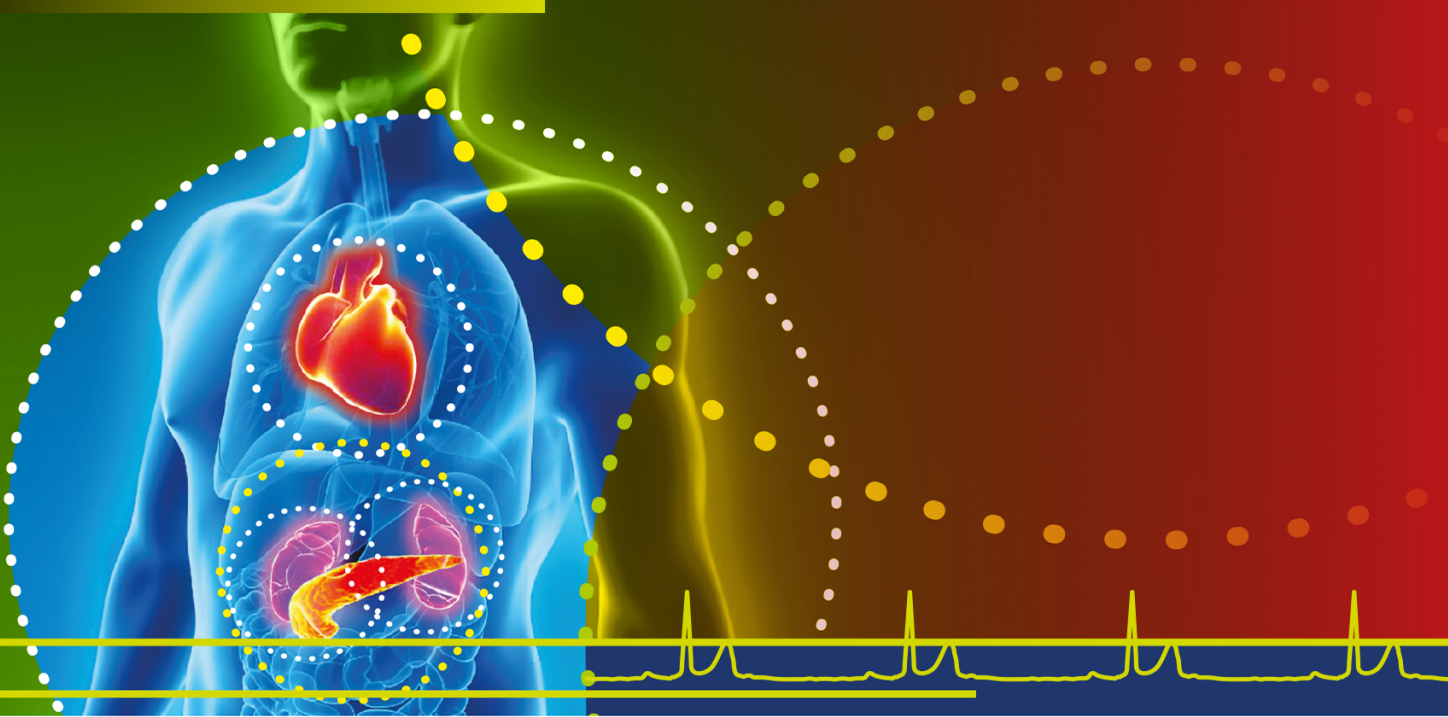


Ramiro Sánchez • Micaela Mirada • Liliana E. Favalaro

Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica

De la fisiopatología a la terapéutica

Segunda edición



UNIVERSIDAD
FAVALORO

Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica

De la fisiopatología a la terapéutica

Segunda edición

Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica

De la fisiopatología a la terapéutica

Segunda edición

Ramiro Sánchez

Micaela Mirada

Liliana E. Favaloro

Sánchez, Ramiro

Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica: De la fisiopatología a la terapéutica

Ramiro Sánchez; Micaela Mirada; Liliana E. Favalaro

2ª edición especial.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Universidad Favalaro, 2024.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: online

Edición para Fundación Universitaria Dr. René G. Favalaro

ISBN 978-631-90111-1-1

1. Enfermedades Cardiovasculares. 2. Enfermedades Metabólicas. 3. Prevención de Riesgos.

I. Mirada, Micaela II. Favalaro, Liliana E. III. Título

CDD 616.106

Copyright © 2024 Universidad Favalaro
Fundación Universitaria Dr. René G. Favalaro
Solís 453 (C1078AAI), CABA, Argentina
www.favaloro.edu.ar

Producción editorial: Ediciones Journal S.A.
Diagramación: Diego Stegmann
Diseño de tapa: Le Voyer

IMPORTANTE: se ha puesto especial cuidado en confirmar la exactitud de la información brindada y en describir las prácticas aceptadas por la mayoría de la comunidad médica. No obstante, los autores, traductores, correctores y editores no son responsables por errores u omisiones ni por las consecuencias que puedan derivar de poner en práctica la información contenida en esta obra y, por lo tanto, no garantizan de ningún modo, ni expresa ni tácitamente, que esta sea vigente, íntegra o exacta. La puesta en práctica de dicha información en situaciones particulares queda bajo la responsabilidad profesional de cada médico.

Los autores, traductores, correctores y editores han hecho todo lo que está a su alcance para asegurarse de que los fármacos recomendados en esta obra, al igual que la pauta posológica de cada uno de ellos, coinciden con las recomendaciones y prácticas vigentes al momento de publicación. Sin embargo, puesto que la investigación sigue en constante avance, las normas gubernamentales cambian y hay un constante flujo de información respecto de tratamientos farmacológicos y reacciones adversas, se insta al lector a verificar el prospecto que acompaña a cada fármaco a fin de cotejar cambios en las indicaciones y la pauta posológica y nuevas advertencias y precauciones. Esta precaución es particularmente importante en los casos de fármacos que se utilizan con muy poca frecuencia o de aquellos de reciente lanzamiento al mercado.

Quedan reservados todos los derechos. No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito de Ediciones Journal S.A. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Libro de edición argentina

Los autores agradecen el apoyo del Laboratorio Siegfried
por la colaboración en la edición de esta obra.

Los contenidos de esta publicación expresan la opinión de los profesionales
que han escrito los capítulos.

Colaboradores

Aguiló Iztueta, María Florencia

Licenciada en Nutrición. *Staff* de la División de Nutrición, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Docente de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Bonet, José

Psiquiatra. Director de la Maestría PINE, Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Brandani, Laura M.

Cardióloga. Jefa de la División Prevención, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Cabrera Fischer, Edmundo

Cardioangiólogo. Doctor en Medicina y en Humanidades (UBA). Exjefe de Piso de Clínica y *Staff*, Hemodinamia, Fundación Favaloro (1980-1982). Investigador contratado por el INSERM (Francia, 1987). Investigador independiente, IMETTYB-CONICET, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Calderón, Juan Carlos

Neumonólogo. *Staff* del Servicio de Neumonología, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Cáneva, Jorge Osvaldo

Especialista en Medicina interna y neumonología. Jefe del Servicio de Neumonología, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Profesor Titular, Departamento de Medicina, Universidad Favaloro. Profesor, Master Internacional en Hipertensión Pulmonar, Sociedad Española de Cardiología. Expresidente, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR). Buenos Aires, Argentina.

Chávez, Micaela

Licenciada en Nutrición y antropometrista Nivel II. *Staff* del Servicio de Nutrición, MICA-área asistencial (Prevención y Diagnóstico Cardiovascular) y Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Christen, Alejandra

Doctora en Medicina y cardióloga. Miembro de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Clemente, Romina

Endocrinóloga especialista en diabetes mellitus. *Staff* de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Cortés, Claudia

Cardióloga y especialista en Medicina Nuclear. Jefa del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Cutine, Pablo Daniel

Cardiólogo. *Staff* de la Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Del Sueldo, Mildren

Cardióloga. Vicepresidenta electa de la Federación Argentina de Cardiología. Directora de Mujeres en Rojo (Argentina). Directora de Consejos Científicos de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Directora de Certus (Centro de Salud y Entrenamiento). Córdoba, Argentina.

Di Loretto, Miriam

Lic. en enfermería. Principal de Enfermería de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Experta en tabaquismo (SEPAR). Miembro del Comité Directivo de AsAT (Asociación Argentina de Tabacología). Profesora, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Duronto, Ernesto A.

Cardiólogo. Jefe del Departamento de Docencia e Investigación y Jefe de la Unidad Coronaria, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Director Asociado de la Revista Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina.

Faingold, María Cristina

Endocrinóloga. Jefa del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Directora de la Carrera de especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires. Médica de planta, Instituto Cardiológico de Buenos Aires (ICBA). Codirectora del Departamento de Educación e Investigación, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Buenos Aires, Argentina.

Favaloro, Liliana E.

Cardióloga. Presidenta de la Fundación Favaloro. Coordinadora del Servicio de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Directora de la Carrera de especialista en Cardiología, Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Filosa, Eliana

Cardióloga especialista en Medicina del Deporte. Miembro del Consejo de Cardiología del Ejercicio, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). *Staff* del Hospital Universitario Austral y de Medicina de Investigación Cardiometa bólica (Office Park, Pilar). Buenos Aires, Argentina.

Fortunato, Rita Marcela

Nefróloga. Subjefa de la Unidad Renal, Fundación Favaloro. *Staff* del Hospital Alemán. Docente asociada a HUFF. Docente adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Ganum, Guillermo

Cardiólogo. *Staff* del Servicio de Ecocardiografía y Doppler Vascular y de Tomografía y Resonancia Cardíaca, Hospital Universitario Fundación Favaloro y Hospital Julio Méndez. Buenos Aires, Argentina.

Ghelfi, Albertina

Especialista en clínica médica e hipertensión arterial. Coordinadora de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular, Hospital Escuela Eva Perón. Coordinadora del Grupo de trabajo Hipertensión en la Mujer, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Rosario, Argentina.

Giunta, Gustavo

Cardiólogo. Doctor en Medicina (UBA). Coordinador de Lípidos y Aterosclerosis, Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Docente, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Guevara, Eduardo

Cardiólogo. Profesor asociado de Medicina y Director de la Diplomatura en Ecocardiografía Doppler Cardiovascular, Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética Cardiovasculares, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Hershson, Alejandro

Cardiólogo. Jefe de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Expresidente de la Sociedad Argentina de Cardiología (2021). Buenos Aires, Argentina.

Lascano, Elena C.

Bióloga. Doctora en Medicina (UBA). Profesora de la Carrera de Biología, Facultad de Ingeniería, Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Favaloro. Investigadora científica IMETTYB-CONICET, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

López Aramburu, Florencia

Cardióloga. *Staff* del Servicio de Ecocardiografía y Doppler Vascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Manganiello, Juan Pablo

Cardiólogo especialista en imágenes cardiovasculares. *Staff* de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Manzanos, Ines

Endocrinóloga. Magíster en Psicoimmunoendocrinología. Coordinadora de la Maestría PINE, Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Martínez, Marcela

Endocrinóloga. Médica de planta del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Médica de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Mirada, Micaela

Cardióloga especialista en hipertensión arterial y en nutrición. *Staff* de la Unidad Metabólica, Fundación Favaloro. Directora Médica en MICA (Medicina e Investigación Cardiometa bólica). Vocal del Consejo de Cardiología Clínica, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Miembro titular, Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Buenos Aires, Argentina.

Miranda, Adrián

Cardiólogo especialista en imágenes cardiovasculares. *Staff* de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Miranda, Gonzalo

Cardiólogo. Presidente de la Sociedad de Cardiología de Villa María. Codirector de Certus (Centro de Salud y Entrenamiento). Córdoba, Argentina.

Mirenda, Cecilia

Especialista en clínica médica. Directora del Programa MayKur. Consultorio MayKur Pilar. Buenos Aires, Argentina.

Musso, Carla

Endocrinóloga. Coordinadora de Diabetes, Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Codirectora de la Diplomatura de Diabetes, SAD UNNE 2020. Codirectora de la Diplomatura de Cirugía Metabólica, SAD SACO Austral. Directora del curso de Diabetes y ECV, SAD FAC. Miembro del Consejo de Cardiometa bolicismo, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Investigadora clínica, NIH. Buenos Aires, Argentina.

Pérez, María Florencia

Cardióloga especialista en ecocardiografía doppler. *Staff* del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Pessana, Franco M.

Doctor en Ingeniería. Profesor de la Universidad Tecnológica Nacional. Profesor titular en Ingeniería Biomédica, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Preibisch, María Alejandra

Especialista en clínica médica y legista. Miembro de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Ramírez, Agustín

Especialista en Medicina Interna y en hipertensión arterial. *Staff* de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Profesor asociado del Departamento de Fisiología, Farmacología y Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Favaloro. Investigador, Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (IMETTyB), Universidad Favaloro-CONICET. Buenos Aires, Argentina.

Ramos, Olga

Pediatra, endocrinóloga y especialista en nutrición. Exjefa del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Expresidenta de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Presidenta del 36º Congreso de la *International Society of Pediatric Adolescent Diabetes* (ISPAD) (Buenos Aires, 2010). Directora de la Carrera de Nutrición Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Redolfi, Belén

Especialista en nutrición y diabetes. Miembro de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Renedo, María Florencia

Cardióloga. Subjefa de Insuficiencia Cardíaca, Asistencia Circulatoria, Mecánica y Trasplante Intratorácico, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Renna, Nicolás F.

Doctor en Medicina y cardiólogo clínico. Investigador del CONICET. Presidente de la SAHA. Buenos Aires, Argentina.

Rodríguez, Noelia Vanesa

Cardióloga especialista en Medicina del Deporte. *Staff* de Prevención Cardiovascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Docente del Curso de Cardiología del Deporte, Universidad Favaloro. Miembro del Consejo de Cardiología del Ejercicio, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Buenos Aires, Argentina.

Salmo, José Fabián

Cardiólogo especialista en ecocardiografía. Jefe del Servicio de Ecocardiografía y Doppler Vascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Sanabria, Hugo

Cardiólogo. Jefe de la Clínica de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Exdirector del Consejo de Cardiometabolismo, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Buenos Aires, Argentina.

Sánchez, María Josefina

Pediatra. University of Texas Southwestern, Children's Medical Center Dallas. Pediatra de PedCare Medical Group. Miembro titular de la *American Academy of Pediatrics*. Dallas, Estados Unidos.

Sánchez, Ramiro

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna y en hipertensión arterial. Profesor de Medicina Interna, Universidad Favaloro. Jefe de la Unidad Metabólica e Hipertensión Arterial, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Expresidente de LASH (Sociedad Latinoamericana de Hipertensión Arterial). Buenos Aires, Argentina.

Santamaría, Jimena

Endocrinóloga y especialista en diabetes. Miembro de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Senatore, Gabriela

Especialista en clínica médica, experta en tabaquismo (SEPAR). Consultora del programa de tabaco del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. *Staff* de consultorios externos de cesación tabáquica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Sforza, Noelia

Endocrinóloga especialista en diabetes mellitus. *Staff* de la Unidad Metabólica, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Sinay, Isaac

Endocrinólogo. Expresidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, de la Sociedad Argentina de Diabetes y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Asesor de la Unidad de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Buenos Aires, Argentina.

Somoza, María Inés

Licenciada en Nutrición. Jefa de Nutrición, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Vera, María Inés

Endocrinóloga. Coordinadora de Internación de la Clínica de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Buenos Aires, Argentina.

Prólogo

Este libro es una respuesta a la problemática de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Es indudable que la evolución de los factores que causan los eventos cardiovasculares tiene una naturaleza compleja; esto obliga a realizar un análisis holístico que, necesariamente, debe incluir la epidemiología, la fisiopatología y los recursos diagnósticos y terapéuticos.

El conocimiento fisiopatológico, más allá de la comprensión de los conceptos básicos, ha sido extensamente desarrollado, lo que permite una significativa mejora en la calidad de las estrategias clínicas a seguir en el paciente con alteraciones del metabolismo. Los efectos deletéreos de la enfermedad metabólica se producen a lo largo de una evolución lenta, que da tiempo al médico a plantearse preguntas importantes: ¿Cuáles son los riesgos que enfrenta un paciente en particular? ¿Cuáles alteraciones generan más riesgo que otras? ¿Cuáles son los pacientes con mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares?

El médico tratante encontrará a lo largo de esta obra las herramientas necesarias para plantear estrategias preventivas y terapéuticas que redunden en una mejoría del pronóstico en las enfermedades cardiometabólicas y contará con una batería diagnóstica, que le permitirá tanto direccionar los tratamientos medicamentosos como los no farmacológicos.

Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica | De la fisiopatología a la terapéutica, recopila la experiencia de décadas de trabajo de profesionales especializados de la Fundación Favalaro y de otras instituciones de relevancia, que han hecho escuela en la formación del médico especialista tratante. Entre los autores participan profesionales de la medicina, la biología, la ingeniería biomédica y la nutrición, entre otras especialidades, que trabajando de manera mancomunada transmiten un bagaje de conocimientos que intenta mejorar las consecuencias de entidades tales como la diabetes —una patología que desde su primera descripción (Areteo de Capadocia, 120-180 d. de C.) no deja de mostrar una complejidad metabólica soberbia—. Además, el lector encontrará referencias bibliográficas de publicaciones en revistas científicas indexadas, que fueron realizadas por integrantes de la comunidad médico-académica de Argentina.

Si bien los autores ofrecen los conocimientos más actuales en un área sublime de la medicina cardiometabólica, sobre todo por sus avances diagnósticos y terapéuticos, aún queda un largo camino por recorrer en el que la perseverancia unida a la investigación científica irá mejorando la salud humana, disminuyendo el padecimiento corporal y alargando la vida.

Los nuevos tratamientos en el área cardio-reno-metabólica están contribuyendo a reducir la obesidad asociada a enfermedad cardiovascular en un marco similar al descubrimiento de las estatinas para el tratamiento de la aterosclerosis.

Finalmente, es incuestionable que el aprovechamiento de los conocimientos fisiopatológicos extensamente desarrollados en esta obra, abre un campo de alternativas que contribuirán a la mejoría de la calidad de vida del paciente con enfermedad metabólica. Invitamos a todos los profesionales de la salud al aprovechamiento de estos contenidos.

Prof. Dra. Liliana Ethel Favalaro

Presidenta, Fundación Favalaro para la Docencia y la Investigación

Prof. Dr. Roberto René Favalaro

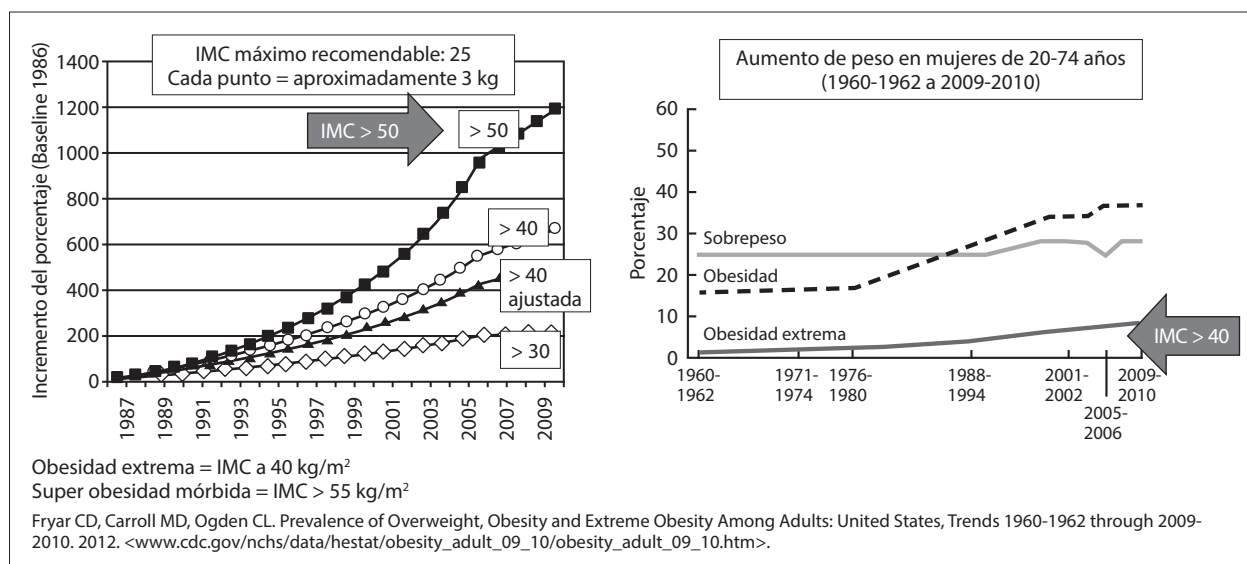
Presidente, Fundación Universitaria Dr. René G. Favalaro

Esta segunda edición de *Prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad metabólica | De la fisiopatología a la terapéutica*, como la primera edición, será muy bien recibida por la comunidad médica preocupada por lo que podríamos llamar el síndrome hepatorenocardiometabólico (el futuro se encargará de encontrar un nombre que abarque estos y todos los sistemas involucrados).

La entidad “síndrome metabólico” no alcanza para jerarquizar este desarreglo que es producto, en gran parte, del mundo moderno. Una de sus causas importantes, la obesidad, es el eje de una gran paradoja: se trata del problema de salud más visible y, al mismo tiempo, más invisibilizado para gran parte del público, del sistema de salud y de los decisores de todos los niveles.

Desde 1975, el exceso de peso (EP) que involucra el sobrepeso y la obesidad triplicó los casos en todo el planeta. En la actualidad, en Argentina, el 1% de la población cruza el límite de peso saludable cada año; aproximadamente 470 000 personas por año, 1300 por día, más de 50 por hora.

Veamos algunas cifras sobre el crecimiento de la obesidad extrema en el mundo:



La mayoría de la población mundial vive en países donde el EP se cobra más vidas que la desnutrición y el bajo peso al nacer. Es la segunda causa de muerte prevenible después del tabaquismo.

Aunque la ciencia médica descubrió tempranamente el impacto metabólico de la obesidad y su relación con otras enfermedades metabólicas y cardiovasculares, la primera comprensión de los efectos de la adiposidad visceral (1947) demoró casi cuarenta años en tomar relevancia.

Micaela Mirada hace un repaso de los hallazgos del siglo pasado sobre la complejidad de la enfermedad cardiovascular en la primera edición de este libro. Aquí hicimos foco en la evolución de la obesidad como factor de riesgo.

Un breve repaso nos muestra la siguiente cronología:

Autor	Año	Qué se observó o destacó sobre la obesidad
Kylin, E.	1923	Conexión con hipertensión, hiperglucemia y gota
Himsworth, HP.	1939	Relación con la sensibilidad a la insulina, gran paso en el conocimiento del funcionamiento de la diabetes
Vague, J.	1947	Rol perjudicial del tejido adiposo abdominal
Avogaro, P.	1967	Relación con la hiperlipidemia y la diabetes
Albrink, M.	1980	Relación con la hipertrigliceridemia y la hipertensión
Björntorp, P.	1981	Asociación de la obesidad con resistencia a la insulina, inflamación, citocinas, miocinas e hígado graso no alcohólico
Reaven, G.	1988	Se acuña el término “síndrome X” para describir interrelaciones entre la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina, la hipertensión, la diabetes tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares (ECV)

En los años sesenta no existía ninguna materia en la facultad, libros, *journals* o congresos científicos que abordaran el problema. Una búsqueda de estudios académicos de obesidad fechados en esa década arroja 2620 resultados; unos 1550 si se busca “tratamiento de la obesidad” en documentos para profesionales.

Recién en 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que la obesidad es un serio problema de salud global y la incluye dentro de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles por estar relacionada con más de doscientas cincuenta enfermedades (comorbilidades), muchas de gravedad, como la DM2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, el ataque cerebrovascular (ACV) y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, a pesar del alto impacto en la salud física, uno de los peores problemas del EP es la discriminación.

Consecuencias de la discriminación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se la considera enfermedad ▪ Se niega el concepto de “enfermedad crónica” ▪ Se realizan muy pocos estudios ▪ Complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 a 7 veces más complicaciones que en el peso normal ▪ Complicaciones tanto psicológicas como clínicas ▪ Enfermedades cardiometabólicas ▪ Complicaciones dermatológicas ignoradas ▪ Dificultades en la movilidad y la capacidad funcional ▪ Posible dependencia de otros por discapacidad ▪ Afecta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adherencia al tratamiento ▪ Dosificación de medicamentos ▪ Estudios de imágenes ▪ Reducción de la expectativa y calidad de vida ▪ Ausencia de capacitación profesional para cuidadores ▪ Menor atención segura y eficaz

A esto se suman dos grandes ausencias. Por un lado, la ausencia de una clasificación clara, que lleva a usar adjetivos en muchos casos humillantes para el paciente.

Clasificaciones según IMC sin uniformidad			
	OMS	NHANES	Cirugía bariátrica
Normopeso	18,5-24,9		
Sobrepeso o preobeso	25-29,9		
Sobrepeso		25-26,9	

Clasificaciones según IMC sin uniformidad			
	OMS	NHANES	Cirugía bariátrica
Sobrepeso 2		27-29,9	
Obesidad 1 moderada	30-34,9		
Obesidad 2 grave	35-39,9		
Obesidad 3 mórbida		40-49,9	
Obesidad 3 mórbida	> 40		
Obesidad extrema		> 50	
Superobeso			50-59
Super superobeso			> 60

Por otro lado, la ausencia de estadísticas que dificulta la consciencia del problema. Recordemos que no se puede gestionar lo que no se mide. En consecuencia, la falta de consciencia arma un círculo vicioso con una competencia desapareja entre “ciencia” y “creencia”.

Estas son las cifras de búsquedas en febrero 2024:

	Google académico	Google	X (Twitter)
Obesidad	841 000	1 800 000 000	10 000 000
Obesity	3 900 000		
Treatment	4 180 000		
Diet		2 500 000 000	
Weight Loss Diet		1 800 000 000	

El crecimiento de la investigación y de las publicaciones científicas, y el reconocimiento (teórico) de la enfermedad y de su carga metabólica fue paralelo al de la difusión de las “dietas milagro”, lo que produjo una polución informativa, una verdadera “infoxicación” acerca del sobrepeso y la obesidad en la cual gana la ignorancia creativa y el pintoresquismo.

No existen *influencers* sobre neumonía, hipertensión, lupus, colon irritable, várices o caries, pero para adelgazar tenemos de todo: pastillas, sistemas, imanes, colores, cirugía filipina, terapia de golpes, respiración con masajes abdominales, plantillas, aros, chicles, fijación de la mandíbula, hipnosis, corrección de mantras, polvos, aparatos, inyecciones de oxígeno subcutáneo y otros elementos a través de las plataformas más variadas. Excepto el espiritismo y el terraplanismo, el resto de pseudociencias se aplicaron todas.

Nunca antes se tuvo la posibilidad de disponer de tanta información sobre prevención y tratamiento de las enfermedades ni se contó con tantos recursos de diagnóstico y alternativas terapéuticas tan eficaces; sin embargo, las afecciones prevenibles siguen siendo la mayor causa de muerte en el mundo.

En enfermedades que requieren un seguimiento de por vida, la adherencia al tratamiento es crucial. A pesar de ello, un alto porcentaje de pacientes con enfermedades crónicas no cumplen totalmente ni parcialmente su tratamiento.

Los determinantes sociales tienen un impacto negativo en la adherencia al tratamiento. Entre ellos, además de la mencionada polución informativa, se agregan la pobreza, la comida chatarra, el sedentarismo, los malos tratamientos, el estrés, la polución ambiental, etc. A esto se suman otras barreras:

- Brecha entre conocimientos y práctica.
- Debilidades en la capacitación específica que prepare a los profesionales de la salud para los desafíos que requiere la atención médica de enfermedades crónicas.

Esto último es concluyente: aunque la medicina logra tratar exitosamente la mayoría de las enfermedades agudas, no ocurre lo mismo con la recuperación y el control de las crónicas como las cardiopatías, la hipertensión, la obesidad, la diabetes o la depresión.

Muchos pacientes no son efectivos para solucionar problemas si se los deja librados a su suerte o a sus propios medios, teniendo en sus manos abundante información que no pueden hacer propia y que propicia el incumplimiento terapéutico.

Incumplimiento terapéutico (%)

- Diabetes:
 - Medicación oral: entre 9% y 55%
 - Insulina: solo 59% toma más del 80% de la medicación/año
- Hipertensión:
 - Globalmente: alrededor del 50%
 - Latinoamérica: 36,2% a 40,5% de incumplimiento/año
- Dislipidemia:
 - Estatinas: 24% a 27% de incumplimiento/año

Este libro incluye, como parte fundamental del tratamiento de las afecciones crónicas, el rol del estrés y su manejo, la meditación, la psicología positiva, la gratitud, la generosidad, la aceptación, la resiliencia, la gestión de emociones negativas (ira, enojo, miedo, tristeza), la red de apoyo, la medicina integrativa y el autocuidado, un aporte casi revolucionario a los datos duros de la mirada profesional porque facilita la personalización del tratamiento de los pacientes en concordancia con su estilo de vida, sus preferencias y posibilidades, y muestra la necesidad de las habilidades blandas (empatía, comunicación, escucha activa, flexibilidad, negociación y trabajo en equipo, entre otras) en la gestión profesional.

Como muy bien se expresa en estas páginas, los datos duros son el “qué” y la psicología y las intervenciones conductuales son el “cómo” del cambio y permiten al médico guiar al paciente hacia los comportamientos que pueden mantenerse a lo largo del tiempo, marcando la importancia de la educación terapéutica que brinda las herramientas y el empoderamiento necesarios para que el paciente aprenda a convivir exitosamente con su enfermedad.

El lector encontrará la combinación de información dura con el manejo del tratamiento, la adherencia del paciente, el foco en las emociones y el impacto de la obesidad en la carga de enfermedad; una verdadera oportunidad profesional de aprendizaje y crecimiento.

En definitiva, los pacientes que tienen una enfermedad crónica son quienes deben gestionar sus propios equipos de autocuidado. Pero un capitán es solo tan bueno como su equipo. Y usted, como profesional, es uno de los miembros más importantes en el proceso de recuperación de los pacientes.

Prof. Dr. Alberto Cormillot

Bibliografía de consulta

- Albrink MJ, Krauss RM, Lindgrem FT, et al. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 1980; 15 (9): 668-76.
- Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetologica Latina* 1967; 4: 36-41.
- Booth H, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Fam Pract* 2014; 31 (1): 38-43
- Hajek A, Koning HH. The Curvilinear Effect of BMI on Functional Health-Evidence of the Long-Running German Ageing Survey. *Obes Facts* 2017; 10 (3): 252-60.
- Himsworth HP. The mechanism of diabetes mellitus. *The Lancet* 1939; 234 (6047): 171-6.
- Jovic D, Marinkovic J, Vukovic D, et al. Association between body mass index and prevalence of multimorbidity: a cross-sectional study. *Public Health* 2016; 139: 103-11.
- Kivimaki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkonen R, Nybert ST, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health* 2017; 2 (6): 277-85.
- Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105-27.
- Larsson B, Björntorp P, Tibblin G. The health consequences of moderate obesity. *International Journal of Obesity* 1981; 5 (2): 97-116.
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). About the National Health and Nutrition Examination Survey: National Center for Health Statistics, 1960–2017. Junio de 2017.
- Reaven G. Papel de la resistencia a la insulina en las enfermedades humanas. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med* 1947; 30: 339-40.

Índice

Colaboradores	VI
Prólogo Prof. Dra. Liliana Ethel Favalaro • Prof. Dr. Roberto René Favalaro	IX
Prefacio Prof. Dr. Alberto Cormillot	XI
1 Enfermedad cardiometabólica: implicancias clínicas El desafío de reducir el riesgo cardiometabólico	1
Ramiro Sánchez • Micaela Mirada	
2 Análisis biomecánico de los cambios fisiopatológicos debidos a diabetes mellitus y sus comorbilidades	8
Edmundo Cabrera Fischer • Elena C. Lascano • Franco M. Pessana	
3 Hipertensión arterial	18
Juan Pablo Manganiello • Laura M. Brandani • Adrián Miranda • Ramiro Sánchez	
4 Hipertensión arterial resistente	34
Nicolás F. Renna	
5 Obesidad	42
Romina Clemente • Noelia Sforza • Carla Musso	
6 Prediabetes	55
Jimena Santamaría • Belén Redolfi	
7 Trastornos del metabolismo lipoproteico	60
Gustavo Giunta • María Florencia Aguiló Iztueta • Pablo Daniel Cutine • María Florencia Pérez	
8 Síndrome metabólico	77
Isaac Sinay • María Inés Vera • María Cristina Faingold • Hugo Sanabria	
9 Diabetes tipo 2	86
Carla Musso • Marcela Martínez	
10 Fisiopatología de la respuesta de estrés psicosocial: regulación, desregulación y consecuencias metabólicas	101
José Bonet • Inés Manzanos	
11 Tabaquismo y riesgo cardiovascular	110
Gabriela Senatore • Miriam Di Loretto • Juan Carlos Calderón • Jorge Osvaldo Cáneva	
12 Sedentarismo	118
Eliana Filosa • Noelia Vanesa Rodríguez	
13 Factores de riesgo no tradicionales	124
María Alejandra Preibisch • Adrián Miranda • Agustín Ramírez	

14	Prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer	135
	Mildren Del Sueldo • Gonzalo Miranda • Albertina Ghelfi	
15	Enfermedad cardiometabólica en pediatría	146
	Olga Ramos • María Josefina Sánchez	
16	Disfunción endotelial en la enfermedad cardiometabólica	159
	Agustín Ramírez • Alejandra Christen	
17	Detección precoz del riesgo cardiometabólico: análisis de la metodología	171
	17.1 • Ecocardiograma doppler, disfunción diastólica y <i>strain</i>	171
	Eduardo Guevara	
	17.2 • Ecocardiograma de estrés	183
	José Fabián Salmo	
	17.3 • Valor del empleo de aterosclerosis y enfermedad coronaria: técnicas diagnósticas no invasivas	187
	Florencia López Aramburu	
	17.4 • Puntaje de calcio coronario	191
	Guillermo Ganum	
	17.5 • Estudio de perfusión miocárdica evaluada por medicina nuclear y utilidad del PET en pacientes con diabetes	195
	Claudia Cortés	
18	Abordaje del tratamiento con la mejora del estilo de vida	200
	18.1 • Alimentación saludable: importancia de la adherencia terapéutica	200
	María Inés Somoza	
	18.2 • El aceite de coco y su impacto en la salud cardiometabólica	207
	Micaela Chávez • Micaela Mirada	
	18.3 • Beneficios de la actividad física en el control global del riesgo cardiometabólico	210
	Noelia Vanesa Rodríguez	
	18.4 • Técnica Mayr para el tratamiento metabólico	215
	Cecilia Mirenda	
19	Complicaciones cardiovasculares	228
	19.1 • Enfermedad coronaria en la enfermedad cardiometabólica	228
	Ernesto A. Duronto	
	19.2 • Insuficiencia cardíaca: actualización en diagnóstico y tratamiento	233
	María Florencia Renedo • Liliana E. Favalaro	
20	Síndrome cardiorrenal	238
	Rita Marcela Fortunato	
21	Evidencia científica en la enfermedad cardiometabólica	253
	Alejandro Hershson • María Florencia Pérez	

Enfermedad cardiometabólica: implicancias clínicas

El desafío de reducir el riesgo cardiometabólico

Ramiro Sánchez • Micaela Mirada

Desde hace más de diez años las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más importante de muerte en el mundo. Efectivamente, 7,4 millones fallecen anualmente por enfermedad cardíaca y 6,7 millones por ataque cerebro vascular (ACV). En la última década un incremento de la incidencia del 24,6% de algún tipo de enfermedad cardiovascular genera una seria advertencia.

