo en el 35% de los pacientes con DM2 y en el 4% de aquellos con HTA en el mejor de los casos.

Es prioridad la detección oportuna y la instauración temprana de tratamientos intensivos que reduzcan no solo la llegada a terapias sustitutivas renales, sino que minimicen el impacto sobre la elevada mortalidad, siendo una oportunidad para implementar estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico renal y cardiovascular de los pacientes con DM, HTA, ERC y enfermedad CV.

Se requieren más estudios epidemiológicos prospectivos para determinar la importancia predictiva de la MAU para las enfermedades renales y cardiovasculares en la HTA esencial. Principalmente para aquellos pacientes que se encuentran en los estratos de bajo y moderado riesgo en nuestros actuales scores.

El bajo costo del dosaje de la albuminuria permite su utilización masiva, teniendo como principal finalidad la prevención de progresión de ERC y de la aparición de ECV. En el futuro se requerirán ensayos de intervención que deberán establecer si la corrección de la MAU modifica el riesgo de enfermedad cardiorrenal.

Bibliografía

1. Lorenzo Sellarés, V., & Luis Rodríguez, D. (Fecha no disponible). Enfermedad Renal Crónica. En Lorenzo V., & López Gómez JM (Eds), *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Recuperado de <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
2. Hallan, S. I., Matsushita, K., Sang, Y., Mahmoodi, B. K., Black, C., Ishani, A., & Coresh, J.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. (2012). Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*, 308(22), 2349-2360.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. (2020). *Kidney International*, 98, S1-S115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>
4. Elbert, A. (2022). Diabetes mellitus y riñón. Ediciones Journal.
5. Su, W. Y., Wu, P. Y., Huang, J. C., Chen, S. C., & Chang, J. M. (2020). Increased Proteinuria is Associated with Increased Aortic Arch Calcification, Cardio-Thoracic Ratio, Rapid Renal Progression and Increased Overall and Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int. J. Med. Sci.*, 17(8), 1102-1111.
6. Ruggenti, P., & Remuzzi, G. (2006). Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int.*, 70(7), 1214-1222.
7. Mogensen, C. E. (1984). Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.*, 310(6), 356-360.
8. Mogensen, C. E., Vestbo, E., Poulsen, P. L., et al. (1995). Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*, 18(4), 572-581.
9. Márquez, D. F., Ruiz-Hurtado, G., Segura, J., & Ruilope, L. (2019). Microalbuminuria and cardiovascular risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res.*, 8, F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1
10. Levey, A. S., Gansevoort, R. T., Coresh, J., Inker, L. A., Heerspink, H. L., & col. (2019). Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.*, 74(XX), 1-21.
11. Chong, J., Fotheringham, J., Tomson, C., & Ellam, T. (2020). Renal albumin excretion in healthy young adults and its association with mortality risk in the US population. *Nephrol Dial Transplant*, 35, 458-464.
12. Chaturvedi, N., Bandinelli, S., Mangili, R., et al. (2001). Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemetic threshold. *Kidney Int.*, 60(1), 219-227.
13. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., et al. (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.*, 63(1), 225-232.
14. Marshall, S. M. (2014). Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 21(3), 267-272.
15. Dwyer, J. P., & Lewis, J. B. (2013). Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am.*, 97(1), 53-58.
16. Koye, D. N., Magliano, D. J., Reid, C. M., et al. (2018). Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People wWith Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.*, 72(5), 653-661.
17. Afkarian, M., Katz, R., Bansal, N., et al. (2016). Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(8), 1384-1391.
18. Nelson, R. G., Bennett, P. H., Beck, G. J., et al. (1996). Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med.*, 335(22), 1636-1642.
19. Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B. E., et al. (2009). Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.*, 20(8), 1813-1821.

20. Minutolo, R., Gabbai, F. B., Provenzano, M., et al. (2018). Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.*, 33(11), 1942–1949.
21. Oellgaard, J., Gæde, P., Rossing, P., et al. (2017). Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int.*, 91(4), 982–988.
22. Jones, C. A., Francis, M. E., Eberhardt, M. S., et al. (2002). Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.*, 39(3), 445–459.
23. Lurbe, E., Redon, J., Kesani, A., Pascual, J. M., Tacons, J., Alvarez, V., et al. (2002). Increase in nocturnal blood pressure and progression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 347(11), 797–805.
24. Agarwal, R., & Andersen, M. J. (2006). Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 69(7), 1175–1180.
25. Ruiz-Hurtado, G., Ruilope, L. M., de La Sierra, A., et al. (2016). Association Between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*, 39(10), 1729–1737.
26. Signoriello, S., Paoletti, E., Ravera, M., Bussalino, E., Bellizzi, V., Liberti, M. E., De Nicola, L., & Minutolo, R. (2023). Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(1), 15–24.e1.
27. Park, C. H., Jhee, J. H., Chun, K. H., Seo, J., Lee, C. J., Park, S. H., Hwang, J. T., Han, S. H., Kang, S. W., Park, S., & Yoo, T. H. (2023). Nocturnal systolic blood pressure dipping and progression of chronic kidney disease. *Hypertension Research*. Advance online publication. DOI: 10.1038/s41440-023-01368-x.
28. Agarwal, R., Pappas, M. K., & Sinha, A. D. (2016). Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(3), 924–932.
29. Agarwal, R. (2017). Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(12), 2058–2065.
30. Oliveras, A., Armario, P., Hernández-Del Rey, R., Arroyo, J. A., Poch, E., Larrousse, M., Roca-Cusachs, A., & de la Sierra, A. (2010). Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 24(1), 27–33.
31. Márquez, D. F., Ruiz-Hurtado, G., Ruilope, L. M., & Segura, J. (2015). An update of the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in clinical practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(15), 2283–2292.
32. Cerezo, C., Ruilope, L. M., Segura, J., Garcia-Donaire, J. A., de la Cruz, J. J., Banegas, J. R., Waeber, B., Rabelink, T. J., & Messerli, F. H. (2012). Microalbuminuria breakthrough under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Journal of Hypertension*, 30(1), 204–209.
33. Siddiqui, M., Judd, E. K., Zhang, B., Dudenbostel, T., Carey, R. M., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2021). Masked Uncontrolled Hypertension Is Accompanied by Increased Out-of-Clinic Aldosterone Secretion. *Hypertension*, 77(2), 435–444.
34. Ashok Kumar, E. A., Chavalla, K., & Hanvitha, M. (2022). The significance of proteinuria in essential hypertension. *International Archives of Integrated Medicine*, 9(2), 1–12.
35. Nambi, V. (2020). *Biomarkers in Cardiovascular Disease*. Elsevier. España.
36. Keen, H., & Chlouverakis, C. (1963). Un método de inmunoensayo para albúmina urinaria en bajas concentraciones. *The Lancet*, 2(7314), 913–914.
37. Parving, H., Mogensen, H. Ü., Jensen, P., et al. (1974). Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *The Lancet*, 303(7868), 1190–1192.
38. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., et al. (2018). ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71, e127–e248.
39. Márquez, D., Ruiz-Hurtado, G., Segura, J., et al. (2019). Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Research*, 8, 1659. DOI: 10.12688/f1000research.17212.1.

40. Rigo, D., Jiménez, P., & Orias, M. (2023). Albuminuria and cardiovascular risk. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 40(3), 137-144.
41. Whelton, P., Carey, R., Mancia, G., et al. (2022). Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *European Heart Journal*, 43(35), 3302-3311.
42. Vissersen, F., Mach, F., Smulders, I., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *European Heart Journal*, 42(34), 3227-3337.
43. Ruilope, L., Ortiz, A., Lucia, A., et al. (2023). Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *European Heart Journal*, 44(13), 1112-1123.
44. Sharma, S., Smyth, B., et al. (2021). From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney Blood Press Res*, 46(4), 411-420.
45. Oellgaard, J., Gæde, P., Rossing, P., et al. (2017). Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney International*, 91(4), 982-988.
46. Heerspink, H. J. L., Greene, T., Tighiouart, H., et al. (2019). Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomized clinical trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(2), 128-139.
47. Coresh, J., Heerspink, H. J. L., Sang, Y., et al. (2019). Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(2), 115-127.
48. Hong, Z., Jiang, Y., Liu, P., et al. (2021). Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 53, 2311-2319.
49. Bianchi, S., Bigazzi, R., Campese, V. M., et al. (1999). Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *American Journal of Kidney Diseases*, 34, 973-995.
50. Lanzani, Ch., Simonini, M., Citterio, L., et al. (2023). Salt sensitivity and hypertensive nephropathy: a link to be discovered. *Journal of Hypertension*, 41(suppl 3), e56.
51. Cuka, E., Simonini, M., Lanzani, Ch., et al. (2022). Inverse salt sensitivity: an independent risk factor for cardiovascular damage in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 40(8), 1504-1512.
52. Bhowmick, D., Chakraborty, S., et al. (2023). Microalbuminuria in hypertension and its relationship to target organ damage: A cross-sectional observational study in a tertiary hospital in Eastern India. *Journal of Clinical Sciences Research*, 12, 134-139.
53. Ashok Kumar, E. A., Chavalla, K., & Hanvitha, M. (2022). The significance of proteinuria in essential hypertension. *International Archives of Integrated Medicine*, 9(2), 1-12.
54. Calviño, J., Calvo, C., Romero, R., et al. (1999). Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*, 34, 996-1001.
55. Mancusi, C., Lembo, M., Manzi, M., et al. (2022). From Structural to Functional Hypertension Mediated Target Organ Damage—A Long Way to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 5377.
56. Szabóová, E., Lisovszki, A., Fatl'ová, E., et al. (2021). Prevalence of Microalbuminuria and Its Association with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Middle Aged, Nondiabetic, Low to Moderate Cardiovascular Risk Individuals with or without Hypertension. *Diagnostics*, 11, 1716.
57. Shin, J. I., Chang, A. R., Grams, M. E., Coresh, J., Ballew, S. H., Surapaneni, A., et al. (2021). Albuminuria testing in hypertension and diabetes: an individual-participant data meta-analysis in a global consortium. *Hypertension*, 78, 1042-1052.
58. Agarwal, R., Filippatos, G., Pitt, B., Anker, S. D., Rossing, P., Joseph, A., et al. (2022). Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal*, 43, 474-484.

6. Rol de la hipertensión arterial en el continuo cardio-reno-metabólico

Roxana Mondino, Carlos Wisniowski, Jorge Quinchuela

Introducción

La HTA conocida por su alta prevalencia, variable según la región geográfica, el grupo étnico, el estilo de vida y otros factores demográficos, tiene una estrecha vinculación con el sistema cardiovascular, el sistema renal y el metabolismo ⁽¹⁾.

Es bien conocido que la HTA puede provocar HVI, insuficiencia cardíaca e IAM, puede estar asociada a resistencia a la insulina, DM y dislipemia como así también contribuye a la ERC ⁽¹⁾.

Recientemente, un documento de la *American Heart Association* (AHA) definió como cardio-reno-metabolismo o síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CRM) al trastorno sistémico caracterizado por interacciones fisiopatológicas entre factores de riesgo metabólicos, ERC y el sistema cardiovascular, lo que lleva a disfunción multiorgánica y a una alta tasa de resultados cardiovasculares adversos.

El síndrome CRM implica una fisiopatología multidireccional que conduce a un aumento de la morbilidad y la mortalidad que va más allá de la simple suma de sus componentes. Podría acelerar la patogenia de la aterosclerosis al aumentar la inflamación, la dislipidemia, la HTA y la resistencia a la insulina, cada una de las cuales contribuye de manera central al desarrollo de la aterogénesis ⁽²⁾.

La AHA propuso una estadificación del CRM a fin de proporcionar un marco que posibilite identificar individuos en las primeras etapas del CRM con el objeto de prevenir la progresión a ECV, donde la HTA juega un rol importante desde las primeras etapas ⁽²⁾.

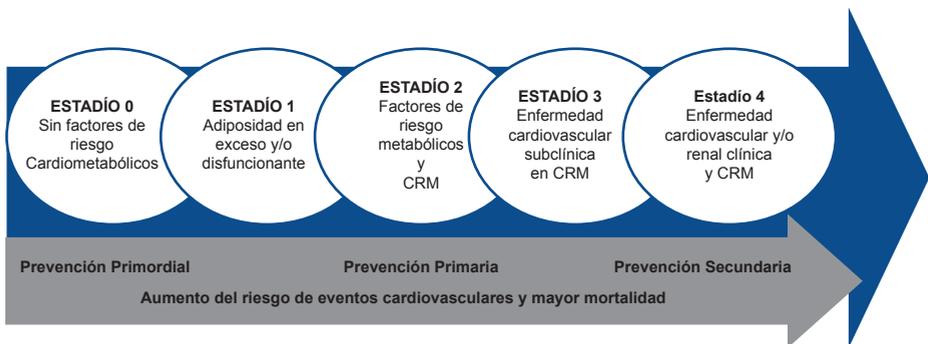
En tal sentido, se describen los siguientes estadios: (Figura 1)

- *Estadio 0*: sin factores de riesgo cardiorrenometabólicos. Incluye a los individuos sin sobrepeso ni obesidad ni factores de riesgo metabólicos.
- *Estadio 1*: adiposidad en exceso y/o disfuncionante. Hace referencia a aquellos con sobrepeso y/u obesidad abdominal, sin la presencia de otros factores de riesgo metabólico o ERC, con IMC ≥ 25 kg/m², circunferencia de cintura $\geq 88/102$ cm en mujeres/hombres respectivamente y/o glucemia en ayunas entre 100 y 124 mg/dl o HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

- *Estadio 2:* factores de riesgo metabólicos y CRM. Individuos con factores de riesgo metabólicos, hipertrigliceridemia, HTA, síndrome metabólico, o DM o ERC.
- *Estadio 3:* enfermedad cardiovascular subclínica en CRM. Sujetos con adiposidad excesiva con enfermedad cardiovascular aterosclerótica subclínica (calcificación coronaria) o insuficiencia cardíaca subclínica (NT proBNP \geq 125 pg/ml, troponina T de alta sensibilidad \geq 14 ng/L para mujeres y \geq 22 ng/L para hombres, troponina I de alta sensibilidad \geq 10 ng/L para mujeres y \geq 12 ng/L para hombres, o parámetros ecocardiográficos que indiquen mayor riesgo de insuficiencia cardíaca), otros factores de riesgo metabólicos o ERC (según clasificación KDIGO) o Alto Riesgo CV a 10 años.
- *Estadio 4:* enfermedad cardiovascular clínica y CRM. Individuos con adiposidad excesiva con ECV y/o ERC clínicamente establecida (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ACV, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, ERC grado 3, 4 y 5) ⁽²⁾.