En la Figura 1.1 se muestran los distintos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y el número de muertes que generan. Como puede extraerse de la Figura 1.2, la obesidad es el centro del síndrome cardiometabólico, con una fuerte tendencia al desarrollo de hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. Por

cada 5 g/m² de incremento del índice de masa corporal (IMC) por encima del nivel considerado como normal (entre 22 y 25 kg/m²), se genera un 30% más de riesgo de mortalidad cardiovascular.

En la actualidad, 835 millones de personas adultas tienen obesidad y se proyecta que 1,5 millones de personas la padecerán para el año 2035. El individuo obeso puede padecer hasta 200 complicaciones y además de las ya mencionadas, el riesgo de presentar fibrilación auricular es del 17,9% según se estableció en el estudio ARIC.

Las consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad cardio-reno-metabólica se establecen a través de una relación bidireccional entre los factores de riesgo

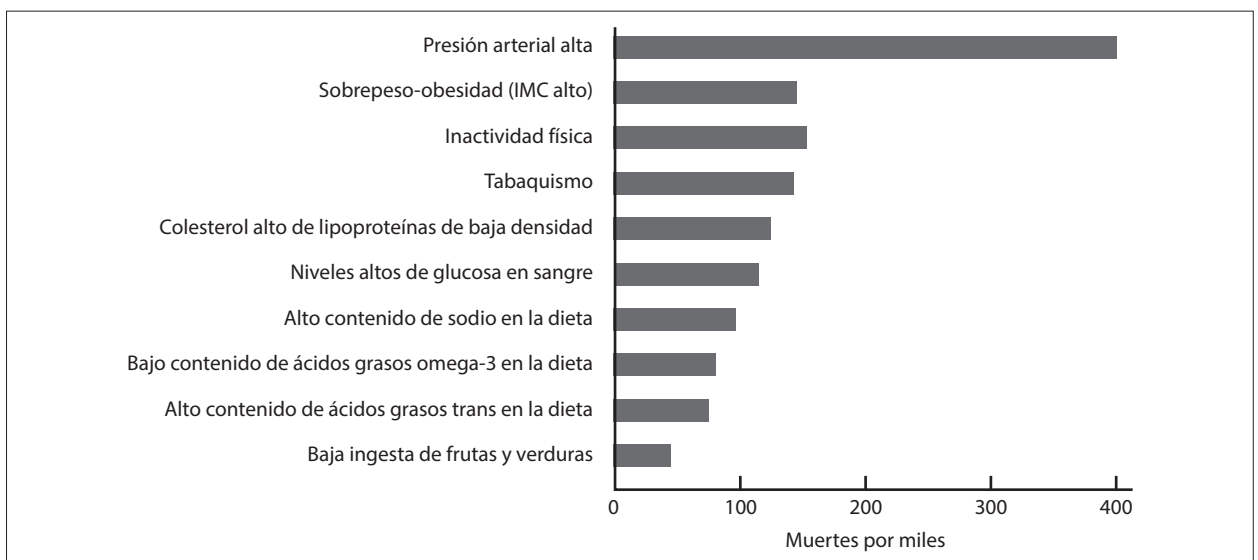


Figura 1.1 Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

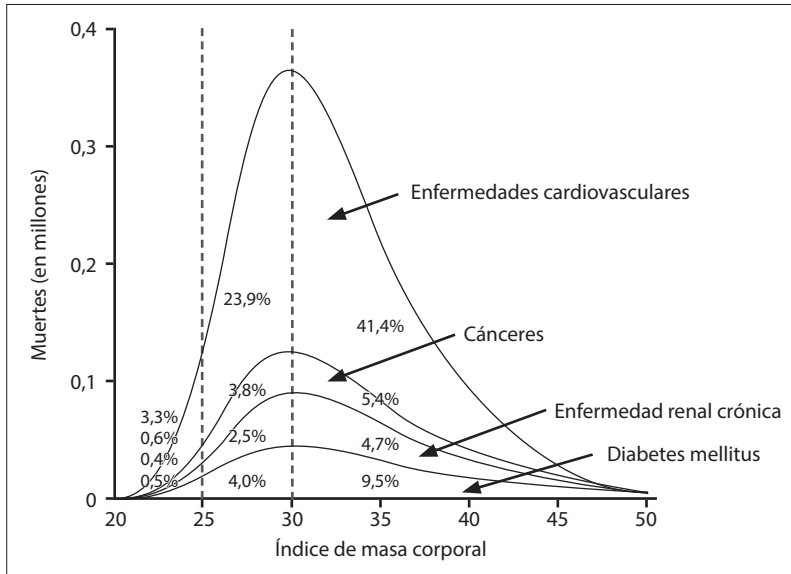


Figura 1.2 Vivir con obesidad aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

y el sistema cardiovascular y el riñón. La enfermedad metabólica se origina en el exceso de adiposidad y la disfuncionalidad de este tejido. Se conoce que la disfunción del tejido adiposo genera la enfermedad a través de la liberación de productos proinflamatorios y prooxidativos con efecto negativo sobre el corazón, los vasos y el riñón. El proceso inflamatorio del tejido adiposo reduce la sensibilidad a la insulina e incide en el metabolismo normal hidrogenado. Adicionalmente, se potencia el cuadro de esteatosis hepática (no alcohólica) y se retroalimenta la resistencia a la insulina por alteración mitocondrial de las células β . Al activarse los mediadores prooxidativos y proinflamatorios se ven exacerbados los procesos fisiopatológicos que desencadenan aterosclerosis, lesión miocárdica, fibrosis tubular renal, glomerulosclerosis y fibrosis renal. No solamente interacciona negativamente el efecto sistémico del tejido adiposo enfermo, sino que el tejido graso ectópico patológico también puede inducir arritmias cardíacas, disfunción miocárdica y aterosclerosis coronaria, por ejemplo. En la Figura 1.3 se desarrolla la asociación del exceso de adiposidad con los principales factores de riesgo y las enfermedades crónicas.

Es importante resaltar la interconexión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cardíaca y renal. En efecto, muchos factores de riesgo se vinculan, particularmente en la diabetes. La calcificación vascular ateromatosa es una complicación común en el riñón y el corazón, y genera isquemia vascular en varios territorios. La enfermedad renal crónica desarrolla anemia y alteraciones del metabolismo fosfocálcico que pueden potenciar la enfermedad cardiovascular.

En efecto, la anemia afecta el transporte de oxígeno en el miocardio y agrava la insuficiencia cardíaca. Por otra parte, la insuficiencia cardíaca reduce el filtrado glomerular por un gasto cardíaco disminuido, elevada presión venosa central y un muy activado sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sistema simpático. El filtrado glomerular reducido incrementa la retención de fluido y el volumen, y la congestión vascular pulmonar, lo que genera un círculo vicioso de enfermedad entre el corazón y el riñón. También, la aterosclerosis renal puede generar isquemia renal e hipertensión arterial resistente que agrava la enfermedad renal crónica.

La nefropatía diabética progresa a insuficiencia renal crónica (IRC) en el 44% de los pacientes. Esta situación puede culminar en diálisis y trasplante renal, pero también en muerte por enfermedad cardiovascular. Baste citar datos de nuestro grupo de una reciente publicación, en la que el 48,5% de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y el 25,58% de los pacientes con prediabetes presentaban cardiopatía isquémica silente y, además, estos individuos con enfermedad coronaria presentaban un índice de depuración renal menor de 60 mL/min/1,73 m². Los indicadores o marcadores predictivos estudiados pueden sintetizarse en el índice de depuración glomerular a través de diversas técnicas validadas y la albuminuria o la relación albúmina-creatininuria. La albuminuria elevada representa un importante marcador de compromiso de la enfermedad renal diabética. Permite predecir la aparición de proteinuria, la evolución a la insuficiencia renal y la prematura mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Es por ello que en los últimos años se ha jerarquizado

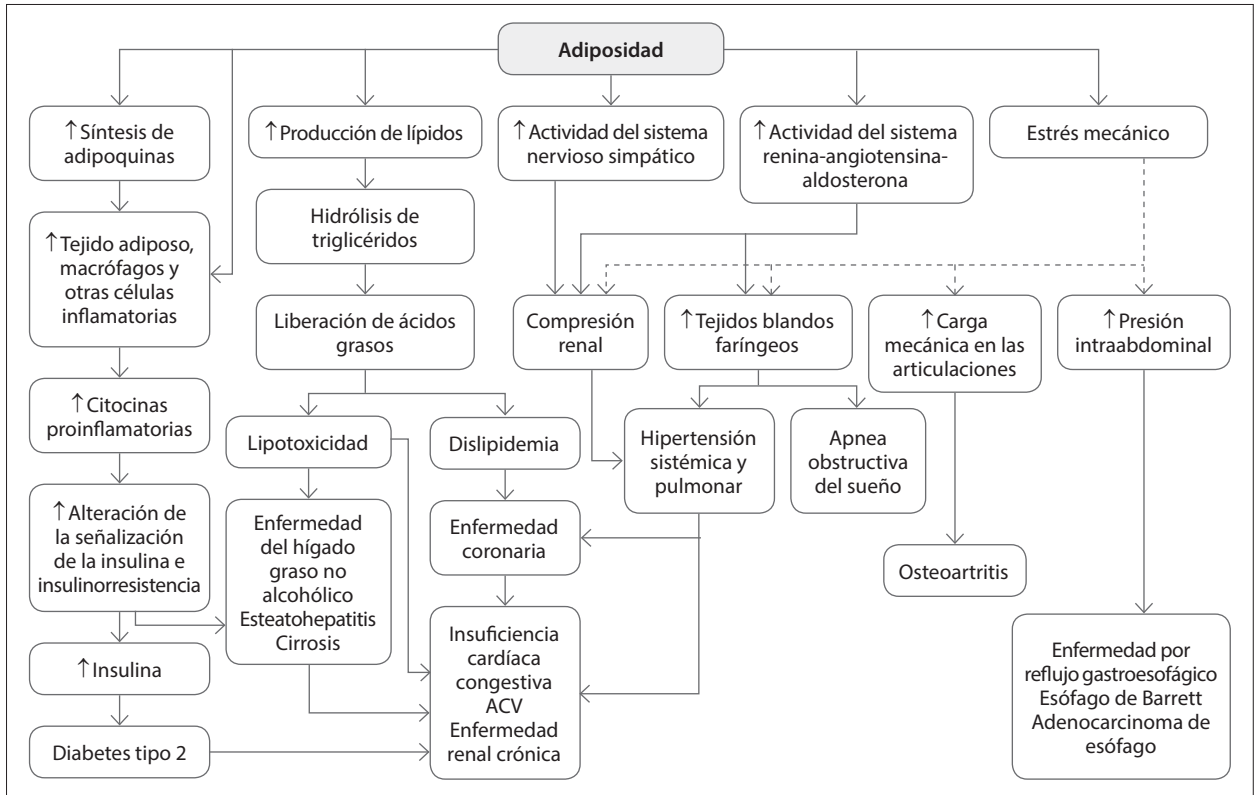


Figura 1.3 Asociación del exceso de adiposidad con los principales factores de riesgo y las enfermedades crónicas.

el valor predictivo de la medición de excreción urinaria de albúmina no solamente en pacientes con diabetes mellitus (DM), sino también en pacientes hipertensos sin DM. En el mismo trabajo, hemos podido demostrar que ambos indicadores renales y la velocidad de la onda de pulso son predictores de enfermedad coronaria en pacientes con DM y prediabetes (Figura 1.4).

Si bien la enfermedad cardio-reno-metabólica es predecible en cuanto a su evolución, se ha mencionado que puede no ser estrictamente homogénea. Efectivamente, pueden existir diferencias en la presentación clínica ante categorías de peso corporal variables o individuos con reducidos o ausentes factores de riesgo. Igualmente, aun ante ausencia de factores de riesgo, los individuos obesos presentan un elevado riesgo cardiovascular. También, el mismo artículo citado anteriormente señala que los individuos obesos pueden desarrollar factores de riesgo en cualquier momento de su evolución. Por otro lado, también pueden existir diferencias raciales y étnicas en la enfermedad metabólica. Debemos enfatizar que los factores sociales y epigenéticos representan un factor determinante y potente de la enfermedad como puede verse en la Figura 1.5. En esta figura puede entenderse que la variación en la velocidad en la progresión de la

enfermedad se relaciona con el incremento del riesgo relativo y absoluto de la enfermedad cardíaca, renal o mortalidad global. La posibilidad de modificar esta evolución depende de la intervención temprana sobre los factores inflamatorios y bio-socioeconómicos. Se han identificado marcadores que se vinculan con el progreso de la enfermedad cardiometabólica y que es necesario recordar: menopausia temprana, gestación y puerperio complicados, ovario poliquístico, trastornos mentales, trastornos en el sueño, historia familiar de diabetes o insuficiencia renal crónica.¹⁶ Diferentes sociedades científicas apoyan fuertemente la intervención temprana en la hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. Esta decisión seguramente aportará beneficios y la reducción de eventos, tanto fatales como no fatales.

En otro artículo se ha insistido en que los componentes de la enfermedad cardio-reno-metabólica deben ser afrontados en forma independiente aunque, sin embargo, se debe enfatizar que el tratamiento colectivo del síndrome ayuda en los resultados de la prevención sistematizada. Más aún, como se conoce, la enfermedad cardiovascular y renal es atendida por diferentes especialidades: cardiología, endocrinología, nutrición y nefrología. La complementación e

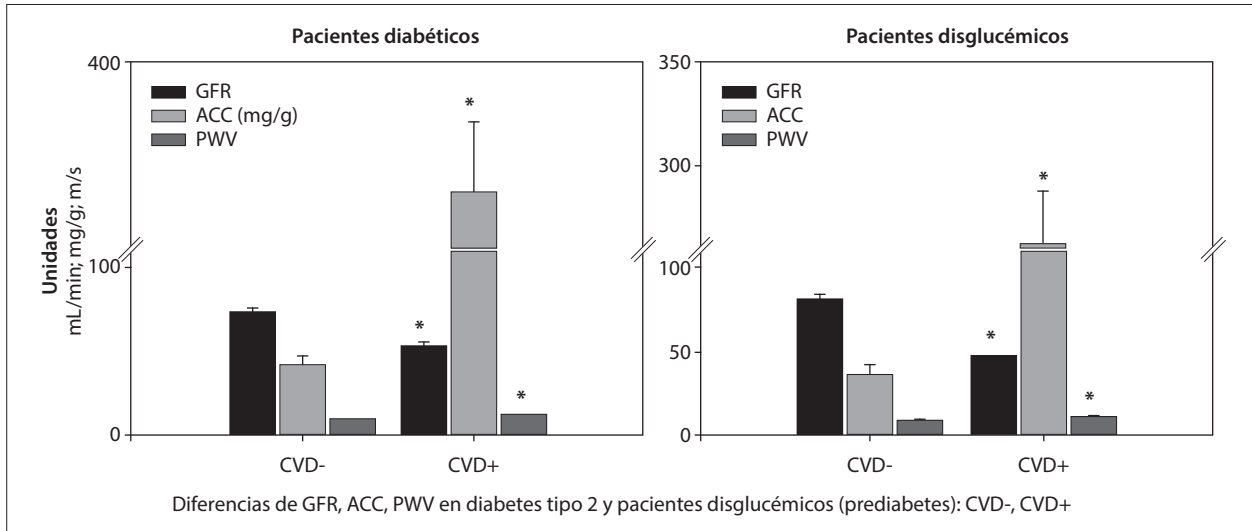


Figura 1.4 Enfermedad vascular coronaria. CVD-: sin enfermedad coronaria; CVD+: con enfermedad coronaria; GFR: índice de depuración glomerular; ACC: relación albúmina/creatinina; PWV: velocidad de onda de pulso.

instauración de una especialidad común como la medicina cardiometabólica ayudará y beneficiará a muchos pacientes, sobre todo en tiempo útil.

Un capítulo importante en este tratado es la enfermedad cardio-reno-metabólica en la infancia y adolescencia. Aquí, sobre todo, debemos intervenir rápidamente para impedir el progreso de la enfermedad. Debemos establecer una acción multivalente para que el niño y la comunidad formalicen prioridades de tratamiento y contención psicosocial en la familia. Esta debe colaborar en la protección contra la obesidad en el niño y adolescente. Otras intervenciones se basan en programas educativos de alimentación sana y actividad física. Si bien en recientes guías se menciona el uso de tratamientos farmacológicos e inclusive la cirugía bariátrica en la etapa temprana de la vida, el objetivo y el público no es aún un atributo incuestionable. Se necesitan estudios a largo plazo para medir los beneficios y riesgos en esta población vulnerable.

Resultados recientemente publicados del estudio PREVIEW (*Age- and sex-specific effects of a long-term lifestyle intervention on body weight and cardiometabolic health markers in adults with prediabetes: results from the diabetes prevention study*) han señalado las medidas no farmacológicas asociadas a la utilización de dos tipos de dietas y actividad física: una primera etapa con una dieta de muy reducidas calorías, acompañada de un elevado gasto físico para reducir el IMC; y la segunda, una dieta de mantenimiento. Este estudio mostró, sin embargo, diferencias respecto al género y la edad de los participantes. Los individuos adultos mayores se beneficiaron menos que los jóvenes y, del mismo modo, las mujeres

tuvieron una respuesta menor que los varones. En la primera etapa con rápida reducción del peso corporal de un 8% se obtuvo, como se esperaba, un importante beneficio metabólico con reducción de la glucemia, los triglicéridos y la elevación del colesterol HDL en todos los participantes. Posteriormente, ya en el seguimiento hasta la semana 52, se registró una reducción significativa de la hemoglobina A1C también con variaciones respecto a la edad y el género. La principal conclusión de este estudio es que todo programa con dietas de baja energía debe ser adaptado a cada individuo.

Terapias que combinan efecto hipoglucemiante y cardioprotección

El gran avance logrado en los últimos años con la introducción de los iSGLT2, los análogos de GLP-1 y los análogos duales en la enfermedad cardiorrenal asociada a la obesidad y DM2 constituye un hecho sumamente positivo para la comunidad médica. Recientemente, se han publicado también estudios en pacientes obesos no diabéticos con los mismos beneficios. Sin embargo, otros documentos cuestionan el uso indiscriminado de estos fármacos y resaltan la necesidad de una mayor clarificación en la priorización de estos tratamientos. Se necesita establecer criterios en presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, el daño vascular y la esteatohepatitis no alcohólica, y la prevención de la fibrosis hepática. Los nuevos calculadores de riesgo pueden refinar la selección de las terapias como, por ejemplo, el uso de iSGLT2 y determinar el riesgo de insuficiencia cardíaca. También,

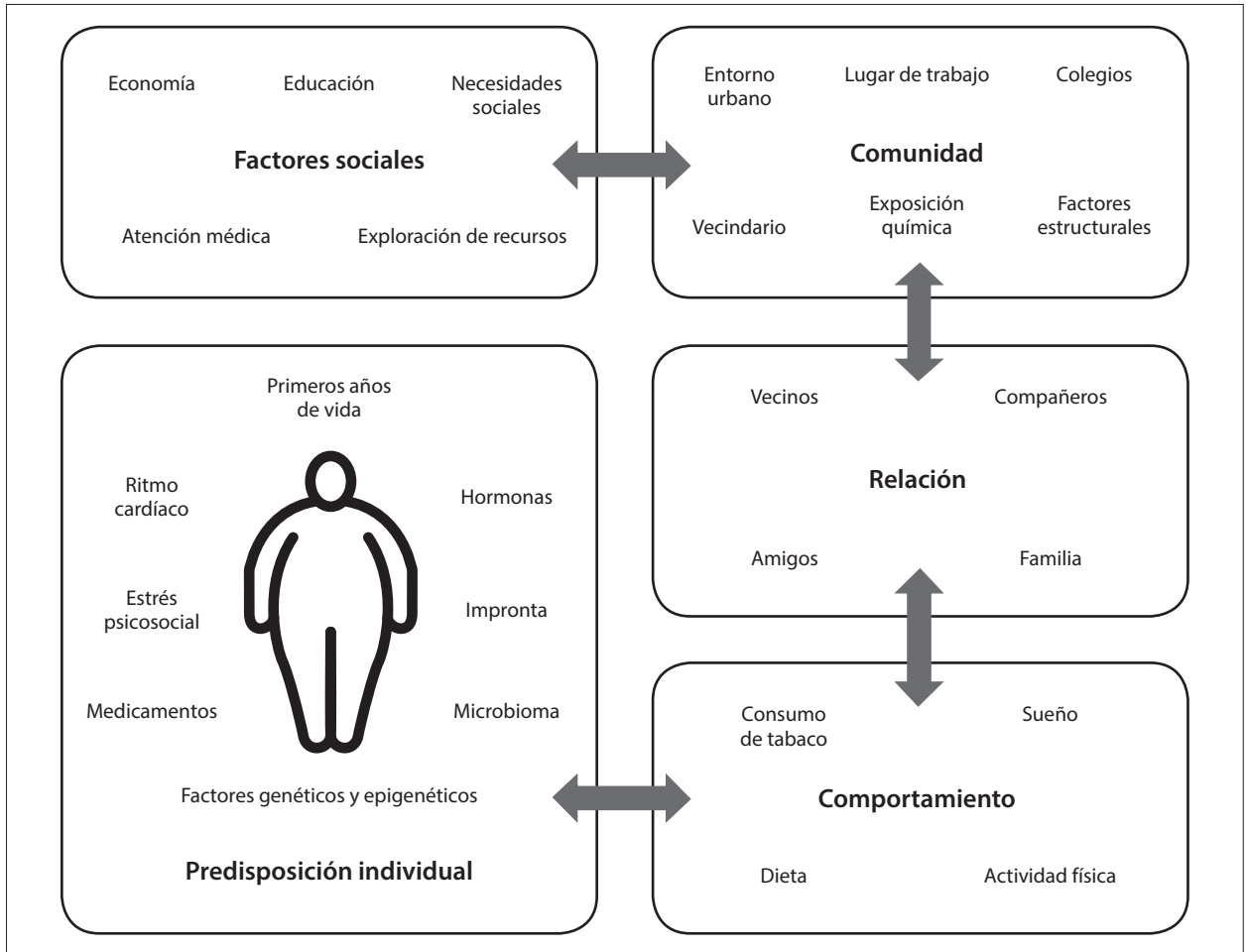


Figura 1.5 Factores de riesgo de la enfermedad cardio-reno-metabólica.

el avance científico en farmacogenómica puede seleccionar pacientes con variantes genéticas potenciales.

La utilización combinada de inhibidores del contrartransporte sodio-glucosa2 (iSGLT2) y análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón (análogos de GLP1) ha sido ensayada y recomendada en pacientes con elevado riesgo cardio-reno-metabólico. No obstante, es prematuro sustentarlo hasta que no se encuentren más evidencias.

Se reconoce a través de los últimos estudios que tanto los iSGLT2 como los agonistas GLP-1 constituyen importantes terapias para reducir la evolución desfavorable de pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. En pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular aterotrombótica, la elección de uno u otro no es concluyente porque no existen estudios comparativos entre los grupos farmacológicos. Es posible que los individuos con obesidad mórbida e hiperglucemia se beneficien de los análogos de GLP-1 y, en cambio, los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica se beneficien con los iSGLT2, pero esta recomendación debería

ser verificada con estudios aleatorios. Más aún, si bien la coutilización de los dos grupos en pacientes con comorbilidades ha sido reconocida en estudios observacionales y hasta sugeridos en guías, se necesita la confirmación a través de estudios de intervención diseñados para tal fin. Del mismo modo, se debe confirmar el posible beneficio de los análogos de GLP-1 en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca preservada o reducida.

Los iSGLT2 poseen propiedades importantes más allá de su efecto hipoglucemiante. Por ejemplo, pueden reducir la presión arterial, el ácido úrico y la rigidez arterial en pacientes diabéticos hipertensos. En este sentido, nosotros hemos observado que la canagliflozina reduce la presión arterial ambulatoria en similar cuantía que el inhibidor de enzima de conversión, perindopril. Además, el iSGLT2 reduce el ácido úrico sérico por su efecto uricosúrico, lo que impacta en la mejoría de la distensibilidad arterial.

Otro aspecto para mencionar es el tratamiento intensivo de la dislipidemia en pacientes con enfermedad cardio-reno-metabólica. Los pacientes deben recibir

máximas dosis toleradas de estatinas y, si es necesario, la adición de ezetimibe e inhibidores de PCSK9 si no se alcanza una reducción inferior a 50 mg% del LDL. Las últimas guías europeas y americanas establecen que los pacientes diabéticos presentan un muy elevado riesgo cardiovascular y que debe instrumentarse rápidamente el tratamiento hipolipemiente de acuerdo con estos criterios.

Nuevos fármacos hipolipemiantes están siendo testeados a la espera de los resultados de estudios aleatorios que puedan confirmar la eficacia al menos similar a otras estatinas. Estos son el ácido bempedoico en pacientes intolerantes a las estatinas clásicas, el inclisiran y el etilo de icosapento con reducción de LDL y triglicéridos, y el evinacumab, un compuesto monoclonal con beneficios antiinflamatorios. Del mismo modo, nuevos fármacos se están evaluando para reducir la LP(a), una lipoproteína de baja densidad asociada al LDL con efecto inflamatorio sistémico y fundamentalmente cardíaco. Estos fármacos son el pelacarsen, el olpasiran y el SLN360 (siRNA). Son oligonucleótidos que interfieren el ácido ribonucleico (ARN) mensajero y reducen la generación de LPa.

La hipertrigliceridemia es un factor habitual en la enfermedad cardiometabólica. El tratamiento y el beneficio están en discusión desde hace mucho tiempo. Se ha recomendado asociar a estatinas, el etilo de icosapento (ácido eicosapentaenoico), en pacientes diabéticos con comorbilidades. Sin embargo, no existen datos concluyentes y se especula que el beneficio se atribuye a la reducción de la apolipoproteína B más que a la reducción de los triglicéridos. Por otra parte, existe información controvertida en la suplementación de aceite de pescado o similares, o fibratos y beneficio cardiovascular. Sí se sugiere como guía reducir los triglicéridos cuando los valores son iguales o superiores a 500 mg% por el riesgo de pancreatitis y por elevarse los niveles de apolipoproteínas B.

Finalmente, es importante sostener un plan metódico de tratamiento preventivo en el síndrome cardiorenometabólico. Esto incluye posibles beneficios y riesgos, duración de los tratamientos, acceso a la salud y costo-efectividad. Los diferentes algoritmos de conductas y tratamientos habitualmente reflejan con bastante exactitud el riesgo de eventos y la disciplina terapéutica para evitarlos. Sigue siendo fundamental el control individual de los factores de riesgo por medio de estrategias dirigidas a los diferentes estadios de la enfermedad cardiorenometabólica. El mundo real necesita una adecuada planificación de los recursos terapéuticos disponibles a fin de que se pueda detener el costo de vidas que genera esta enfermedad.

Bibliografía de consulta

- Amdur RL, Feldman HI, Dominic EA, Anderson AH, Beddhu S, Rahman M, Wolf M, Reilly M, Ojo A, Townsend RR, et al. Use of measures of inflammation and kidney function for prediction of atherosclerotic vascular disease events and death in patients with CKD: findings from the CRIC study. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 344-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.09.012.
- Baccarelli AA, Ordovas J. Epigenetics of early cardiometabolic disease: mechanisms and precision medicine. *Circ Res* 2023; 132: 1648-62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322135.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923-34. doi: 10.1056/NEJMoa2210645.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, et al. 11: Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46: 191-202. doi: 10.2337/dc23-S011.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, et al. Health effects of Overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. *Viz Hub* 2022
- Khan MS, Segar MW, Usman MS, Patel KV, Van Spall HGC, DeVore AD, Vaduganathan M, Lam CSP, Zannad F, Verma S, et al. Effect of canagliflozin on heart failure hospitalization in diabetes according to baseline heart failure risk. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 825-35. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.025.
- Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Christensen L, Davies M, Hovingh KG, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. *JACC Heart Fail* 2023; 11 (pt 1): 1205-18. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.010.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Nalliah CJ, Prashanthan S, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur open Heart Journal* 2016; 37 (20): 1565-72.
- Neeland IJ, Ross R, Despres JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenaault B, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 715-25. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- O'Donoghue ML, G Lopez JA, Knusel B, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein (a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE. *Am Heart J* 2022; 251: 61-9.

- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: 984-1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez R Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: Blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozine or perindopril. *J Hypertens* 2019; 37: 636-42.
- Rana MN, Neeland IJ. Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: an update. *Curr Diab Rep* 2022; 22: 27-37. doi: 10.1007/s11892-021-01446-9.
- Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, et al; on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association [Correcciones en: *Circulation* 2020; 142: 304; *Circulation* 2021; 143: 1019-1020]. *Circulation* 2020; 142: 265-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000920.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398 (10295): 143-55.
- Sanchez R, Sanchez MJ, Ramirez AJ. Different effects of canagliflozin and perindopril in the improvement of arterial stiffness in type 2 diabetic patients. *Curr Res Diabetes & Obes J* 2021; 15 (2): 555908. doi: 10.19080/CRDOJ.2021.15.555908.
- Sanchez RA, Sanchez MJ, Ramirez AJ. Renal function, albumin -creatinin ratio, and pulse wave velocity predicts silent coronary artery disease and renal outcome in type 2 diabetic and prediabetic subjects. *CHR* 2021; 17 (2): 131-6.
- Sheng X, Qiu C, Liu H, Gluck C, Hsu JY, He J, Hsu CY, Sha D, Weir MR, Isakova T, et al. Systematic integrated analysis of genetic and epigenetic variation in diabetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 29013-24.
- Sosnowska B, Adach W, Surma S, et al. Evinacumab an ANGPTL3 inhibitor, in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Med* 2022; 12 (1): 168. doi: 103390/jcm12010168.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Withlock G, Lewington S, et al. Body mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: Collaborative analysis of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1083-96.
- Wong RJ, Singal AK. Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3: 1920294. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20294.
- World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases factsheet, 2022.
- World Obesity Federation. World Obesity Atlas, 2023.
- Zhu R, Craciun I, Bernhards-Werge J, et al. Age- and sex-specific effects of a long-term lifestyle intervention on body weight and cardiometabolic health markers in adults with prediabetes: results from the diabetes prevention study PREVIEW. *Diabetologia* 2022; 65 (8): 1262-77. 25. doi: 10.1007/s00125-022-05716-3PMCID: PMC9283166.

2

Análisis biomecánico de los cambios fisiopatológicos debidos a diabetes mellitus y sus comorbilidades

Edmundo Cabrera Fischer • Elena C. Lascano • Franco M. Pessana

El metabolismo tisular de los tejidos del cuerpo humano tiene una fuerte dependencia de la mecánica cardiovascular, la cual, a su vez, depende del estado funcional de sus estructuras cardíacas y vasculares. En otras palabras, la dinámica cardiovascular depende del metabolismo normal o alterado de los tejidos de las estructuras celulares del sistema circulatorio humano.

En este capítulo se describirá, en forma resumida, la biomecánica cardiovascular en estados fisiológicos y las variaciones inducidas por alteraciones relacionadas con la diabetes y sus comorbilidades. El análisis se centrará en los cambios fisiopatológicos a nivel ventricular izquierdo y arterial sistémico, enfatizando los aspectos mecánicos que son la causa de variaciones de indicadores e índices de función circulatoria.

Caracterización de la función ventricular

Existen distintas formas de caracterizar el estado estructural y funcional del ventrículo izquierdo. Es así que las mediciones de diámetros ventriculares y espesores parietales proveen de una valiosa información en términos estructurales. Y las variaciones de diámetros y volúmenes informan sobre aspectos funcionales muy importantes por lo que la fracción de acortamiento y la fracción de eyección ventricular izquierda son índices muy utilizados.

Desde el punto de vista fisiológico, la información más completa del estado funcional ventricular izquierdo es provista por los bucles presión-volumen. En un bucle de rotación antihoraria, la relación presión-volumen ventricular izquierdo caracteriza el estado inotrópico, la capacidad de relajación ventricular, el estado de las válvulas y los cambios en la dinámica circulatoria (Figura 2.1).

En función de la información que proveen los valores de presión y volumen ventricular colocados en ejes de coordenadas, se describirán a continuación las variaciones que presentan los frente a cambios funcionales reversibles del miocardio.

En la Figura 2.1, se observan las características más importantes de un bucle presión-volumen ventricular izquierdo, lo cual sienta las bases para comprender los cambios fisiológicos que se describirán a continuación. En la Figura 2.2, se muestran las variaciones inducidas por disminuciones de precarga y por incrementos de poscarga ventricular izquierda.

Las rectas de elastancia máxima mostradas en la Figura 2.2 se obtienen en preparados experimentales que mimetizan situaciones fisiológicas. Así, una disminución de llegada de sangre a la aurícula izquierda claramente altera el llenado ventricular. En tanto que una contracción muscular esquelética generalizada reduce en una poscarga aumentada (Figura 2.3).

Las rectas de elastancia máxima se construyen con puntos de fin de sístole (*v.* Figura 2.1) y usualmente cambian de pendiente y de ordenada al origen cuando se producen variaciones en la contractilidad miocárdica (*v.* Figura 2.3); en tanto que las adaptaciones de la función diastólica ventricular izquierda pueden existir sin que hubiera parámetros sistólicos alterados. En condiciones fisiológicas, existen variaciones en las curvas de llenado diastólico. Tanto en sístole como en diástole, los ajustes mencionados pueden llegar a ser patológicos cuando existen causas que los determinan. Es así que en la función ventricular se producen tempranamente alteraciones mecánicas caracterizadas por trastornos en la relajación miocárdica, tal es el caso de la miocardiopatía diabética.

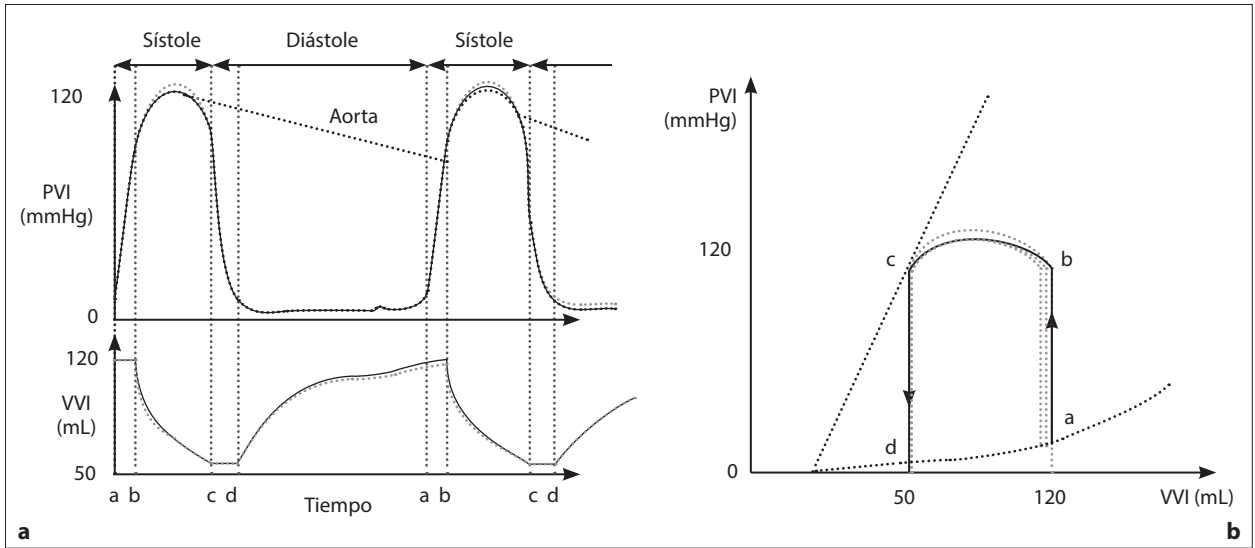


Figura 2.1 a Se observan las ondas temporales con variaciones de presión ventricular izquierda (PVI) y volumen ventricular izquierdo (VVI) a lo largo de un ciclo cardíaco. Las líneas verticales, de izquierda a derecha marcan: el punto en que se cierra la válvula mitral (a), luego el aumento de la PVI que abre la válvula aórtica (b), sigue la eyección ventricular hasta que se cierra la válvula aórtica (c) y, finalmente, se abre la válvula mitral (d) y comienza el aumento de VVI. b Se encuentra el bucle PVI-VVI en donde los puntos señalados marcan los vértices.

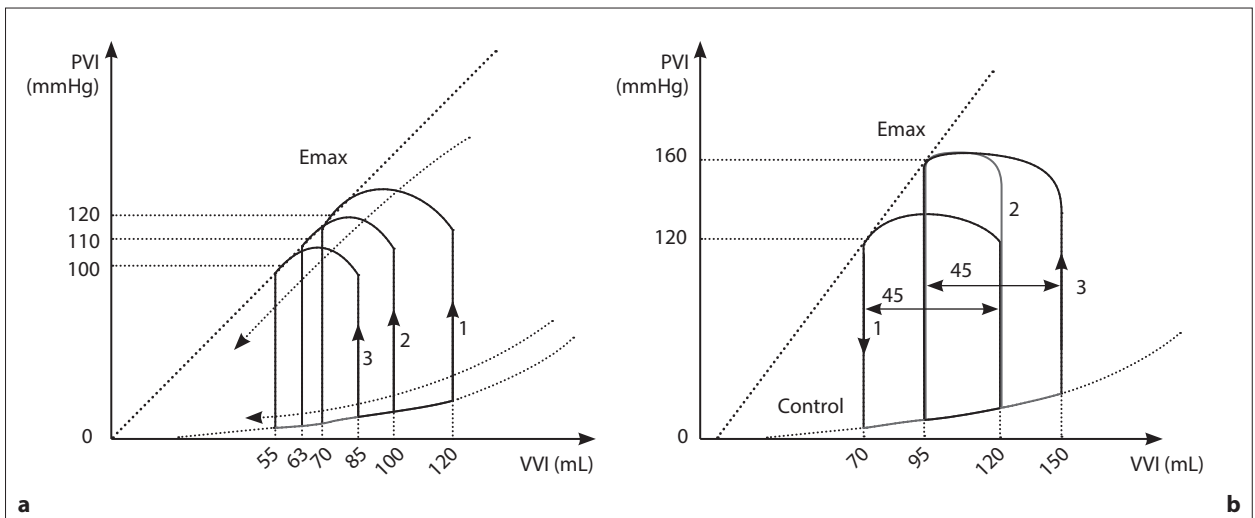


Figura 2.2 a Se observa un bucle presión y volumen ventricular izquierdo (PVI y VVI, respectivamente) en condiciones basales (1) y, luego, los cambios originados por una disminución de la precarga (2). El menor llenado genera bucles con menor PVI y VVI (3). Obsérvese que los puntos de fin de sístole determinan una recta ($E_{máx}$). b Se observa un bucle similar, en donde se produjo un aumento de la poscarga a partir del bucle basal (1). El aumento brusco de la poscarga disminuye la eyección ventricular en el latido siguiente (2) y se acumula sangre, la cual aumenta el VVI (3). Al continuar el aumento de poscarga, la eyección cuenta con una precarga mayor (3), por lo que se recupera la eyección ventricular. Obsérvese que los puntos de fin de sístole determinan una recta ($E_{máx}$).

En la Figura 2.4 a, se observa la adaptación del miocardio a la llegada de mayor cantidad de sangre, con la relajación ventricular concomitante, lo que constituye un estado de lusitropismo positivo. El cambio a lusitropismo positivo hace posible mayor llenado. En tanto que en la Figura 2.4 b, existe una restricción a la relajación, lo que se ha dado en llamar lusitropismo

negativo y es importante señalar que este estado puede estar presente al principio, ya sea en toda la diástole o solo al final.

La contractilidad ventricular izquierda puede ser definida por el valor de la pendiente determinada por los puntos de elastancia máxima. En la falla ventricular izquierda, existe un corrimiento de la recta

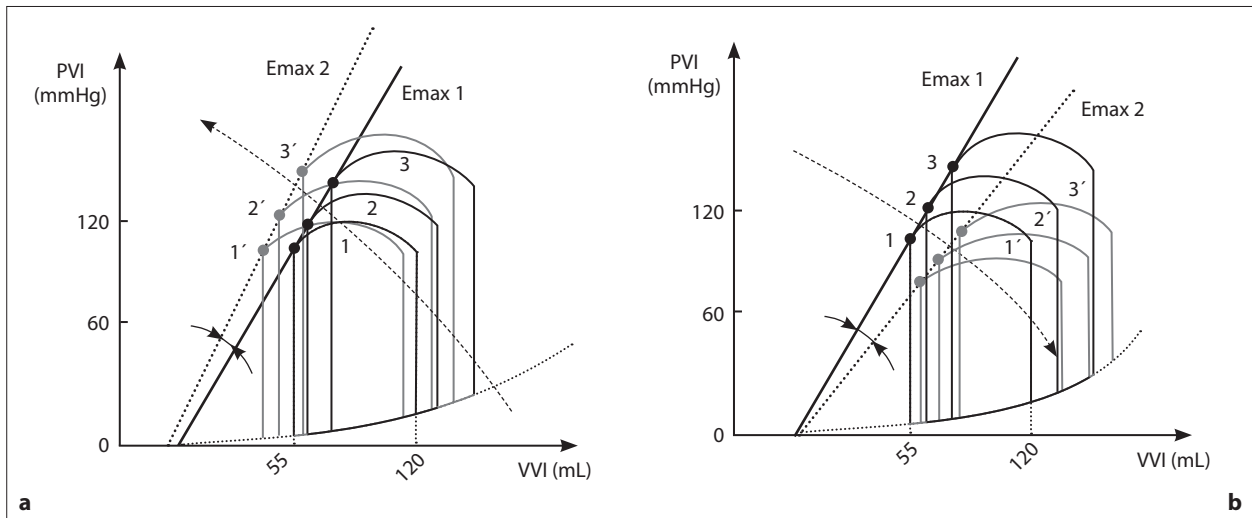


Figura 2.3 a Se observa en línea continua negra, la recta de Emáx 1 generada por los bucles presión y volumen ventricular izquierdo (PVI y VVI, respectivamente) durante una disminución de la precarga. Luego de una intervención inotrópica positiva, una maniobra de disminución de precarga genera bucles (*en gris*) que determinan una Emáx 2 (bucles grises) arriba y a la izquierda. b A partir de una Emáx 1 (similar a la de a) se genera una maniobra inotrópica negativa que desplaza la recta de fin de sístole a la derecha y abajo (Emáx 2).

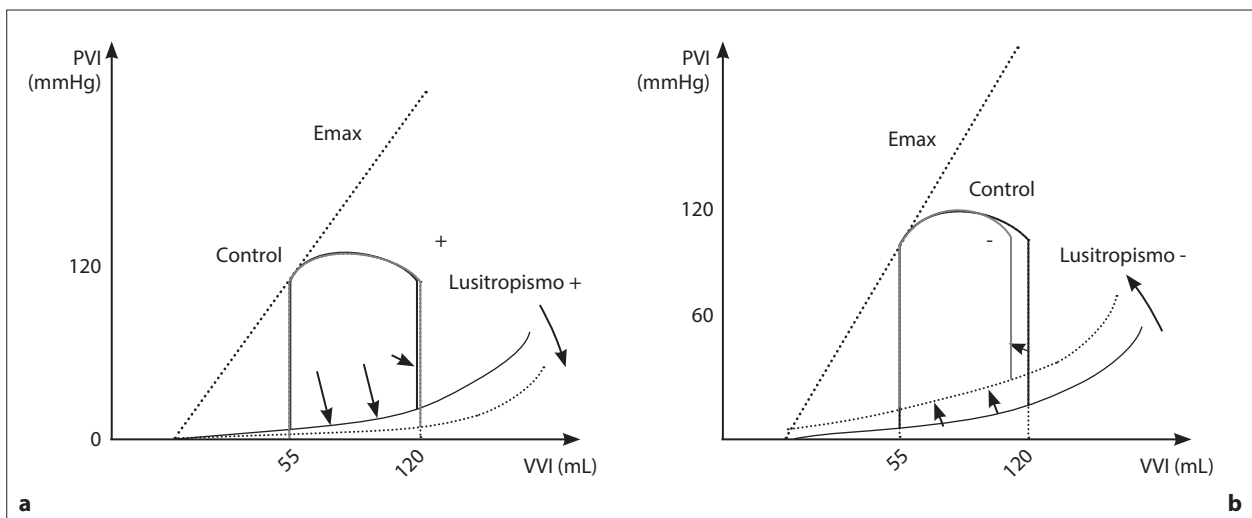


Figura 2.4 a Se observan los bucles presión y volumen ventricular izquierdo (PVI y VVI, respectivamente) que generan una curva de llenado ventricular izquierdo (línea continua). Luego de un cambio de lusitropismo positivo, la curva se desplaza hacia abajo y a la derecha, y genera la curva de línea discontinua. b A partir de una curva de llenado ventricular izquierdo basal (color negro), luego de un cambio en la mecánica del miocardio (lusitropismo negativo), la curva se desplaza hacia arriba y a la izquierda (bucle gris), lo que disminuye tanto el llenado como la eyección ventricular.

de elastancia máxima hacia abajo y a la derecha. Estos cambios sistólicos afectan tanto a pacientes con miocardiopatía diabética como a los que padecen de diabetes y comorbilidades, como la hipertensión arterial y enfermedad coronaria.

Usualmente en la falla cardíaca de larga data, también persiste un mecanismo de Frank-Starling que trata de compensar la disminución del estado inotrópico

(sin lograrlo). O sea que el bucle presión-volumen se desplaza hacia la derecha, tanto por un cambio estructural como por una compensación (Figura 2.5 a). Como consecuencia de una disminución de la contractilidad acompañada de un desplazamiento del bucle a niveles de presiones de fin de diástole mayores, se observa una caída de la eyección ventricular izquierda (menor volumen eyectado en un latido).

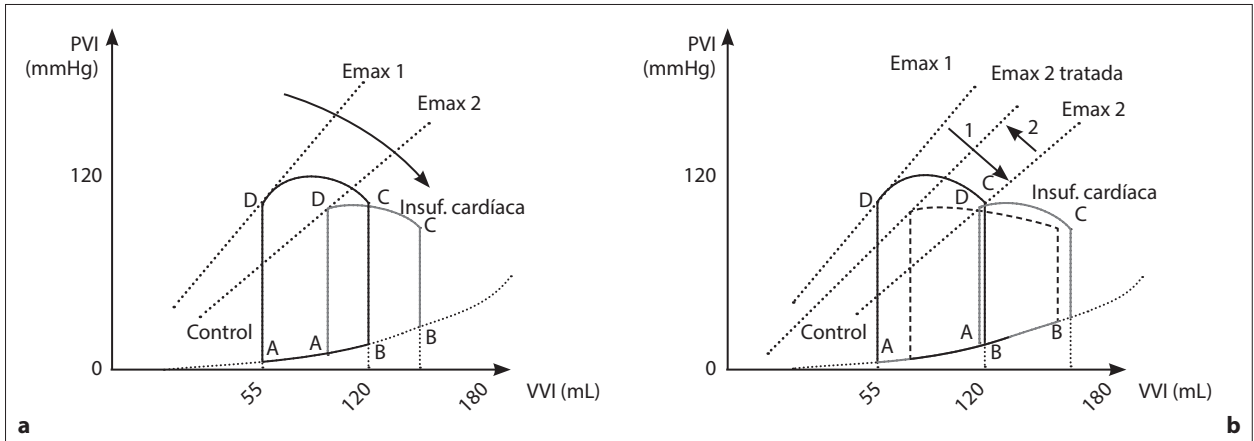


Figura 2.5 a Los bucles presión y volumen ventricular izquierdo (PVI y VVI, respectivamente) que generan la Emax 1 en un ventrículo normal (bucle negro). Cuando hay una insuficiencia del miocardio de larga data, los puntos de fin de sístole se corren a la derecha y abajo, y generan la Emax 2 (bucle gris). b La recta Emax 1 (bucle negro) en un ventrículo normal, en tanto la Emax 2 se produce por una disminución de la contractilidad en insuficiencia cardíaca (bucle gris) y Emax 2 tratada se produce por el tratamiento (inotrópico positivo + vasodilatadores) aumentando la eyección ventricular (bucle de línea interrumpida).

Cuando en un cuadro de falla cardíaca se utiliza un fármaco inotrópico positivo, la recta de elasticidad máxima tiene un corrimiento hacia arriba y a la izquierda. Dado que en la insuficiencia cardíaca uno de los mecanismos sistémicos para mantener una presión de perfusión es el aumento de las resistencias periféricas; este mecanismo, con el tiempo, determina un aumento de la poscarga ventricular izquierda que empeora la función ventricular izquierda. En consecuencia, para detener el círculo vicioso que se genera, se emplean vasodilatadores (relajantes del músculo liso vascular) que disminuyen la poscarga ventricular izquierda. El efecto de la disminución de la poscarga es un aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda (Figura 2.5 b).

Es importante enfatizar que, en los estados de insuficiencia cardíaca de larga data, lo habitual es que las disminuciones de contractilidad estén acompañadas de cambios en la relajación diastólica (lusitropismo negativo), los cuales no son mostrados en la Figura 2.5, por razones didácticas. Ciertamente que el caso mostrado en la Figura 2.5 existe y está mostrando que la contractilidad disminuida es acompañada por un corrimiento a la derecha del bucle, sobre la curva de llenado que lleva a puntos de fin de diástole, que tienen valores de presiones anormalmente altos.

En la Figura 2.5, además de los cambios mecánicos sistólicos y diastólicos, queda claro que la fracción de eyección (definida como volumen de fin de diástole menos volumen de fin de sístole/volumen de fin de diástole $\times 100$) se encuentra disminuida en la insuficiencia cardíaca. La cual mejora con el tratamiento.

Diabetes mellitus y sus efectos sobre la función ventricular izquierda

Al presente la prevalencia y la incidencia de diabetes mellitus tienen las características ampliamente divulgadas que están en constante evolución. En paralelo, la cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca tiene las características de una pandemia; uno de sus tipos es la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Este tipo de insuficiencia cardíaca puede ser definida por los siguientes parámetros: fracción de eyección igual o mayor del 50%, disfunción diastólica seguida de hipertrofia ventricular izquierda, aurícula izquierda agrandada y aumento de los niveles séricos de péptidos natriuréticos. Esta forma de insuficiencia cardíaca es la más común y el 45% de los pacientes que la sufren tiene diagnóstico de diabetes mellitus. Es importante señalar que la aparición de disfunción diastólica en pacientes diabéticos es temprana y que la aparición de disfunción sistólica con fracción de eyección preservada no es una rareza.

En la diabetes mellitus se producen alteraciones de los miocitos, una microangiopatía y tiene lugar un proceso de acúmulo en la matriz extracelular de productos de la glicosilación avanzada (AGE: *Advanced Glycation End*). La hiperglucemia y la resistencia a la insulina han sido vinculadas a la aparición de disfunción sistólica y diastólica. La aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes no diabéticos tiene una alta vinculación con antecedentes de enfermedad coronaria, hipertrofia miocárdica, hipertensión sistémica y fibrilación auricular. Si se tiene en cuenta que los pacientes con diabetes mellitus tienen hipertensión arterial sistémica en el 70% de los casos, que el riesgo de padecer

de fibrilación auricular está acentuado, que la posibilidad de tener aterosclerosis se triplica y que la hipertrofia miocárdica suele acompañar las alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos libres, es entendible que la asociación de insuficiencia cardíaca y diabetes sea un hallazgo corriente.

Sin perjuicio de las comorbilidades, la diabetes mellitus está asociada en forma independiente con el riesgo de tener insuficiencia cardíaca. Y ello es debido a que la diabetes mellitus genera daños estructurales cardíacos por mecanismos sistémicos y miocárdicos. Lo mencionado no es un tema menor, ya que tradicionalmente se la etiología de la insuficiencia cardíaca se asociaba a entidades que se consideran comorbilidades de la diabetes mellitus, tal como la aterosclerosis y la hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, queda clara la existencia de pacientes con diabetes mellitus, que, sin tener enfermedad coronaria, hipertensión, dislipemia, defectos congénitos o valvulares, desarrollan una miocardiopatía.

La miocardiopatía diabética cursa con fibrosis del miocardio, remodelación y alteración de la función ventricular izquierda diastólica y sistólica. Las alteraciones moleculares del colágeno generan fibrosis, lo cual aumenta la rigidez miocárdica y determina cambios tempranos de la relajación ventricular izquierda. La multiplicidad de causas involucradas en el desarrollo de disfunción diastólica temprana y también sistólica hace difícil enumerar todos los mecanismos, por lo que se va a mencionar el manejo anormal del calcio del miocito que altera la contractilidad y el sistema renina-angiotensina, el cual ha sido involucrado en aberraciones del remodelamiento miocárdico.

La miocardiopatía diabética se describió en 1972, aunque hay reportes que llegan al año 1954. Existe alguna imprecisión en el diagnóstico de miocardiopatía diabética, ya que se hace asumiendo las ausencias de algunas entidades. En la actualidad, tal denominación se adjudica a pacientes diabéticos que no tienen enfermedad coronaria y carecen de causas para tener alteraciones del miocardio, tales como valvulopatías o hipertensión sistémica. Existen controversias sobre la verdadera identidad de la miocardiopatía diabética, en lo que respecta a las comorbilidades y en lo referido a los múltiples mecanismos por los que la temprana disfunción diastólica ventricular izquierda se produce y de la manera en que llega a ser una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Si se considera la diabetes como asociada a comorbilidades, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con o sin preservación de la fracción de eyección involucra los parámetros fluxométricos y disfunción ventricular

izquierda tanto sistólica como diastólica. La complejidad se genera al tener bibliografía científica que considera cierta la existencia de una miocardiopatía diabética y, por otro lado, asegura que se trata de una entidad que en forma poco frecuente se presenta aislada (es decir, sin hipertensión arterial y aterosclerosis). En este punto resulta claro que es muy difícil diferenciar los rasgos propios de una miocardiopatía diabética, cuando es evidente que en la clínica siempre se presenta asociada con entidades que afectan al miocardio. En otras palabras, en el presente, hay que considerar que en los pacientes diabéticos hay una temprana afectación de la función diastólica ventricular izquierda y que, luego (con o sin comorbilidades), se presentan disfunciones sistólicas. Así, el miocardio está afectado en su función diastólica (lusitropismo negativo) y sistólica (inotropismo negativo). Para cuantificar las anomalías mencionadas en términos de flujos y de alteraciones parietales, las distintas tecnologías no invasivas proveen de una adecuada cantidad de índices y de indicadores.

Caracterización de la función arterial

Las arterias tienen movimientos cíclicos inducidos por la función ventricular, los cuales sufren variaciones agudas determinadas por las actividades musculares lisas y alteraciones crónicas por cambios del estado de los elementos constitutivos de la pared vascular.

Tal como ha sido reportado en múltiples publicaciones de los autores, los bucles presión diámetro arterial se pueden confeccionar de la manera que lo muestra la Figura 2.6. La rotación del bucle arterial es opuesta a la del bucle ventricular y ello se debe a que, en el caso de las arterias, los volúmenes inyectados por el ventrículo izquierdo en el lumen vascular generan aumentos paralelos de presión y de diámetro. El giro del bucle es horario, presenta un área de histeresis y, en su parte inferior, existe un nodo que coincide con la incisura dicota de la onda de presión arterial. Observando la Figura 2.6, es fácil deducir que el punto de menor presión y mínimo diámetro representa el fin de la diástole y es el lugar en donde comenzará la sístole. En consecuencia, ambos períodos del ciclo cardíaco quedan así claramente delimitados.

En condiciones fisiológicas estables, las oscilaciones que tiene el bucle, dependen del volumen de sangre eyectado del ventrículo izquierdo y de las resistencias periféricas. Cuando hay un aumento de la poscarga se produce un desplazamiento hacia la derecha que mostrará incrementos de diámetro y de presión (Figura 2.7 a). Cuando se estimula el músculo liso

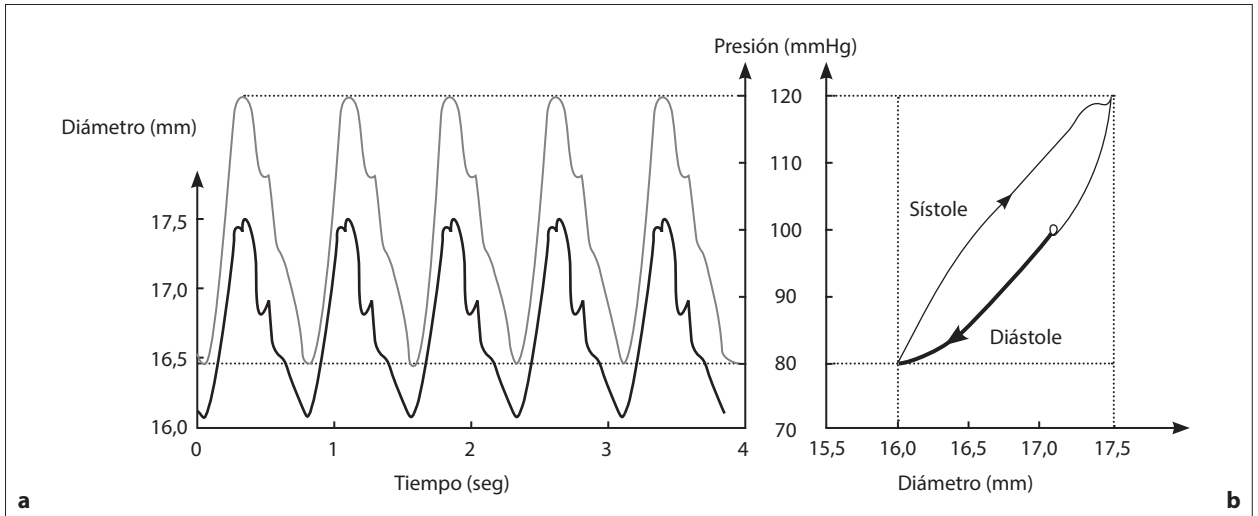


Figura 2.6 a Se observan señales arteriales temporales de presión (*trazo gris*) y diámetro (*trazo negro*), a lo largo de latidos cardíacos. b Un bucle presión-diámetro arterial con rotación horaria muestra la parte diastólica (*trazo negro*) y en línea simple el resto del ciclo. Obsérvese el alto nivel de histéresis del bucle.

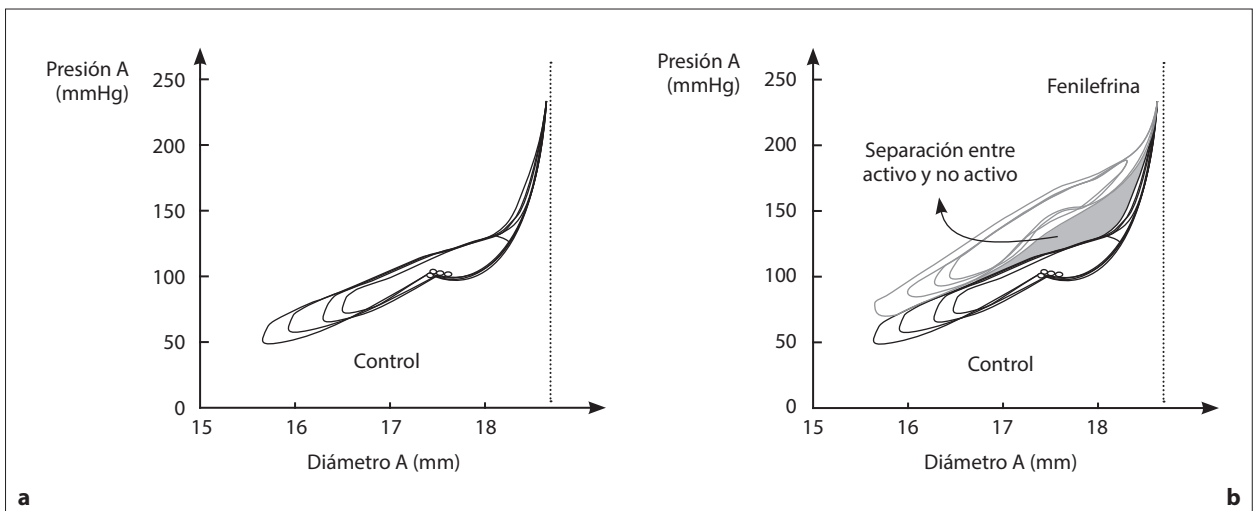


Figura 2.7 a A partir de un bucle inicial, en condiciones basales, una maniobra de aumento de poscarga genera incrementos de diámetro y de presión arterial. Obsérvese que hay un desplazamiento hacia la derecha que inicialmente es recto y luego, se produce una curva de mayor pendiente. b El mismo aumento de poscarga realizado luego de administrar un estimulante del músculo liso produce un desplazamiento de la secuencia de bucles hacia arriba. El espacio entre ambas secuencias de bucles cuantifica la actividad del músculo liso vascular.

vascular (contracción) el aumento de poscarga generará también un desplazamiento del bucle hacia arriba, pero siguiendo un trayecto en donde los valores de presión son mayores para cada valor de diámetro (Figura 2.7 b).

En condiciones patológicas, los corrimientos de las secuencias de bucles que se generan por cambios de causa diversa son más importantes (Figura 2.8).

Los cambios patológicos observados en animales experimentales en la Figura 2.8 a corresponden a una hipertensión arterial de corto plazo (meses), en donde no ha habido cambios estructurales importantes (aún

no hay dilatación) y persiste una importante actividad muscular lisa. Esto es muy diferente a lo que sucede en un bucle que se genera en un caso de insuficiencia cardíaca grave en donde hay dilatación vascular e hipotensión arterial (Figura 2.9 b). Otro caso en el que los corrimientos de los bucles son importante e irreversible, ocurre cuando se pierde la función endotelial (Figura 2.8 b). En los casos en que se elimina la función endotelial, se produce un corrimiento de la curva determinada por los bucles presión-diámetro, hacia la izquierda y arriba. Ello se debe a que se pierde la acción

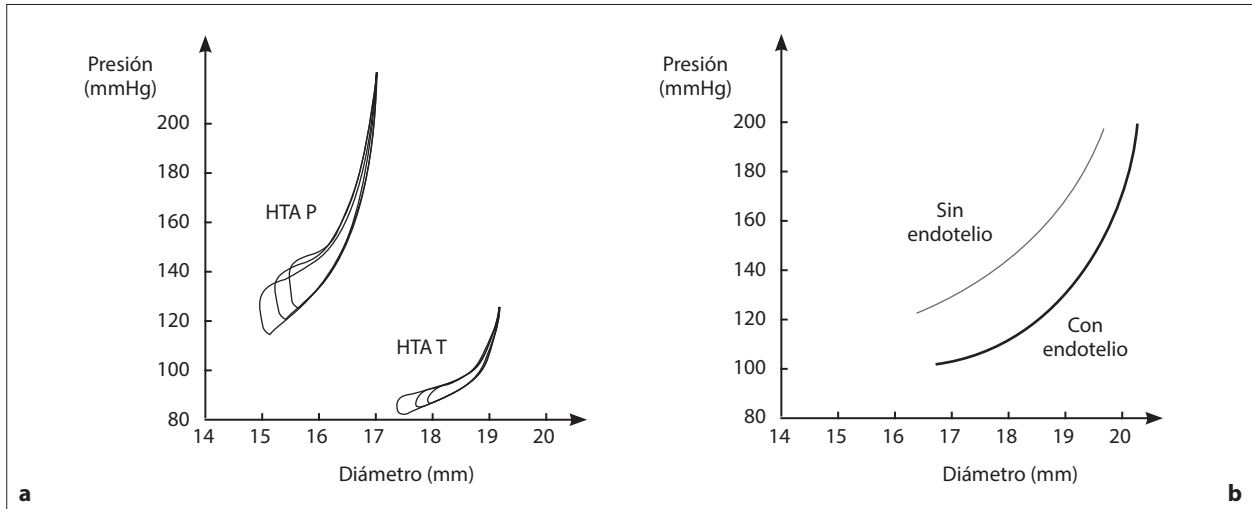


Figura 2.8 a Se observan desplazamientos de bucles presión-diámetro arterial producidos por la respiración. Registros hechos en un animal experimental que tenía hipertensión arterial nefrótica tratada (HTA T) y en otro animal hipertenso tratado con un placebo (HTA P). b Los efectos de la desendotelización por remoción endotelial.

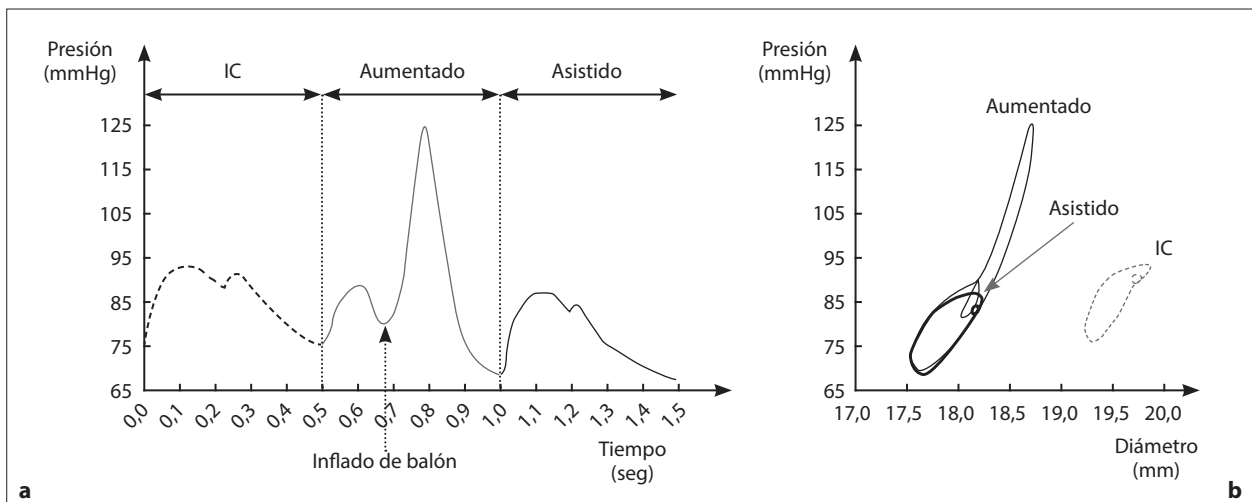


Figura 2.9 a Se observa una superposición de ondas de presión arterial en estado de insuficiencia cardíaca (IC) en línea interrumpida. En el latido siguiente (aumentado), hay un aumento de la presión diastólica inducido por el inflado del balón intraaórtico (línea continua). El latido siguiente al aumentado se llama asistido (línea continua negrita) y tiene baja presión diastólica y sistólica (poscarga disminuida). b Se observa el bucle presión-diámetro en IC (línea interrumpida) y los bucles correspondientes a latido aumentado (línea continua) y al latido asistido (línea continua negrita).

dilatadora del óxido nítrico generado por el endotelio y prevalece el efecto de mediadores vasoconstrictores del músculo liso vascular.