La interacción de la HTA en el continuo cardio-renal-metabólico es compleja y multifacética, la HTA puede provocar cambios en la estructura y función del corazón, aumentando el riesgo de ECV; la disfunción renal puede contribuir al desarrollo de HTA, y a su vez la HTA puede causar daño renal, la resistencia a la insulina y los trastornos metabólicos, como la DM2, están asociados con un mayor riesgo de HTA ⁽¹⁾.

Figura 1. Estadios del síndrome cardiorrenometabólico



CRM: síndrome cardiorrenometabólico

Influencia neurohumoral y alteraciones mecánicas implicadas en el desarrollo de HTA en el contexto cardiorrenometabólico

La HTA, en el contexto del CRM, es un factor de riesgo importante para ECV considerándose al exceso de adiposidad la principal culpable ⁽²⁾.

Estudios experimentales y clínicos han proporcionado pruebas sólidas de que el exceso de grasa visceral conduce a un riesgo mayor de ECV y trastornos metabólicos en comparación con el exceso de grasa subcutánea. Durante años se consideró que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina eran responsables de manera importante a la HTA en personas con obesidad en el contexto del síndrome metabólico, pero se ha demostrado que otros factores son fundamentales para vincular el exceso de adiposidad visceral con el aumento de la PA.

La hiperglucemia y la dislipidemia asociadas a la resistencia a la insulina probablemente contribuyan a una lesión vascular y renal progresiva que, a largo plazo, puede exacerbar la HTA y provocar una mayor lesión de órganos diana.

Hay que tener en cuenta que individuos con HTA y un IMC normal pueden tener una mayor adiposidad visceral, lo que puede contribuir al aumento de la PA y a la resistencia a la insulina.

Los estudios de experimentación y en humanos indican que la HTA asociada con la obesidad/síndrome metabólico se inicia por múltiples factores que aumentan la reabsorción renal de sodio y causan la expansión del volumen de líquido extracelular.

Tres mecanismos parecen ser especialmente importantes en el inicio de estos cambios renales y la HTA, asociados con la obesidad visceral: 1) compresión física de la grasa dentro y alrededor de los riñones, 2) activación del SRAA y 3) aumento de la actividad del SNS.

Con la obesidad prolongada durante varios años, la HTA interactúa sinérgicamente con las anomalías metabólicas, especialmente la hiperglucemia y la hiperlipidemia, para causar daño renal y cardiovascular que exacerba la HTA y el daño al sistema CV y los riñones.

La grasa perirrenal a menudo encapsula los riñones, se adhiere firmemente a la cápsula renal e invade los senos renales, provocando compresión renal y aumento de la presión intrarrenal que, a su vez, eleva la PA.

En pacientes con obesidad visceral, las presiones intraabdominales también aumentan en proporción al diámetro abdominal sagital, comprimiendo aún más los riñones. Los riñones grasos se asocian con un mayor riesgo de ERC. Las presiones intrarrenales elevadas comprimen los capilares de los vasos rectos y las finas asas de Henle, lo que reduce el flujo sanguíneo en la médula renal, aumenta la reabsorción de sodio en el asa de Henle y contribuye a la expansión del volumen y a HTA.

El aumento excesivo de peso, especialmente cuando se asocia con un aumento de la adiposidad visceral, provoca aumentos leves a moderados en varios componentes del SRAA, incluidos angiotensina II y aldosterona, con la consecuente retención de sodio, expansión del volumen y el aumento de la PA en la obesidad. Hay evidencia de

que la obesidad y sus trastornos metabólicos asociados pueden aumentar la Rac1, una proteína de unión a GTP que estimula la señalización del receptor de la aldosterona al igual que el estrés oxidativo y el cortisol en individuos obesos ⁽³⁾.

El aumento de la actividad simpática renal es suficiente para aumentar la reabsorción de sodio y la secreción de renina. Hay múltiples factores que estimulan la actividad del SNS en la obesidad: resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, los ácidos grasos, la angiotensina II, alteración de los reflejos barorreceptores, activación de quimiorreceptores e hiperleptinemia. La leptina, producto del gen ob/ob, es secretada por los adipocitos en proporción al grado de adiposidad. Existe una correlación positiva entre la concentración plasmática de leptina, la actividad del SNS del músculo esquelético y la PA en humanos. Los efectos hipertensivos de la leptina se exacerbaban en los casos de disponibilidad reducida de óxido nítrico, como suele ocurrir en pacientes obesos con lesión endotelial y aterosclerosis. Un mecanismo por el cual la leptina aumenta la PA es estimulando la vía de la neurona POMC-MC4R del cerebro. La vía POMC-MC4R del SNC regula el apetito, el gasto de energía y el peso corporal. La adiponectina producida en los adipocitos tiene efectos antiinflamatorios y mejora la sensibilidad a la insulina, estando su nivel plasmático reducido en el individuo obeso y estaría implicada en la HTA en estos pacientes ⁽³⁾.

Los cambios adaptativos vasculares frente a la HTA denominados remodelado vascular implica cambios en las células del músculo liso de la túnica media vascular de grandes y pequeñas arterias, infiltración de células inflamatorias como así cambios de otros componentes celulares de la pared vascular incluyendo células endoteliales, del contenido de elastina y colágeno, conduciendo a la hipertrofia vascular, aumento de la rigidez y disminución de la distensibilidad arterial, afectando negativamente la capacidad de trabajo miocárdico y la perfusión coronaria con la consecuente HVI. Las arterias de menor diámetro de la vasculatura de resistencia son particularmente vulnerables a la HTA lo que se ha correlacionado con la progresión clínica de la enfermedad cardiovascular. Los cambios en las arterias de resistencia son predictivos de la progresión de la ECV ⁽⁴⁾ (Figura 2).

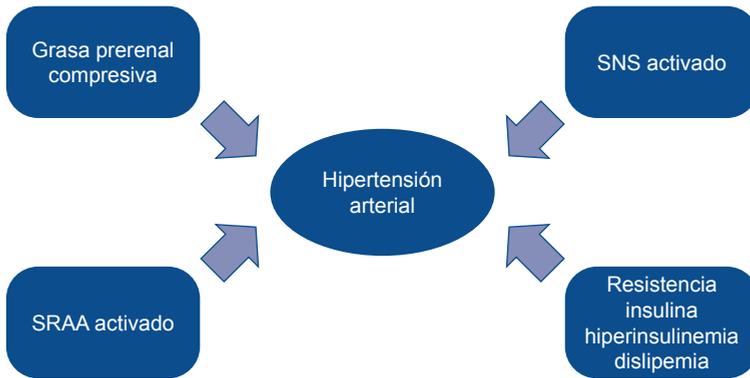
Abordaje práctico de la HTA en el paciente cardiorrenometabólico

Es de destacar que actualmente no hay consenso en la literatura sobre un enfoque o un algoritmo específico de detección para el síndrome CRM ni sobre el momento, la frecuencia de evaluación o seguimiento y los componentes del CRM, tanto en niños como en adultos ⁽²⁾.

En relación con la evaluación diagnóstica

La contextualización del CRM y su estadificación proporcionan un marco de oportunidad clínica para la identificación temprana de pacientes en riesgo. La

Figura 2. Mecanismos implicados en la aparición de la hipertensión arterial en el CRM.



SNS: Sistema Nervioso Simpático. SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

evaluación y el tratamiento precoz de los factores de riesgo modificables son una piedra angular de la prevención cardiovascular. El objetivo es identificar el síndrome CRM en sus primeras fases para evitar el desarrollo de enfermedad CV clínica y ERC. La detección de los factores de riesgo metabólico incluye mediciones de PA, lípidos, glucosa en sangre y función renal, IMC y la circunferencia de la cintura.

Además de pruebas de diagnóstico para aterosclerosis subclínica y disfunción cardíaca en circunstancias clínicas seleccionadas.

Se recomienda realizar pruebas de detección de factores de riesgo tradicionales en adultos jóvenes sanos cada 4 a 6 años.

Como la obesidad es el núcleo central del CRM se recomienda realizar evaluaciones anuales del IMC. Debido a que el IMC no refleja la composición corporal, la adición de mediciones de la circunferencia de la cintura mejora la identificación de sujetos con mayor riesgo cardiorrenometabólico, en especial en aquellos con sobrepeso y obesidad grado I. Aproximadamente la mitad de las personas con obesidad, pero sin factores de riesgo metabólico desarrollan los mismos durante 6 a 7 años de seguimiento.

Se recomienda una evaluación del síndrome metabólico cada 3 años para las personas con factores de riesgo y evaluaciones anuales para DM en personas con prediabetes.

Detección de los componentes del síndrome metabólico: HTA, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo e hiperglucemia, anualmente para aquellos con CRM en estadio 2. Cada 2 a 3 años para los pacientes con CRM en estadio 1 o antecedentes de DM gestacional. Cada 3 a 5 años para aquellos con CRM en etapa 0.

Detección de fibrosis hepática relacionada con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica cada 1 a 2 años para personas con DM, prediabetes o ≥ 2 factores de riesgo metabólicos.

Evaluación del índice albúmina-creatinina en orina para la estadificación KDIGO de enfermedad renal, anualmente, para aquellos con CRM etapa 2 o superior.

La detección del calcio en las arterias coronarias es razonable en aquellos individuos con riesgo cardiovascular intermedio para guiar la intensificación de las terapias preventivas.

La detección subclínica de insuficiencia cardíaca con ecocardiograma y/o biomarcadores cardíacos, probablemente se base en la edad, comorbilidades y puntuación de riesgo, pero aún no está definida ^(2,6).

Se recomienda realizar pruebas de detección de HTA cada 3 a 5 años en las personas de 18 a 39 años y anualmente en las personas mayores de 40 años edad ⁽²⁾.

Identificar factores que puedan aumentar el riesgo de progresión a lo largo de las etapas o estadios del CRM, como son los factores de riesgo específicos del sexo, como la transición menopáusica temprana, síndromes hipertensivos del embarazo y enfermedad de ovario poliquístico. Trastornos en la salud mental y disturbios del sueño, condiciones inflamatorias crónicas, antecedentes familiares de DM o problemas renales. Los determinantes sociales de la salud en múltiples niveles de influencia, incluidos el nivel socioeconómico y cultural, comunitario, interpersonal y de comportamiento individual ⁽⁶⁾.

Según el Consenso Argentino de HTA todo individuo sano debería conocer el valor de su PA al menos una vez al año ⁽⁷⁾.

Además de las campañas comunitarias de detección, la herramienta básica de screening o tamizaje es la medición de la PA en diferentes contextos realizadas por el personal de salud, en farmacias y mediciones ocasionales realizadas por el propio paciente (auto-mediciones).

Se recomienda la medición de PA sistemática en cualquier contexto clínico o contacto con el sistema de salud.

La presencia de familiares hipertensos refuerza esta necesidad.

Se recomienda efectuar como mínimo dos mediciones de PA en consultorio y utilizar el promedio de las mismas. Si el promedio es $> 130/85$ mmHg es necesaria una mayor evaluación ⁽⁵⁾.

La HTA en el paciente diabético suele presentar características que difieren de aquellos hipertensos sin DM, como son una mayor elevación de la PA sistólica, una presión de pulso más amplia, una mayor variabilidad de la PA, la sal sensibilidad,

mayor tendencia a la hiperpotasemia y a la hipotensión ortostática, especialmente a medida que aumenta la duración de la DM.

En lo referido a fenotipos de HTA, en los DM2 es mayor la prevalencia de HTA oculta que en la población general, se asocia con una mayor frecuencia de HTA-R, es más común la HTA nocturna y el patrón non dipper por lo que los diabéticos deben ser monitorizados con MAPA y/o MDPA.

La presencia de DM en los pacientes con HTA es un determinante de alto riesgo CV, salvo en los diabéticos bien controlados, de menos de 10 años de evolución sin evidencia de DOB y ausencia de factores de riesgo CV que se clasifican actualmente como de riesgo moderado.

En lo que respecta a HTA y enfermedad renal, que pueden estar presentes en el paciente CRM, la evaluación de la función renal se recomienda mediante la estimación de la TFGe por CKD-EPI. EL CAC medida a partir de una muestra puntual de orina preferiblemente de la mañana son predictores independientes y aditivos de mayor riesgo de progresión de la ERC y mayor riesgo CV. La creatinina sérica, la TFG y el CAC deben documentarse en todos los pacientes en la evaluación inicial para HTA si se diagnostica ERC, y se repite al menos una vez al año. La HTA-R, la HTA nocturna y el fenotipo de HTA no controlada enmascarada son comunes en pacientes con ERC, por lo cual es indicación de mediciones de la PA fuera del consultorio (MAPA y/o MDPA) en la evaluación clínica.