En los casos en que la función arterial está alterada gravemente, es posible no solo caracterizar dicho estado, sino que se pueden cuantificar la mejoría lograda con un tratamiento. Las señales biológicas que se muestran en la Figura 2.9 a corresponden a un animal experimental en donde hay tres estados diferentes de ondas superpuestas y que corresponden a un trazado de presión arterial en función del tiempo. Hay un latido en estado de

insuficiencia cardíaca, otro en donde se le induce un aumento de presión diastólica (exclusivamente) mediante un balón intraaórtico y la onda siguiente al mencionado inflado, la cual se llama latido asistido.

Tal como se observa en la Figura 2.9 b, la asistencia circulatoria genera un acomodamiento del bucle en niveles más fisiológicos. El latido desplazado a la derecha por un exceso de volumen intraarterial a bajas presiones, se corre a la izquierda (latido asistido), el cual tiene tales características por estar precedido de un latido con incremento muy importante de la presión diastólica.

Diabetes mellitus y sus efectos sobre la función arterial

Los efectos de la hiperglucemia sobre las arterias sistémicas incluyen la disminución de producción de óxido nítrico, aumento de radicales libres, proliferación del músculo liso, acumulación de los AGE y alteraciones del colágeno. Por otro lado, la resistencia a la insulina está asociada con una menor producción de óxido nítrico y aumento de la liberación de ácidos grasos libres, los cuales se han relacionado con un grado leve (pero sostenido) de inflamación vascular. La hiperinsulinemia es causa de aumento de lipoproteínas de muy baja densidad, proliferación de músculo liso vascular y aumento del colágeno parietal. Como se sabe, el músculo liso y el colágeno son responsables (junto con la elastina) de las propiedades mecánicas de la pared arterial.

La asociación entre diabetes mellitus y aumento de la rigidez arterial está bien demostrada. Un paciente hipertenso de larga data, independientemente si está bien tratado o no, va a tener mayor rigidez arterial si a su hipertensión se le suma diabetes mellitus. Lo mencionado permite realizar una aproximación pronóstica más precisa en términos de la mortalidad en estos pacientes.

La evaluación de la rigidez arterial se puede realizar de varias maneras. En efecto, la resistencia que oponen las paredes arteriales a la deformación (rigidez) se puede estimar considerando los cambios de volumen intraluminal, en relación con las variaciones de presión. El problema es que el territorio por evaluar es muy amplio y carece de límites definidos. Por lo mencionado, y por otros factores, la distensibilidad (*compliance*) arterial no se constituyó en una herramienta diagnóstica precisa a pesar de haber sido ampliamente usada en el siglo pasado. Una forma confiable de cuantificar la rigidez arterial, es mediante la utilización de la velocidad de la onda de pulso, la cual tiene al presente un importante papel a la hora de evaluar el riesgo cardiovascular. La ecuación de Moens-Korteweg considera las variables que determinan el valor de la velocidad del pulso (VOP): la elasticidad del vaso (E), el radio (r), el espesor parietal (h) y la densidad de la sangre (δ).

$$VOP = \sqrt{\frac{1333 \cdot E \cdot h}{2 \cdot r \cdot \delta}}$$

Visualizando los términos de la ecuación de Moens-Korteweg, queda claro que, cuando se cuantifica la velocidad de la onda del pulso, se están incluyendo múltiples variables.

Es muy conocido que diferentes entidades clínicas, incluida la diabetes mellitus, alteran la elasticidad arterial. El aumento de la rigidez arterial es un predictor de

eventos cardiovasculares y mortalidad, independiente de los tradicionales factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando se trata de realizar pronósticos, las distintas técnicas que cuantifican la rigidez arterial son más frecuentes en protocolos de investigación que en la práctica clínica corriente. O sea que el uso clínico de las herramientas diagnósticas para evaluar la mecánica arterial está lejos de tener la difusión que ostenta la mecánica ventricular izquierda.

La medición de la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral evalúa la rigidez aórtica y provee de un valor que es un promedio del que corresponde a los distintos segmentos de cilindro de las que se compone esta arteria. Si bien la primera medición de la velocidad de la onda del pulso la hizo Tigestedt en el trayecto carótido-radial, al presente se evalúa fundamentalmente al trayecto aórtico. Una forma muy sencilla de evaluar la velocidad de la onda del pulso aórtica, en forma no invasiva, es cuantificando el retraso del pie de ascenso de la onda de presión arterial (Δt), en función de la distancia (Δx). Lo cual hace posible calcular la velocidad de la onda del pulso ($\Delta x / \Delta t$), tal como se muestra en la Figura 2.10.

Los rasgos más importantes de la diabetes, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, son los que determinan el proceso de aumento de la rigidez arterial con las consecuencias ya conocidas de propiciar procesos ateroscleróticos en todos los rangos etarios. Así es que en los pacientes añosos, aquellos con diabetes mellitus no controlada, aumentan significativamente de tener niveles patológicos de rigidez arterial: más de nueve veces por encima de los no diabéticos. Estos hallazgos refuerzan la importancia de un correcto tratamiento de la diabetes mellitus para impedir las consecuencias del aumento de la rigidez arterial y mejorar la función endotelial.

Conclusiones

- En la diabetes mellitus, los cambios de la función ventricular izquierda son diastólicos y se producen tempranamente en los casos de miocardiopatía diabética. Cuando a la diabetes mellitus la acompañan la hipertrofia ventricular, fibrilación auricular y aterosclerosis, la evolución clínica hacia la insuficiencia cardíaca se produce en una forma descrita ampliamente en la bibliografía.
- Las alteraciones diastólicas caracterizadas por bucles presión-volumen ventricular izquierdo, muestran claramente lo que diversos índices e indicadores de función diastólica del ventrículo izquierdo pueden cuantificar utilizando distintas técnicas no invasivas.

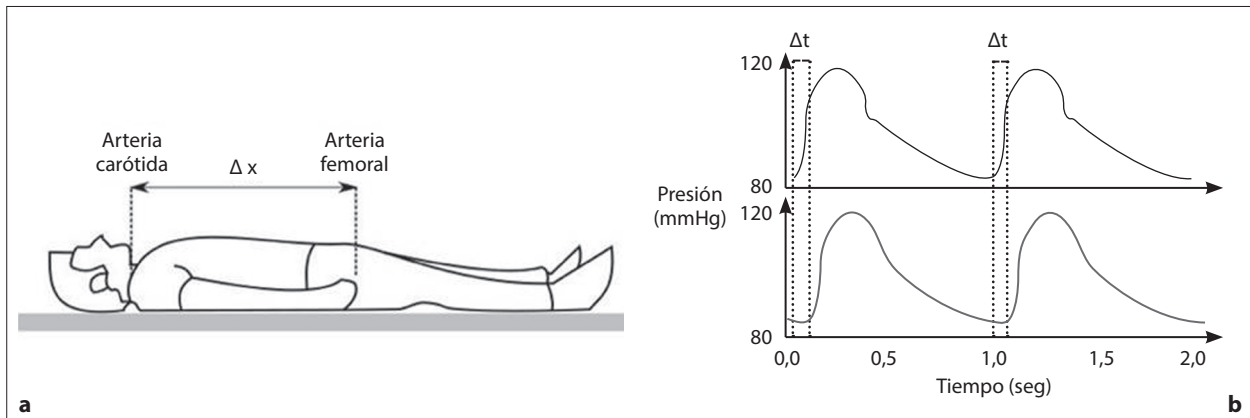


Figura 2.10 Medición de la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral. **a** La imagen de un sujeto, del cual se obtienen simultáneamente señales de pulso carotídeo y femoral. **b** Panel inferior: una onda de presión arterial nivel femoral (trazo gris) tiene un desfase temporal (Δt), respecto de la onda carotídea en el panel superior (trazo negro). Δx : distancia entre los sensores.

- Dado que la insuficiencia cardíaca es un síndrome que puede ser definido como la etapa final de casi todas las cardiopatías, la mecánica que caracteriza el estadio final de la disminución de la contractilidad está bien definida por los corrimientos del bucle presión-volumen hacia la derecha.
- La diabetes mellitus está significativamente asociada al riesgo de aumento de la rigidez arterial.
- El aumento de la rigidez arterial determinado por la diabetes mellitus va a derivar en un proceso aterosclerótico.
- Los tratamientos exitosos de la diabetes mellitus son capaces de mejorar los niveles aumentados de rigidez arterial.

Bibliografía de consulta

- Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Front Cardiovasc Med* 2018 5; 64: 1-6.
- Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (9): 1237-63.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. 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* 2019; 140 (7): 294-324.
- Elias MF, Crichton GE, Dearborn PJ, Robbins MA, Abhayaratna WP. Associations between Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Stiffness: A Prospective Analysis Based on the Maine-Syracuse Study. *Pulse (Basel)* 2018; 5 (1-4): 88-98.
- Fischer EIC, Lascano EC, Pessana FM, Deza D. Introducción a la Biomecánica Cardiovascular. Buenos Aires: Editorial FURGE, 2021.
- Galderisi M, Esposito R, Trimarco B. Cardiac Involvement in Diabetes: The Dark Side of the Moon. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (14): 1717-9.
- Galvão RDV, Pereira CS, Freitas EGB, Lima DRART, Santos WAM, Souza DF, Nomelini QSS, Ferreira-Filho SR. Association between diabetes mellitus and central arterial stiffness in elderly patients with systemic arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2020; 42 (8): 728-32.
- Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, Mihai BM, Cretu I, Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnostics* 2019; 9 (3): 121.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018; 122 (4): 624-38.
- Kim JM, Kim SS, Kim IJ, Kim JH, Kim BH, Kim MK, Lee SH, Lee CW, Kim MC, Ahn JH, Kim J. Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19 (1): 143.
- Kozakova M, Palombo C. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (2): 201.
- Li XM, Jiang L, Guo YK, Ren Y, Han PL, Peng LQ, Shi R, Yan WF, Yang ZG. The additive effects of type 2 diabetes mellitus on left ventricular deformation and myocardial perfusion in essential hypertension: a 3.0 T cardiac magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19 (1): 161.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133 (24): 2459-502.

- Lunder, M, Janić, M, Japelj, M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 153.
- Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (3): 339-51.
- McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (5): 602-11.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 (5): 853-72.

3

Hipertensión arterial

Juan Pablo Manganiello • Laura M. Brandani • Adrián Miranda • Ramiro Sánchez

La hipertensión arterial (HTA) se define como un aumento de la presión arterial (PA), con valores iguales o mayores de 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD) tomados en consultorio. Es de causa multifactorial; puede tener un origen genético o congénito. Además, existen diferentes factores ambientales que al interactuar con los genes, aun sin modificar su ADN, hacen que estos se expresen de manera diferente fenotípicamente. Esto se denomina epigenética y contribuye a la aparición o expresión de la enfermedad hipertensiva, de la que también puede ser su causa.

La epigenética abrió un campo de investigación impresionante, tanto para las causas como para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como es el caso de la enfermedad hipertensiva. Todos sabemos que la edad y la elevación de la PA van de la mano linealmente, lo que resulta en un interjuego entre los factores genéticos (predisposición) y la exposición a diferentes estresores ambientales.

La PA mantiene una relación lineal y continua con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, entendido como el riesgo de padecer un evento futuro, como un infarto agudo de miocardio (IAM), un ataque cerebrovascular (ACV) o muerte de causa cardiovascular, entre otros. El descenso de la PA trae un menor riesgo de padecer alguno de estos eventos cardiovasculares, por lo que el diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son fundamentales para el beneficio del individuo.

Epidemiología

Las enfermedades no transmisibles (ENT), dentro de las cuales se encuentra la enfermedad cardiovascular,

son causa de tres de cada cuatro defunciones y el 34% de ellas son de carácter prematuro, lo que implica que suceden en personas con una edad entre los 30 y 69 años, y tienen un mayor impacto en los países de mediano y bajos ingresos.

En un estudio recientemente publicado, que incluyó a más de 1,5 millones de individuos de mediana edad a lo largo de todo el mundo, se demostró que más de la mitad de las enfermedades cardiovasculares y la cuarta parte de las muertes de origen vascular, tanto en hombres como en mujeres, son atribuidas a cinco factores de riesgo conocidos; hablamos de la PAS, el índice de masa corporal (IMC), el colesterol no-HDL, el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM).

Según un estudio español, la prevalencia de hipertensión arterial en su población es del 33,3%. De ese porcentaje, el 59,4% conocían su condición de hipertensos y el 78,8% de los que conocían su condición recibían tratamiento antihipertensivo, pero solo la controlaban en metas el 48,5% de esos pacientes tratados, lo que significa que solo el 22,7% de los pacientes hipertensos se encontraban tratados y controlados en dicha población.

En la 4ª Encuesta de Factores de Riesgo llevada a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, publicada en 2019, tanto con datos de autorreporte como con datos medidos en un grupo representativo de la población, se detectó una prevalencia del 34,7% en mayores de 18 años según el autorreporte y del 40,5% de acuerdo con mediciones físicas; esto mostró una prevalencia combinada del 46,6% de HTA en todo el territorio argentino, cifras más que alarmantes.

En Argentina, de acuerdo con el Relevamiento Nacional de Hipertensión Arterial II (RENATA II)

llevado a cabo entre los años 2015 y 2016, el 36,3% de los mayores de 18 años tenían HTA. De este porcentaje de individuos con HTA, el 38,2% desconocía su condición de hipertenso; el 31,3% recibía algún tratamiento antihipertensivo, pero la PA no estaba controlada; el 24,2% estaba tratado y su PA controlada; y el 5,7% eran individuos que se conocían hipertensos, pero no recibían medicación. El primer estudio RENATA publicado en el año 2007 arrojó porcentajes similares, lo que demuestra que en aproximadamente 10 años no mejoró la situación, sino que empeoró el porcentaje de no controlados (Figura 3.1). A nivel global, en el año 2015 se estimó la prevalencia de HTA en 1,13 billones de personas, datos basados en la hipertensión de consultorio. En la población adulta (> 60 años), la prevalencia de HTA aumenta a más del 60%.

En un estudio sobre factores de riesgo, 195 países reportaron que la hipertensión sistólica produjo 10,4 millones de muertes y 218 millones de casos de discapacidad ajustada por años de vida en 2017. Debido a estos alarmantes números que demuestran los estudios entre la relación de HTA y la enfermedad cardiovascular, se están llevando a cabo varias estrategias, tanto a nivel mundial como en los diferentes países y regiones, para mejorar el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento de la HTA. La Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial (ISH, por su

sigla en inglés), a través de la campaña anual de medición de la PA en el mes de mayo (*May Measurement Month*), promueve la detección temprana de HTA en los individuos, a través de la toma de PA por personal entrenado en varias ciudades; Argentina es uno de los países que participan en dicha campaña. Además, Argentina participa en un programa más importante aún, que es el HEARTS en las Américas, dependiente de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con gran penetrancia en las diferentes sociedades científicas y en el ámbito gubernamental. En su página cuenta con herramientas de gran utilidad práctica para el diagnóstico y el tratamiento de la HTA desde los centros de atención primaria, verdaderos lugares en los que se recibe a la mayoría de los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, como las metabólicas y las hipertensivas.

Dentro de las políticas de control de la PA en Argentina en el marco de la campaña “Menos sal más vida”, se ha sancionado en el año 2013 la Ley 26905 para el control del contenido de sodio de los alimentos. A esto se suma la Ley 27642 sancionada en 2021, de Etiquetado Frontal de los Alimentos, que colabora con el derecho del consumidor a conocer los componentes de los alimentos que adquiere.

Otras campañas de importancia nacional para colaborar con la concientización del diagnóstico y

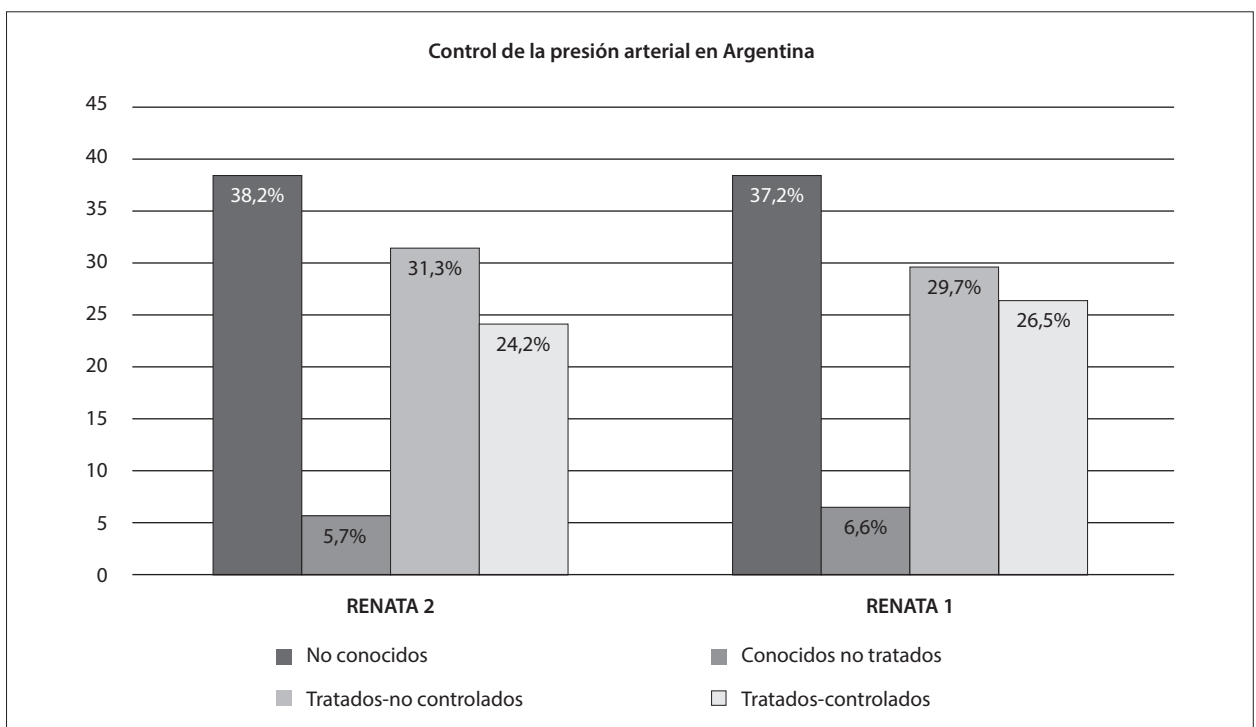


Figura 3.1 Conocimiento y control de la HTA en Argentina según los datos del RENATA 1 y RENATA 2.

control de la PA es la llevada a cabo por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), desde el año 2017, llamada “Conoce y controla tu presión arterial” (www.saha.org.ar/conoce-y-controla), que se lleva a cabo todos los meses de mayo con gran difusión a través de las redes sociales, y que en 2019 contó con el auspicio del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Esta campaña es activa y masiva, insta a todos los individuos a controlar su PA y promociona mensajes educativos breves a la población. No obstante, a pesar de las campañas llevadas a cabo tanto a nivel regional como internacional, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de la HTA continúa siendo un desafío en el área de salud.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de HTA es fundamental la toma correcta de la PA. Ya sea dentro o fuera del consultorio, debe realizarse con la técnica adecuada (Figura 3.2) y con equipos preferentemente automáticos validados, preferentemente automáticos, que permiten una medición precisa del valor de la PA. Remitimos a la página de HEARTS en las Américas de la OPS para conocer los diferentes sitios donde se pueden consultar los equipos validados (www.paho.org/es/documentos/lista-dispositivos-medir-presion-arterial-automaticos-validados).

En la primera visita es adecuado realizar la toma de PA en ambos brazos para determinar el brazo dominante, o sea, el que tiene más PA, ya que las mediciones deben ser hechas en ese brazo. Para confirmar la diferencia, es de utilidad tomar la PA en ambos brazos de manera simultánea o lo más cercano a ello posible. Ahora bien, si existiera una diferencia confirmada de más de 10 mmHg, se debe sospechar una enfermedad arterial periférica y en este caso es imprescindible solicitar estudios vasculares no invasivos para confirmarlo. En la medida de lo posible, la toma de presión se debe realizar en al menos una o dos visitas más, con un intervalo de entre 1 y 4 semanas. Si la PA en la primera visita es igual o mayor de 180/110 mmHg o si hay evidencia de daño de órgano blanco (DOB), no cabe dudas de que se trata de HTA y no haría falta confirmarlo (Tabla 3.1).

Similar al algoritmo diagnóstico propuesto por la ISH, el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial sugiere que ante un paciente aún sin tratamiento, que en la segunda visita permanece con niveles de PA limítrofes (PAS 130-139 mmHg y/o PAD 85-89 mmHg) o nivel 1 (PAS 140-149 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg), se debería solicitar un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) o un monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA) para confirmar o descartar HTA (Figura 3.3). El MAPA y el MDPA permiten conocer la PA del paciente por fuera del consultorio.

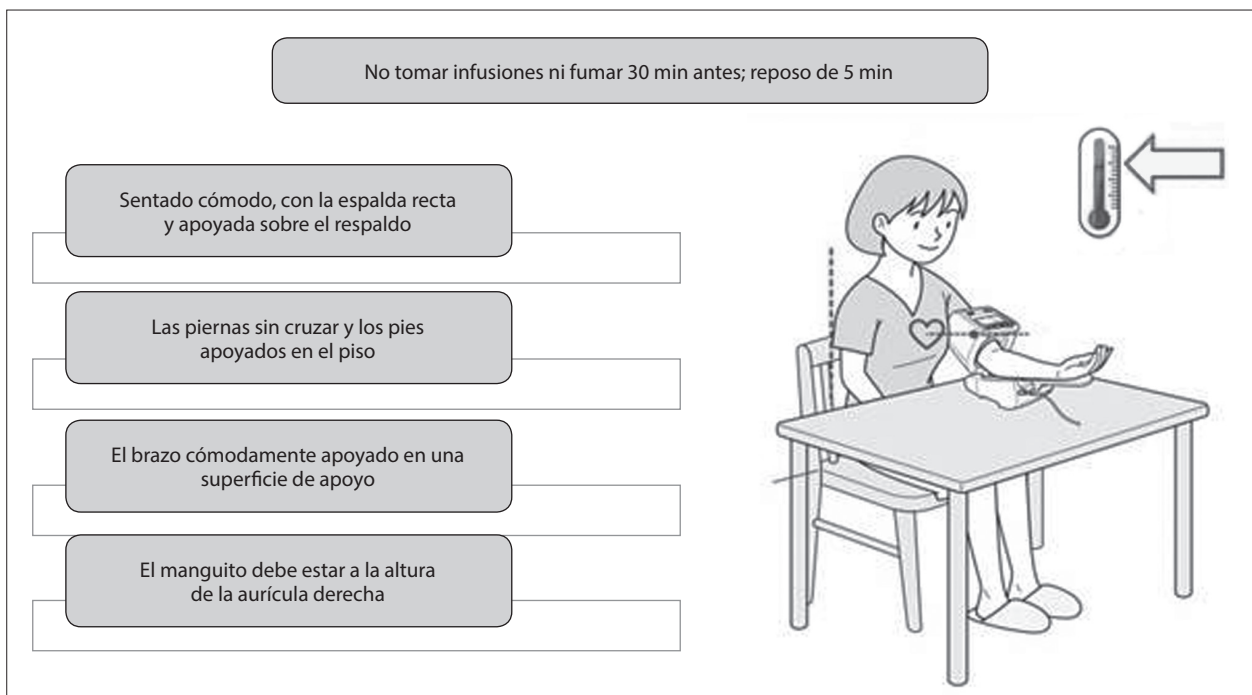


Figura 3.2 Posición correcta del paciente para la medición de la PA.

Tabla 3.1 Clasificación de PA en consultorio y definiciones de los niveles de HTA

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
PA óptima	< 120	y	< 80
PA normal	120-129	y	80-84
PA limítrofe	130-139	y/o	85-89
HTA nivel 1	140-159	y/o	90-99
HTA nivel 2	160-179	y/o	100-109
HTA nivel 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y/o	< 90
HTA diastólica aislada	< 140	y/o	≥ 90

Cada estudio tiene sus ventajas y desventajas, que se deben tener en cuenta al momento de elegir alguno de los dos métodos (Figura 3.4). Los valores de corte para HTA se muestran en la Figura 3.5.

La toma de PA fuera del consultorio nos permite determinar distintos fenotipos en pacientes sin tratamiento:

- Normotensión: cuando la PA es normal tanto dentro como fuera del consultorio.
- HTA: cuando la PA es elevada tanto dentro como fuera del consultorio.

▪ Fenómeno de guardapolvo blanco: es aquel hipertenso medicado, con PA elevada en la consulta y normal por MAPA o MDPA.

▪ HTA enmascarada u oculta: cuando la PA es normal en el consultorio, pero elevada fuera de este. Además, el MAPA nos permite evaluar los diferentes patrones nocturnos del comportamiento de la PA, una vez confirmada la calidad adecuada de sueño durante el registro. Los patrones nocturnos de la PA para tener en cuenta son:

- Patrón dipper (normal o conservado): descenso de la PAS y PAD durante el sueño del 10% al 20% respecto de la PA diurna (PA nocturna/PA diurna < 0,9 y > 0,8).
- Patrón non-dipper (no conservado): descenso de la PAS y PAD menor del 10% respecto de la PA diurna (PA noche/día > 0,9).
- Patrón hiper-dipper (acentuado): descenso nocturno de la PAS y PAD superior al 20% respecto de la PA diurna (PA noche/día < 0,8).
- Patrón inverse-dipper o riser (invertido): cuando la PAS y PAD durante el sueño es superior a la diurna (PA noche/día > 1,0).

La importancia de definir patrones nocturnos reside en el hecho de que alguno de ellos tiene implicancias pronósticas desfavorables, como la no reducción nocturna de la PA o su elevación nocturna con más

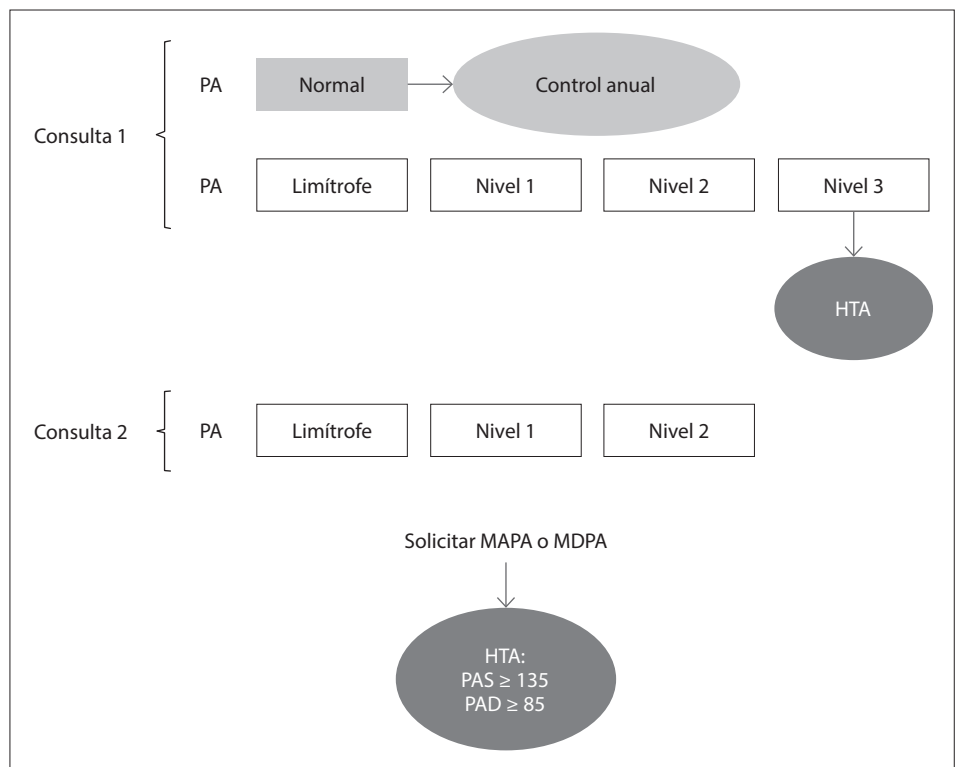


Figura 3.3 Algoritmo diagnóstico de HTA.

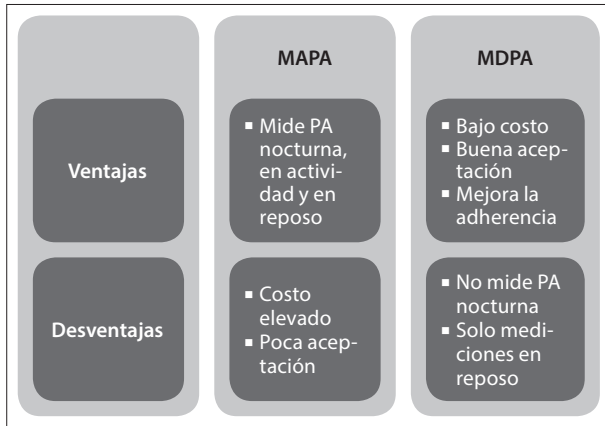


Figura 3.4 Ventajas y desventajas de MAPA y MDPA.

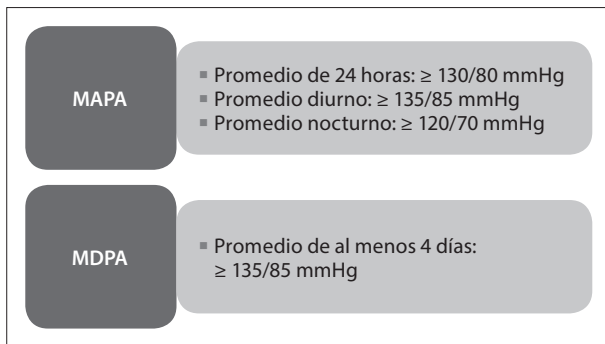


Figura 3.5 Valores de corte para HTA en MAPA y MDPA.

riesgo de evento cardiovascular y cerebrovascular (www.saha.org.ar/pdf/formacion/toma-de-posicion-SAHA-MAPA-y-MDPA.pdf).

En la Figura 3.6 se muestran los fenotipos de PA tanto en pacientes tratados como no tratados. Una vez llevado a cabo el diagnóstico de HTA se debe determinar el riesgo cardiovascular del paciente y evaluar las posibilidades de que haya una causa secundaria de HTA.

Evaluación del paciente hipertenso

A través de la anamnesis podemos determinar el tiempo de evolución de la HTA, los esquemas terapéuticos previos, los efectos adversos de la medicación antihipertensiva, los antecedentes personales y heredo-familiares, los hábitos del individuo como la actividad física, la calidad del sueño, la calidad nutricional, los niveles de sodio en la dieta, el consumo de alcohol, el tabaco u otras drogas. Se debe interrogar sobre síntomas que nos hagan pensar en HTA secundaria. Es así que es muy importante preguntar acerca de la presencia de calambres, debilidad muscular (hiperaldosteronismo), ronquidos, cansancio al despertarse,

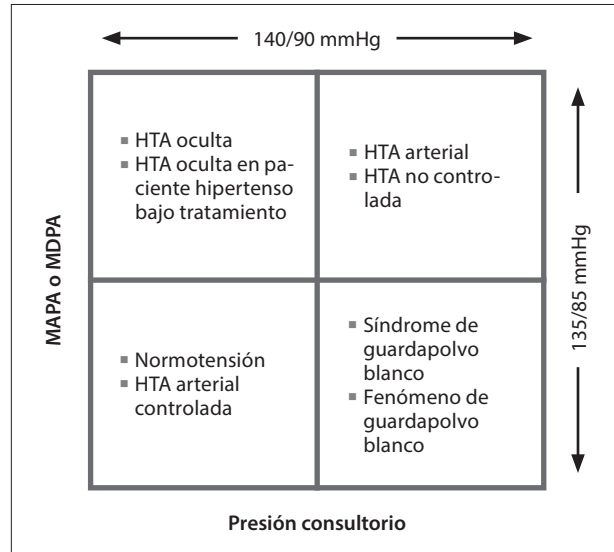


Figura 3.6 Fenotipos de presión arterial en pacientes tratados y no tratados.

falta de concentración, somnolencia diurna, nocturia (síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño [SAHOS]), palpitaciones, intolerancia al calor o al frío, mareos, presíncope o síncope, temblor, sudoración, desasosiego (feocromocitoma, paraganglioma, hipertiroidismo). Sugerimos interrogar también, en el caso de la mujer, historias gestacionales y edad de la menopausia. Debemos tener en cuenta la medicación habitual del paciente, ya que algunas drogas pueden ser causa secundaria de HTA como algunos antidepresivos, analgésicos, antiinflamatorios no esteroides, inmunosupresores, etc. La lista es extensa y sugerimos siempre investigar cada uno de los fármacos que esté tomando el individuo. A manera de ejemplo detallamos algunos fármacos o sustancias en la Tabla 3.2.