La obesidad comúnmente se asocia a HTA. Un tercio de estos pacientes además son diabéticos. Es frecuente la forma de HTA-R. Los efectos adversos metabólicos de los fármacos antihipertensivos pueden ser particularmente relevantes en este grupo de pacientes y deben ser explorados en la evaluación clínica. Los trastornos del sueño, como la reducción del sueño a menos de 6 hs. por noche están incluidos en la lista de factores de riesgo para el desarrollo de HTA y aumento del riesgo CV. El SAHOS, que se puede encontrar en un número considerable de pacientes con HTA de difícil manejo o HTA-R, y que además se asocia a obesidad debe ser tomada en cuenta en la pesquisa clínica ^(5,6,8).

En relación a la terapéutica

La confluencia de factores de riesgo metabólicos y de ERC en el contexto del CRM está fuertemente relacionado con resultados adversos cardiovasculares y renales.

Lograr el control de los factores de riesgo se asocia con reducción de la tasa de eventos cardiovasculares.

Las principales sociedades científicas apoyan la detección de HTA, DM, dislipidemia, y la obesidad, en este contexto.

En el paciente con HTA es imprescindible tratar no solo la PA elevada, sino también, tener como objetivo terapéutico disminuir el riesgo cardiovascular global, por lo que en el contexto del CRM se deberá considerar la presencia de dislipemia, DM, el deterioro de la función renal y el riesgo de ECV a 10 años. Es así, que debe contemplarse en consecuencia el uso de los fármacos que la evidencia recomienda junto a las modificaciones del estilo de vida ⁽²⁾.

El Consenso Argentino de HTA recomienda considerar, como valor umbral para el diagnóstico de HTA, una PA ≥ 140 y/o 90 mmHg, y realizar la estratificación del riesgo CV, en el cual, un riesgo alto o muy alto se define si el paciente presenta una o más condiciones clínicas asociadas (ECV o ERC) independientemente de los valores de PA, cualquier lesión subclínica de órgano blanco y PA $\geq 130/85$ mmHg, DM y PA $\geq 130/85$ mmHg, múltiples factores de riesgo (≥ 3) y PA $\geq 130/85$ mmHg o una PA $\geq 180/110$ mm Hg.

La meta terapéutica para HTA sugerida en este consenso fue PA por debajo de los 140/90 mmHg, pudiéndose considerar un objetivo más bajo en pacientes jóvenes con proteinuria ⁽⁵⁾.

Por su parte la guía recientemente publicada por la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial si bien considera como HTA valores de PA a partir de 140/90 mmHg, el documento establece que, a pesar del pequeño incremento en el beneficio, debe hacerse un esfuerzo para lograr un rango de PA de 120-129/70-79 mmHg, si el tratamiento es bien tolerado o se trata de pacientes con riesgo CV alto por ej. pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica, DM, antecedente de ACV, ERC, etc. ⁽⁸⁾

Recientemente la *American Heart Association* (AHA), en su declaración sobre CRM, sugiere un objetivo de PA menor a 130/80 mmHg para todos los pacientes, recomendando la terapia farmacológica y cambio de estilo de vida para personas con DM, ERC, edad mayor a 65 años o riesgo CV a 10 años $\geq 10\%$; debiendo dar prioridad a los IECA/ARA II en personas con DM y albuminuria o aquellos con ERC debido a su impacto en la prevención del empeoramiento de la función renal o ECV ⁽²⁾.

La influencia metabólica favorable convierte a los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los fármacos antihipertensivos de elección en el tratamiento de la HTA asociada al CRM.

Además, la AHA propone para el manejo del CRM no solo las medidas de modificaciones del estilo de vida y farmacoterapia sino también tener en cuenta los determinantes sociales de la salud.

La combinación de los cambios del estilo de vida y el tratamiento farmacológico mejora la eficacia del tratamiento y permite una mayor disminución del riesgo CV ⁽²⁾.

Cambios o modificaciones del estilo de vida: los cambios del estilo de vida que deben tenerse en cuenta son la disminución de la ingesta de sodio, el aumento de la ingesta de potasio y el cambio de los patrones alimentarios. Buenas fuentes de potasio dietético incluyen frutas y verduras, así como productos lácteos bajos en grasa, pescados y carnes seleccionados, frutos secos y productos de soja. Cuatro a cinco porciones de frutas y verduras normalmente proporcionarán entre 1.500 y 3.000 mg de potasio.

Además, se recomienda la disminución de la ingesta de alcohol, la actividad física, la cesación tabáquica y el descenso de peso, fundamental este último en el contexto del paciente cardiorrenometabólico, considerado que el exceso de tejido adiposo disfuncionante es clave en la cascada fisiopatológica y clínica del CRM.

La pérdida de peso intencional mediante la modificación del estilo de vida se logra mejor mediante una intervención integral en el estilo de vida de ≥ 6 meses de duración ^(2,5).

En individuos con HTA, la dieta baja en calorías ocupa el primer lugar entre las intervenciones del estilo de vida para reducir la PA. Por cada kilogramo de peso que se pierde disminuye la PA en aproximadamente 1 mmHg. Además, se atenúa la activación simpática. Se demostró reducción de la mortalidad por todas las causas de un 15% después de las intervenciones de pérdida de peso, independientemente de la edad.

Por lo tanto, la reducción del peso es una recomendación clave. Idealmente debería lograrse combinando una dieta baja en calorías con ejercicio físico. Hay que reconocer que en la práctica lograr y luego mantener la pérdida de peso mediante los cambios de comportamiento suele ser un desafío.

El fenómeno cíclico de pérdidas de peso, seguido de recuperaciones de peso pueden afectar negativamente la PA, el riesgo CV y el perfil metabólico.

Si los pacientes no alcanzan la meta de pérdida de peso con tratamientos no farmacológicos se podría considerar la farmacoterapia, aunque la evidencia sobre la efectividad de los medicamentos para bajar de peso sobre la PA es escasa.

En la Guía Europea 2023 se agregan la mejora en el manejo del estrés y evitar la exposición al ruido y a la contaminación ambiental ⁽⁸⁾.

Tratamiento farmacológico: se recomienda el uso de las cinco principales clases de antihipertensivos: IECA, ARAII, BB, CA y diuréticos tiazídicos o símil-tiazídicos y sus combinaciones. En presencia de comorbilidades se deben utilizar: antagonistas del rMNC, ARNI y antagonistas iSGLT2 ^(2,7).

Al momento de la elección del fármaco deben considerarse varios aspectos que pueden orientar hacia uno u otro grupo de antihipertensivos, como la experiencia previa del paciente con el tratamiento antihipertensivo, la accesibilidad, la presencia de comorbilidades, el efecto de las drogas sobre los FRCV.

En pacientes con riesgo CV moderado, alto o muy alto se recomienda la utilización de asociaciones o combinaciones farmacológicas desde el inicio del tratamiento independientemente del nivel de la PA, preferentemente combinado diuréticos tiazídicos o símil-tiazídicos con IECA o ARAII o CA, o IECA o ARA II con CA.

Se recomienda la utilización de fármacos de acción prolongada de modo de asegurar el control de la PA durante las 24 hs. con una sola toma diaria, lo cual favorece el cumplimiento del tratamiento ⁽⁵⁾.

Alrededor del 20% de los pacientes requerirá asociaciones de tres o más fármacos para alcanzar un adecuado control de su PA.

La asociación de bloqueantes del SRAA + CA + diuréticos tiazídicos o símil-tiazídicos es la más recomendada.

En el recientemente publicado estudio START, donde fueron analizados en forma retrospectiva los datos de 57.998 pacientes hipertensos ≥ 18 años tratados con combinaciones de fármacos antihipertensivos, se demostró que la terapia antihipertensiva combinada reduce la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares cuando se administra en una sola pastilla en comparación con medicamentos idénticos administrados en múltiples comprimidos al día ⁽⁸⁾.

De no lograrse el control de la PA, y ante un escenario de HTA-R, el siguiente paso es el agregado de un antagonista de los receptores mineralocorticoideos, como la espironolactona (**Figura 3**).

La HTA-R se define como una PA elevada en el consultorio ($\geq 140/90$ mmHg) en forma persistente a pesar de los cambios apropiados en el estilo de vida y la ingesta confirmada de una combinación triple de medicamentos recomendados en las dosis máximas toleradas. Deben excluirse la HTA pseudoresistente y causas secundarias de HTA, como el hiperaldosteronismo, la enfermedad renovascular, la ERC y el SAHOS. Las medidas específicas, incluidos los diuréticos en caso de sobrecarga excesiva de volumen, la restricción de sal y el tratamiento de las causas secundarias de HTA, son fundamentales. Los medicamentos (p. ej. anticonceptivos que contienen estrógenos, y antiinflamatorios no esteroides) y otras sustancias, incluido el alcohol, se asocian con la elevación de la PA y deben suspenderse. A partir del estudio PATHWAY-2, la espironolactona (25 a 50 mg al día) debe agregarse al tratamiento triple en la HTA-R. Si no se tolera, se debe considerar eplerenona, amilorida o dosis más altas de diuréticos, betabloqueantes o doxazosina. Las terapias intervencionis-

tas, incluida la denervación renal mediante catéter, han surgido como una opción de tratamiento complementario para la hipertensión no controlada y resistente ^(5,8,10).

En los pacientes con HTA y DM, los IECA o ARA II son de primera línea, especialmente en pacientes con alto RCV, albuminuria y ERC.

En individuos con HTA y con antecedentes de ACV se recomienda el uso de diuréticos y la combinación de diuréticos más IECA.

En pacientes con insuficiencia cardíaca e HTA se puede considerar el reemplazo de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona por los ARNI, sacubitrilo/valsartan.

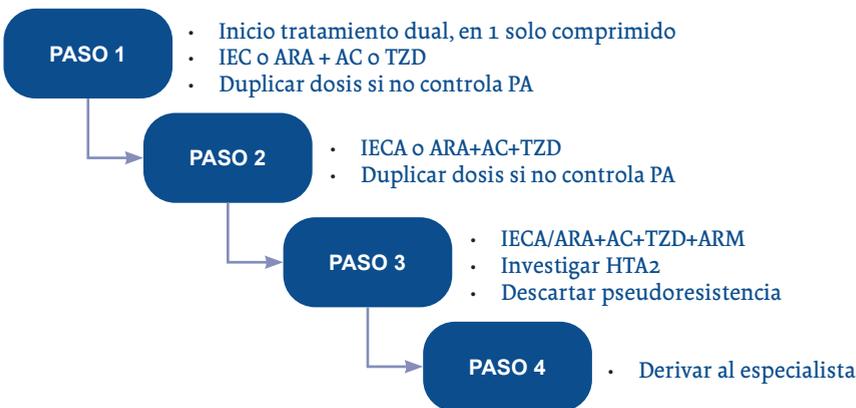
Los análogos de los receptores GLP-1 (arGLP-1) reducen el peso corporal y reducen la PA en unos pocos mmHg, un efecto terapéutico favorable en los pacientes con DM y obesidad. Alternativamente, la cirugía bariátrica es una estrategia eficaz y más duradera para pacientes con obesidad mórbida para controlar los factores de riesgo de PA y riesgo CV y podría considerarse en caso de fracaso de todo lo anteriormente citado, especialmente en obesos mórbidos.

Los pacientes hipertensos con ERC generalmente requieren terapia combinada, que debe consistir en un bloqueador de SRAA con un CA o un diurético tiazídico o símil- tiazídico si el nivel del filtrado glomerular es mayor a 45 ml/min/1,73 m² (ERC Estadio 3a).

Mientras que en aquellos con valores de filtrado renal inferior a 30 ml/min/1,73 m², se sugiere que se roten a diuréticos de asa ^(5,8).

El manejo adecuado de la HTA y de los demás factores de riesgo que componen el CRM es una prioridad clínica y de salud pública ⁽²⁾.

Figura 3. Estrategia terapéutica en el paciente hipertenso con CRM.



TZD: diuréticos tiazídicos / símil-tiazídicos. ARM: antialdosterónicos.

Perspectivas. Gaps en la evidencia

El reconocimiento del síndrome cardiorrenometabólico demuestra que serán necesarios nuevos modelos de atención que se apoyen en la colaboración interdisciplinaria para reducir la fragmentación en la atención de los pacientes que atraviesan esta confluencia de factores de riesgo y asociación de comorbilidades.

Además, es importante comprender mejor cómo se pueden aplicar dichos modelos en diversos entornos clínicos y geográficos con diferente disponibilidad de recursos de atención médica.

También, es necesario definir mejor las estrategias diagnósticas y terapéuticas óptimas para apoyar las asociaciones con los médicos de atención primaria y los enfoques centrados en el paciente para coordinar la atención ⁽²⁾.

Bibliografía

1. Rangaswami, J., Tuttle, K., & Vaduganathan, M. (2020). Cardio-Renal-Metabolic Care Models: Toward Achieving Effective Interdisciplinary Care. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 13(11), E007264. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007264.
2. Ndumele, C., Neeland, I., Tuttle, K., et al. (2023). A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome. *Circulation*, 148, 1636–1664.
3. Da Silva, A., Do Carmo, J., Xuan Li, X., et al. (2020). Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome revisited. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(5), 671–682. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.01.002.
4. Brown, I., Diederich, L., Good, M., et al. (2018). Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(9), 1969–1985. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311033.
5. Delucchi, A., Martín, Páez, O., et al. (2019). Principal conclusions of the Argentine Consensus on Arterial Hypertension. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 36(2), 96–109. Retrieved from link.
6. Ndumele, Rangaswami, J., Sheryl, L., et al. (2023). Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 148(20), 1606–1635.
7. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2018. (n.d.). Retrieved from link.
8. Mancia, G., Kreutz, R., Brunstron, M., et al. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874–2071.
9. Schmieder, R., Wassmann, S., Predel, H., et al. (2023). Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients with Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension*, 80, 1127–1135.
10. Lauder, L., Mahfoud, F., Azizi, H., et al. (2023). Management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*, 44(23), 2066–2077. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab363.

7. Corazón-cerebro, directrices para un abordaje integral

Federico Salazar, Sergio Vissani, José Albisu, Manuel Blanco

En el ámbito de la medicina cardiovascular, la interconexión entre el corazón y el cerebro emerge como un área crítica de investigación y práctica clínica. En este capítulo revisaremos las directrices actuales y perspectivas para el abordaje integral de las patologías cardiometabólicas y cerebrales, destacando la necesidad de un manejo interdisciplinario. Revisamos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las estrategias de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas destinadas a optimizar la salud cardiovascular y cerebral.

Introducción

La ECV constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad a escala global, siendo la cardiopatía isquémica y el ACV las dos entidades principales. En América, el análisis de la Organización Panamericana de la Salud informa que han aumentado las muertes CV, y los años vividos con discapacidad (AVD) han experimentado un aumento cercano al doble en las dos últimas décadas ⁽¹⁾. La HTA emerge como el principal factor de FRCV modificable, desempeñando un papel crucial en la generación de cambios estructurales y/o funcionales en órganos vitales ^(2,3).

La HTA puede causar daño subclínico en órganos blanco durante años, antes de que se desarrollen síntomas o signos clínicos, y el cerebro en particular es altamente vulnerable a los efectos de dicha patología representando el órgano blanco clásico. La HTA no solo constituye el principal factor de riesgo para el ACV, sino que también conduce al deterioro cognitivo y demencia.

Más de la mitad de las personas mayores tienen HTA y casi tres cuartas partes de ellos se pueden estratificar como de alto o muy alto riesgo. Estos pacientes presentan además dos o más factores de riesgo adicionales, incluidos el sedentarismo, los trastornos en el metabolismo glucémico, la obesidad y el tabaquismo; lo que aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como la ERC y las ECV (cardiopatía isquémica, ACV o insuficiencia cardíaca).

Por lo tanto, los adultos frecuentemente presentan HTA en un entorno comórbido. Hay sólida evidencia que sugiere que la HTA, la DM, la obesidad, la ERC y la insuficiencia cardíaca alteran la microvasculatura cerebral y comprometen el flujo sanguíneo cerebral promoviendo el deterioro cognitivo y exacerbando la patogénesis de la ECV.

El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño cerebrovascular y el abordaje multidisciplinario de todos los factores de riesgo es fundamental para lograr un tratamiento médico eficaz para la reducción de los eventos cerebrovasculares.

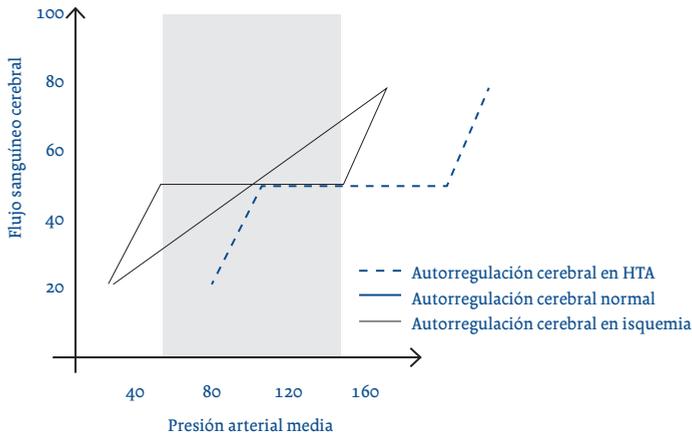
Fisiopatología de las lesiones cerebrovasculares en los pacientes con HTA y síndrome metabólico

En el capítulo 1 hemos analizado en detalle el proceso de daño vascular aterosclerótico, y el rol de la inflamación y la disfunción órgano-metabólica en pacientes con síndrome metabólico, HTA y DM.

A continuación, describimos los principales mecanismos fisiopatológicos de daño a nivel cerebrovascular:

Deterioro de la autorregulación cerebral. La autorregulación cerebrovascular es el proceso mediante el cual el sistema vascular cerebral regula el flujo sanguíneo intracraneal, de modo que se mantiene una perfusión constante para satisfacer las necesidades metabólicas del tejido cerebral en un rango de presiones arteriales sistémicas. En individuos normotensos, esta respuesta ocurre en un rango de aproximadamente 60-160 mmHg de PA sistólica, pero en pacientes con HTA, este rango puede desplazarse hacia presiones más altas (Figura 1).

Figura 1. Mecanismo de autorregulación cerebral, normotensión e hipertensión.



Este desplazamiento hacia arriba en los límites de la autorregulación de la presión hace que los pacientes hipertensos sean especialmente susceptibles a episodios de hipotensión, lo que desempeña un papel muy importante en el desarrollo de cambios en la sustancia blanca.

Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La autorregulación deteriorada aumenta la transmisión de presiones elevadas a los capilares cerebrales, lo que resulta en una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema parenquimatoso, inflamación y degeneración neuronal, síntomas comúnmente observados en pacientes con disfunción cognitiva vascular.

Disfunción endotelial, estrés oxidativo, hiperemia funcional alterada

Cambios en los pequeños vasos. Mediante la proliferación de células musculares lisas y aumento del grosor de la capa media en las arterias de resistencia, lo que resulta en un aumento de la resistencia vascular. Además, la HTA crónica promueve la degeneración hialina, la degeneración fibrinoide, microateromatosis y la formación de microaneurismas en los pequeños vasos. Estas alteraciones de los pequeños vasos predisponen al desarrollo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas ⁽⁴⁾.

Cambios en los grandes vasos: aterosclerosis con infartos aterotrombóticos y ateroembólicos. La HTA promueve la aterosclerosis en las arterias extra e intracraneales, lo que predispone al desarrollo de infartos aterotrombóticos. Los sitios más frecuentes de aterosclerosis son la bifurcación de la arteria carótida común, el origen y la parte intra-cavernosa de la arteria carótida interna, el primer segmento de la arteria cerebral media, el origen y la parte distal de la arteria vertebral y la porción media de la arteria basilar. Estas placas ateroscleróticas suelen ser progresivas y pueden causar ACV isquémicos por oclusión trombotica de la luz o, con mayor frecuencia, por la ruptura aguda de la placa, lo que provoca ateroembolismo y la obstrucción de los vasos intracraneales distales.

La HTA también puede contribuir indirectamente al desarrollo del ACV, ya que es un factor etiológico importante para la fibrilación auricular y para el IAM y el alto riesgo tromboembólico, con el consiguiente incremento de la prevalencia del ACV cardioembólico.

Accidente cerebrovascular relacionado con la hipertensión

A nivel mundial, el ACV ocupa el segundo lugar entre las causas de mortalidad y el tercero entre las causas de discapacidad ⁽⁵⁾.

La HTA y sus consecuencias están asociadas con más del 50% de los ACV isquémicos y el 70% de los hemorrágicos.

Existe evidencia sólida de estudios observacionales y de intervención que asocian a la HTA como un importante FRCV para todos los tipos de ACV. El estudio Framingham en 1970 mostró una asociación significativa entre el riesgo de ACV y una PA $\geq 160/95$ mmHg en todas las edades y en ambos sexos. Luego se ha observado que las personas con una PA normal ($< 120/80$ mmHg) tenían aproximadamente la mitad del riesgo de ACV a lo largo de la vida en comparación con aquellos con HTA ($\geq 140/90$ mmHg) ⁽⁶⁾.

Se ha reportado que la HTA está presente en aproximadamente el 70-80% de los pacientes con ACV lacunar (secundarios a enfermedad de pequeña arteria), en el 40-50% de los aterotrombóticos y en menor porcentaje en los de origen cardioembólico.

Los ACV causados por enfermedad de los pequeños vasos tienden a ocurrir en una distribución particular en la base del cerebro, donde las arterias cortas y rectas con ramificaciones limitadas se ven afectadas por la transmisión directa de la elevada PA desde las grandes arterias hasta los vasos de resistencia más pequeños, provocando daño en las paredes de las arteriolas, dando lugar a infartos lacunares cuando las arteriolas se obstruyen y a hemorragias intracerebrales hipertensivas cuando se producen rupturas. Estos cambios fisiopatológicos explican por qué los infartos lacunares y las hemorragias intracerebrales se localizan especialmente en áreas como los ganglios basales, la cápsula interna, el tálamo, el cerebelo y el tronco cerebral.

Por otro lado, en la etapa aguda del ACV la capacidad de autorregulación de los vasos cerebrales está alterada y por lo tanto, la presión de perfusión cerebral va a depender directamente de la PA (Figura 1). Durante el evento agudo, tanto isquémico como hemorrágico, existe una respuesta hipertensiva transitoria. La causa primaria del incremento de la PA, es el daño o la compresión de regiones específicas del cerebro que regulan la actividad del sistema nervioso autónomo.

Por otra parte, la hemorragia intracerebral profunda es una forma de presentación común de la enfermedad cerebrovascular en pacientes hipertensos. Su desarrollo está relacionado con la dilatación y posterior ruptura de la pared del vaso que ocurre en las ramas de las arterias penetrantes que nutren las regiones profundas del cerebro, como el tálamo, los ganglios de la base y la cápsula interna.

Más allá del daño a nivel vascular cerebral, la HTA tiene otros efectos cardiovasculares que pueden llevar al daño cerebral. Aumenta la postcarga cardíaca con la consiguiente HVI y dilatación auricular izquierda que aumenta el riesgo de fibrilación auricular y eventos cardioembólicos.

Daño cognitivo-vascular

La asociación que existe entre el mal control de los factores de riesgo CV y demencia de tipo vascular es innegable.

En un estudio longitudinal prospectivo de más de 15.000 adultos entre 44 y 66 años y seguidos durante 25 años, se detectó que la DM en la mediana edad (índice de riesgo [HR] 1,8), tabaquismo (HR 1,14) e HTA (HR 1,4) se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de demencia ⁽⁷⁾.

Otros factores como el bajo nivel educativo, el aislamiento social y el sedentarismo también se han asociado con mayor riesgo de demencia.

Distintos estudios, algunos realizados por grupos argentinos (Programa Corazón Sano y Estudio Corazón Cerebro), han demostrado que un tercio de los pacientes hipertensos mayores de 60 años presentan disfunción ejecutiva, incluso antes de presentar daño cardíaco y/o renal ⁽⁸⁾.

El deterioro cognitivo (DC) y la demencia se plantean como etapas de un proceso vascular o degenerativo. Se propone que tanto la enfermedad de Alzheimer como la demencia vascular son extremos opuestos desde un punto de vista fisiopatológico, de un proceso en el cual ambos elementos (daño vascular y degenerativo) con frecuencia coexisten (“demencia mixta”) en un mismo paciente con aportes variables al fenotipo final. También se ha demostrado que los pacientes que tienen FRCV agregados, en especial HTA con DC leve o al inicio de su demencia, tienen una evolución más tórpidas y rápida de su enfermedad.

Si bien la enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente, en el estudio de necropsias, la mayoría de los individuos catalogados con demencia de causa degenerativa presentaba lesiones de tipo isquémicas o microhemorragias cerebrales, además del depósito amiloide característico de la enfermedad.

Estudios que apoyan la teoría del origen vascular de la demencia, dejan una clara correlación entre el aumento de la VOP y el empeoramiento de las funciones cognitivas. Esta asociación estaría dada por el aumento de la rigidez arterial ocasionado por la HTA, la que actuaría dañando los pequeños vasos cerebrales, los cuales no están adaptados a la transmisión de la pulsatilidad de los grandes vasos y los picos de flujo consecuentemente producidos.

Los mecanismos que llevan al daño cognitivo en pacientes con HTA son complejos y todavía no se conocen completamente. De todas maneras, la aparición de demencia y deterioro cognitivo se relaciona tanto con cifras de PA elevadas, como con cifras de PA bajas, especialmente en los ancianos.

Como hemos mencionado el daño en los pequeños vasos subcorticales, favorece la desmielinización de las fibras de asociación de la sustancia blanca y desconexión de circuitos cognitivos cortico-subcorticales resultando en disfunción cognitiva. El dominio cognitivo más afectado es la disfunción ejecutiva y resulta de la desconexión entre la corteza prefrontal y los ganglios de la base.

Las funciones ejecutivas nos permiten controlar y realizar tareas complejas como: la atención, la planificación y memoria de trabajo, el pensamiento abstracto, la habilidad visoespacial y la toma de decisiones, vinculadas a la integridad funcional de la corteza prefrontal ⁽⁹⁾. El conocimiento del estado cognitivo de los pacientes hipertensos se realiza mediante el uso de test cognitivos y permite el diagnóstico del o los dominios cognitivos afectados.