En el examen físico, además de la toma correcta de la PA como ya se comentó, se sugiere realizar lo siguiente:

- Toma de PA en ambos brazos (por lo menos la primera consulta).
- Toma de PA en las piernas ante situaciones en que se sospeche coartación de aorta o patología vascular periférica.
- Toma de PA sentado y parado para investigar hipotensión ortostática, en adultos mayores, diabéticos y personas con síntomas tipo mareos al incorporarse.
- Auscultación cardíaca junto con la auscultación abdominal, carotídea y femoral en busca de soplos que representen estenosis por ateromatosis.
- Evaluar pulso, temperatura y color de la piel de los miembros superiores e inferiores.

Tabla 3.2 Fármacos de uso frecuente asociados a HTA

- Antiinflamatorios no esteroides (incluidos inhibidores de la Cox 2)
- Corticoides, esteroides anabólicos
- Bupropión
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa y de la recaptación de serotonina, venlafaxina, clozapina, antiparkinsonianos
- Antimigrañosos, ergotamina
- Anticonceptivos orales, terapia estrogénica de reemplazo
- Simpaticomiméticos, descongestivos nasales, efedrina
- Eritropoyetina, ciclosporina
- Píldoras y productos que contienen cafeína (té negro, té verde)
- Rebote postsupresión de bromocriptina y clonidina
- Hormona tiroidea en exceso
- Consumo excesivo de alcohol
- Sustancias herbales que pueden producir HTA:
 - Árnica (*Arnica montana*).
 - Efedra (*Ma-huang*).
 - Ginseng (*Panax quinquefolius*, *Panax ginseng*).
 - Guaraná (*Paullinia cupana*).
 - Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*).
- Sustancias ilegales:
 - Cocaína
 - Éxtasis
- Terapias biológicas que pueden producir HTA:
 - Bevacizumab
 - Gefitinib
 - Imatinib
 - Pazopanib
 - Ramucirumab

- Auscultación pulmonar.
- Talla y peso con cálculo del IMC, perímetro de cintura y de cuello.

Evaluación neurológica y cognitiva. En caso de tratar a un paciente adulto mayor, realizar evaluación de la fragilidad. Para esto remitimos a algunos tutoriales que explican, de manera sencilla, algunas herramientas utilizadas para evaluar en el consultorio el grado de fragilidad del individuo (www.youtube.com/watch?v=8eRQexJzzUE y www.youtube.com/watch?v=m2bqnbXITXE).

A través de los estudios complementarios, se evaluará la presencia de patologías concomitantes que aumenten el riesgo cardiovascular, como por ejemplo la DM, el hallazgo de DOB secundario a la HTA no controlada y la posibilidad de una causa secundaria de HTA.

Los estudios básicos que se deben solicitar en todo paciente hipertenso son los siguientes:

- Electrocardiograma (ECG) (clase I nivel de evidencia A): se puede evaluar DOB relacionado a la HTA como: 1) la presencia de hipertrofia ventricular izquierda; 2) ritmo de fibrilación auricular, esta arritmia es más frecuente en pacientes hipertensos; 3) signos de cardiopatía isquémica (mala progresión de R en precordiales, presencia de onda Q patológica, cambios de la repolarización ventricular); 4) presencia de bloqueo completo de rama izquierda, de por sí es indicador

de DOB; 5) la presencia de arritmia ventricular compleja, que puede estar hablando de una desorganización de las miofibrillas. Recordemos que los hallazgos en el ECG son sumamente específicos, pero poco sensibles para diagnosticar DOB.

- Ecocardiograma bidimensional (clase II, nivel de evidencia A): este estudio es por lejos el más importante para detectar DOB cardíaco. Los hallazgos más frecuentes en relación con la HTA son la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación de la aurícula izquierda y la dilatación y pérdida de arquitectura de la aorta ascendente. También, a través del cálculo de la masa ventricular izquierda, el índice de masa ventricular izquierda y el espesor parietal relativo, se puede determinar la geometría ventricular, de altísima importancia para diagnosticar remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica y concéntrica, con diferente valor pronóstico, siendo de menor a mayor respectivamente. Estas modificaciones en la geometría ventricular también se observan en pacientes obesos no hipertensos. La obesidad exacerba la posibilidad de remodelación ventricular.

- Laboratorio (clase I, nivel de evidencia B): la solitud del laboratorio debe contar con los siguientes parámetros: hemograma, glucemia, urea y creatinina plasmáticas (cálculo del filtrado glomerular), ionograma plasmático, colesterol total y las fracciones LDL, HDL, triglicéridos. También, orina completa con sedimento urinario. Siempre que podamos sería conveniente agregar una relación albúmina/creatinina en una muestra de orina espontánea, ya que es muy útil al momento de evaluar presencia de DOB, como así también a través de la creatinina y con la fórmula de CK-EPI determinar la tasa de filtrado glomerular; ambas evalúan DOB renal y la microalbuminuria; además, aporta datos de la función o disfunción endotelial. Debido a que estamos frente a una enfermedad metabólica que puede acompañarse de diferentes grados de disglucemias, estos datos se tornan fundamentales para la evaluación de los individuos.

En esta primera etapa y ante la sospecha de HTA secundaria, dependiendo de los signos o síntomas, se hace imprescindible agregar determinaciones de laboratorio para descartar causas. Es así que, dentro de las determinaciones de laboratorio, destacamos la necesidad de solicitar aldosterona plasmática y actividad renina plasmática o renina masa. Un valor elevado de aldosterona por encima de 15 ng/mL y una renina

suprimida, menos de 0,5 ng/mL de ARP, nos hace sospechar fuertemente hiperaldosteronismo primario, una de las causas más prevalentes de HTA secundaria y subdiagnosticada. Toma relevancia cuando nos encontramos con HTA asociada a disglucemia o diabetes, obligándonos siempre a descartar esta patología. Los restantes estudios de laboratorio se orientarán de acuerdo con la patología sospechada.

Otros estudios

Para la evaluación del riesgo del paciente con HTA y enfermedad metabólica asociada son útiles otros estudios, sobre todo para aportar datos al pronóstico.

Fondo de ojo

Se ha discutido mucho respecto a la utilidad del fondo de ojo en la evaluación del paciente hipertenso. No cabe duda su utilidad en la urgencia o emergencia hipertensiva y en la presencia de diabetes, pero en el resto de los pacientes aún no está claro si aporta datos relevantes o confundidores. Sin embargo, evaluar la microcirculación sin dudas es muy impactante y apasionante. El estudio de la microcirculación retiniana a través del fondo de ojo es una excelente ventana para conocer el impacto de la enfermedad hipertensiva y metabólica sobre la microcirculación. Por eso, no queríamos dejar pasar esta oportunidad para nombrar por lo menos uno de los trabajos desafiantes que compararon los hallazgos de la fotografía retiniana y de la resonancia magnética cerebral, detectando que existía una fuerte correlación entre cambios mínimos en la circulación retiniana, como son los cruces arteriovenosos patológicos con hallazgos de daño leucoaraiótico u otros cambios degenerativos a nivel cerebral.

Estudios vasculares no invasivos

Para estimar el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes también podemos utilizar otras metodologías de estudios como la velocidad de la onda del pulso (VOP) y el ultrasonido vascular.

Sin ahondar demasiado diremos que la VOP está alterada en la hipertensión, en la diabetes y en el síndrome metabólico (SM). La presencia de esta alteración marca pronóstico, pero además podría ser un objetivo terapéutico, ya que desrigidizar las arterias conlleva a un mejor pronóstico.

La VOP carótida-femoral (o VOP regional) es considerada el método de referencia para medir rigidez vascular, y un valor mayor de 10 m/s es considerado patológico. La VOP es altamente sensible para detectar cambios en la función arterial; la desventaja

es que es operador-dependiente y poco reproducible, los cambios en el estado arterial se pueden observar relativamente pronto, en semanas o meses, pero hay una limitada evidencia en cuanto al valor pronóstico de dichos cambios. Además, cabe decir que en la práctica no son muchos los lugares donde se pueda realizar.

Ultrasonido vascular

Hablamos de ultrasonido vascular para referirnos a carótidas, aorta abdominal/ilíacas y arterias femorales. Desde los trabajos del Dr. Fuster, publicados en el año 2015, del grupo PESA, sabemos que un porcentaje elevado de la población de diferentes estratos de riesgo cardiovascular tiene placas ateromatosas en otros territorios fuera del carotídeo. Es por esto que al llevar a cabo estudios de estratificación de riesgo es útil evaluar todos estos territorios arteriales y no quedarse con uno solo, ya que quedan sin diagnosticar aproximadamente la cuarta parte de las personas con aterosclerosis subclínica.

En cuanto al espesor íntima-media carotídea, pierde valor pronóstico en la presencia de placas ateromatosas y se ha demostrado que no aporta datos adicionales a la simple estratificación de riesgo mediante calculadores de riesgo.

Evaluación del riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular del paciente representa las posibilidades de cada paciente de tener un evento (ACV, IAM, insuficiencia cardíaca, etc.) que lo lleve al aumento de la morbimortalidad. El diagnóstico de HTA aumenta el riesgo cardiovascular y aún más si las cifras de PA no se encuentran bajo control. Según la Guía de la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH) del año 2020, más del 50% de los hipertensos presentan factores de riesgo asociados a la HTA. Los factores de riesgo asociados más frecuentes son el sobrepeso y la obesidad (40%), el síndrome metabólico (40%), las dislipemias (30%), la diabetes (15%-20%) y la hiperuricemia (25%).

En la 4.^a Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo en Argentina, el 40,6% de los encuestados a quienes se les tomó la presión arterial la tenían por sobre 140/90 mmHg, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el total de los participantes representa un 61,6% y la dislipemia un 30,7%. Del total de participantes, 3 de cada 10 que se reconocían por autorreporte con glucemias elevadas presentaban efectivamente glucemia alterada en ayunas o diabetes.

El riesgo cardiovascular del paciente se puede calcular a través de índices (*scores*) a los que se puede acceder a través de internet o aplicaciones de celular.

Un ejemplo es el calculador de riesgo de la *American Heart Association* (AHA, por su sigla en inglés).

En el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial se propone una tabla de estratificación de riesgo simple y rápida adaptada de la Guía Europea de HTA (Tabla 3.3). En esta tabla se clasifica al paciente según las cifras de PA y la presencia de factores de riesgo, DOB o enfermedad preexistente (enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca, retinopatía, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular periférica, fibrilación auricular) en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo (v. Tabla 3.3).

En todo paciente hipertenso se debe considerar la presencia de otros factores de riesgo adicionales a los clásicos (denominados modificadores de riesgo), como

la hiperuricemia y el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desórdenes psiquiátricos y estrés psicosocial. En las mujeres, se deben tener en cuenta los antecedentes de algún desorden hipertensivo durante el embarazo (HTA gestacional, preeclampsia o eclampsia), diabetes gestacional y edad de inicio de la menopausia. En los hombres, investigar disfunción eréctil. Todos estos son considerados modificadores de riesgo, que al momento de la estratificación inclinan la balanza hacia el valor de riesgo cardiovascular más acertado.

En Argentina sería conveniente utilizar un calculador de riesgo adaptado a nuestra población. En la Tabla 3.4 podemos observar de manera comparativa

Tabla 3.3 Riesgo cardiovascular según la presencia de factores de riesgo asociados o enfermedad clínica preexistente

Factores de riesgo adicionales	PA límitrofe PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Nivel 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	Nivel 2 PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg	Nivel 3 PAS ≥ 180 mmHg PAD ≥ 110 mmHg
Sin factores de riesgo	Riesgo promedio	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
1-2 factores de riesgo adicionales	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Muy alto riesgo
3 factores de riesgo, DOB asintomático, DM	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Condición clínica asociada	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo

Tomado del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, 2018.

Tabla 3.4 Diferentes calculadores de riesgo

Nombre	<i>Pooled Cohort Equation (PCE)</i>	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)</i>	HEARTS (OMS)
Población objetivo	Blancos no hispanos, afroamericanos, minorías residentes en Estados Unidos	Europeos	Americanos
¿Incluye datos argentinos?	No	No	Sí
Mide	Muerte CV, IM y ACV a 10 años	Muerte CV, IM y ACV a 10 años	Muerte CV, IM y ACV a 10 años
VARIABLES UTILIZADAS	Cuantitativas continuas: edad (20 a 70 años), CT, HDL, PAS Cualitativas: sexo, etnia, TAB, DM, T. anti-HTA	Cuantitativas continuas: edad, CT, PAS, col. no HDL Cualitativas: sexo, TAB	Cuantitativas continuas: edad, PAS, CT Cualitativas: género, TAB, DM
Resultados posibles	Lípidos: Bajo: < 5% Límitrofe: 5 - < 7,5% Intermedio: 7,5% - < 20% Alto: > 20% PA, dos categorías: < 10% o > 10%	Depende de la edad: < 50 años: Bajo-moderado: 2,5% Alto: 2,5%-7,5% Muy alto: > 7,5% Entre 50 y 69 años: Bajo-moderado: < 5% Alto: 5%-10% Muy alto: > 10% > 70 años: Bajo-moderado: < 7,5% Alto: 7,5%-15% Muy alto: > 15%	Bajo: < 5% Moderado: 5%-10% Alto: 10%-20% Muy alto: 20%-30% Crítico: > 30%
Particularidades	Calculadora de riesgo a 30 años y de por vida: 20-30 años 40-50 años con riesgo límitrofe (7,5% a 10 años)	Divide a los países en 4 áreas epidemiológicas Bajo, moderado, alto y muy alto riesgo Tabla para 40-70 años SCORE 2 Tabla para 70-89 años SCORE OP	Divide América en 6 territorios: Andina, Caribe, Central, Norte, Sur y Tropical Edad: 40 a 74 años Permite calcular riesgo en P primaria y secundaria

los calculadores más utilizados. Sin duda tendríamos que utilizar el HEARTS, ya que está hecho con población americana, mide morbimortalidad cardiovascular a 10 años, cuantifica la población en riesgo bajo, moderado, alto, muy alto y crítico. Toma en cuenta los factores de riesgo al igual que el resto de los calculadores: edad, género, PAS, colesterol total, DM y tabaquismo. Este calculador, como cualquiera de los otros, está elaborado con población entre 40 a 70 años, por lo tanto, no debe extrapolarse a poblaciones fuera de ese rango etario (www.paho.org/es/heart-america/calculadora-riesgo-cardiovascular).

En 2022 se publicó el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. En él se esquematizan, a manera de un algoritmo muy amigable, los tres pasos para definir el riesgo cardiovascular:

- Se determina si el paciente tiene o no antecedentes de enfermedad cardio-cerebro vascular o renal.
- De ser negativa la anterior, se estratifica utilizando el método más adecuado, como explicamos previamente.
- Se recategoriza el riesgo.
 - Si el resultado es alto riesgo o más, no hace falta recategorizar.
 - Si el riesgo es moderado, es razonable buscar ateromatosis subclínica. En el caso de estar presente pasa a alto riesgo.
 - Si el riesgo es bajo, se utiliza la búsqueda de modificadores de riesgo; si están presentes, se busca ateromatosis subclínica. De estar presente, recategoriza a alto riesgo; de estar ausente, pasa a riesgo moderado. En el caso de que no tenga factores modificadores permanece en el bajo riesgo.

Riesgo residual

Además, debemos tener en cuenta que todo paciente hipertenso tiene un riesgo residual que está dado fundamentalmente, además de la HTA, por la presencia de las lipoproteínas aterogénicas, la predisposición protrombótica, el estado inflamatorio y las disglucemias.

Las lipoproteínas aterogénicas están dadas por los remanentes lipídicos, los triglicéridos y las LDL pequeñas y densas. El colesterol no-HDL representa todas las partículas de apoproteínas B. Sabemos que mirar solo el colesterol LDL nos deja afuera del resto de las partículas lipídicas aterogénicas como los triglicéridos, que son tan aterogénicos como el colesterol LDL. Esta situación de hipertrigliceridemia o aumento de partículas de LDL pequeñas y densas es más frecuente en los pacientes con obesidad, diabetes y síndrome metabólico, como los pacientes que estamos discutiendo en este capítulo. Es por ello que el Consenso Latinoamericano

en el Manejo del Riesgo Residual Cardiometabólico publicado en 2021 sostiene la medición del colesterol no-HDL, ya que incluye todas las partículas remanentes, es más económico y de mayor accesibilidad que la medición de las apolipoproteínas B. Esto identifica a los pacientes que continúan con riesgo cardiovascular elevado a pesar de tener el colesterol LDL en meta. Su cálculo es muy simple: de la cifra de colesterol total se sustrae el valor de HDL colesterol.

En dicho consenso se sugiere el siguiente esquema de metas lipídicas basadas en el riesgo cardiovascular del individuo:

- Bajo riesgo: LDL-C < 115 mg/dL/no-HDL-C < 145 mg/dL.
- Moderado riesgo: LDL-C < 100 mg/dL/no-HDL-C < 130 mg/dL.
- Alto riesgo: LDL-C < 70 mg/dL (o reducir, por lo menos, el 50%) / no-HDL-C < 100 mg/dL.
- Muy alto riesgo: LDL-C < 55 mg/dL (o reducir, por lo menos, el 50%) / no-HDL-C < 85 mg/dL.

Respecto a la Lp(a) (lipoproteína a), es uno de los factores de riesgo más importante determinado genéticamente. Los estudios han demostrado que es un factor de riesgo causal de enfermedad coronaria, estenosis aórtica e insuficiencia cardíaca.

Se considera que es un factor de riesgo residual, por lo tanto, el objetivo de su medición es recategorizar a los pacientes hacia un riesgo alto. Se recomienda su medición una única vez en la vida, ya que no se modifica, en personas con enfermedad cardiovascular precoz, comienzo temprano de enfermedad cardiovascular en algún miembro de la familia, familiares directos con Lp(a) elevada y en la hipercolesterolemia familiar; fuera de estos casos aún no se recomienda su medición.

Inflamación

La inflamación juega un rol fundamental en la génesis de la ateromatosis, la ruptura de placa y los eventos cardiovasculares. Si bien en los consensos aún no se aconseja la evaluación del estado inflamatorio, en el futuro seguramente deberemos considerarlo porque ya comienza a aparecer evidencia que demuestra que es un protagonista fundamental del riesgo residual, aun cuando el resto de los factores se encuentran en meta. Por supuesto, basados en los estudios hasta ahora publicados, su tratamiento no se recomienda en prevención primaria, aún si existiera un riesgo metabólico elevado.

Estado protrombótico

El riesgo protrombótico también es un elemento para tener en cuenta como riesgo residual. Está

presente en los pacientes con múltiples factores de riesgo, sobre todo con aumento del riesgo cardiometabólico, como es el caso de la obesidad y los estados de glucemia alterados, pero su tratamiento debe estar dirigido solo a pacientes de alto o muy alto riesgo en prevención primaria y sopesando los riesgos de sangrado. En un subestudio del ASPREE, la utilización de ácido acetil salicílico fue muy beneficioso, en términos de MACE, en aquellas personas con LP(a) elevada, demostrando mayor beneficio que riesgo de sangrado. Pero faltan aún otros estudios confirmatorios.

Diagnóstico etiológico

La HTA secundaria es aquella que tiene una causa etiológica que determina el aumento de la PA. Tiene una prevalencia, dependiendo de las series evaluadas, del 5% al 10% en los pacientes con diagnóstico de HTA. Entre las causas más frecuentes de HTA secundaria se encuentran las patologías renales parenquimatosas, el hiperaldosteronismo primario, SAHOS, el hipertiroidismo, HTA secundaria a ingestas de fármacos o sustancias y causas menos frecuentes como las renales vasculares, el feocromocitoma o paraganglioma, el síndrome de Cushing, la coartación de aorta y otras endocrinopatías menos frecuentes.

Clásicamente afirmábamos que debía sospecharse HTA secundaria en aquellos pacientes menores de 40 años, con HTA nivel 3 de inicio brusco o con HTA resistente (paciente que no controla la presión arterial con tres fármacos en las máximas dosis toleradas, de los cuales uno de ellos debe ser un diurético). Lo cierto es que también debemos sospecharla con niveles de PA más baja, tal como afirman ciertas guías, a partir de 150/100 mmHg, sobre todo para la detección de hiperaldosteronismo, ya que es una patología sumamente subdiagnosticada. En la Tabla 3.5 se describen algunas características de la anamnesis o del examen físico que nos deben hacer sospechar una causa secundaria.

Ante la presencia de alguna de las características mencionadas en la Tabla 3.1, se deben realizar estudios

que descarten o confirmen la sospecha de HTA secundaria. Se debe solicitar ecografía renal con doppler de arterias renales, asociada a orina de 24 horas con ionograma y tasa de filtrado glomerular aplicando las fórmulas MDD o CK-EPI, ante la sospecha de enfermedad renal; perfil tiroideo y ecografía de tiroides si el paciente presenta signos o síntomas de hipertiroidismo. La polisomnografía nos ayuda a descartar la presencia de SAHOS. El estudio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nos orienta hacia un diagnóstico de hiperaldosteronismo, y la presencia de catecolaminas y metanefrinas libres en plasma y metanefrinas fraccionadas y ácido vainillín mandélico en orina, nos lleva a tener que descartar feocromocitoma. En el caso de no encontrar una causa etiológica, se clasifica la HTA como primaria o esencial y se deberá realizar el tratamiento acorde con las cifras tensionales del paciente y su riesgo.

Tratamiento de la enfermedad hipertensiva con componente metabólico

Para lograr las metas propuestas de presión arterial en el SM, el tratamiento debe estar dirigido, en primer lugar, a modificar los hábitos de vida:

- Descenso de peso.
- Aumentar la actividad física.

Uno de los cambios en el estilo de vida que más impacta en el control de la presión arterial es el descenso de peso. En promedio, cada 5 kg de descenso de peso, la presión arterial disminuye un 4,4/3,6 mmHg de PAS y PAD, respectivamente. La realización de actividad física regular y reglada de acuerdo con cada individuo ha demostrado mejorar la resistencia a la insulina y se observa un descenso de la presión arterial entre 5 y 8 mmHg, con ejercicio aeróbico y sobrecarga, y resistencia dinámica.

La incorporación de una alimentación adecuada también favorece el descenso en las cifras tensionales (5,5/3,5 mmHg para la PAS/PAD, respectivamente), como se observa con una dieta DASH (compuesta por

Tabla 3.5 Sospecha de HTA secundaria y sus causas más frecuentes

Sospecha de...	Presencia de...
Nefropatía	Proteinuria, hematuria, oliguria, anemia, aumento de creatinina, edemas, infecciones urinarias altas, HTA resistente
Hiperaldosteronismo	Hipopotasemia, calambres musculares, debilidad muscular, arritmias
Feocromocitoma	Sudoración, cefalea, palpitaciones, hipotensión postural, enrojecimiento facial
Hipertiroidismo	Palpitaciones, pérdida de peso, piel caliente y húmeda
SAHOS	Somnolencia diurna, ronquidos, cefaleas matinales, patrón <i>dipper</i> invertido, HTA nocturna

SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; HTA: hipertensión arterial.

frutas, verduras, cereales, lácteos descremados, ácidos grasos monoinsaturados, pescado, aves, nueces, y pobre en ácidos grasos saturados, carne roja, bebidas azucaradas y dulces) o la dieta mediterránea.

La dieta mediterránea, declarada por la UNESCO patrimonio cultural inmaterial de la humanidad, consiste en un patrón alimentario propio del territorio que rodea el mar Mediterráneo. Está basada en el consumo elevado de frutas, verduras, granos integrales, legumbres, tubérculos, frutos secos, semillas, aceite de oliva y pescado; moderado a bajo consumo de lácteos y aves; bajo consumo de carnes rojas; y vino tinto en cantidades bajas a moderadas. O sea, a diferencia de la DASH, prácticamente no tiene lácteos ni carnes rojas.

El efecto hipotensor máximo se alcanza aproximadamente a las dos semanas de implementada algunas de estas dietas (DASH o mediterránea). Cuando se asocia a una dieta hiposódica, su efecto hipotensor aumenta.

Independientemente del inicio o no del tratamiento farmacológico, estas medidas deben ser implementadas de inmediato. Al igual que el cese del hábito tabáquico. Luego, dependiendo de la PA y del riesgo cardiovascular del individuo, se asociará el tratamiento farmacológico. De acuerdo con las diferentes guías, los pacientes con PA nivel 1, más cercano a 150 mmHg de PAS, pero con bajo riesgo cardiovascular (sin DOB o enfermedad cardiovascularrenal ni otros factores de riesgo) pueden intentar durante 3 meses solo con tratamiento no farmacológico para evaluar luego de ese período si se logra la normotensión.

Las medidas no farmacológicas deben preceder y acompañar siempre a las farmacológicas en el tratamiento de la HTA.

Mensaje 1

No hay un fármaco hipotensor claramente indicado en los pacientes hipertensos con SM.

La reducción del riesgo se asocia sobre todo con la disminución de la PA. Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- El control de la PA es lo más importante.
- En la mayoría de los casos, será necesario utilizar dos o tres fármacos para lograr un control adecuado de la PA.¹⁸

Al iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo, se aconseja fuertemente iniciar con un bloqueante del SRAA y siempre en combinación con un calcioantagonista o diurético tiazídico o tiazídico símil. La combinación inicial ha demostrado ser más efectiva, el paciente es más adherente y el médico tiene menos inercia.

Las únicas situaciones en las que no se aconseja iniciar con terapia combinada son los adultos mayores frágiles, las pacientes de muy bajo riesgo con PAS

más cercanas a 150 mmHg y los pacientes con PA normal alta pero con alto riesgo (evento cardiovascular previo). Las mujeres en edad fértil también saldrían de esta regla.

El planteo debe estar dirigido a utilizar fármacos que, independientemente del descenso que produzcan en los valores de PA, posean, además, el menor impacto metabólico posible. En el documento del consenso de la AHA junto con el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) y la *American Diabetes Association* (ADA), se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo de los sujetos con SM mediante el bloqueo del SRAA, aunque se reconoce que lo esencial es el control de la PA mediante cualquiera de las estrategias farmacológicas disponibles.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) han demostrado una respuesta favorable en el control de la resistencia insulínica, por lo que estos grupos farmacológicos serían la primera indicación en pacientes hipertensos y diabéticos con SM.

Algunos trabajos evaluaron el efecto del telmisartán, un ARA-II, y observaron que posee, además, un efecto agonista, aunque parcial, sobre los receptores activados de los proliferadores de los peroxisomas (PPAR, por su sigla en inglés) gamma que induce una disminución de la resistencia insulínica con la siguiente mejoría del metabolismo hidrocarbonado y de los parámetros lipídicos.

El Consenso de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología establece a los inhibidores del SRAA como fármacos antihipertensivos de elección en el tratamiento de la HTA asociada a SM (clase I, nivel de evidencia A), debido a su efecto metabólico favorable. Los antagonistas del calcio han demostrado efectividad tanto en monodosis en la HTA y la DM2 como en asociación con los anteriores, por su mayor eficiencia hipotensora, la sinergia nefroprotectora y neutralidad en el perfil lipídico.

Mensaje 2

Para pacientes con SM se recomienda como monoterapia inicial utilizar los inhibidores de la enzima convertidora de Ang-II, antagonistas de los receptores AT1 para Ang-II o bloqueantes cálcicos.

La utilización de β -bloqueantes y diuréticos debe evaluarse individualmente. Considerar en estos pacientes, de ser necesario, siempre β -bloqueantes de última generación y diuréticos a bajas dosis.

La hipocalemia inducida por los diuréticos tiazídicos se asocia con el aumento en el riesgo de diabetes. El uso asociado de bloqueantes de los receptores del

SRAA reduce el riesgo de aparición de diabetes; una posible explicación puede deberse al aumento en los niveles plasmáticos de potasio plasmático (por el momento no demostrado). Verdecchia y cols. publicaron que el único tratamiento farmacológico que se asoció con la aparición de nuevos casos de DM fue el grupo de los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida o clortalidona con dosis de 12,5 a 25 mg por día).

En cuanto a la utilización de diuréticos, se publicó un metaanálisis en el que se comparó el efecto de diuréticos del tipo tiazida (hidroclorotiazida) con diuréticos similar tiazida (clortalidona e indapamida) y se observó una mayor reducción de la PAS en el grupo de pacientes tratados con diuréticos similar tiazidas, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de hipocalemia, hiponatremia, alteraciones en la glucemia y en el colesterol total.

En el estudio PATHWAY-3 se observó un beneficio en la combinación de hidroclorotiazida con amilorida en el descenso de la PA sin demostrar alteraciones significativas en los niveles de glucosa (con dosis bajas: amilorida 5 mg/d + hidroclorotiazida 12,5 mg/d) comparado con los pacientes tratados solo con hidroclorotiazida.

En un estudio más reciente publicado en 2023, se comparó la efectividad de la hidroclorotiazida en dosis de 25-50 mg con clortalidona 12,5-25 mg, en pacientes con un promedio de edad de 72 años y con un seguimiento a 2,4 años. En este trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos diuréticos desde el punto de vista de prevención de eventos cardiovasculares o alteraciones metabólicas, pero lo cierto es que tuvo varias limitaciones: fue un estudio abierto, con un seguimiento corto. Además, en el subgrupo de pacientes con antecedentes cardiovasculares previos se vieron más favorecidos con clortalidona, por lo que faltó el análisis de subgrupos. El grupo de clortalidona tuvo una tendencia no estadísticamente significativa de hipocalemia.

El tratamiento con β -bloqueantes se ha asociado con el empeoramiento del control metabólico de los pacientes con HTA, pero algunos trabajos publicados demostraron que no todos los β -bloqueantes son iguales a la hora de generar cambios metabólicos. De esta manera, en el estudio publicado por Bakris y cols. se estudió el efecto de dos tipos de β -bloqueantes: carvedilol y metoprolol (en dosis máximas: carvedilol 50 mg/d, metoprolol 200 mg/d) sin observarse alteraciones significativas en el perfil glucémico con carvedilol e, incluso, se encontró

mejoría de la sensibilidad a la insulina comparado con metoprolol.

Los efectos favorables que generan los β -bloqueantes de tercera generación, como el carvedilol, sobre los parámetros metabólicos, el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y en el descenso de peso fueron publicados por varios estudios, por lo que este tipo de fármacos representan una opción, en el caso de ser necesario, en pacientes con síndrome metabólico o diabetes.

En el último Consenso de HTA publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología se sugiere utilizar con precaución los diuréticos tiazídicos y los β -bloqueantes para evitar trastornos metabólicos (clase IIa, nivel de evidencia A).

Otros fármacos que considerar para el tratamiento de la HTA en el síndrome metabólico

En este sentido, fármacos que inicialmente fueron propuestos para el manejo de la DM luego demostraron un beneficio en el descenso de peso con la consiguiente mejoría en los valores metabólicos y hemodinámicos. Así es el caso de los análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), liraglutida/semaglutida, que cuando se asocian con cambios en el estilo de vida y el ejercicio se obtiene descenso de peso que conduce a una mejoría del perfil metabólico, en las cifras de presión arterial y en el riesgo cardiovascular global.

Los mecanismos que pueden estar relacionados con la disminución de la presión arterial incluyen la acción directa sobre el sistema nervioso central y periférico, que disminuye la activación simpática; a nivel vascular, se mitiga la disfunción endotelial y se previene la remodelación vascular por aumento en la producción del AMPc; y a nivel renal, a través del mecanismo de acción tubular renal se aumenta la natriuresis.

En cuanto al tratamiento con liraglutida, la administración de 3 mg en forma subcutánea una vez al día, en una población de pacientes no diabéticos, con un IMC de al menos 30 o un IMC de al menos 27 asociado a DLP y HTA, comparada con placebo, demostró un mayor descenso de peso ($-8,4 \pm 7,3$ kg vs. $-2,8 \pm 6,5$ kg, respectivamente), como así también una disminución significativa en los valores de PAS y PAD en el grupo liraglutida (PAS $-4,2 \pm 12,2$ mmHg y PAD $-2,6 \pm 8,7$ mmHg).

El estudio STEP-1, que evaluó el efecto de semaglutida vs. placebo en pacientes con IMC mayor de 30 o mayor de 27, asociado a una de las siguientes: HTA,

DLP, SAHOS, enfermedad cardiovascular, acompañado de cambios en el estilo de vida, evidenció un mayor descenso de peso en el grupo semaglutida, asociado a una reducción significativa de los valores de PAS, no así en la PAD; de esta forma, podría ser de utilidad en el tratamiento de los pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad.

En el estudio SELECT, diseñado para evaluar el efecto de semaglutida en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, sobrepeso u obesidad, sin diabetes, el descenso de la PAS también fue significativo.

Siguiendo la línea de los agonistas del receptor GLP1, una nueva formulación, tirzepatide, demostró ser mucho más efectiva que las anteriores versiones en el descenso del peso y en el control de los factores de riesgo relacionados con la obesidad, la esteatosis hepática. Su mecanismo es dual: estimula los receptores GIP y GLP1, y aumenta el balance energético y la secreción de insulina. Demostrando su efectividad en DM y en obesidad, seguramente los efectos sobre la PA estarán dados por la gran disminución del peso.

Otro grupo de fármacos presentados originalmente como agentes hipoglucemiantes también demostraron ser eficaces en otras patologías. Los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o gliflozinas son fármacos que han revolucionado el tratamiento cardiometabólico. Hoy son considerados de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Se evalúa la posibilidad de su uso en pacientes hipertensos, donde se demuestra la efectividad de los iSGLT-2 en disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con y sin diabetes. Los beneficios de estos fármacos en los pacientes hipertensos están relacionados con un estímulo en la diuresis osmótica, una mejoría en la función endotelial y la disminución de la rigidez arterial. También se ha descrito la disminución del peso corporal y la mejoría del metabolismo miocárdico, por lo que resultan beneficiosos en el tratamiento de pacientes hipertensos.