Evaluación neurocognitiva

Las recomendaciones actuales de nuestro último consenso sugieren realizar test neurocognitivo a los pacientes hipertensos mayores de 40 años con riesgo cardiovascular intermedio o alto, y a los pacientes con quejas cognitivas ⁽⁹⁾.

Existen varios tests para evaluar el estado cognitivo y poder determinar trastornos tempranamente. Sin embargo, debido a la facilidad y rapidez para realizarlos, el test del reloj y el de secuencia gráfica son los que evalúan la función ejecutiva con mayor aceptación y los más utilizados.

Detectar el compromiso cognitivo nos permite actuar en forma precoz e intensiva y así modificar el curso de la enfermedad. Existe evidencia científica que la intervención multidominio ⁽¹⁰⁾, con acciones a nivel de hábitos alimentarios, actividad física y cognitiva y control de los factores de riesgo CV, puede detener o disminuir la progresión del daño cognitivo en pacientes con afecciones vasculares.

Rol de las neuroimágenes en la evaluación del daño cerebral

Las neuroimágenes con tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM) se han vuelto indispensables en el diagnóstico del daño cerebrovascular, permitiendo establecer la etiopatogenia probable, su manejo clínico y las pautas de seguimiento.

La utilidad y tipo de imágenes que vamos a seleccionar dependerá del cuadro clínico (ACV, deterioro cognitivo, encefalopatía hipertensiva), el tiempo de evolución del cuadro, y la localización y el mecanismo de la lesión sospechada.

Evaluación de las lesiones isquémicas: la TAC puede identificar infartos cerebrales agudos (en hiperagudos puede ser normal), pero su sensibilidad para la detección de lesiones isquémicas crónicas, comúnmente asociadas a la HTA, es limitada. En cambio, la RM, con secuencias ponderadas en difusión y secuencias FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), ofrece una mayor sensibilidad para la detección de lesiones isquémicas crónicas, principalmente las lesiones lacunares. Además, proporciona una evaluación más detallada de la sustancia blanca (leucoaraiosis).

Hemorragias cerebrales: la TAC es especialmente útil en la identificación de hemorragias cerebrales agudas, gracias a su capacidad para detectar la densidad del sangrado. La rapidez de adquisición de imágenes la convierte en una herramienta eficaz para evaluar hemorragias intracerebrales y subaracnoideas, condiciones que pueden derivar de la HTA no controlada. La RM, mediante secuencias ponderadas en T1 y T2, también es capaz de identificar hemorragias cerebrales. Al proporcionar mayor resolución espacial y detalles anatómicos puede ser beneficiosa en la evaluación de hemorragias más pequeñas o en regiones anatómicas complejas.

Evaluación de vasos sanguíneos: la angioRM para la evaluación vascular en pacientes con HTA ofrece una visualización clara de estenosis, aneurismas y malformaciones vasculares.

En conclusión, la elección entre TC y RM para pacientes con HTA dependerá de la situación clínica específica y de los aspectos que se deseen evaluar con mayor detalle. La combinación de ambas modalidades puede proporcionar una visión completa de la patología cerebral asociada a la HTA.

Tratamiento

Prevención primaria

Los estudios prospectivos han mostrado una fuerte relación positiva, continua e independiente entre los niveles de PA y la ECV. Esto se aplica tanto a la PAS como a la PAD.

Un metaanálisis que incluye cientos de miles de pacientes, ha demostrado que una reducción de 10 mmHg de la PAS o de 5 mmHg de la PAD, se asocia con reducciones significativas de casi el 20% en todos los eventos CV mayores, 35% de reducción en el ACV y 10-15% de la mortalidad global. Estas reducciones relativas del riesgo son consistentes, independientemente de la PA basal dentro del rango hipertensivo, el nivel de riesgo CV, las comorbilidades (DM, ERC), la edad, el sexo y la etnia.

Hace algunos años se sugería una meta de PA <140/90 para la PA de consultorio, sin embargo, ha surgido nueva información a partir de análisis post hoc de grandes ensayos clínicos en pacientes con alto riesgo CV, y nuevos ECA y metaanálisis de todos los ECA disponibles ⁽¹²⁾. En comparación con una PAS objetivo de entre 130 y 139 mmHg, reducir la PAS a menos de 130 mmHg se asoció con reducciones adicionales en el riesgo de ACV, particularmente en pacientes con DM2 ⁽¹³⁾.

En pacientes de edad avanzada se recomienda un objetivo de PA sistólica más prudente (< 140 mmHg), aunque un objetivo más exigente (< 130 mmHg) sería mejor para la prevención primaria del ictus en pacientes de hasta 80 años, siempre que el tratamiento sea bien tolerado y evitando la hipotensión ortostática.

El abordaje integral del resto de los FR y comorbilidades es fundamental para la reducción del riesgo residual, y las intervenciones terapéuticas intensivas sobre ellos reducen los eventos ⁽¹⁴⁾. Hemos revisado, en los capítulos 2, 3 y 4, los lineamientos principales para el manejo de obesidad, dislipemias y DM.

Prevención secundaria

El manejo de los FRCV sigue siendo extremadamente importante en la prevención secundaria del ACV, lo que incluye la DM, la cesación tabáquica, la dislipemia y, especialmente, la HTA. El tratamiento médico intensivo, idealmente por equipos

multidisciplinarios, debe ser realizado buscando los objetivos terapéuticos adaptados al paciente individual.

Los factores de estilo de vida, incluida una dieta saludable y la actividad física, son importantes para prevenir un segundo ACV. Se recomiendan dietas hiposódicas y de ser posible implementar una dieta mediterránea. Los pacientes con ACV tienen una mayor prevalencia de hábitos sedentarios y se les debe alentar a realizar actividad física de manera supervisada y segura.

Teniendo en cuenta las nuevas terapéuticas y recomendaciones para pacientes con DM y con ECV establecida, especialmente ACV isquémico, la prevención de recurrencia de ECV es la prioridad, por lo que la terapia con agonistas del receptor de GLP-1 debería ser considerada desde el inicio junto a la metformina independientemente de la HbA1c inicial.

Los objetivos óptimos de PA para prevenir el ACV recurrente no están claros, pero un hallazgo consistente de varios ensayos y metaanálisis ha sido que, dentro del rango de 120-140 mmHg de PAS, cuanto menor sea la PAS alcanzada, menor será el riesgo de recurrencia del evento cerebrovascular.

Los diuréticos (idealmente símil tiazídicos), los IECA y los ARA II son los fármacos de primera línea.

Cambiar comportamientos del paciente, como la dieta, el ejercicio y la adherencia a los medicamentos, requiere más que simples consejos o folletos de su médico. Se necesita un enfoque multidisciplinario apoyado en programas para lograr cambios de comportamientos y seguimiento de las metas.

Tratamiento en pacientes con deterioro cognitivo y demencia

Varios estudios han demostrado que una meta estricta de la PA, (PAS < 130 mmHg) reduce la progresión de las lesiones de la sustancia blanca cerebral y la disminución del rendimiento cognitivo global.

La evidencia actual respalda la recomendación de implementar un tratamiento antihipertensivo y lograr un control estricto de la PA en las etapas temprana, media y avanzada de la vida, para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia.

El análisis *post hoc* de dos ECA (PreDIVA⁽¹⁵⁾ y el SPRINT-MIND⁽¹⁶⁾) han demostrado que el tratamiento con ARA II, CA no dihidropiridínicos y tiazidas o símil tiazidas tuvo tasas más bajas de deterioro cognitivo incidente (~24%) en comparación con los IECA, los no-DHP y los BB.

En el estudio Syst Eur de ancianos con HTA sistólica aislada, se observó un beneficio significativo con el uso de CA dihidropiridínicos en la disminución de la incidencia de nuevos casos de demencia. Incluso en un seguimiento a largo plazo

de este ensayo se observó que las curvas se continuaban separando en favor de los pacientes tratados con CA dihidropiridínicos.

En todos los casos la principal terapia será la reducción de la PA y los cambios en el estilo de vida, principalmente la actividad física que en varios estudios ha demostrado beneficios sustanciales.

Tratamiento de las emergencias hipertensivas

En el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva, es necesario un control de la PA con un descenso rápido pero seguro. En estos pacientes, podemos utilizar en primer lugar, de no mediar contraindicación, labetalol ya que mantiene el flujo sanguíneo cerebral relativamente intacto para un descenso tensional no tan brusco sin exceder los 40 o 50 mmHg. El nitroprusiato puede generar un descenso más brusco de los valores tensionales y además puede aumentar la presión intracraneal. También se puede usar alternativamente, la nicardipina endovenosa (EV), aunque en nuestro país no está disponible fácilmente.

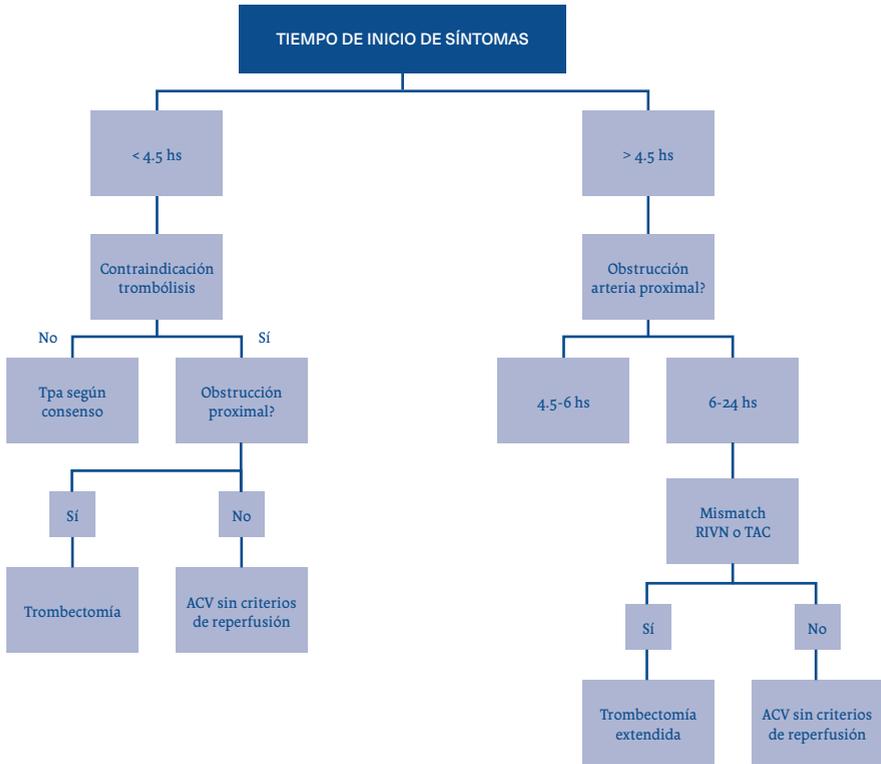
La HTA se encuentra presente en la mayoría de los pacientes que cursan un ACV isquémico, con mayor prevalencia en quienes ya tenían antecedentes de HTA. Algunas razones para esta elevación son atribuibles a la isquemia cerebral y a una respuesta ante la hipertensión endocraneana para mejorar la perfusión del tejido encefálico isquémico, aunque esto aumenta el riesgo de edema tisular y de transformación hemorrágica. Si bien el control de la PA en ACV isquémico constituye un aspecto fundamental, existen controversias con relación al nivel óptimo de PA durante el período agudo y se deben tomar los recaudos necesarios para evitar la hipotensión arterial en la emergencia. El *International Stroke Trial* demostró que la disminución de la PA por debajo de 140 mmHg se asocia a un peor pronóstico, el cual se incrementa por cada descenso de 10 mmHg. En aquellos pacientes que son candidatos a terapia con activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) endovenoso es recomendable que los valores de PAS no superen los 185 mmHg y/o la PAD no supere los 110 mmHg, y esto debe mantenerse las primeras 24 horas; en cambio si no se va a realizar trombólisis se iniciará tratamiento en casos de HTA > 220/120 mmHg.

El tratamiento EV con rtPA es la terapéutica estándar para los pacientes con ACV isquémico moderado o severo en las primeras 3 horas (ventana convencional) y hasta 4,5 horas (ventana extendida) del inicio de los síntomas, porque permite la reperusión en un porcentaje importante de pacientes afectados, mejora la funcionalidad y disminuye las secuelas a largo plazo con riesgo relativamente bajo de hemorragias sintomáticas de importancia. La hemorragia intracerebral sintomática secundaria a la trombólisis ocurre en el 7% de los casos y su riesgo se incrementa con la edad,

PA elevada, déficit neurológico severo, hiperglucemia y cambios isquémicos tempranos en la TAC ⁽¹⁷⁾.

Últimamente, se está imponiendo la trombectomía transcatóter y la utilización de stents, debido a que en trabajos recientes han demostrado una mejoría en los resultados funcionales en los individuos que recibieron tratamiento en las primeras 6 horas del evento (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo para manejo del ACV agudo.



En cuanto al tratamiento del ACV hemorrágico las recomendaciones actuales para los casos leves a moderados con PAS inicial entre 150-220 mmHg se recomienda la reducción de la PA dentro de las 6 horas de inicio del cuadro clínico, e idealmente dentro de las primeras 2 horas. La reducción de la PA se debe mantener las primeras 24-72 horas ^(18,19), buscando un objetivo de PAS de 140 mmHg (rango entre 130-150 mmHg), y evitando descensos por debajo de 130 mmHg ⁽²⁰⁾. Los factores que favorecen un objetivo de PA < 140 mmHg pueden incluir: presentación dentro de las 6 horas de inicio de los síntomas, PAS no superior a 220 mmHg, terapia de anticoagulación y función renal normal ⁽²¹⁾.

El descenso de la PAS no debe ser brusco ni tampoco exceder los 60 mmHg de los valores basales ⁽²²⁾, y siempre utilizar fármacos EV para ser fácilmente titulables, como el labetalol parenteral, la hidralazina y la nicardipina. La titulación será cuidadosa para asegurar el control continuo y sostenido de los valores de PA, evitando grandes variaciones tensionales ⁽²³⁾.

El nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina deberían evitarse, debido a su capacidad para elevar la presión endocraneana (PIC) por su efecto arteriodilatador y venodilatador ⁽²⁴⁾.

En pacientes que deban someterse a cirugía de descompresión por hemorragias muy extensas con aumento de la PIC, el descenso intensivo no ha demostrado seguridad ni eficacia, y aún no están claros los objetivos terapéuticos ⁽²⁵⁾.

Conclusiones

La ECV es la primera causa de muerte en nuestro país pese a que la mayor parte de los factores de riesgo son conocidos y modificables. El mal control de la HTA y el incremento del sedentarismo, dislipemia, obesidad y especialmente la DM están alcanzando proporciones de una verdadera epidemia.

Los médicos que tratamos a pacientes con estas enfermedades crónicas debemos tener presente los riesgos de ECV dado que un adecuado control de las mismas podría reducir la morbimortalidad por ACV y la discapacidad por deterioro cognitivo. Realizar el tratamiento en forma integrada y multidisciplinaria es fundamental en la preservación de la salud del cerebro y la protección de la función cognitiva en nuestros pacientes.

Bibliografía

1. OPS. (2021). La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019. Portal de Datos de NMH. Organización Panamericana de la Salud.
2. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., et al. (2020). GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982-3021.
3. Collaborators GBDN. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18, 459-480.
4. Sierra, C., Coca, A., & Schiffrin, E. L. (2011). Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke. *Current Hypertension Reports*, 13(3), 200-207.
5. Feigin, V. L., Norrving, B., & Mensah, G. A. (2017). Global burden of stroke. *Circulation Research*, 120(3), 439-448.
6. Seshadri, S., Beiser, A., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Au, R., Kannel, W. B., et al. (2006). The lifetime risk of stroke: Estimates from the Framingham Study. *Stroke*, 37, 345-350.
7. Gottesman, R. F., Albert, M. S., Alonso, A., et al. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*, 74(10), 1246.

8. Vicario, A., Cerezo, G. H., Del Sueldo, M., et al. (2018). Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. *Heart-Brain Study. Hipertensión y Riesgo Vascular*, 35(4), 169-176.
9. Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, 117, 1169-1180.
10. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. (2018). *Revista Argentina de Cardiología*, 86(Suplemento 2).
11. Alber, J., et al. (2019). White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & Dementia*, 5, 107-117.
12. Brunstrom, M., & Carlberg, B. (2018). Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 178, 28-36.
13. Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A. (2017). Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10-Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*, 35, 922-944.
14. Consenso de prevención CV. *Revista Argentina de Cardiología*, 91(Suplemento 4).
15. Richard, E., den Heuvel, E. V., Moll van Charante, E. P., Achthoven, L., Vermeulen, M., Bindels, P. J., & Van Gool, W. A. (2009). Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (PreDIVA). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(3), 198-204.
16. Marcum, Z. A., Cohen, J. B., Zhang, C., et al. (2022). Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors with Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*, 5, e2145319.
17. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344-e418.
18. McGurgan, I. J., Ziai, W. C., Werring, D. J., Al-Shahi Salman, R., & Parry-Jones, A. R. (2020). Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Practical Neurology*, 21, 128-136.
19. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344-e418.
20. Greenberg, S. M., Ziai, W. C., Cordonnier, C., Dowlatshahi, D., Francis, B., Goldstein, J. N., et al. (2022). 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 53, e282-e361.
21. Sandset, E. C., Anderson, C. S., Bath, P. M., Christensen, H., Fischer, U., G secki, D., et al. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal*, 6(II)
22. Moullaali, T. J., Wang, X., Martin, R. H., Shipes, V. B., Robinson, T. G., Chalmers, J., et al. (2019). Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *The Lancet Neurology*, 18, 857-864. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30196-6)
23. Greenberg, S. M., Ziai, W. C., Cordonnier, C., Dowlatshahi, D., Francis, B., Goldstein, J. N., et al; American Heart Association/American Stroke Association. (2022). 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 53, e282-e361. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
24. Holme, M. R., & Sharman, T. (2021, Jun 29). Sodium Nitroprusside. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
25. Anderson, C. S., Selim, M. H., Molina, C. A., & Qureshi, A. I. (2017). Intensive Blood Pressure Lowering in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 48, 2034-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016185>

8. Más allá de lo conocido, abordaje integral e inclusivo

Entendiendo aspectos psicosocioculturales, alteraciones de la microbiota e influencia epigenética en los pacientes cardio-reno-metabólicos

Jésica Ramírez, Laura Graziani, Florencia Garavelli

Introducción

Una gran cantidad de datos epidemiológicos de observación y diferentes ensayos clínicos respaldan la existencia de una sustancial superposición entre enfermedad metabólica, cardiovascular y renal. Se ha observado que la aparición de una aumenta el riesgo y empeora el pronóstico de las demás. Estas tres entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, cuya activación resulta en un círculo vicioso de perpetuación de los procesos patológicos, aumentando la morbilidad y la mortalidad de los pacientes que las padecen ⁽¹⁾. Dado que cada vez hay más pruebas que respaldan la existencia de una fuerte interacción entre DM2, ECV y ERC, la unificación del término por enfermedad cardio-reno-metabólica ha sido introducido para describir la interdependencia sistémica de estas tres condiciones ⁽²⁾.

La identificación de las interconexiones fisiopatológicas entre estas comorbilidades es clave para desentrañar nuevos targets terapéuticos. Una mejor comprensión de los mecanismos centrales comunes que subyacen a la ECMR puede proporcionar objetivos para la intervención farmacológica. Adoptar un enfoque terapéutico personalizado que aborde las condiciones comórbidas generales del paciente se vuelve esencial, considerando la disponibilidad de nuevos fármacos capaces de reducir los niveles de glucosa con eficacia comprobada en la protección renal y cardiovascular.

Se necesita más investigación para profundizar el conocimiento de la fisiopatología de la ECMR. El presente capítulo aborda la interrelación entre ECMR y dos principales actores con rol patogénico demostrado como es la influencia de la microbiota en la fisiopatología de la enfermedad y el rol de la epigenética en la modulación de los mecanismos genéticos y ambientales subyacentes a este complejo cuadro sindrómico. A continuación, abordaremos ambas áreas.

¿Qué es la microbiota y cómo influye en la aparición de ECMR?

Entender a la ECMR desde una mirada integral, implica necesariamente abordar el papel que presenta la microbiota intestinal en el desarrollo y progresión de esta enfermedad.

La microbiota intestinal se compone de una población diversa de microbios con efectos beneficiosos y adversos sobre la salud humana. En el cuerpo humano viven en simbiosis una multitud de microorganismos, habitando en el intestino entre 10 y 100 billones de microbios entre ellos bacterias, virus, hongos y helmintos, siendo las bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* los mayoritarios. En menor proporción se detectan *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria* y *Spirochaetes*.

La composición de la microbiota intestinal es altamente variable y depende de factores asociados al huésped (genética) y factores externos (baja ingesta de fibras, disminución del tránsito colónico, uso de antibióticos, etc.). Modificaciones cualitativas y/o cuantitativas, transitorias o persistentes, definen al proceso denominado “disbiosis”⁽³⁾.

Efectos beneficiosos de la microbiota intestinal

Entre estos se encuentran:

- *nutricionales y metabólicos*: actividad bioquímica de la flora con recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producción de vitaminas K y B, absorción de calcio y hierro;
- *inmunológicos*: previene la colonización de patógenos, estimula la presencia de células T helper (Th1 y Th2) en la mucosa intestinal, migración a órganos linfoides y diferenciación del linaje Th1;
- *tróficos*: modula la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, restaura las uniones estrechas en el epitelio intestinal, regula la expresión de co-transportadores como Na⁺ - glucosa⁽⁴⁾.

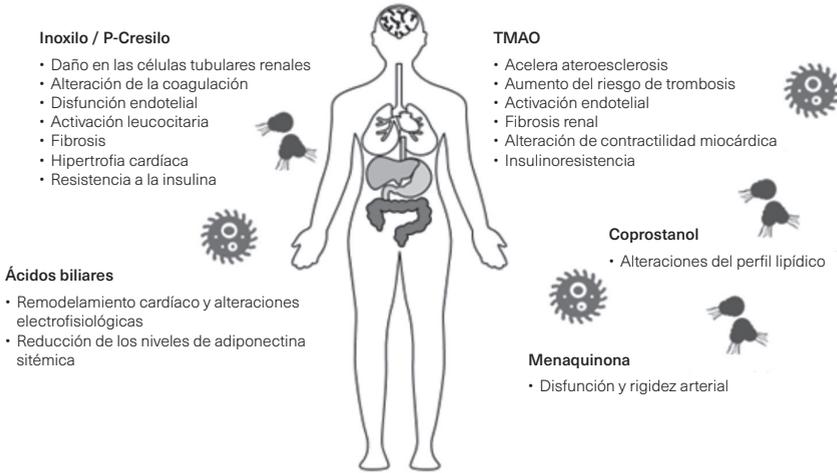
Efectos patogénicos de la microbiota intestinal

La disbiosis favorece la aparición de un entorno proinflamatorio y disfunción metabólica con el consecuente desarrollo y/o progresión de ECMR (Figura 1).

Microbiota intestinal, ERC y alteración inmunológica

La concentración elevada de urea a medida que progresa la ERC es uno de los principales mecanismos de alteración de la microbiota intestinal. Se describe un sobrecrecimiento de familias de bacterias que contienen ureasa, uricasa y enzimas formadoras de sulfato de indoxilo y p-cresilo. Alteraciones en la barrera intestinal,

Figura 1. Efectos patogénicos de la microbiota intestinal



permiten el paso al torrente sanguíneo de inóxido y p-cresilo, con efectos nocivos como daño en las células tubulares renales, alteración de la coagulación, disfunción endotelial, activación leucocitaria, fibrosis, hipertrofia cardíaca y resistencia a la insulina ⁽⁵⁾.

Los AGCC, derivan de almidones resistentes presentes en alimentos como verduras, frutas, trigo, maíz y frutos secos. Estos alimentos presentan gran contenido de potasio, por lo cual su ingesta suele estar restringida. La disminución en la producción de AGCC produciría alteraciones en la integridad de la barrera epitelial, aumento de la actividad inflamatoria, translocación bacteriana y alteración en la regulación inmunológica de los linfocitos T ⁽⁶⁾.

Microbiota intestinal y enfermedad cardiovascular

Estudios en pacientes con ECV evidencian que la disminución en la diversidad bacteriana intestinal, con aumento en la cantidad de bacterias como *Clostridiales*, *Bacteroidales* y *Robinsoniella* y el cambio de *Firmicutes* a *Bacteroidetes* se asociarían con desarrollo y peor control de la PA ⁽⁷⁾.

En insuficiencia cardíaca crónica se produciría disminución de bacterias productoras de butirato y aumento de microorganismos patógenos como *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* y *Candida*. A medida que progresa la enfermedad, aumenta la congestión y edema de la pared intestinal, con alteraciones en la microcirculación, aumento de la permeabilidad intestinal, translocación bacteriana y producción de metabolitos con efectos nocivos ⁽⁷⁾.

El aumento de enterobacterias se asociaría con mayor área fibrótica de la placa coronaria y aterosclerosis y bacterias intestinales como: *Dysgonomonas*, *Paraprevotella*, *Succinatimonas* y *Bacillus*, favorecerían el potencial trombotico de las placas de ateroma ⁽⁸⁾.

Microbiota intestinal, obesidad y DM2

Se presenta una interacción triple entre microbiota intestinal, metabolismo de la glucosa y sistema inmunológico. La microbiota intestinal influye en el metabolismo de la glucosa y la insulina por la producción de metabolitos. Por otra parte, la hiperglucemia aumenta la permeabilidad intestinal, genera translocación bacteriana y paso a la circulación sistémica, provocando una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico con disfunción de las células beta pancreáticas, resistencia a la insulina y presencia de hígado graso.

La proliferación de bacterias proinflamatorias (*Escherichia coli*) normalmente infrarrepresentadas a expensas de otras antiinflamatorias (*Fecalibacterium prausnitzii*), llevaría a una producción alterada de AGCC. En pacientes obesos la utilización de la relación (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroides* tendría utilidad para evaluar el equilibrio de la microbiota intestinal y funcionalidad, ya que el mismo se encuentra alterado hacia la producción aumentada de *Firmicutes* ⁽⁹⁾.

Metabolitos de la microbiota y enfermedad cardio-reno-metabólica

A partir de estudios en modelos animales, se evidencia que la disbiosis produciría metabolitos que ingresan a la circulación sistémica con efectos deletéreos en distintos tejidos. Entre los metabolitos con mayor evidencia científica se encuentran: trimetilamina (TMA), ácidos biliares (AB), coprostanol, fenilacetilglutamina y menaquinona ⁽¹⁰⁾.