Otro estudio evaluó el efecto sobre la PAS de consultorio en pacientes diabéticos tipo 2 y HTA, con el agregado de dapaglifozina a un tratamiento con antagonistas del SRAA y un diurético tiazídico. Se observó un descenso adicional de 2,4 mmHg. El beneficio fue mayor cuando se asoció con antagonistas SRAA y bloqueantes cálcicos o antagonistas SRAA y β -bloqueantes (descenso de la PA de 5,4 mmHg).

De la misma manera, en un metaanálisis que incluyó 43 estudios aleatorios, placebo-control, con 22 528 pacientes, asignados a iSGLT-2, se encontró

una modesta pero significativa reducción de la PA (con un promedio de 2,5 mmHg para la PAS y 1,5 mmHg para la PAD). Otras publicaciones han sugerido el potencial efecto terapéutico de los iSGLT-2 en grandes poblaciones hipertensas. De esta manera, los iSGLT-2 se presentan como una propuesta atractiva para el manejo de la HTA en el SM.

Una nueva forma de tratamiento de la HTA en pacientes con síndrome metabólico, que actualmente se encuentra en investigación, son los análogos del péptido natriurético auricular (MANP, por su sigla en inglés), administrado vía subcutánea semanalmente, que actúa activando el receptor GC-A (guanilil ciclase A) y aumentando la producción de GMPc. Esto basado en que el péptido natriurético auricular (ANP, por su sigla en inglés) interviene como regulador de la PA por mecanismos de vasodilatación, natriuresis e inhibición del SRAA. También actúa como modulador del metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina. Tanto en la HTA como en el SM, los valores circulantes de ANP se encuentran bajos. El MANP, a diferencia del ANP, es más resistente a la degradación enzimática.

A principios de 2024 se publicó un estudio aleatorio en el que 22 pacientes con HTA y SM recibieron una dosis subcutánea de MANP, doble ciego, placebo-control, para evaluar la seguridad, la tolerancia y el aumento de los valores de GMPc plasmáticos y, en forma secundaria, la reducción de la presión arterial. Se observó que este tratamiento es seguro y bien tolerado, y mostró un aumento en los niveles plasmáticos de GMPc y una reducción de las cifras de PA. Se evaluará en un futuro qué lugar ocupa esta nueva intervención.

Mensaje 3

Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión arterial en el síndrome metabólico:

- Primer tratamiento no farmacológico:
 - Reducción del peso.
 - Dieta baja en calorías/dieta hiposódica/dieta DASH.
 - Actividad física.
 - Suspender el tabaco/alcohol.
- Segundo tratamiento farmacológico:
 - Inicialmente IECA o bloqueantes de receptores de angiotensina II.
 - De ser necesario, bloqueantes cálcicos o β -bloqueantes con actividad vasodilatadora.

Los diuréticos tiazídicos deben evitarse como monoterapia o en altas dosis (se recomienda no prescribir dosis mayores de 2,5 mg/d).

Los β -bloqueantes deben evitarse si no hay indicaciones precisas.

La combinación de β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos debe evitarse.

Evaluar GLP-1/iSGLT-2.

Bibliografía de consulta

- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
- Asociación Estadounidense del Corazón (AHA). Calculador de riesgo. <www.cvriskcalculator.com/>.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled study. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz JJ, León L, Guallar P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nation widepopulation-based study. *Hypertension* 2012; 60: 898-905.
- Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 2020; 76 (2): 333-41.
- Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (3): 234-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00927.x.
- Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
- Brown M, Williams B, Morant S. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 136-47.
- Chatterjee R, Yeh H, Edelman D. Potassium and risk of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6 (5): 665-72.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-68.
- Cooper LS, Wong TY, Klein R, Richey Sharrett A, Bryan N, Hubbard LD, Couper DJ, Heiss G. Sorlie. Retinal Microvascular Abnormalities and MRI-Defined Subclinical Cerebral Infarction The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006; 37: 82-6.
- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85: 354-60.
- Di Nicolantonio JJ, Hackam DG. Carvedilol: a third-generation β -blocker should be a first-choice β -blocker. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (1): 13-25. doi: 10.1586/erc.11.16.
- Dzhoyashvili N, Iyer S, Chen H, Burnett Jr J. MANP (M-Atrial Natriuretic Peptide) Reduces Blood Pressure and Furosemide-Induced Increase in Aldosterone in Hypertension. *Hypertension* 2022; 79 (4): 750-60. doi: 10.1161/hypertensionaha.121.18837.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocosoa A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015; 131: 2104-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
- Fitchett DH, Zinman B, Inzucchi SE. Effect of empagliflozin on total events of myocardial infarctions by subtype in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2020; 142: A14959.
- Ftriepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 136: 1167-9.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Hassan Murad M, Reincke M, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101 (5): 1889-916. <doi.org/10.1210/jc.2015-4061>.
- Gammone MA, Efthymakis K, D'Orazio N. Effect of Third-Generation Beta Blockers on Weight Loss in a Population of Overweight-Obese Subjects in a Controlled Dietary Regimen. *J Nutr Metab* 2021; 2021: 5767306. doi: 10.1155/2021/5767306.
- Gastone Leonetti, Colin G. Egan Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 30722. doi:10.2147/VHRM.S31578.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or cluster so frisks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019; 393 (10167): 132.
- Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023; 91 (4): 1-190. <dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s4>.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JJ, Kahn RA, for conference participants. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998 351: 1755-62.
- HEARTS en las Américas. Compendio de herramientas clínicas esenciales: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59240/OPSNMHN240002_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

- Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, et al. Taylor, C Hau, A Klint, GD. Huang, MT. Brophy, LD. Fiore, RE. Ferguson, for the Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension– Cardiovascular Events *N Engl J Med* 2022; 387: 2401-10. Doi: 10.1056/NEJMoa2212270.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, et al, for the SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
- Kario K, Ferdinand K, O'Keefe J. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Review Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63 (3): 249-62.
- Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80 (14): 1287-98. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.027.
- Ley 26.905, República Argentina. Consumo de sodio. Valores máximos. 2013. <www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26905-223771/texto>.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2023; 389: 2221-32.
- Luque M, Martell N. Hipertensión y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 707-11.
- Ma X, McKie P, Iyer S, Scott C, Bailey K. MANP in Hypertension With Metabolic Syndrome Proof-of-Concept Study of Natriuretic Peptide-Based Therapy for Cardiometabolic Disease. *JACC: Basic to Translational Science* 2024; 9 (1): 18-29.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension* 2023; 41 (12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Marin M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80: 121-9.
- Martínez-Sánchez N, Palasí A, Pera G, Martínez LM, Albaladejo R, Torán P. Diferencia de presión arterial entre brazos: concordancia entre 2 métodos automáticos de medición simultánea y reproducibilidad entre visitas. *Atencion Primaria* 2022; 54: 102514 <doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102514>.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao H-K, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22,528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (6): 004007.
- McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation* 2021; 143 (9): 875-7.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, República Argentina. 4ª Encuesta Nacional de Factores de riesgo. <bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta_encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf>.
- Ministerio de Salud, República Argentina. Menos sal más vida. 2020. <bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/presentacion-resultados-iniciativa-menos-sal-mas-vida.pdf>.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
- O'Keefe JH, Wetzel M, Moe R, Brosnhan K, Lavie KJ. Should an Angiotensin-converting enzyme inhibitor be standar therapy for patients with atherosclerosis disease? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1-8.
- OPS, OMS. Plan of Action for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases in the Americas 2013-2019. Washington D. C., 2014.
- Packer M. Activation and inhibition of sodium- hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017; 136 (16):1548-59.
- Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 129.
- Pi-Sunger X, Astrup A, Fujioka K, et al. For DE SCALE Obesity and Prediabetes. A Randomized, controlled of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
- Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, et al. Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex* 2022; 92 (1): 99-112. doi: 10.24875/ACM.21000005.
- Ray A, Stelloh C, Liu Y, Meyer A, Geurts AM, Cowley AW, et al. Histone Modifications and Their Contributions to Hypertension. *Hypertension* 2024; 81 (2): 229-39. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21755.
- Ribeiro-Silva JC, Tavares C, Girardi A. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology* 2023; 69: 102355.
- Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, Nissen SE, MacFadyen JG, on behalf of the PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023; 401: 1293-301. doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5.

- Rosano G, Quek D, Martinez F. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: recent data and implications for practice. *Card Fail Rev* 2020; 6: 31.
- Sanchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Sebba Barroso W, et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: a latin american society of hypertension position paper accessibility, clinical use and cost effectiveness of abpm in latin america in year 2020. *J Clin Hypertens* 2020; 22: 527-43.
- Sanidas E, Papadopoulos D, Hatzagielaki E. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors across the spectrum of hypertension. *Am J Hypertens* 2020; 33 (3): 207-1.
- Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Arg Cardiol* 2018; 86 (2).
- Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. <www.thelancet.com>.
- Suman S, Tiwari AK, Singh K. Computer-aided diagnostic system for hypertensive retinopathy: A review. *Comput Methods Programs Biomed* 2023; 240: 107627. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107627.
- The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* 2023; 389: 1273-85. doi: 10.1056/NEJMoa2206916.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, et al. 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-57.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
- Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 939-40.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetología* 2018; 61 (10): 2108-17.
- Villar R, Sanchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, et al. Recommendations for home blood pressure monitoring in latin american countries: a latin american society of hypertension position paper. *J Clin Hypertens* 2020; 22: 544-54.
- Weber MA, Mansfield TA, et al. Blood pressure and glycemic effects of dapaglifozina versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (3): 211-20.
- Wenjing Liang, Hui Ma, Luxi Cao. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a Meta-analysis. *J Cell Mol Med* Vol 2017; X: 1-9.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once Weekly Semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 989-1002.
- Zaidel EJ, Rodriguez Rohwain V, Serra HA, et al. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in reducing heart failure hospitalizations. systematic review and metanalysis. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: S1.

4

Hipertensión arterial resistente

Nicolás F. Renna

Definición

La hipertensión resistente (HT-R) se define como aquella condición en la que a pesar de optimizar las medidas adecuadas de estilo de vida y llevar a cabo un tratamiento farmacológico con dosis óptimas o mejor toleradas de tres o más fármacos (un diurético tiazídico o similar a las tiazidas, un bloqueador del sistema renina-angiotensina [RAS, por su sigla en inglés] y un bloqueante de los canales de calcio [BCC]), no se logran los objetivos de presión arterial en el consultorio (PAC), es decir, $< 140/90$ mmHg. La falta de control adecuado de la PA debe confirmarse mediante una medición fuera del consultorio, como el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) o el monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA). Para definir la hipertensión resistente como verdadera se requiere evidencia de cumplimiento del tratamiento (adherencia) y la exclusión de causas secundarias de hipertensión; de lo contrario, la hipertensión resistente es solo aparente y se denomina hipertensión seudoresistente.

Evaluación y diagnóstico

La incidencia de la HT-R ha sido complicada de determinar debido a su dependencia de una variedad de factores: 1) el entorno clínico (p. ej., población en general, centro de referencia terciaria, ensayo clínico); 2) el esquema terapéutico; 3) la exclusión o retención de pacientes no adherentes; 4) el método de medición de la presión arterial; y 5) la definición del valor objetivo que representa el control de la presión arterial. Una estimación razonable de la frecuencia de la HT-R es que podría involucrar aproximadamente al 5% de la

población hipertensa en general. A estos pacientes se los conoce como aquellos con un fenotipo de hipertensión resistente genuina. Los factores demográficos y clínicos que contribuyen son la obesidad (o incrementos significativos de peso), el consumo excesivo de alcohol, la ingesta elevada de sodio, la enfermedad renal crónica avanzada y la enfermedad arteriosclerótica, así como la edad avanzada, el género masculino, el origen africano negro, los ingresos bajos, la depresión, los valores elevados de presión arterial al diagnóstico de la hipertensión y un puntaje de riesgo cardiovascular a 10 años $> 20\%$.

La fisiopatología de la HT-R implica una interacción entre varios factores neurohumorales como niveles elevados de aldosterona, endotelina-1, vasopresina y aumento de la actividad simpática. Estos factores contribuyen a la sobrecarga de volumen y sodio, el aumento de la resistencia vascular periférica, la rigidez arterial y el daño más avanzado en la enfermedad renal crónica, incluido el daño cardiorenal. Los pacientes con HT-R tienen un riesgo superior de enfermedad renal crónica y eventos cardiovasculares prematuros (Figura 4.1).

El objetivo del tratamiento de la HT-R es controlar los niveles de presión arterial para reducir el riesgo de resultados en enfermedades cardiovasculares y disminuir el riesgo general de mortalidad. La medición regular y apropiada de la presión arterial es crucial para el diagnóstico y manejo de la HT-R. El manejo de la HT-R requiere un enfoque integral que incluye la optimización de los hábitos saludables, la identificación y el abordaje de factores contribuyentes como la falta de adherencia a los medicamentos, la consideración de causas secundarias de hipertensión y la exploración

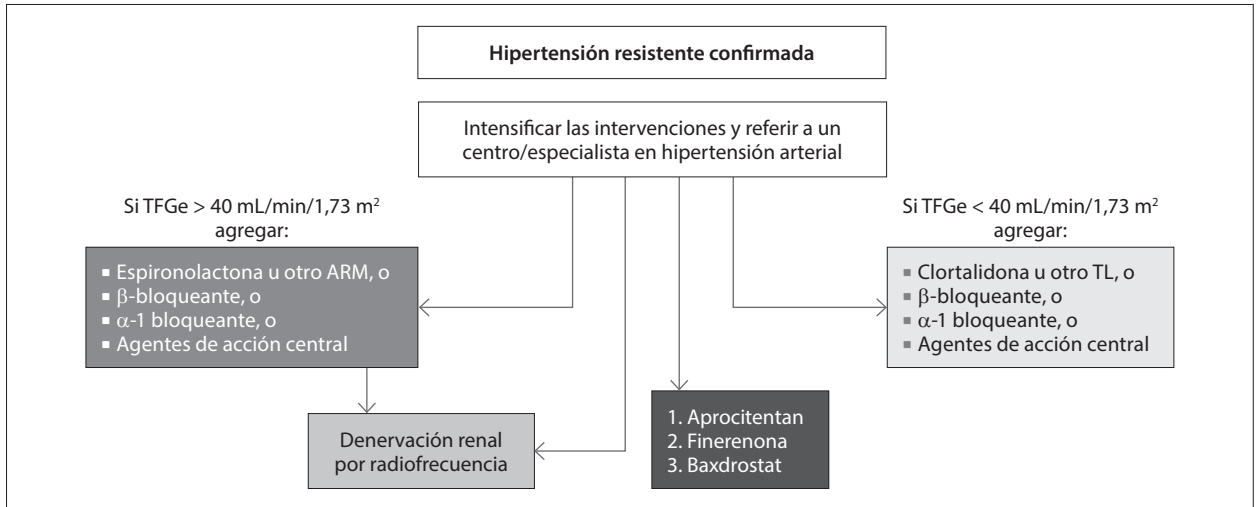


Figura 4.1 Fisiopatología del daño de órgano blanco mediado por aldosterona.

de opciones de tratamiento avanzadas si es necesario. La participación de profesionales de la salud, incluidos especialistas en el manejo de la hipertensión, suele ser necesaria para desarrollar un plan de tratamiento efectivo e individualizado para pacientes con HT-R.

El estudio de diagnóstico debe descartar la hipertensión seudoresistente (cuyas causas se resumen en la Tabla 4.1) y, una vez que se identifica la hipertensión resistente verdadera, caracterizar el estado clínico del paciente mediante la historia, el examen físico y los análisis de laboratorio y de imágenes para la evaluación de los factores de riesgo y el daño de órganos blanco.

Merece la pena mencionar que la baja adherencia al tratamiento de la hipertensión se ha vinculado con complicaciones cardiovasculares y metabólicas, mayores

gastos en atención médica y muerte. La evaluación de la adherencia al tratamiento incluye métodos de medición directos e indirectos, aunque no existe un método estándar para medir la adherencia a los medicamentos. También se debe tener en cuenta el efecto Hawthorne, que se refiere a los cambios en un fenómeno o comportamiento que ocurren debido a la presencia de observadores, pero que no perduran con el tiempo.

Optimización de cambios en el estilo de vida y terapia farmacológica continua

El tratamiento efectivo de la HT-R debe combinar:

- Cambios en el estilo de vida (p. ej., la reducción de la ingesta de sodio y alcohol, la actividad física

Tabla 4.1 Causas de HT seudoresistente

Situaciones clínicas	Causas	Soluciones probables
Toma inadecuada de la PAC	No utilización del protocolo o del equipo correspondiente	Ajustarse a los estándares con equipos de PAC validados o utilizar mediciones ambulatorias
No-adherencia al tratamiento antihipertensivo prescrito	Esquema redundante o ineficiente en combinaciones Costo excesivo Baja disponibilidad Régimen de frecuencia inadecuado, efectos adversos o multidosis	Combinaciones fijas en una píldora
Consumo de sustancias, AINE, corticoides, drogas simpaticomiméticas, descongestivos, estimulantes, anticoncepción	Incremento de la PA	Es obligatorio discontinuar o minimizar las dosis para optimizar el control de la PA
Causas secundarias de HT	Hiperaldosteronismo primario, estenosis aterosclerótica de la arteria renal (particularmente en pacientes mayores o pacientes con ERC). No se debe omitir la búsqueda de SAOS (mediante historial de sueño y pruebas específicas) debido a la frecuente implicación de esta afección en la hipertensión resistente, incluida la hipertensión nocturna	Realizar el tamizaje correspondiente ante la sospecha

Adaptada de: Camafort M, et al. Heart 2023; 0: 1-7.

regular y la pérdida de peso), como se demostró en el ensayo clínico aleatorizado TRIUMPH (intervenciones en el estilo de vida en hipertensión resistente).

- Interrupción de sustancias prohipertensivas.
- Racionalización del tratamiento actual.
- Adición secuencial de medicamentos antihipertensivos a la terapia triple existente.

El algoritmo en las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2023 recomienda el uso de un tratamiento en combinación en una sola pastilla como base. Sustituir los medicamentos actuales por un régimen de tratamiento más racional y posiblemente más simple es una estrategia adecuada. Los medicamentos deben utilizarse en las dosis máximas toleradas y se deben preferir las formulaciones de liberación controlada cuando están disponibles para reducir la carga de pastillas y mejorar la adherencia al tratamiento. Debido a la retención de volumen de origen multifactorial, se debe implementar la reducción de la ingesta de sodio (< 2 g/día) o de cloruro de sodio (< 5 g/día) y aumentar la intensidad de la terapia diurética, especialmente en pacientes mayores, pacientes de origen africano negro o pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es de 30 mL/min, se puede mejorar el control de la PA aumentando la dosis del diurético tiazídico existente o cambiando a un diurético tiazídico posiblemente más potente y de acción más prolongada (indapamida o clortalidona). Si la TFGe es < 30 mL/min, un diurético de asa (furosemida, bumetanida y torsemida) debe reemplazar a los diuréticos tiazídicos/tiazídicos-like, aunque incluso en estas circunstancias los tiazídicos pueden conservar sus efectos natriuréticos y

antihipertensivos. En el ensayo CLICK, los pacientes con ERC en etapa 4 (TFGe 15-29 mL/min/1,73 m²) e hipertensión arterial (HTA) no controlada mostraron una reducción de aproximadamente 10 mmHg en la presión arterial sistólica de 24 horas con clortalidona frente al placebo, y el efecto hipotensor fue particularmente evidente en pacientes que ya estaban con diuréticos de asa. Después de optimizar la terapia en curso, se debe considerar la adición gradual de otros medicamentos antihipertensivos si la presión arterial aún no está en el objetivo (Figura 4.2).

Elección de la cuarta y subsiguientes líneas de tratamiento antihipertensivo

En pacientes con HT-R, el tratamiento de cuarta línea debe incluir el antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) como la espironolactona, en función de la evidencia de su eficacia en el ensayo PATHWAY-2, así como en metaanálisis, incluyendo aquellos en pacientes con FEVI reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo). En las guías europeas de 2023 se sigue recomendando que la espironolactona (25-50 mg/día) se utilice con precaución en pacientes con una TFGe < 45 mL/min y una concentración de potasio en plasma > 4,5 mmol/L. El otro ARM esteroideo, eplerenona, tiene un menor potencial para interferir con los receptores de progesterona o andrógenos y, por lo tanto, puede utilizarse como alternativa para reducir la PA, pero es menos potente que la espironolactona (v. Figura 4.1).

Los medicamentos alternativos pueden incluir amiloride, que se debe utilizar en dosis elevadas (10-20 mg/día), y que fue tan efectivo como la

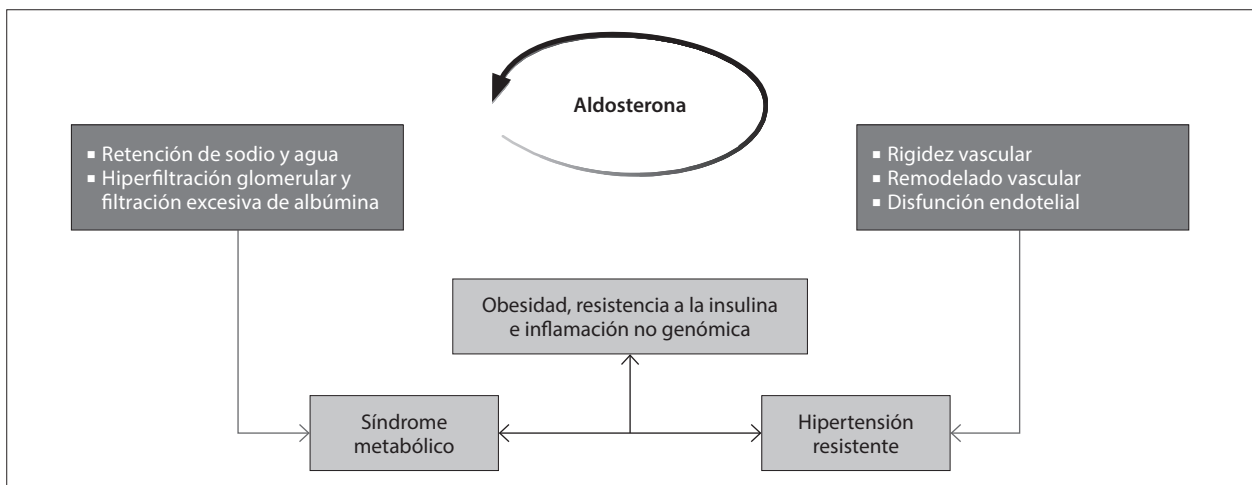


Figura 4.2 Nueva estrategia terapéutica escalonada para el control de la PA en HT-R.

espironolactona (25-50 mg/día) en la reducción de la PA en un período de extensión de etiqueta abierta del ensayo PATHWAY-2. Sin embargo, esto puede aumentar la carga de pastillas ya que la dosis comercializada de amiloride es solo de 5 mg y el medicamento no está disponible como monoterapia sino solo en combinaciones (generalmente de 5 mg). Por otro lado, nuevos ARM no esteroideos más selectivos como finerenona, esaxerenona y ocedurenona podrían representar alternativas futuras a la espironolactona para pacientes con HT-R. Finalmente, el uso de inhibidores selectivos de la síntesis de aldosterona, como Baxdrostat (Estudio BringHTN) o Lorundrostat (estudio Target-HTN), han demostrado reducir eficazmente la PA en pacientes con HT-R en un ensayo de fase 2 y puede convertirse en un tratamiento adicional. Este enfoque evitará, seguramente, los efectos adversos del bloqueo de la aldosterona al reducir su síntesis.

Cuando la espironolactona y otros ARM no son tolerados o están contraindicados (p. ej., en etapa 4 de la ERC, TFG_e < 30 mL/min), se pueden utilizar como alternativas el bisoprolol (5-10 mg/día), la doxazosina (4-8 mg/día) o un agente de acción central como los agonistas de los receptores α -adrenérgicos (clonidina, 0,1-0,3 mg 2 veces al día).

Dependiendo de la aprobación y disponibilidad, también se puede utilizar el antagonista dual de la endotelina apricitentan (estudio PRECISION), ya que este medicamento tuvo un efecto sostenido en la reducción de la PA en pacientes con HT-R en comparación con el placebo. Durante el estudio se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de edema leve a moderado, lo que puede afectar la tolerabilidad y la seguridad.

En ensayos clínicos recientes y en metaanálisis, la denervación renal (DNR) se asoció con una reducción significativa, aunque no marcada, de la PA en pacientes con HTA no controlada. En un gran registro de pacientes con DNR, la reducción de la PA fue duradera y sin problemas significativos de seguridad. Por lo tanto, DNR puede proponerse como una terapia complementaria para pacientes con HT-R, siempre que la TFG_e sea > 40 mL/min/1,73 m².

El tratamiento de la HT-R incluye las comorbilidades frecuentes en los pacientes, para las cuales pueden aplicarse opciones de tratamiento adicionales. Es así que para los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), la presión positiva continua (CPAP, por su sigla en inglés) puede ser de beneficio moderado, especialmente cuando esta condición es grave (AHI > 30 eventos/h). En pacientes obesos, los agonistas del

receptor de GLP1 pueden reducir el peso corporal, disminuir modestamente la PA y mejorar el pronóstico cardiovascular inclusive en aquellos con enfermedad cardiovascular establecida. La cirugía bariátrica puede reducir la PA, los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes gravemente obesos y, por lo tanto, puede reducir la carga de medicamentos antihipertensivos cuando estos pacientes tienen HT-R. En pacientes elegibles para el tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2i), su uso puede agregar un efecto moderado de reducción de la PA al tratamiento antihipertensivo de fondo para pacientes con HT-R. Finalmente, en comparación con el valsartán solo, la combinación sacubitril/valsartán no redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la muerte en pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, pero sí redujo significativamente la clase *New York Heart Association* (NYHA) de los pacientes. Además, en un análisis post hoc del mismo estudio, su uso redujo la PA en pacientes con HT-R, a pesar del tratamiento con al menos cuatro medicamentos antihipertensivos, incluido un ARM.

Abordaje en la enfermedad metabólica: causa o consecuencia

Es ampliamente conocido que el estudio Framingham cambió de manera significativa el enfoque sobre la enfermedad coronaria (CAD, por su sigla en inglés), ya que identificó importantes factores de riesgo como hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes y antecedentes familiares.

La prevalencia de la hipertensión, la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC) está aumentando progresivamente en Argentina y el resto del mundo, un fenómeno que se asemeja estrechamente a las crecientes epidemias de obesidad y el síndrome cardiometabólico (SCM). Aproximadamente, 70 millones de adultos en Estados Unidos son obesos y otros 70 millones tienen hipertensión. Datos de la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo indican que la prevalencia de sobrepeso y obesidad es cercana al 60% de la población argentina. La asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la PA es positiva en decenas de miles de individuos en subgrupos de población y, dada su magnitud, tendría implicaciones significativas para la salud pública.

La etiología de la hipertensión en el SCM es compleja y multifactorial. La hipertensión tiene un papel central en la enfermedad cardiometabólica y suele estar

asociada especialmente con resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia. Por otro lado, la patogénesis del SCM también es compleja y aún no se comprende completamente. Sin embargo, existe cada vez más evidencia que revela el rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona como nexo entre la obesidad, la dislipidemia metabólica, la resistencia a la insulina, la ERC y la hipertensión. A continuación, discutiremos la evidencia emergente que respalda un papel crucial para la aldosterona en la patogénesis y progresión del SCM.

La aldosterona, conocida comúnmente por su papel en la regulación del equilibrio de sal y agua, ha sido implicada en la fisiopatología del SCM a través de diversos mecanismos. En primer lugar, la aldosterona puede inducir fibrosis y remodelación vascular, lo que contribuye al desarrollo de la hipertensión. Además, tiene efectos proinflamatorios y promotores de la resistencia a la insulina, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2, que son componentes clave del SCM. Estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles elevados de aldosterona se asocian con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, independientemente de la presión arterial.

En relación con la obesidad, la aldosterona también parece desempeñar un papel importante. Se ha demostrado que los pacientes obesos tienen niveles plasmáticos más altos de aldosterona en comparación con individuos no obesos. Esta mayor secreción de aldosterona puede contribuir a la inflamación, la fibrosis y la disfunción endotelial, factores clave en la patogénesis del SCM.

La resistencia a la insulina es otra característica central del SCM, y la aldosterona puede contribuir directamente a este fenómeno. Se ha observado que la aldosterona induce resistencia a la insulina tanto en células musculares como en tejido adiposo, lo que contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2. Además, la aldosterona puede aumentar la acumulación de grasa visceral, un factor de riesgo adicional para la resistencia a la insulina y el SCM.

En cuanto a la enfermedad renal crónica, la aldosterona ha sido implicada en la progresión de la enfermedad y la aparición del SCM. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la proteinuria, fibrosis renal y disfunción endotelial, eventos que pueden llevar a la enfermedad renal crónica y, a su vez, al SCM.

En conclusión, la aldosterona emerge como un jugador clave en la patogénesis del síndrome cardiometabólico, contribuyendo a la hipertensión, resistencia a la insulina,

obesidad y enfermedad renal crónica. La comprensión de estos mecanismos puede proporcionar oportunidades para intervenciones terapéuticas más específicas y eficaces en el manejo del SCM.

Papel de la aldosterona

Hace varios años, se observaron niveles elevados plasmáticos de aldosterona en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, lo que indica que la activación alterada de ARM se asocia con disfunciones metabólicas y cardiovasculares.

Los niveles elevados de aldosterona en plasma contribuyen directamente a la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la hiperfiltración glomerular y la filtración excesiva de albúmina en glomérulos y túbulos, procesos que conducen a una remodelación cardiovascular y renal maladaptativa. Se reconoce cada vez más que la obesidad, a menudo asociada con niveles elevados de aldosterona en plasma, es un factor importante para el desarrollo de la albuminuria y la ERC, en conjunto con otros componentes del SCM. También están surgiendo datos que sugieren que los pacientes con HT-R a menudo presentan niveles elevados de aldosterona en plasma y orina, y tienen respuestas beneficiosas en la presión arterial a los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides (MR, por su sigla en inglés).

Los niveles elevados de aldosterona, en asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina, promueven la inflamación no genómica y las vías de estrés oxidativo, lo que contribuye al desarrollo de HT-R a través de una serie de mecanismos:

- La aldosterona inhibe la relajación del endotelio al disminuir la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), una consecuencia del aumento de la generación de especies reactivas del oxígeno.
- La fibrosis perivascular inducida por la aldosterona reduce la distensibilidad vascular y aumenta la rigidez, mientras que el aumento del intercambio Na^+/H^+ promueve la proliferación de células del músculo liso vascular.
- Estas acciones potencian la elevación de la presión arterial que se produce por los efectos clásicos de la aldosterona para promover la retención de sodio y agua.

En conjunto, estos mecanismos causan hipertensión grave, que en la mayoría de los pacientes es resistente al tratamiento, y la utilización de ARM como espironolactona o eplerenona como parte del régimen terapéutico permite el control de la presión arterial.

Evidencias clínicas

Más evidencia sobre esto se mostró en el estudio HIPERFRE. Este demostró, como factores independientes, la agregación de factores de riesgo metabólicos con hipertensión resistente (HT-R). En el análisis multivariado, más del 60% de los pacientes con HT-R eran obesos (IMC > 30) y tenían síndrome metabólico, y más del 50% tenía diabetes.

Estos hallazgos sugieren que diferentes componentes del riesgo cardiovascular se agregan en un mismo paciente porque probablemente comparten mecanismos patogénicos comunes. La resistencia a la insulina provoca un estado de hiperinsulinemia que se ha demostrado asociado a mecanismos que provocan un aumento de la presión arterial y, por tanto, mayores dificultades para el control de la presión arterial. La retención de sodio, la activación del sistema nervioso simpático, la alteración del transporte transmembrana de iones, la proliferación de fibras musculares lisas y los trastornos del metabolismo de las prostaglandinas son mecanismos dependientes del hiperinsulinismo y asociados a la HTA en el SCM.

Diversos estudios han demostrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) tiene una eficacia antihipertensiva similar, pero también se asocia con una mejora del metabolismo de los carbohidratos, con una reducción de los casos de diabetes *de novo*. Se han descrito mecanismos que podrían explicar este efecto. Los IECA podrían mejorar la utilización de la glucosa por las células a través de las acciones de la bradixinina y el óxido nítrico, y los ARA II a través de la vía de señalización de la insulina, mejorando mediante diversos mecanismos la disponibilidad de canales para la utilización de la glucosa por las células.

Consideraciones sobre el tratamiento y perspectivas futuras

El abordaje terapéutico de la HT-R debe ser integral, teniendo en cuenta no solo la presión arterial elevada, sino también las comorbilidades asociadas, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia. En este contexto, los bloqueadores de los MR, como la espironolactona y la eplerenona, han demostrado ser eficaces en el control de la presión arterial y tienen beneficios adicionales en la mejora de la función endotelial, la reducción de la fibrosis vascular y la disminución de la resistencia a la insulina.

A pesar de sus beneficios, el uso de los MR ha sido limitado por sus efectos secundarios, como la

hiperpotasemia, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica. Es importante destacar que, a pesar de las preocupaciones sobre la hiperpotasemia, los estudios han demostrado que los beneficios superan los riesgos en la mayoría de los pacientes con HT-R, especialmente cuando se monitoriza y gestiona adecuadamente la concentración de potasio en sangre. Además, se están desarrollando nuevos inhibidores de MR más selectivos para reducir la incidencia de efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad.

En el futuro, se espera que la investigación continúe explorando nuevas opciones terapéuticas para la HT-R, centrándose en comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar tratamientos más específicos y personalizados. La identificación de biomarcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento también será crucial para optimizar la atención de los pacientes con HT-R y mejorar los resultados a largo plazo.