La TMA produce toxicidad a través de su oxidación a N-óxido trimetilamina (TMAO). Alimentos como carne, huevos y productos lácteos ricos en grasas contienen colina, fosfatidilcolina y carnitina-trimetilamina. Esta última es metabolizada por la microbiota intestinal en TMA que atraviesa la mucosa intestinal, llega a la circulación portal y en el hígado es oxidada convirtiéndose en TMAO. A nivel cardiovascular se relacionaría con disfunción de células endoteliales, formación de placas ateroscleróticas, estado proinflamatorio y aumento de la actividad plaquetaria ⁽¹¹⁾. En el metabolismo de la glucosa, con menor tolerancia e insulinoresistencia ⁽¹²⁾.

El aumento de los ácidos biliares produciría a nivel cardiovascular remodelamiento cardíaco y alteraciones electrofisiológicas, y a nivel metabólico reducción de los niveles de adiponectina sistémica ^(11,12).

La fenilacetilglutamina es un metabolito derivado de la conjugación entre glutamina y fenilacetato, facilitada por la microbiota intestinal. Su aumento se relacionaría con mayor actividad plaquetaria, trombosis y aterosclerosis ⁽¹¹⁾.

El coprostanol es un esteroide no absorbible producido en el intestino por la conversión del colesterol, con la posterior reducción de los niveles de colesterol en sangre. Sin embargo, al ser la cantidad de coprostanol producida en humanos extremadamente variable, una actividad disminuida predispondría a alteraciones del perfil lipídico ⁽¹¹⁾.

La menaquinona, isoforma de la vitamina K, es un cofactor de carboxilación de proteínas, vinculada a la integridad y funcionalidad de la pared vascular. Su sobreproducción tendría efectos nocivos a nivel vascular con disfunción y rigidez arterial ⁽¹¹⁾.

¿Cuál es la evidencia sobre el impacto de la modulación de la microbiota intestinal en la enfermedad cardio-reno-metabólica?

Dieta

Los alimentos producen múltiples efectos sobre la microbiota intestinal, sin embargo, estos efectos no son inmediatos, y no hay estudios a largo plazo que evidencien un mayor impacto si se mantiene durante un tiempo prolongado.

Los productos vegetales modulan la microbiota intestinal favoreciendo el crecimiento de especies capaces de fermentar fibras, con mayor producción de AGCC y fosfatidilcolina ⁽¹³⁾. Los ácidos grasos omega-3, el ácido α -linolénico y los ácidos grasos poliinsaturados de origen vegetal ejercen beneficios en el sistema cardiovascular, por aumento de microbiota productora de AGCC, disminución de la producción de TMA e integridad de la barrera intestinal evitando la translocación bacteriana y de metabolitos ⁽¹¹⁾.

Prebióticos

Los prebióticos son carbohidratos complejos, polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados naturales vegetales. Estudios en animales evidencian cambios en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal con mejoría en la integridad de la barrera intestinal, aumento en la producción de AGCC, mejoría en la homeostasis de la glucosa, perfil lipídico y sensibilidad a la leptina. A nivel cardiovascular se asociaría a reducción de la PA y mejoría de la disfunción endotelial ⁽¹²⁾. Aún es necesaria la contribución de más estudios que evalúen el potencial beneficio del tratamiento prebiótico ⁽¹⁴⁾.

Probióticos

Son microorganismos vivos que administrados en cantidades correctas producen beneficios en el huésped ⁽¹⁵⁾. Estudios en ratones evidenciaron la presencia en la microbiota intestinal de *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*, los cuales, actuarían disminuyendo la insulinoresistencia, la permeabilidad intestinal y la disbiosis ⁽¹⁶⁾. Bacterias probióticas de productos lácteos, podrían disminuir la PA, por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina ⁽¹¹⁾.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en transferir al sujeto afectado bacterias intestinales derivadas de un donante de heces. Estudios en animales evidenciaron mejoría de la PA, disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular ⁽¹¹⁾.

Fármacos

En estudios con modelos animales, fármacos como la metformina y liraglutide, modificaron la composición y metabolismo de la microbiota intestinal mejorando la disbiosis ⁽¹⁷⁾. Inhibidores del cotransportador 2 de Na⁺-glucosa (iSGLT2) como empagliflozina y dapagliflozina, mostraron efectos beneficiosos al aumentar la diversidad de la microbiota intestinal y de bacterias beneficiosas como las *Lactobacillaceae* con mejoría de parámetros inflamatorios ^(18,19).

El inhibidor de la α -glucosidasa se ha propuesto con la finalidad de aumentar la masa de polisacáridos que llegan a la luz del colon en pacientes con ERC, dado que al inhibir la α -glucosidasa aumentaría la cantidad de oligosacáridos y polisacáridos con la consecuente disminución de las concentraciones séricas sulfato de indoxilo y p-cresilo y aumento de su excreción ⁽²⁰⁾.

¿Qué es la epigenética y cómo interviene en la enfermedad cardio-reno-metabólica?

Concepto y utilidad de la epigenética

El término epigenética es de origen griego y fue propuesto por primera vez en 1942 por el biólogo inglés C.H. Waddington. Comprende aquellos cambios estables y heredables en la expresión génica, no producidos por alteraciones en la secuencia de ADN. En su concepto la epigenética intenta explicar cómo factores nutricionales, ambientales y cambios en el estilo de vida contribuyen a la expresión diferencial de genes, modulación y desarrollo de diferentes patologías. Al analizar su etimología: “EPI”: por encima; “GENÉTICA”: propio de la generación, podemos definirla como “por encima de la secuencia de ADN” ⁽²¹⁾. Esto permite concluir que en aquellos pacientes en los que existan enfermedades epigenéticas, las técnicas actuales de diagnóstico monogénico como la secuenciación de última generación (NGS: *Next Generation Sequencing*) no mostrarán errores moleculares (mutaciones o variantes patogénicas) ya que la secuencia de ADN de los individuos estudiados no presentará errores.

Las modificaciones epigenéticas, participan en la regulación de la expresión de los genes y son relevantes en la salud de los individuos, su concepción y descendencia.

La interacción entre nuestra información genética, con factores ambientales, estilo de vida y con hábitos alimentarios explica la posibilidad de modificar la expresión

de genes involucrados en diferentes patologías. El resultado de esta interacción entre factores genéticos y no genéticos, como la edad, dieta y actividad física, tiene un impacto diferente en el fenotipo de los pacientes.

La investigación en epigenética ha permitido y permite actualmente, implementar nuevas estrategias preventivas y terapias dirigidas, direccionando el tratamiento hacia una medicina de precisión y cuidado personalizado. Proporciona un mejor entendimiento sobre las bases moleculares de enfermedades complejas, incluyendo patologías cardiovasculares, renales y metabólicas ⁽²²⁾.

Epigenética y metabolismo

La epigenética regula la expresión génica y presenta un rol activo en diferentes enfermedades metabólicas tales como: DM, obesidad, HTA, hepatopatías y enfermedad renal, entre otras.

Mecanismos y rol en enfermedades metabólicas

La epigenética, es fundamental en el desarrollo de diferentes procesos biológicos como la diferenciación, replicación y adhesión celular mediante diferentes mecanismos entre los que encontramos: metilación del ADN, modificación de histonas, remodelado de la cromatina y ARN no codificante. Es importante también su participación en la alteración de la función mitocondrial, alterando la programación mitocondrial fetal que contribuiría al desarrollo de enfermedades metabólicas en la adultez ⁽²³⁾.

Metilación del ADN: es el principal mecanismo de regulación génica en mamíferos. La mayoría de las modificaciones por metilación ocurren en islas de citosinas fosfato guaninas (CpG) localizadas en la región promotora de diferentes genes. La adición de grupos metilos inactiva la transcripción génica provocando el silenciamiento de un gen. Las enzimas denominadas DNA metiltransferasas (DNMTs) son las que participan de este proceso y se dividen en diferentes categorías dependiendo su rol en el proceso de metilación ⁽²⁴⁾.

En pacientes diabéticos se evidenció que la presencia de altos niveles de metilación del ADN se relacionaba con mayor riesgo de no respuesta o tolerancia al tratamiento con metformina, así como también se ve involucrado este mecanismo en el mayor número de complicaciones, en particular enfermedades renales asociadas.

En pacientes con obesidad, pudo demostrarse alteraciones en los perfiles de metilación del ADN de los pacientes afectados.

Modificación de histonas: las proteínas histonas constituyen octámeros sobre los cuales se enrolla la hebra de ADN. El proceso de modificación de histonas incluye acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, etc., a través de enzimas

específicas. La modificación en las histonas afecta, en última instancia, la estructura de la cromatina (más relajada o más compactada), permitiendo o inhibiendo el acceso de diferentes factores de transcripción a la secuencia de ADN respectivamente ⁽²⁵⁾. Cuando la modificación de histonas compacta la cromatina se dice que los genes se tornan inaccesibles a la transcripción, por lo tanto, permanecen inactivos. Por el contrario, cuando la estructura de la cromatina es más relajada, la hebra de ADN se expone a factores de transcripción permitiendo la síntesis génica activa.

En pacientes diabéticos, este mecanismo puede explicar episodios de exacerbación de la enfermedad, mediante la modificación en la actividad antiapoptótica de los linfocitos, con mayor expresión de genes relacionados con la inflamación.

RNA no codificantes (ncRNA): corresponde a moléculas de ARN que no son codificantes, por lo que, su información no se traduce a proteínas. Algunos ejemplos de estos son: ARNr (ARN ribosomal), ARNt (ARN de transferencia), ARNm (ARN mitocondrial), microRNA (miRNA), siRNA (pequeño RNA de interferencia), entre otros. Estos RNA se dividen en categorías según su longitud.

De entre los RNA no codificantes, los miRNAs se utilizan como ejemplo en patología cardíaca. Estos juegan un rol crucial en la regulación génica a nivel postranscripcional. Actualmente se utilizan como biomarcadores de diferentes patologías. Se expresan en cardiomiocitos, fibroblastos, células endoteliales, células vasculares y musculares lisas. Controlan prácticamente todos los aspectos de la biología del sistema cardiovascular, incluyendo el remodelado y la fibrosis cardíaca, la apoptosis, la inflamación, la proliferación, la angiogénesis y el metabolismo, son elementos potencialmente causales de enfermedad ⁽²⁵⁾. De entre sus aplicaciones a la clínica, el dosaje de miRNA es útil como biomarcador para diagnóstico y orientación del tratamiento ⁽²⁶⁾.

Interacción de diferentes factores

Nuestro fenotipo está influenciado por múltiples factores que interactúan entre sí, favoreciendo el desarrollo de las principales patologías metabólicas, renales y vasculares.

Factores no genéticos como la edad se relacionan con mayores niveles de metilación del ADN y, en consecuencia, se observa un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas metabólicas.

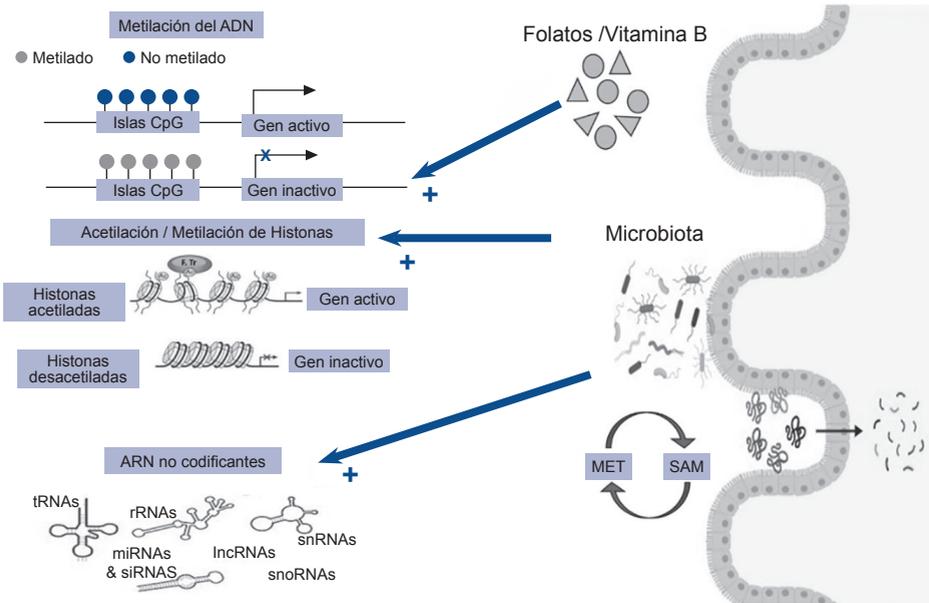
En cuanto a factores externos como el estilo de vida o la dieta, encontramos que regulan diferentes alteraciones epigenéticas y es un factor clave en la patogenia de estas enfermedades metabólicas.

No podemos dejar de mencionar a los factores ambientales también implicados en la expresión de genes relacionados con la metilación del ADN.