Conclusiones

La hipertensión resistente es un desafío clínico importante que requiere un enfoque integral y personalizado. La comprensión de los mecanismos subyacentes, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la resistencia a la insulina, es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas. La evidencia respalda el papel beneficioso de los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides en el manejo de la hipertensión resistente, a pesar de los posibles efectos secundarios. La investigación continua en esta área es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con hipertensión resistente y reducir las complicaciones cardiovasculares asociadas.

Bibliografía de consulta

- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152-61.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507-19.
- Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 397:2476-2486.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Bohm M, Brouwers S, et al. Renal Denervation in the Management of Hypertension in Adults. A Clinical Consensus Statement of the ESC Council on Hypertension and the

- European Association of Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023; 44: 1313-30.
- Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; 48: 239-45.
- Bohm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444-51.
- Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019; 124: 1124-40.
- Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annual review of medicine* 2013; 64: 233-47.
- Camafort M, Kreutz R, Cho M. Diagnosis and management of resistant hypertension. *Heart* 2023; doi: 10.1136/heartjnl-2022-321730.
- CD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398 (10304): 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Errata en: *Lancet* 2022; 399 (10324): 520.
- Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: 21694.
- Chiavon CA, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery versus medical therapy on the 24-hour ambulatory blood pressure and the prevalence of resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Texas, 1979)* 2019; 73: 571-7.
- Cuarta Encuesta de Factores de Riesgo Cardiovascular en Argentina, octubre de 2019 <bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf>.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
- Davis SA, Feldman SR. Using hawthorne effects to improve adherence in clinical practice: lessons from clinical trials. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 490-1.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
- Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-9.
- Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 395-405.
- Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019; 42: 693-700.
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177: 1020-25.
- Infante M, Armani A, Mammi C, Fabbri A, Caprio M. Impact of Adrenal Steroids on Regulation of Adipose Tissue. *Compr Physiol* 2017; 7 (4): 1425-47. doi: 10.1002/cphy.c160037.
- Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, D'Ascenzo HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 3741-52.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the rehot randomized study (resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71: 681-90.
- Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021; 58: 101446.
- Linderman GC, Lu J, Lu Y, et al. Association of Body Mass Index With Blood Pressure Among 1.7 Million Chinese Adults. *JAMA Netw Open* 2018; 1 (4): 181271. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1271.
- Mancia G, Kreutz R, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41 (12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Maringwa J, Sardu ML, Hang Y, Czerniak R, Vishnubhotla M, Vakilynejad M, et al. Characterizing Effects of Antidiabetic Drugs on Heart Rate, Systolic and Diastolic Blood Pressure. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109: 1583-92.
- Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An update on refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2022; 24: 225-34.
- Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, Bergerot D, Courand PY, Forni V, et al. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens* 2016; 34: 2458-64.
- Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463-91.
- Nagase M, Yoshida S, Shibata S, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephrology of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3438-46.
- Otero FR, Grigorian LS, Lado ML, Lado AL, Turrado VT, Santos JA, et al; Grupo Barbanza. Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico.

- Estudio HIPERFRE [Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study]. *Nefrología* 2008; 28 (4): 425-32.
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman W C, Wang J. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2021; 77: 692-705.
- raznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. American Diabetes Association Professional Practice C. 8. obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: 113-24.
- Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
- Renna NF. Hipertensión resistente: puesta al día. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019; 36 (1): 44-52. doi: 10.1016/j.hipert.2017.12.005.
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist apocitinan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400: 1927-37.
- Shiuchi T, Cui TX, Wu L, Nakagami H, Takeda-Matsubara Y, Iwai M, et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* 2002; 40: 329-34.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776-83.
- Van Gaal LF, Mertens IL, DeBlock CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
- Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: Role in the Cardiometabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 52: 401-9.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-68.
- World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer. 2023. 978-92-4-008106-2.

5

Obesidad

Romina Clemente • Noelia Sforza • Carla Musso

Epidemiología

La obesidad es una enfermedad sistémica, multifactorial, poligénica e inflamatoria crónica que se caracteriza por la acumulación anormal o excesiva de grasa, marcada por un componente genético y ambiental, que se asocia a múltiples comorbilidades y requiere un abordaje multidisciplinario.

Hay en el mundo más de 2000 millones de personas con obesidad, con una tasa de muerte anual de 4 millones de personas por esta causa, enfermedad que ha triplicado su prevalencia desde 1975 según datos recientes del Banco Mundial.

En Argentina, los datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del año 2018 indican que la prevalencia de sobrepeso en personas > 20 años es del 36,2% y de obesidad, del 25,4%; la sumatoria de ambas establece que el 62,2% de la población en Argentina tiene alterado su peso corporal. Por otro lado, el aumento de la prevalencia de la obesidad en el mundo ha llevado a la búsqueda de las bases genéticas, así como también de alternativas terapéuticas.

Fisiopatología y diagnóstico

El adipocito es la principal célula del tejido adiposo, especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos para ser utilizados en situaciones de necesidad energética. El tejido adiposo es considerado un órgano endocrino con un rol activo tanto en el equilibrio energético como en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos, en el que se liberan adipocitocinas. La leptina y adiponectina, liberadas por el tejido adiposo, han revelado algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad. Las adipocitocinas

proinflamatorias generan un estado de inflamación de bajo grado que caracteriza la obesidad.

El adipocito, frente al desequilibrio energético, puede desarrollarse mediante dos procesos: por hipertrofia (aumentando su tamaño) y por hiperplasia (aumentando su número a partir de una célula precursora que pasa por una serie de pasos hasta diferenciarse en su último estadio, desde preadipocito a adipocito maduro).

Actualmente se sabe que es un proceso fuertemente regulado por muchos factores, siendo uno de ellos la exposición a una dieta alta en grasas, lo que provoca la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo a nivel visceral. Su disfunción provoca la disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia, aumento de los parámetros de estrés intracelular, aumento de la autofagia y la apoptosis, así como la inflamación de los tejidos. Así, observamos que la hipertrofia de los adipocitos se ha relacionado con un aumento de liberación de factores inflamatorios o alteración de la sensibilidad a la insulina, tanto en modelos animales como humanos. A su vez, la grasa visceral se ha relacionado con mayor fuerza con efectos adversos y se relaciona con enfermedad cardiometabólica.

El estado inflamatorio crónico generado condiciona el funcionamiento del adipocito que altera su patrón de secreción de adipocitocinas, genera menor sensibilidad a la insulina, altera la función mitocondrial, aumenta el estrés oxidativo y aumenta la lipólisis; esto último genera el depósito ectópico de ácidos grasos libres (AGL). El aumento del flujo de AGL, unido a los factores inflamatorios, convierte una situación de resistencia a la insulina e inflamación local en un estado de resistencia a la insulina sistémico y de inflamación

crónica de bajo grado. Por tanto, el aumento de la deposición de grasa a nivel central se considera un factor de riesgo en sí mismo, con mayor incidencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico de obesidad basado en el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet es la medida antropométrica utilizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para determinar el estado nutricional de una persona. Este índice se considera una medida sencilla y reproducible, y es aceptado aun teniendo en cuenta que tiene falencias como no discriminar el porcentaje de masa grasa y masa magra, edad y sexo. Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$$

El IMC permite clasificar la magnitud de la obesidad en los grados indicados en la Tabla 5.1.

Entre los parámetros antropométricos más utilizados para evaluar al individuo con obesidad se encuentra el perímetro de cintura, que determina el diagnóstico de obesidad central que se asocia a mayor riesgo metabólico y cardiovascular. Los puntos de corte establecidos son: en la mujer, riesgo aumentado mayor de 80 cm y muy alto riesgo mayor de 88 cm; y en el hombre, 94 cm y 102 cm respectivamente.

El índice cintura/talla (se obtiene al dividir el perímetro de cintura y la talla del individuo) también es muy útil para determinar obesidad central, siendo el valor > 0,5 su indicador.

Otra forma de definir obesidad es en función de la adiposidad, cuya cantidad se correlaciona con la presencia de comorbilidades. El fenotipo según composición corporal en personas con obesidad es obtenido por la estimación del % de masa grasa corporal y puede realizarse con diferentes métodos, entre ellos la sumatoria de la medición de pliegues cutáneos, el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA, por su sigla en inglés), resonancia magnética, tomografía computarizada, dilución isotópica con deuterio marcado o pesaje bajo el agua. El exceso de adiposidad medido como %

de masa grasa tiene buena correlación con el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, entre otras comorbilidades metabólicas.

Actualmente se ha dado a conocer una nueva clasificación basada en “la enfermedad crónica del tejido adiposo” teniendo en cuenta cuatro aspectos: la fisiopatología de la obesidad, la clasificación por IMC, las complicaciones biomecánicas y cardiovasculares remediabiles con pérdida de peso y la gravedad de las complicaciones. Si bien es una clasificación compleja, toma en consideración todos los aspectos de esta enfermedad multisistémica y multifactorial.

La correcta evaluación del paciente con obesidad requiere que amplíemos la visión de esta enfermedad entendiendo su fisiopatología, definiendo fenotipos, en función del IMC, la circunferencia de cintura (CC) y las medidas antropométricas, y estratificando así el riesgo de comorbilidades asociadas.

Actualización del tratamiento: nuevas drogas e impacto en la reducción del riesgo cardiovascular; cirugía bariátrica: utilidad e indicaciones

El primer paso para el correcto abordaje de esta enfermedad es reconocerla como una enfermedad crónica que se asocia con una mayor morbi-mortalidad. Por otro lado, al ser una enfermedad heterogénea no se presenta igual en todos los individuos y requiere de un tratamiento individualizado con soporte a largo plazo al igual que otras enfermedades crónicas. Independientemente del tratamiento instaurado se recomienda que el abordaje de las personas con obesidad sea realizado por un equipo interdisciplinario.

Según la guía canadiense para el manejo de la obesidad en la atención primaria existen cinco pasos en el cuidado de las personas con obesidad: 1) el reconocimiento de la enfermedad como una enfermedad crónica, en la que el profesional involucrado le ofrecerá ayuda y consejo al paciente para su abordaje; 2) evaluación del individuo, causas, complicaciones y barreras para el tratamiento; 3) discusión de las opciones terapéuticas (nutrición, actividad física, psicosocial, farmacológico, quirúrgicas); 4) acuerdo de metas de tratamiento; y 5) el compromiso de los profesionales de la salud para con el individuo para el seguimiento y reevaluación del tratamiento.

Luego de haber acordado con el paciente la necesidad de abordar conjuntamente su problema, se implementará un abordaje holístico con foco en el comportamiento y la causa del aumento de peso. Los adultos que viven con obesidad deben recibir atención

Tabla 5.1 Clasificación de la obesidad según el IMC

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo
Normal	18,5-24,9	Promedio
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado
Obesidad grado I	30-34,9	Moderado
Obesidad grado II	35-39,9	Grave
Obesidad grado III	≥ 40	Muy grave

Fuente: World Health Organization, 2000.

individualizada con planes amplios que aborden las principales causas de su enfermedad y proporcionen apoyo para el cambio de comportamiento, p. ej., nutrición, actividad física y terapias complementarias, que pueden incluir las psicológicas, intervenciones farmacológicas o quirúrgicas.

Este apartado estará enfocado en la descripción de las opciones terapéuticas disponibles, principalmente en las farmacológicas, y su evidencia respaldatoria.

Nutrición y actividad física. El tratamiento nutricional es la base de múltiples tratamientos para enfermedades crónicas, incluida la obesidad. Sin embargo, no se recomienda como estrategia aislada, ya que suele ser difícil mantener la pérdida de peso a largo plazo debido a los mecanismos compensatorios que se desencadenan luego de un descenso de peso corporal importante. Las estrategias de cambios de estilo de vida generalmente reducen entre el 3% y el 5% del peso corporal, lo que puede resultar en importantes mejoras de las comorbilidades relacionadas con la obesidad; sin embargo, no son suficientes para reducir la carga que genera esta enfermedad. A pesar de que las estrategias deben ser individualizadas, todos los pacientes, independientemente de su peso corporal, se verán beneficiados de una alimentación saludable y un plan de actividad física regular de al menos 30-60 minutos la mayor parte de los días de la semana, ya que incluso el descenso de peso, aunque sea leve, ha demostrado mejorar los parámetros cardiometabólicos. Adicionalmente, el ejercicio aeróbico moderado demostró reducir la mortalidad global en personas con obesidad.

Intervenciones del comportamiento y psicológicas. Todas las estrategias, adherencia a la medicación o preparación quirúrgica, se basan en el cambio de comportamiento. La psicología y las intervenciones conductuales son el “cómo” del cambio y permiten al médico guiar al paciente hacia los comportamientos que pueden mantenerse a lo largo del tiempo. Actualmente se recomienda el abordaje conductual asociado a un plan alimentario y a ejercicio físico sostenido en el tiempo para lograr una mayor pérdida de peso como parte del tratamiento a las personas con obesidad. La realización de estas estrategias de manera conjunta demuestra que la persona logra una mayor pérdida de peso.

Farmacoterapia. Si bien la piedra angular del manejo de la obesidad son las modificaciones del comportamiento como los cambios en el estilo de vida, estas estrategias, por sí solas, generalmente no son suficientes para lograr los objetivos del tratamiento. Es habitual que con estas estrategias se logre una pérdida de peso corporal del 5% al 10%; sin embargo, el gran desafío es mantenerlo a largo plazo.

Según guías internacionales, la farmacoterapia debe ser considerada como estrategia terapéutica para el manejo de la obesidad cuando el IMC es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, con comorbilidades asociadas como DM2, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (DLP), siempre y cuando los cambios del estilo de vida no fueran suficientes para lograr los objetivos, teniendo en cuenta que la meta no será solo disminuir el peso corporal, sino también los parámetros metabólicos que estén afectados. Si luego de 3 meses de tratamiento no se logra un descenso de peso corporal de al menos un 5% en dosis terapéutica del fármaco, se debería discontinuar o reevaluar la estrategia.

Actualmente, en Argentina disponemos de tres fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad: orlistat, liraglutida 3 mg y naltrexona + bupropión (NB). La elección del fármaco más apropiado debe estar hecha sobre la base de las características individuales del paciente, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, los eventos adversos, la seguridad, eficacia, tolerabilidad, vía de administración y los costos, ya que estos dos últimos podrían ser una importante barrera en la adherencia al tratamiento. La elección debe ser tomada en conjunto con el paciente. Todos los medicamentos que no estén aprobados por el ente regulatorio local para el tratamiento de la obesidad podrían no ser seguros o efectivos, por lo que se recomienda evitarlos. Los fármacos para obesidad disponibles en Argentina no fueron probados en embarazo o lactancia, por lo que no se recomienda su uso en dichas situaciones. En la Tabla 5.2 se especifican las características principales de los fármacos aprobados en Argentina.

Orlistat

Indicación, mecanismo de acción y posología

Orlistat está indicado para el tratamiento de pacientes con obesidad IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o sobrepeso IMC $\geq 28 \text{ kg/m}^2$, cuando se acompaña de comorbilidades como DM2, HTA y DLP, siempre y cuando la dieta sola haya logrado reducir 2,5 kg en 4 semanas consecutivas. Es un inhibidor potente, específico y de larga duración de las lipasas gastrointestinales; la inactivación enzimática impide la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres y monoglicéridos fácilmente absorbibles. Dado que los triglicéridos no digeridos no pueden ser absorbidos, el déficit calórico resultante tiene un efecto positivo en el control del peso corporal. Como resultado de esto, aproximadamente un 30% de los triglicéridos ingeridos se excretan principalmente por vía fecal. Al momento es el único fármaco que no tiene como objetivo terapéutico el apetito y el mecanismo

Tabla 5.2 Principales características de los fármacos aprobados en Argentina para el tratamiento de la obesidad

	Orlistat	Liraglutida	NB
Administración	Oral	Subcutáneo	Oral
Dosis terapéutica	120 mg 3 v/d	3 mg 1 v/d	16/180 mg 2 v/d
% de pacientes que lograron pérdida de peso \geq 5% al año	54% (vs. 33% en placebo)	63,2% (vs. 27,1% en placebo)	48% (vs. 16% en placebo)
% de pacientes que lograron pérdida de peso \geq 10% al año	26% (vs. 14% en placebo)	33,1% (vs. 10,6% en placebo)	25% (vs. 7% en placebo)
Efecto en prediabetes	37,3% reducción del riesgo de desarrollar DM2 en 4 años	Reducción en el riesgo de desarrollar DM2 en 2 años	No estudiado
Efecto en A1c (en pacientes con DM2 a 1 año)	- 0,4%	- 1,0%	- 0,5%
Costo	\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$
Contraindicaciones	Colestasis Síndrome de malabsorción Embarazo	Antecedente de pancreatitis Antecedente familiar o personal de cáncer medular de tiroides Antecedente personal de NEM tipo 2 Embarazo	HTA no controlada Utilización de opioides Antecedente o factores de riesgo de convulsiones Discontinuidad abrupta del consumo de alcohol Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) Alteración hepática grave ERCT Embarazo
Efectos adversos frecuentes	Heces sueltas, aceitosas y flatulencia	Nausea, constipación, diarrea, vómitos	Nausea, constipación, cefalea, boca seca, mareos, diarrea

\$\$: moderado; \$\$\$: alto; \$\$\$\$: muy alto; NEM: neoplasia endocrina múltiple; ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

de la saciedad. La dosis terapéutica es de 120 mg 3 v/d administrado durante las comidas o una hora luego de comer. Se debería interrumpir el tratamiento si luego de 12 semanas en dosis efectivas no se logra una reducción de al menos el 5% del peso corporal.

Eficacia clínica

En una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios aleatorios controlados con orlistat se reportó una pérdida de peso de -2,9% al año. Adicionalmente, el 54% y 26% lograron \geq 5% y \geq 10% de la pérdida de peso corporal, comparada con placebo (33% y 14% respectivamente).

Resultados cardiovasculares

Si bien no existen estudios clínicos con objetivos primarios cardiovasculares con orlistat, sabemos que la misma pérdida de peso resulta beneficiosa para mejorar los factores de riesgo cardiovasculares adicionalmente al control glucémico. Un metaanálisis demostró que orlistat genera una mejoría en el perfil lipídico con pequeñas reducciones de la presión arterial.

Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones

Orlistat se asocia con efectos adversos gastrointestinales que incluyen heces oleosas y flatulencia, ocasionalmente urgencia fecal y aumento del tránsito intestinal; estos

efectos pueden disminuir la adherencia principalmente a las dosis terapéuticas del fármaco. Adicionalmente puede interferir con la absorción de algunas vitaminas liposolubles como A, D, E y K, por lo que debe separarse la toma al menos 2 horas en los pacientes que estén bajo suplementación. Está contraindicado en embarazo y lactancia, síndrome de malabsorción crónica y colestasis. El efecto discreto en el descenso del peso corporal, la falta de datos clínicos de seguridad/beneficio cardiovascular junto con los frecuentes efectos adversos desde el punto de vista gastrointestinal hoy en día limitan su utilización para el manejo de la obesidad a largo plazo. Ante el tratamiento a largo plazo (por más de un año) se sugiere suplementar con vitaminas liposolubles (A, D, E y K) con el fin de prevenir o tratar las hipovitaminosis relacionadas al orlistat.

Naltrexona/bupropión (NB)

Indicación, mecanismo de acción y posología

La NB fue aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2018 para el tratamiento de la obesidad asociada a cambios del estilo de vida en individuos con obesidad IMC \geq 30 kg/m² o sobrepeso IMC \geq 27 kg/m², cuando se acompaña de comorbilidades como DM2, HTA y DLP. La combinación está compuesta de naltrexona, un antagonista del receptor

de opioides que se utiliza en el tratamiento de la dependencia al alcohol y los opioides, y bupropión, un antidepresivo que inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina. Estudios preclínicos sugieren que NB tienen efectos en dos áreas separadas del cerebro involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos: el hipotálamo (centro regulador del apetito) y el circuito mesolímbico de dopamina (sistema de recompensa). El bupropión induce saciedad y aumenta la producción y liberación de la hormona α -melanocito estimulante (α -MSH) y β -endorfinas de las neuronas POMC en el núcleo arcuato del hipotálamo; la naltrexona impide el efecto autoinhibitorio de la β -endorfina en las células POMC y bloquea los receptores opioides μ . Ambas actúan también en el sistema mesolímbico de la recompensa para reducir los atracones. La dosis terapéutica es de 32 mg para naltrexona y 360 mg para bupropión; cada comprimido contiene naltrexona 8 mg y bupropión 90 mg, y el esquema de titulación recomendado es de un comprimido por día en la primera semana, con incrementos semanales de un comprimido hasta llegar a la dosis de mantenimiento en 4 semanas (2 comprimidos 2 v/d - dosis diaria total 32 mg/360 mg) (Tabla 5.3). La vía de administración es oral y los comprimidos no deben ser cortados, masticados ni triturados; tampoco debe administrarse con una comida rica en grasas (> 55% grasas) debido al aumento en la exposición sistémica a NB. La respuesta al tratamiento debe evaluarse a las 12 semanas y si no se logra un descenso de peso corporal de al menos un 5%, se sugiere discontinuar la medicación y reevaluar la estrategia terapéutica. Durante el uso concomitante con inhibidores de CYP2B6 (p. ej., ticlopidina o clopidogrel), la dosis máxima recomendada es de dos comprimidos por día (uno a la mañana y otro la noche) al igual que en insuficiencia renal moderada/grave. En pacientes con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de un comprimido por día.

Eficacia clínica

La NB cuenta con cuatro estudios controlados contra placebo de 56 semanas de duración (con un número aproximado de 4500 pacientes). En un estudio

que evaluó la eficacia y seguridad de NB contra placebo, el cambio en el peso corporal fue -6,1% en el grupo de NB 32/360 mg comparado con -1,3% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). Finalmente, más pacientes en el grupo NB lograron el descenso de peso corporal del 5% o más (48% en el grupo NB 32/360 mg comparado con 16% en el grupo placebo [$p < 0,0001$]). En otro estudio que incluyó individuos con obesidad/sobrepeso y DM2, adicional al descenso de peso corporal, NB mejoró significativamente los parámetros metabólicos cuando se lo comparó contra placebo: reducción de HbA1c (20,6% vs. 20,1% respectivamente; $p = 0,001$), porcentaje de pacientes con HbA1c $\leq 7\%$ (44,1% vs. 26,3% respectivamente; $p = 0,001$).

Resultados cardiovasculares

Para evaluar la seguridad cardiovascular de NB se realizó un estudio de resultados cardiovasculares en sujetos con sobrepeso y obesidad con factores de riesgo cardiovascular (ensayo LIGHT). Los resultados preliminares se publicaron después de que ocurriera el 25% del número planeado de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por su sigla en inglés), comprometiendo la integridad del estudio. Aunque el ensayo finalizó por recomendación del investigador principal, los resultados del análisis intermedio del 50% planificado previamente se publicaron y demostraron una razón de riesgo para el momento hasta el primer evento cardíaco adverso importante de 0,88 (IC 95%: 0,57-1,34) a favor de NB. Estos resultados no pudieron utilizarse para establecer la no inferioridad debido al compromiso del ensayo. Actualmente, se está planificando un nuevo estudio de resultados cardiovasculares.

Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones

Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, constipación, mareos, cefalea, vómitos, insomnio, boca seca, mareos y diarrea. Las náuseas son más frecuentes en los períodos de aumento de dosis y generalmente son transitorias. La NB está contraindicada en el embarazo, en pacientes con hipertensión no controlada, trastornos convulsivos o antecedentes de convulsiones, uso de otros productos que contengan bupropión, bulimia o anorexia nerviosa, uso concomitante de opioides o agonista opioide (inclusive parciales), abstinencia aguda de opiáceos, interrupción aguda del consumo de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos o fármacos antiepilépticos; adicionalmente debe ser utilizada con precaución con algunas drogas que bajen el umbral convulsivo. Los inhibidores de

Tabla 5.3 Esquema de titulación recomendado para NB

	Dosis matutina	Dosis nocturna
Semana 1	1 comprimido	No
Semana 2	1 comprimido	1 comprimido
Semana 3	2 comprimidos	1 comprimido
Semana 4	2 comprimidos	2 comprimidos

la monoaminoxidasa (IMAO) pueden incrementar el riesgo de hipertensión y NB no debe ser utilizada dentro de los 14 días de la toma de un IMAO. Debido a que NB contiene bupropión, el mismo componente activo que algunos antidepresivos que han demostrado aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en ensayos a corto plazo, al iniciar el tratamiento con NB se recomienda controlar de cerca el empeoramiento o la aparición de este tipo de pensamientos y conductas. Los pacientes con trastorno depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas; por lo tanto, todos los pacientes que estén siendo tratados con antidepresivos deben ser monitoreados para detectar tempranamente la aparición de estas conductas, especialmente en los meses iniciales del tratamiento o con los cambios de dosis.

Liraglutida

Indicación, mecanismo de acción y posología

La liraglutida de 3 mg está indicada para el tratamiento de la obesidad en individuos con IMC ≥ 30 kg/m² o sobrepeso IMC ≥ 27 kg/m², cuando se acompaña de comorbilidades como prediabetes o DM2, HTA, DLP o apnea obstructiva del sueño (SAHOS), y se encuentra aprobada para esta indicación desde el año 2018. Es un análogo acilado humano del péptido similar al glucagón tipo 1 endógeno (aGLP-1) que posee 97% de homología con el GLP-1 humano. De esta manera, se une al receptor activándolo y mediando una cascada de efectos beneficiosos. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos. La acción de la liraglutida en las neuronas POMC/CART mejora la saciedad y reduce el apetito con un efecto transitorio de retraso del vaciamiento gástrico; de esta manera, regula el apetito al aumentar la sensación de plenitud y saciedad, y reduce la sensación de hambre y el consumo prospectivo de alimentos. Adicionalmente, la liraglutida contribuye al descenso de peso a través de reducciones en la masa grasa, especialmente la visceral, e incrementa la liberación de insulina y suprime el glucagón en situaciones de hiperglucemia. La vía de administración de liraglutida es subcutánea y está aprobada en dosis de 0,6, 1,2 y 1,8 mg 1 v/d para el manejo de la DM2, y en dosis de 3 mg 1 v/d para el manejo de la obesidad en sujetos con o sin DM2. La dosis de inicio recomendada es de 0,6 mg 1 v/d con titulación progresiva en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerancia gastrointestinal, hasta lograr la dosis máxima efectiva de 3 mg 1 v/d. Se recomienda discontinuar el tratamiento si el paciente no tolera un

aumento de la dosis durante 2 semanas consecutivas y si luego de 12 semanas no se ha logrado un descenso de al menos el 5% del peso corporal inicial (Tabla 5.4).

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de liraglutida fue evaluada en cuatro ensayos aleatorios de fase III en los que participaron alrededor de 5300 pacientes. En aquellos con obesidad o sobrepeso sumado a normoglucemia o prediabetes, la administración de liraglutida 3 mg 1 v/d asociado a cambios del estilo de vida logró una pérdida de peso del 8% comparado con el 2,6% en la rama placebo. Con respecto al descenso de peso, el 63,2% de los pacientes tratados con liraglutida perdieron $\geq 5\%$ del peso corporal al año, comparado con el 27,1% en la rama placebo; 33,1% y 10,6% de los participantes perdieron más del 10% del peso corporal con liraglutida 3 mg y placebo, respectivamente. Los pacientes con prediabetes y obesidad o sobrepeso fueron evaluados durante 3 años, y lograron un descenso de peso de -6,1% en el grupo liraglutida comparado con -1,9% en el grupo placebo. Luego de este descenso de peso de -6% con liraglutida más cambios de estilo de vida, la misma estrategia redujo el peso en un -6,2% adicional al año en comparación con el -0,2% en el grupo de placebo. Más pacientes que recibieron liraglutida 3 mg pudieron mantener una pérdida de peso inicial $\geq 5\%$ (81,4%) en comparación con los que recibieron placebo (48,9%). Con respecto al control glucémico, en un estudio con pacientes que partieron de una HbA1c 7,9%, los pacientes en el grupo liraglutida tuvieron una reducción media de HbA1c de -1,3% en la semana 56 contra -0,4% en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

Resultados cardiovasculares

La liraglutida redujo la presión arterial sistólica en -2,8 mmHg en comparación con el placebo, con mejoras modestas en los parámetros lipídicos. Se observó un aumento de la frecuencia cardíaca de dos latidos por minuto (LPM) entre las personas con obesidad y prediabetes a los tres años. Los requisitos

Tabla 5.4 Esquema de titulación recomendado para liraglutida 3 mg

	Dosis	Duración en semanas
Aumento de dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3 mg	

reglamentarios de farmacoterapia de la obesidad no incluyen un requisito estándar de ensayos con resultados cardiovasculares para evaluar la seguridad de estos medicamentos. Sin embargo, las agencias reguladoras pueden requerir estudios de resultados cardiovasculares, particularmente si existe alguna preocupación por un posible efecto adverso sobre cualquier factor de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que la liraglutida reduce los MACE en personas con DM2 a una dosis de 1,2 a 1,8 mg 1 v/d.

Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones

El efecto adverso más común de la liraglutida son las náuseas debido al efecto transitorio en el vaciamiento gástrico; también puede aparecer constipación, diarrea o vómitos. Para evitar o disminuir el impacto de estos efectos adversos se puede realizar una titulación más gradual. La utilización de liraglutida puede asociarse a un incremento del riesgo de desarrollar colelitiasis comparada con placebo. También existe un incremento leve del riesgo de desarrollar pancreatitis, por lo que se recomienda informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. La liraglutida no se recomienda para insuficiencia cardíaca (IC) congestiva clase IV por la falta de evidencia en este grupo específico; tampoco se ha establecido la eficacia y seguridad en sujetos > 75 años, con obesidad causada por trastornos endócrinos o desórdenes alimenticios, o tratamientos que puedan provocar aumento de peso e insuficiencia renal/hepática grave. Al retrasar el vaciamiento gástrico esto puede impactar en la absorción de algunas medicaciones orales que se administren concomitantemente.

¿Qué fármaco elegimos para cada paciente?

El tratamiento de la obesidad debe ser individual y acordado con el paciente en la consulta médica. Se sugiere que una vez que el paciente tenga el diagnóstico pueda discutir con su médico las opciones terapéuticas disponibles y establecer un plan de acción. Las guías canadienses para el manejo de la obesidad en la atención primaria destacan que ante un paciente con obesidad o sobrepeso debemos evaluar otras comorbilidades. De acuerdo con estas características, si el paciente además tiene diabetes, prediabetes, HTA, SAHOS o síndrome de ovario poliquístico, debería recibir liraglutida como primera opción para el tratamiento de su obesidad, NB como segunda opción y orlistat como tercera. Si en cambio la característica que prevalece son los atracones, la depresión o el tabaquismo, la medicación de primera línea será NB, luego le seguirá

liraglutida 3 mg y por último orlistat. Si luego de 3 meses no hay respuesta con dosis efectivas, se recomienda discontinuar el tratamiento.

Perspectivas futuras de tratamientos para la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica asociada con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. La mejor comprensión de los mecanismos de regulación del peso y el papel del eje intestino-cerebro en el apetito han llevado al desarrollo de tratamientos seguros y eficaces basados en hormonas enteropancreáticas, como el agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR GLP-1). La semaglutida 2,4 mg una vez a la semana, un AR GLP-1 administrado por vía subcutánea aprobado para el tratamiento de la obesidad en 2021 en Estados Unidos y disponible en Argentina para el tratamiento de la DM2, da como resultado una pérdida de peso promedio del 15%-17% con evidencia de cardioprotección. También se están desarrollando AR GLP-1 orales y los primeros datos muestran una eficacia de pérdida de peso promedio similar a la de semaglutida 2,4 mg. De cara a la próxima generación de tratamientos para la obesidad, se están investigando combinaciones de GLP-1 con otras hormonas enteropancreáticas con acciones complementarias o potencial sinérgico (como el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP], glucagón y amilina) para mejorar la pérdida de peso y los beneficios cardiometabólicos del AR GLP-1. La tirzepatida, un agonista dual del receptor GLP-1/GIP, ha sido aprobada para el control de la glucemia en la diabetes tipo 2, así como para el tratamiento de la obesidad en Estados Unidos, y demostró una pérdida de peso de hasta el 22,5% en ensayos de fase III; sin embargo, todavía no está disponible en Argentina. Otras combinaciones de hormonas enteropancreáticas, incluido cagrisema (AR GLP-1/amilina) y el triple agonista retatrutida (AR GLP-1/GIP/glucagón), también han progresado a ensayos de fase III y los primeros datos sugieren que pueden conducir a pérdidas de peso incluso mayores que la tirzepatida. Además, agentes con mecanismos de acción diferentes a las hormonas enteropancreáticas (p. ej., bimagrumab) pueden mejorar la composición corporal durante la pérdida de peso corporal y se encuentran en ensayos clínicos de fase inicial. Estamos en una nueva era para la farmacoterapia de la obesidad donde las combinaciones de hormonas enteropancreáticas se acercan a la pérdida de peso lograda con la cirugía bariátrica. Si bien actualmente no tenemos la capacidad de predecir qué medicamento

va a beneficiar más a un paciente que a otro, se esperan grandes avances con la evolución de la medicina de precisión, incluyendo el perfil hormonal y genético para la mejor caracterización del paciente, sumado a la elección del mejor tratamiento.

Cirugía bariátrica: utilidad, indicaciones y contraindicaciones

La cirugía bariátrica y metabólica (CBM) es el conjunto de intervenciones realizadas sobre el tracto gastrointestinal con el objetivo de lograr pérdida de peso, mejoría o remisión de la diabetes mellitus y enfermedades asociadas.

A inicios de la década de 1950 tuvo lugar la primera cirugía bariátrica, a raíz de la cual surgieron los fundamentos de su utilidad como tratamiento de la

obesidad. No obstante, en 1978 se redefinió por primera vez a la cirugía bariátrica como una cirugía metabólica, y recién en 1991 el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH, por su sigla en inglés) desarrolló el primer consenso sobre la utilidad de la cirugía gastrointestinal como tratamiento de la obesidad, estableciéndole los primeros criterios de elegibilidad para considerarla como una opción terapéutica.

Dada la evidencia disponible sobre los beneficios de la cirugía metabólica/bariátrica como tratamiento de la obesidad con impacto favorable sobre las comorbilidades asociadas, la calidad de vida, la mortalidad y expectativa de vida (Figura 5.1), diversas sociedades científicas alrededor del mundo han establecido recomendaciones en cuanto a la selección y los criterios de manejo de los potenciales pacientes para someterse a este tratamiento.

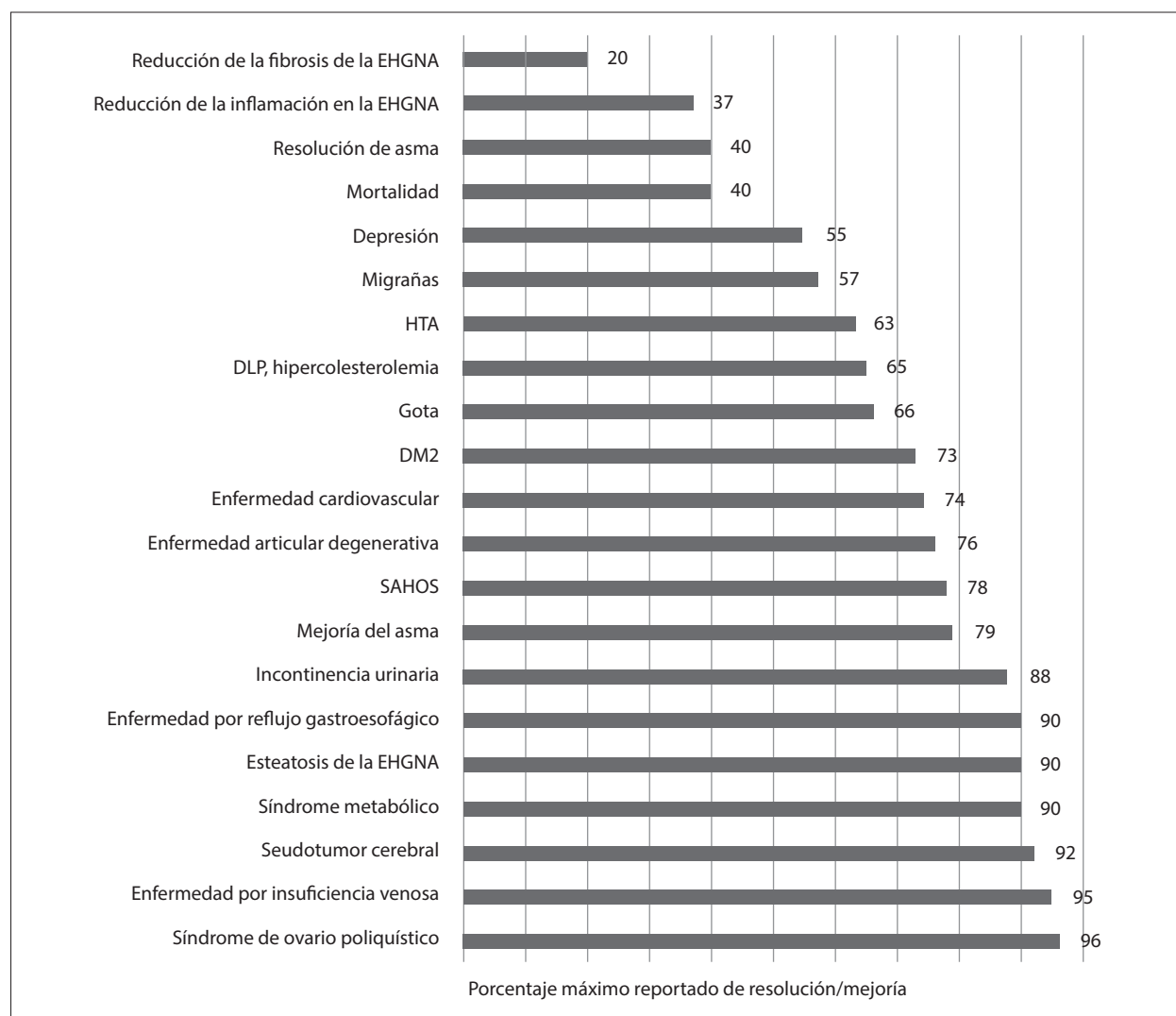


Figura 5.1 Beneficio de la cirugía bariátrica/metabólica en las comorbilidades asociadas con la obesidad.

En Argentina, en 2019 se publicó el consenso intersocietario sobre cirugía bariátrica y metabólica, en el cual se establecieron indicaciones de cirugía bariátrica luego de una evaluación multidisciplinaria. En 2023, un grupo de trabajo interdisciplinario formado con expertos de distintas sociedades científicas elaboró el 1.º Consenso Intersocietario para el Tratamiento de la Obesidad en Adultos en Argentina, donde se establecieron las nuevas indicaciones de CBM en función de la evidencia científica:

- La CBM se recomienda para personas con un IMC 35 kg/m^2 independientemente de la presencia/ausencia o gravedad de las comorbilidades.
- Debe considerarse para individuos con diabetes tipo 2 e IMC 30 kg/m^2 , en quienes no se alcanzan los objetivos terapéuticos con tratamientos no quirúrgicos.
- También puede proporcionar beneficios terapéuticos en pacientes con un IMC entre 30 y $34,9 \text{ kg/m}^2$ refractarios a los intentos no quirúrgicos de pérdida de peso.
- No existe un límite máximo de edad para la CBM. En adultos mayores se sugiere individualizar la recomendación basada en la presencia de enfermedades asociadas a obesidad, su gravedad y el estado de salud del paciente.
- Los pacientes deben haber realizado tratamientos previos no quirúrgicos, tener conciencia y compromiso con el tratamiento, tanto en sus fases prequirúrgicas como en el seguimiento multidisciplinario a largo plazo. El seguimiento interdisciplinario colabora en sostener los cambios del estilo de vida y evitar o tratar precozmente la reganancia de peso.

Respecto de las contraindicaciones, el mismo consenso incluyó consumo/abuso reciente de sustancias psicoactivas, enfermedad psiquiátrica inestable (cambios en tratamiento en los últimos 6 meses), embarazo, lactancia y enfermedades neoplásicas o reducción en la expectativa de vida.

En pacientes con indicación de este tratamiento y en combinación con intervenciones conductuales es la opción más eficaz para la pérdida de peso a largo plazo y el control de comorbilidades asociadas al aumento de la adiposidad.

El camino hacia el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

La contribución de la obesidad al espectro de la enfermedad cardiovascular ha sido evidenciada en grandes estudios prospectivos. Los efectos de la obesidad

en la incidencia de enfermedades cardiovasculares son mediados por vías directas e indirectas. Las adaptaciones cardiovasculares y las acciones proinflamatorias y protrombóticas de las adipocinas producidas por un tejido adiposo disfuncional representan los mecanismos directos, mientras que la presencia de comorbilidades como insulinoresistencia (IR), DM2, HTA y DLP contribuyen a los efectos deletéreos de manera indirecta.

Dentro de las adaptaciones cardiovasculares se encuentran cambios estructurales y funcionales que implican modificaciones hemodinámicas y neurohumorales del aparato cardiovascular. En la obesidad, el aumento de la superficie corporal a expensas del tejido adiposo demanda un incremento del volumen intravascular (Alexander JK y cols., 1962), en parte mediado por la sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sumado a una reducción de péptidos natriuréticos, lo que deriva en un mayor volumen sistólico eyectado por el ventrículo izquierdo, lo cual junto con un incremento de la frecuencia cardíaca mediada por una activación simpática aumentan el gasto cardíaco; estos fenómenos, en el marco de una reducción de la resistencia vascular periférica, se traducen en incrementos de la presión arterial sistémica y de las presiones de llenado de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas, lo que desencadena el remodelado cardíaco. Este proceso incluye la hipertrofia concéntrica o excéntrica del ventrículo izquierdo, la dilatación de la aurícula izquierda y del ventrículo derecho y las alteraciones estructurales que predisponen la aparición de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

Más allá de la masa total de tejido adiposo, es la distribución y acumulación visceral excesiva de los adipocitos lo que se ha relacionado de manera contundente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Tanto es así que el tejido adiposo subcutáneo ausente, saturado o insulinoresistente no es capaz de almacenar los triglicéridos circulantes, los cuales indefectiblemente se almacenan en sitios anormales, ya sea incrementado la cantidad normal de tejido adiposo que rodea algunas vísceras o infiltrando el tejido de órganos como el hígado, el páncreas, los riñones, el corazón y el músculo esquelético, irrumpiendo la homeostasis metabólica.

Esta expansión y localización anormal del tejido adiposo desencadena consecuencias locales y sistémicas. Los mecanismos locales intermedios incluyen hipoxia, disfunción mitocondrial que deriva en estrés oxidativo, apoptosis, fibrosis y metainflamación, fenómenos a su vez potenciados por el desbalance de adipocinas.

El tejido adiposo es bien reconocido como un órgano endocrino, formado en condiciones fisiológicas por un conglomerado de células adiposas infiltradas por macrófagos M2 y linfocitos T CD4⁺, los cuales producen adipocinas antiinflamatorias, principalmente adiponectina, factor de crecimiento transformante β (TGF- β), proteína secretada relacionada con *frizz 5* (SFRP5), interleucina 10 (IL-10) y óxido nítrico (ON). En la obesidad, se produce inicialmente hiperplasia de los adipocitos seguida de una hipertrofia, lo que conlleva un compromiso de la vascularización que promueve hipoxia, isquemia y apoptosis celulares, producto de lo cual el tejido adiposo se transforma en un fenotipo metabólicamente disfuncional caracterizado por la presencia de macrófagos M1 y linfocitos T CD8⁺. Este fenotipo produce esencialmente adipocinas proinflamatorias como leptina (potenciada por la leptina-resistencia característica en la obesidad), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), resistina, proteína 4 ligada al retinol (RBP-4), entre otros.

Las adiponectinas ejercen sus acciones mediante vías paracrinas o endocrinas, y generan o potencian procesos subclínicos sistémicos como la disfunción endotelial e insuficiencia renal (IR), que se traducen en alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, hipertensión y estado protrombótico, mecanismos que subyacen en la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, en los últimos años ha despertado gran interés en la comunidad científica el rol de la microbiota intestinal en la homeostasis metabólica. Se ha evidenciado que en la obesidad existe una disbiosis que más frecuentemente incluye la alteración de la relación de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, favoreciendo a estos últimos. Distintos componentes de la dieta como la fibra dietaria, los ácidos biliares primarios, los aminoácidos y ácidos grasos pueden alterar la taxonomía del microbioma intestinal, y a su vez generar desbalances en la concentración de metabolitos intermedios como lipopolisacáridos, ácidos grasos de cadena corta, butirato, propionato, acetato, entre otros, que alteran la permeabilidad de la barrera intestinal o interaccionan con receptores en los enterocitos, promoviendo señales que regulan el almacenamiento y la utilización de la energía, la inflamación, etc.

La obesidad, por lo tanto, es una entidad heterogénea que ejerce efectos deletéreos de la salud cardiovascular por distintos mecanismos fisiopatológicos y en diferente magnitud a lo largo del tiempo, de manera independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía de consulta

- Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, et al. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovascular Research Center Bulletin* 1962; 1: 39-44.
- Alexander JK. Obesity and the heart. *Current Problems in Cardiology* 1980; 5 (3): 1-41. <doi.org/10.1016/0146-2806(80)90013-4>.
- Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Progress in cardiovascular diseases* 2018; 61 (2): 114-23. doi.org/10.1016/J.PCAD.2018.07.012.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, et al. A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II). *Obesity* 2013; 21 (5): 935. <doi.org/10.1002/OBY.20309>.
- Asociación Argentina de Cirugía, et al. Consenso Intersocietario: Cirugía Bariátrica y Metabólica, 2019.
- Barrea L, Pugliese G, Muscogiuri G, Laudisio D, et al. New-generation anti-obesity drugs: naltrexone/bupropion and liraglutide. An update for endocrinologists and nutritionists. *Minerva Endocrinol* 2020; 45 (2): 127-37.
- Buchwald H, Varco RL. *Metabolic surgery*. Grune & Stratton, 1978.
- Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, et al. The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *International Journal of Endocrinology* 2018; doi.org/10.1155/2018/4095789.
- Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surgery* 2014; 149 (3): 275-87. <doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>.
- Cotillard A, Kennedy SP, Chun Kong L, Prifti E, Pons N, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500 (7464): 585-8. doi.org/10.1038/NATURE12480.
- Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and Pathophysiology of Human Obesity. *Annu Rev Med* 2003; 54: 453-71. doi.org/10.1146/ANNUREV.MED.54.101601.152403.
- Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *The New England journal of medicine* 2022; 386 (8): 768-79. doi.org/10.1056/NEJMRA2032804.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314 (7): 687-99. doi.org/10.1001/JAMA.2015.9676.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 28 (6): 1039-49. doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126 (10): 1301-13. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.

- Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, et al. 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 follow-up from a prospective cohort study. *The Lancet, Diabetes & endocrinology* 2018; 6 (9): 714-24. doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology* 2021; 19 (1): 55-71. doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9.
- Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, et al. Association between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Obesity. *Journal of the American Medical Association* 2018; 320 (15): 1570-82. doi.org/10.1001/jama.2018.14619.
- Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *The Journal of nutritional biochemistry* 2013; 24 (12): 2003-2015. doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2013.07.002.
- Fujioka K, Harris SR. Barriers and Solutions for Prescribing Obesity Pharmacotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49 (2): 303-14.
- Garvey WT, Mechanick JL. Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity* 2020; 28 (3): 484-92. doi.org/10.1002/oby.22727.
- Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1992; 55 (2): doi.org/10.1093/AJCN/55.2.615S.
- Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Canadian journal of diabetes* 2019; 43 (2): 136-45. doi.org/10.1016/J.JCJD.2018.05.008.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2010; 376 (9741): 595-605. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- Hollander P, Gupta AK, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. 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; 36 (12): 4022-9. doi.org/10.2337/DC13-0234.
- Hubert HB, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67 (5): 968-77. doi.org/10.1161/01.CIR.67.5.968.
- Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009; 11 (4): 361-71. doi.org/10.1111/J.1463-1326.2008.00970.X.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Tang-Christensen M, et al. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14 (6): 531-8. doi.org/10.1111/J.1463-1326.2012.01557.X.
- Junqueira Vasques AC, Frandsen Paez de Lima Rosado LE, Lanes Ribeiro R, et al. Different measurements of the sagittal abdominal diameter and waist perimeter in the prediction of HOMA-IR. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2009; 93 (5): 511-8. doi.org/10.1590/S0066-782X2009005000001.
- Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *British Journal of Preventive & Social Medicine* 1967; 21 (3): 122. doi.org/10.1136/JECH.21.3.122.
- Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An Experimental Evaluation of the Nutritional Importance of Proximal and Distal Small Intestine. *Annals of Surgery* 1954; 140 (3): 439. doi.org/10.1097/00000658-195409000-00018.
- Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2017; 389 (10077): 1399-409. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
- Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics. Clinical applications* 2012; 6 (1-2): 91-101. doi.org/10.1002/PRCA.201100052.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117 (1): 175-84. doi.org/10.1172/JCI29881.
- Malafaia AB, Ferreira García R, Ariede BL, et al. Is the Waist/Height Ratio a Better Parameter Than Bmi in Determining the Cardiometabolic Risk Profile of Obese People? *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* 2021; 34 (3): 1-8. doi.org/10.1590/0102-672020210003E1610.
- Małczak P, Mizera M, Lee Y, Wysocki M, et al. Quality of Life After Bariatric Surgery—a Systematic Review with Bayesian Network Meta-analysis. *Obesity Surgery* 2021; 1: 3. doi.org/10.1007/s11695-021-05687-1.
- Marso SP, Daniels GH, Kristensen P, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2016; 54 (9): 101.
- Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *International Journal of Obesity (Lond)* 2024; doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
- Ministerio de Salud de Argentina, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos y ANMAT. 2016. Disp. N° 4216.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, I.N. de E. y C. 2019. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos, República Argentina.
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology* 2014; 63 (4): 250-9. doi.org/10.1016/J.JJCC.2013.11.006.
- National Institutes of Health. *The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. National Institutes of Health 2000; doi.org/10.1016/j.physleta.2015.01.006.

- Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet, Diabetes & Endocrinology* 2019; 7 (9): 715-25. doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Nissen SE, Wolski KE, Wadden T, Buse JB, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315 (10): 990-1004. doi.org/10.1001/JAMA.2016.1558.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* 2015a; 373 (1): 11-22. doi.org/10.1056/nejmoa1411892/suppl_file/nejmoa1411892_disclosures.pdf.
- Pillon NJ, Loos RJ, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell* 2021; 184 (6): 1530-44. doi.org/10.1016/J.CELL.2021.02.012.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: 984-1010. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973.
- Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American journal of cardiology* 1977; 39 (3): 452-8. doi.org/10.1016/S0002-9149(77)80104-5.
- Raynor HA, Bachman JL, Looney SM, Phelan S, et al. Dietary energy density and successful weight loss maintenance. *Eating Behaviors* 2011; 12 (2): 119-25. doi.org/10.1016/J.EATBEH.2011.01.008.
- Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2016; 116 (1): 129-47. doi.org/10.1016/J.JAND.2015.10.031.
- Reid TJ, Korner J. Medical and Surgical Treatment of Obesity. *Med Clin North Am* 2022; 106 (5): 837-52.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335 (7631): 1194. doi.org/10.1136/BMJ.39385.413113.25.
- Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell, Elsevier BV* 2022; 419-46. doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.016.
- Salmón-Gómez L, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, et al. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, Springer* 2023; 809-23. doi.org/10.1007/s11154-023-09796-3.
- Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews, Endocrinology* 2019; 15 (9): 507-24. doi.org/10.1038/S41574-019-0230-6.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Cowley MA, Hansen G, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of Clinical Investigation* 2014; 124 (10): 4473. doi.org/10.1172/JCI75276.
- Shekar M, Popkin B. Obesity: Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge, World Bank Group. Washington D. C.: World Bank, 2020. <doi.org/10.1596/978-1-4648-1491-4>.
- Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery* 2017; 27 (10): 2724-32. doi.org/10.1007/s11695-017-2866-4.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Karason K, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307 (1): 56-65. doi.org/10.1001/jama.2011.1914.
- Sumithran P, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *New England Journal of Medicine* 2011; 17: 365.
- Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174772 participants. *The Lancet* 2021; 397 (10287): 1830-41. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2.
- Tamargo J, Agewall S, Borghi C, Ceconi C, et al. New pharmacological agents and novel cardiovascular pharmacotherapy strategies in 2023. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024; pvae013.
- Taqueti VR, Shaw LJ. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2024; 390 (8): 766.
- Te GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377 (1): 13. doi.org/10.1056/NEJMOA1614362.
- Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1083: 129-52. doi.org/10.1196/ANNALS.1367.010.
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20 (1): 40-54. doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care* 2004; 27 (1): 155-61. doi.org/10.2337/DIACARE.27.1.155.
- Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: improving the odds of success by managing distress. *The International Journal of Clinical Practice* 2016; 70 (3): 196. doi.org/10.1111/IJCP.12765.
- Wadden TA, et al. Weight Loss With Naltrexone SR/ Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2011; 19 (1): 110. doi.org/10.1038/OBY.2010.147.

- Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity* 2013; 37 (11): 1443-51. doi.org/10.1038/IJO.2013.120.
- Wadden TA, Murillo A, Brancati FL, Bray GA, et al. Eight-Year Weight Losses with an Intensive Lifestyle Intervention: The Look AHEAD Study. *Obesity* (Silver Spring, Md.) 2014; 22 (1): 5. <doi.org/10.1002/OBY.20662>.
- Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, et al. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192 (31): 875-91. doi.org/10.1503/CMAJ.191707/tab-related-content.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000.
- Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2012; 7 (6). doi.org/10.1371/journal.pone.0039062.

Prediabetes

Jimena Santamaría • Belén Redolfi

La prediabetes es el término utilizado para individuos cuyos niveles de glucemia o hemoglobina glicosilada (HbA1c) no cumplen los criterios para diagnóstico de diabetes, pero presentan una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre (disglucemia), con valores intermedios entre la normogluemia y la diabetes.

Epidemiología

Aproximadamente, tres de cada cuatro adultos de 20 años o más, en Estados Unidos, tienen sobrepeso u obesidad, mientras que uno de cada cinco niños y adolescentes, entre 2 y 19 años, presentan obesidad.

Las tasas de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se han triplicado en los últimos 30 años, y esto se debe en gran medida a la epidemia de obesidad. Según los datos publicados en la décima edición del Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por su sigla en inglés), la prevalencia mundial de diabetes en personas de 20 a 79 años, en 2021, fue del 10,5% (536,6 millones de personas), con una proyección del 12,2% (783,2 millones) para 2045. La prevalencia de diabetes fue similar en hombres y mujeres, y fue más alta en aquellos entre 75 y 79 años. Además, la prevalencia (en 2021) era mayor en las zonas urbanas (12,1%) que en las rurales (8,3%), y en los países de ingresos altos (11,1%) en comparación con los de bajos ingresos (5,5%). Por otro lado, los gastos sanitarios mundiales relacionados con la diabetes se estimaron en 966 000 millones de dólares en 2021 y se prevé que alcancen los 1 054 000 millones de dólares en 2045.

En relación con la prediabetes, se estimó que hay 541 millones de personas en el mundo, entre 20 y 79 años, que presentan tolerancia alterada a la glucosa (TAG), con una prevalencia del 10,6%, mientras que existen 319 millones de personas adultas que presentan glucosa alterada en ayunas (GAA), siendo la prevalencia de esta última del 6,2%.

Fisiopatología y diagnóstico

En la obesidad, el adipocito libera ácidos grasos libres no esterificados, adipocitocinas, y otras sustancias proinflamatorias, que intervienen en el desarrollo de insulinoresistencia. Las personas que presentan obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar insulinoresistencia y diabetes mellitus.

En condiciones fisiológicas, las células β de los islotes pancreáticos aumentan la producción de insulina, para mantener los valores de glucemia dentro del rango de normalidad, pero en pacientes genéticamente predispuestos las células β se vuelven disfuncionales, lo que conduce al desarrollo de prediabetes o DM2.

Tanto la prediabetes como la DM2 se caracterizan por la presencia de insulinoresistencia y por la disfunción de la célula β pancreática. La insulinoresistencia es la característica fisiopatológica principal de estos estados, pero el déficit de masa funcional celular β es un factor esencial. En presencia de GAA se evidenció una reducción del 40% de la funcionalidad de las células β ; esta reducción es del 80% en la DM2.

El contenido de grasa pancreática aumenta en presencia de obesidad y causa disfunción de las células β del páncreas. Dado que la disfunción de la célula β inducida por la obesidad provoca un empeoramiento

del control glucémico, y el fracaso del tratamiento, su preservación es sustancial.

Disfunción, fatiga y falla celular β

Inicialmente, se evidencia un estado de hiperinsulinemia compensatoria, que culmina primero con un déficit relativo y finalmente con el déficit absoluto de insulina.

En la Figura 6.1 se esquematiza la historia natural de la enfermedad y en la Figura 6.2 la fisiopatología de la disfunción celular β en la prediabetes y en la DM2.

Diagnóstico de prediabetes

La prediabetes se define por la presencia de GAA, la intolerancia oral a la glucosa (IOG) y los valores

alterados de HbA1c. En la Tabla 6.1 se mencionan los criterios diagnósticos de la prediabetes.

Como la prediabetes en un estadio intermedio entre la normoglucemia y la diabetes, es claramente un factor de riesgo significativo de progresión a diabetes, así como de enfermedad cardiovascular y otras enfermedades metabólicas.

La prediabetes se asocia con obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipemia, aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL e hipertensión arterial (HTA). La presencia de prediabetes debe incluir el cribado de factores de riesgo cardiovascular. En la Tabla 6.2 se mencionan los criterios para diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos.

En la Figura 6.3 se desarrolla la prueba de riesgo para DM2. Las personas con prediabetes presentan un alto riesgo no solo de desarrollar DM2, sino también de experimentar un evento cardiovascular (ECV) como

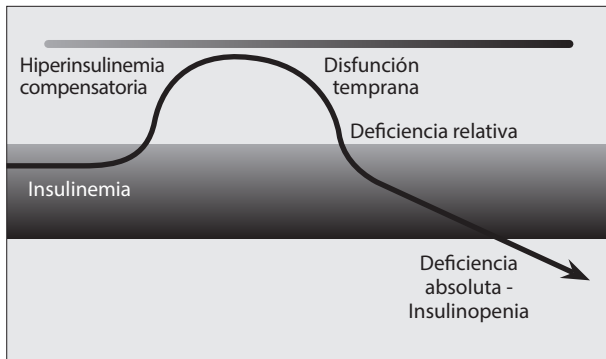


Figura 6.1 Historia natural de la enfermedad.

Tabla 6.1 Criterios diagnósticos de prediabetes

- Glucemia en ayuno: 100 mg/dL (5,6 mmol/L) a 125 mg/dL (6,9 mmol/L)
- o
- Glucemia 2 h posteriores a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG): 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 199 mg/dL (11 mmol/L)
- o
- HbA1c: 5,7%-6,4% (39-47 mmol/mol)

Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association (ADA), enero de 2024; 47 (1).

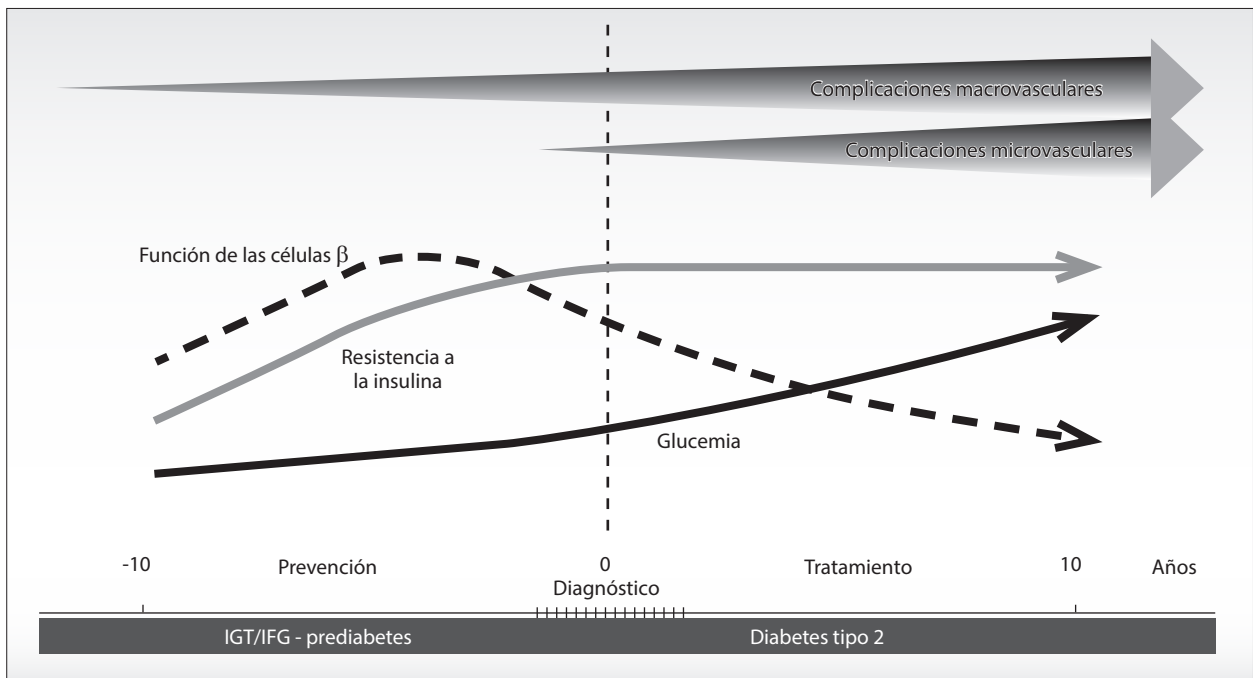


Figura 6.2 Fisiopatología de la disfunción celular β en la prediabetes y en la DM2.

infarto agudo de miocardio (IAM), ataque cerebrovascular (ACV) o muerte por ECV, que son la causa del 80% de las muertes en este grupo.

Tabla 6.2 Criterios para tamizaje de diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos

1. Individuos adultos con sobrepeso u obesidad que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Familiares de primer grado con diabetes
 - Raza y etnia de alto riesgo
 - Historia de enfermedad cardiovascular
 - Hipertensión arterial
 - Niveles de colesterol HDL < a 35 mg/dL o niveles de triglicéridos > a 250 mg/dL
 - Síndrome de ovario poliquístico
 - Inactividad física
 - Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (p. ej., obesidad grave, acantosis *nigricans*)
2. Las personas con prediabetes deberían realizarse controles anuales
3. Las personas que tuvieron diagnóstico de diabetes gestacional deberían realizarse controles al menos cada 3 años
4. Para el resto de la población los controles deberían iniciarse a partir de los 35 años
5. Si los resultados son normales, el control debería repetirse al menos cada 3 años, considerando controles más frecuentes, dependiendo de los resultados iniciales y los factores de riesgo
6. Individuos con VIH, consumo de fármacos de alto riesgo, historia de pancreatitis

Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association (ADA), enero de 2024; 47 (1).

Evaluación del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2

Se han desarrollado diversos índices para estimar el riesgo de sufrir DM2. Uno de ellos es la escala *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), una herramienta útil que sirve para identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar diabetes a 10 años con una precisión del 85%. Consta de ocho variables: la edad, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de cintura, la actividad física, la ingesta de verduras y frutas, el tratamiento médico de la hipertensión, los antecedentes de hiperglucemia y los antecedentes familiares (Figura 6.4).

Una puntuación total de 0 a 11 puntos indica un bajo riesgo, de 12 a 14 puntos indica un moderado riesgo, de 15 a 20 puntos indica un alto riesgo y de > 20 puntos indica muy alto riesgo, lo que representa un riesgo del 1% al 17%, 33% y 50%, respectivamente, de desarrollar diabetes a 10 años. De esta forma, es posible reducir la incidencia de diabetes identificando a aquellas personas de alto riesgo y aplicando intervenciones educativas.

Tratamiento en prediabetes

Varios ensayos controlados aleatorios, incluido el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP, por su

1. **¿Qué edad tiene?**
 Menos de 40 años (0 puntos)
 40-49 años (1 punto)
 50-59 años (2 puntos)
 60 años o más (3 puntos)
2. **¿Usted es hombre o mujer?**
 Hombre (1 punto)
 Mujer (0 puntos)
3. **Si usted es mujer, ¿alguna vez le han diagnosticado diabetes gestacional?**
 Sí (1 punto)
 No (0 puntos)
4. **¿Su madre, padre, hermana o hermano tienen diabetes?**
 Sí (1 punto)
 No (0 puntos)
5. **¿Alguna vez le han diagnosticado tensión arterial elevada?**
 Sí (1 punto)
 No (1 punto)
6. **¿Practica actividad física?**
 Sí (0 puntos)
 No (1 punto)
7. **¿Cuál es su estado de peso?**
 (ver cuadro a la derecha)

Escriba su puntuación en el cuadro

Talla (m)	Peso (kg)		
1,47	54-64	65-86	+ 87
1,50	56-66	67-89	+ 90
1,52	58-69	70-92	+ 93
1,55	60-71	72-95	+ 96
1,57	62-74	75-98	+ 99
1,60	64-76	77-101	+ 102
1,62	66-78	79-104	+ 105
1,65	68-81	82-108	+ 109
1,67	70-84	85-111	+ 112
1,70	72-86	87-115	+ 116
1,72	74-89	90-118	+ 119
1,75	77-91	92-122	+ 123
1,78	79-94	95-125	+ 126
1,80	81-97	98-129	+ 130
1,83	83-99	100-133	+ 134
1,85	86-102	103-136	+ 137
1,88	88-105	106-140	+ 141
1,90	91-108	109-144	+ 145
1,93	93-111	112-148	+ 149

1 punto	2 puntos	3 puntos
---------	----------	----------

Usted pesa menos que lo indicado en la columna izquierda (0 puntos)

Figura 6.3 Prueba de riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2. Una puntuación \geq a 5 aumenta el riesgo de desarrollar DM2 (Tomado de: ADA Risk test. Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association (ADA), enero de 2024; 47 (1).

Edad		
Menos de 45 años		0 puntos
Entre 45 y 54 años		2 puntos
Entre 55 y 64 años		3 puntos
Más de 64 años		4 puntos

IMC (kg/m ²)		
Menos de 25 kg/m ²		0 puntos
Entre 25/30 kg/m ²		1 punto
Más de 30 kg/m ²		3 puntos

Perímetro abdominal		
Hombres	Mujeres	
Menos de 94 cm	Menos de 80 cm	0 puntos
Entre 94-10 cm	Entre 80-88 cm	3 puntos
Más de 102 cm	Más de 88 cm	4 puntos

¿Realiza normalmente al menos 30 minutos diarios de actividad física?	
Sí	0 puntos
No	2 puntos

¿Le han recetado alguna vez medicamentos para la HTA?	
No	0 puntos
Sí	2 puntos

¿Con qué frecuencia come vegetales, frutas y hortalizas?	
A diario	0 puntos
No a diario	1 punto

¿Le han detectado alguna hiperglucemia?	
No	0 puntos
Sí	5 puntos

¿Tiene antecedentes familiares de diabetes?	
No	0 puntos
Sí, de 2º grado (abuela/o tía/o, prima/o)	3 puntos
Sí, de 1º grado (padre, madre, hermana/o, hija/o)	5 puntos

Puntuación total

Menos de 7: muy bajo riesgo

7-11: bajo riesgo

12-14: moderado riesgo

15-20: alto riesgo

Mayor de 20: muy alto riesgo

Figura 6.4 Escala de FINDRISC.

sigla en inglés), el Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes (DPS, por su sigla en inglés) y el Estudio de Prevención de la Diabetes