Interacción entre epigenética y microbiota

Las enzimas modificadoras que participan de procesos epigenéticos requieren de los sustratos adecuados para remodelar la estructura de la cromatina. Así las DNMTs/HMTs y las histonas aciltransferasas (HATs) donan y/o liberan grupos metilo. Mientras en la mayoría de los casos el sustrato es producido de manera intrínseca por vías correspondientes al huésped, en otros, la microbiota es interesantemente apreciada como fuente de recursos adicionales para estas moléculas. Es particularmente conocido, que la microbiota puede generar folatos y vitaminas del grupo B que actúan como donantes de grupos metilo con la capacidad de intervenir en los procesos de metilación del ADN e histonas. Además, los folatos son nutrientes esenciales producidos por tipos específicos de probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) que participan en la generación de S-adenosilmetionina (SAM), componente fundamental en los procesos de metilación de ADN e histonas. Los componentes de la microbiota pueden metabolizar la metionina de la dieta a S-adenosilmetionina, por lo que, cambios en la composición bacteriana pueden modificar la disponibilidad de SAM y como consecuencia alterar el estatus de metilación del ADN e histonas en el huésped, modificando la expresión de ciertos genes ⁽²⁷⁾ (Figura 2).

Figura 2.



En el gráfico puede observarse la interacción entre microbiota y epigenética. Los componentes de la dieta y la microbiota intestinal modifican los sustratos disponibles para que las enzimas encargadas de los procesos epigenéticos puedan modificar estados de metilación del ADN e histonas, así como intervenir en procesos dependientes de RNA no codificantes. Abreviaturas: FT: factores de transcripción; MET: metionina; SAM: S-Adenosilmetionina; tRNAs: ARN de transferencia; rRNAs: ARN ribosomal; miRNAs: microARN; siRNA: ARN de interferencia pequeño; lncRNAs: ARN no codificantes largos; snoRNAs: ARN nucleolares.

Aplicación clínica: mecanismos diagnósticos y terapia epigenética

Contamos con diferentes marcadores epigenéticos, que ejercen un rol vital en el diagnóstico temprano y son esenciales para determinar el pronóstico de diferentes enfermedades metabólicas.

En cuanto al desarrollo de terapéuticas (drogas con potencial epigenético o epidrojas) los desafíos actuales plantean generar una medicina personalizada de precisión, que permita lograr una mayor especificidad, con una reducción en la aparición de efectos adversos y toxicidad asociada, así como disminuir los mecanismos de resistencia propios a algunos tratamientos.

Considerando los procesos de regulación de la expresión génica en los que interviene la epigenética resulta destacable que la mayoría de los ensayos en investigación reportan terapias relacionadas con alteraciones de la metilación del ADN y la acetilación de histonas, como los procesos más profundamente estudiados en esta área. Este tipo de ensayos, actualmente en fases 1-3, se centran en evaluar resultados en patologías definidas como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, IAM, calcificación vascular e HTA, entre otras. Aún resta por investigar el mecanismo de acetilación de histonas en terapias epigenéticas, cuyo campo de estudio permanece todavía pobremente explorado. Debido a la falta de evidencia confiable de estudios básicos y clínicos a gran escala, todavía hay muchos problemas que deben abordarse en el desarrollo de terapias basadas en ARN no codificante. La seguridad y eficacia en la implementación de terapias basadas en ARN no codificante permanece en la práctica clínica aún como un gran desafío.

En el sitio web <https://clinicaltrials.gov>, pueden consultarse todos los ensayos clínicos observacionales o intervencionales de prevención primaria o secundaria registrados al momento. La mayoría de estos ensayos clínicos relacionados con epigenética y epidrogas se encuentran en fases preclínicas o clínica temprana ⁽²⁸⁾. En la **Tabla 1** se han seleccionado los principales ensayos con drogas basadas en mecanismos epigenéticos.

Tabla 1. Ensayos clínicos con terapias para enfermedades cardiovasculares basados en epigenética.

Patología	Tipo de estudio	Epidroga	Nº de participantes	Modificación epigenética presunta	Fase de reclutamiento	Nº nct
Aterosclerosis	Observacional	Estatina	45	Metilación AND/histona. Metilación de histona. Inhibidores de la enzima deacetilasa de histonas	Completado	NCT033541166
Aterosclerosis	Intervencional	iPCSK9	501	Síntesis de PCSK9	Fase 2	NCT02597127
Aterosclerosis	Observacional	-	40	Metilación de AND. Acetilación de Histonas. ARN no codificante.	Completado	NCT02393768
Insuficiencia cardíaca	Intervencional	Ribósido de nicotina	40	Acetilación de histonas. ARN no codificante	Fase 1 temprana	NCT04528004
Insuficiencia cardíaca	Intervencional	Empagliflozina	105	Metilación de ADN	Fase 4	NCT03485092
Insuficiencia cardíaca	Observacional	-	30	Micro ARNs	Completado	NCT03546062
Insuficiencia cardíaca	Intervencional	Levosimendán	136	miR-660-3p, miR-665 y miR-1285-3p	Fase 4	NCT04950569
Enfermedad arterial coronaria	Intervencional	Incretinas	150	Acetilación de histonas. ARN no codificante	Fase 4	NCT03360981
Enfermedad arterial coronaria	Intervencional	Metformina	68	Activador de la enzima deacetilasa de histona	Fase 4	NCT02226510
Enfermedad arterial coronaria	Intervencional	Estatina	2.630	Inhibición de la AND metiltransferasa. Inhibidores de la enzima deacetilasa de histonas, Micro ARNs	Fase 4	NCT01715714
Enfermedad arterial coronaria	Intervencional	Rivaroxabán	20	Metilación del AND. Acetilación de histonas	Fase 4	NCT05210725
Enfermedad arterial coronaria	Intervencional	Valproato de sodio	122	Acetilación de histonas	Fase 2	NCT03825250
Enfermedad coronaria	Intervencional	Ácido fenofibrico, Atorvastatina	682	Metilación de AND/histonas Inhibidores de la enzima deacetilasa de histonas	Fase 3	NCT00616772
Enfermedad coronaria	Observacional	-	200	Metilación del AND. Hidroximetilación de la enzima AND metiltransferasa y de la familia de enzimas metilcedina deoxigenasa	Completado	NCT03462277
Hipertensión arterial	Intervencional	Eplerenona, amilodipina	300	Metilación de ADN	Aún no reclutado	NCT04840342
Hipertensión arterial	Intervencional	Bisfenol A	60	Metilación de ADN	Completado	NCT02096991
Hipertensión arterial	Observacional	-	1.371	Metilación de AND. Acetilación de histonas. ARN no codificante.	En reclutamiento	NCT03002558
Hipertensión arterial	Observacional	-	600	Metilación de AND. Acetilación y modificación de histonas	Enrolado por invitación	NCT03719703

Arteritis de Takayasu	Intervencional	Leflunomida, Acetato de Prednisona	116	ARN no codificante	Desconocido	NCT02981979
Lesión miocárdica por isquemia/reperusión	Intervencional	-	60	miR-133b; miR-208a	Completado	NCT02149316
Infarto agudo de miocardio	Observacional	-	1.200	miR-126	Completado	NCT01876484
Infarto agudo de miocardio	Intervencional	Metformina	380	Activador de la enzima deacetilasa de histona	Fase 3	NCT01217307
Infarto agudo de miocardio	Intervencional	-	1.002	Metilación de AND, Acetilación de histona, ARN no codificante	Completado	NCT00924937
Cardiopatía isquémica	Intervencional	Metformina	100	Activador de la enzima deacetilasa de histona	Fase 4	NCT01438723
Fibrilación auricular	Observacional	Azacitidina	14	Metilación del ADN	Desconocido	NCT03298321
Fibrilación auricular	Observacional	-	30	Metilación del ADN	En reclutamiento	NCT04766814
Enfermedad cardiopulmonar	Observacional	-	150	Metilación del ADN	En reclutamiento	NCT04659894
Defectos cardíacos congénitos	Observacional	-	100	Metilación del ADN	En reclutamiento	NCT04382573
Síndrome coronario agudo	Observacional	-	100	Metilación del ADN	Completado	NCT04371809
Hipertensión arterial pulmonar	Observacional	-	30	Metilación del ADN	Completado	NCT04282434
Hipertensión pulmonar	Intervencional	-	96	Micro ARN y estado de metilación	En reclutamiento	NCT04224012
Hipertensión arterial pulmonar	Intervencional	Apabetalona	7	ARN no codificante	Completado (fase 1 temprana)	NCT03665704
Hipertensión pulmonar	Intervencional	-	250	Metilación de micro ARN	En reclutamiento	NCT04224025

Conclusión

El presente capítulo se ha propuesto abordar desde una mirada integral e inclusiva a la ECMR, reafirmando el concepto de que no sólo el componente genético de un individuo es el responsable por exclusividad en el desarrollo de este complejo cuadro sindrómico.

La microbiota intestinal es una entidad viva, dinámica, capaz de generar, empeorar y sostener procesos patológicos. Se encuentra influenciada por múltiples agentes como la dieta, el uso de medicamentos y otros estímulos del ambiente externo. Existe una relación bidireccional entre microbiota intestinal y ECMR, con múltiples y complejos mecanismos como regulación inmunológica, respuesta inflamatoria, alteraciones en la barrera gastrointestinal y rutas metabólicas entre otros. El campo de investigación de la microbiota es relativamente reciente, con numerosos desafíos por delante.

En base a la evidencia actual, podemos inferir que diferentes mecanismos epigenéticos están involucrados en el inicio, desarrollo y transmisión de enfermedades cardiometabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico, HTA, la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca, entre otras.

En el campo de la medicina genómica es más frecuente, con las técnicas de diagnóstico actuales, detectar el error molecular responsable de una patología, certificar la sospecha clínica, valorar la evolución, optimizar el asesoramiento genético familiar y optar por terapias dirigidas en el caso de disponibilidad. Por el contrario, los nuevos conceptos relacionados con microbiota y epigenética nos sorprenden con

el dinamismo del concepto, en donde, a través de diferentes acciones médicas se puede mediar y modular la expresión de genes cuya estructura o secuencia se encuentra intacta. Conocer las bases epigenéticas y la influencia de la microbiota en un individuo contribuye al desarrollo y aplicación de una medicina de precisión, que al ser dinámica, pretende ampliar nuevos *targets* terapéuticos.

La combinación de diferentes sistemas afectados en ECMR hace pensar que el uso de scores de riesgo poligénico, podrán proponer más información acerca de la susceptibilidad y la modulación en la expresión del fenotipo, a través de acciones preventivas mediadas de manera temprana en estos pacientes.

Bibliografía

1. Marassi, M., & Fadini, G. P. (2023). The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovascular Diabetology*, 22, 195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937>
2. Kadowaki, T., Maegawa, H., Watada, H., Yabe, D., Node, K., Murohara, T., et al. (2022). Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 24, 2283–2296.
3. Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., et al. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44, 519–535.
4. Hobby, G. P., Karaduta, O., Dusio, G. F., et al. (2019). Chronic kidney disease and the gut microbiome. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 316(6), 1211–1217.
5. Ramezani, A., & Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 657–670.
6. Kasubuchi, M., Hasegawa, S., Hiramatsu, T., et al. (2015). Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*, 7(4), 2839–2849.
7. Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., et al. (2019). Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, 73(5), 998–1006.
8. Jia, Q., Li, H., Zhou, H., et al. (2019). Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics*, 5164298, 1–10.
9. Nakajima, A., Mitomo, S., Yuki, H., et al. (2022). Gut Microbiota and Coronary Plaque Characteristics. *Journal of the American Heart Association*, 11(17), 1–10.
10. Cani, P. D. (2019). Microbiota y metabolitos en enfermedades metabólicas. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(2), 69–70.
11. Nesci, A., Carnuccio, C., Ruggieri, V., et al. (2023). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 9087.
12. Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., et al. (2020). Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–29.
13. Beserra, B. T., Fernandes, R., Do Rosario, V. A., et al. (2015). A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clinical Nutrition*, 34(5), 845–858.
14. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., et al. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514.
15. Wang, J., Tang, H., Zhang, C., et al. (2015). Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME Journal*, 9(1), 1–15.

16. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., et al. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), 9066-9071.
17. Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., et al. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850-858.
18. Deng, X., Zhang, C., Wang, P., et al. (2022). Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(7), 1888-1896.
19. Li, Z., Wang, K., Ding, Y., et al. (2023). Dapagliflozin modulates the faecal microbiota after myocardial infarction in non-diabetic mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 50(1), 68-81.
20. Evenepoel, P., Bammens, B., Verbeke, K., et al. (2006). Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study. *Kidney International*, 70(1), 192-198.
21. Tomás Fernández Gianotti, Carlos José Pirola. (2015). Epigenética y Síndrome metabólico. *Revista Argentina de Endocrinología*, 52(1).
22. Baccarelli, A., & Ordovás, J. (2023). Epigenetics of Early Cardiometabolic Disease: Mechanisms and Precision Medicine. *Circulation*, 132, 1648-1662.
23. Yan-Lin Wu, Zheng-Jun Lin, Chang-Chun Li, et al. (2023). Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Nature*, 1-1.
24. Brenner, C., et al. (2005). Myc represses transcription through recruitment of DNA methyltransferase corepressor. *EMBO Journal*, 24, 336-346.
25. Millán-Zambrano, G., Burton, A., Bannister, A., & Schneider, R. (2022). Histone posttranslational modifications—cause and consequence of genome function. *Nature Reviews Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
26. David de Gonzalo-Calvo, Eduardo Iglesias-Gutiérrez y Vicenta Llorente-Cortés. (2017). Biomarcadores epigenéticos y enfermedad cardiovascular: los micro ARN circulantes. *Revista Española de Cardiología*, 70, 763-769.
27. Woo, V., & Alenghat, T. (2022). Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*, 14(1), 2022407. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2022407>
28. Shi, Y., Zhang, H., Huang, S., et al. (2022). Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 200. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01055-2>



Para más información sobre PAXON®
visite www.gador.com



Para más información sobre PALIAX®
visite www.gador.com

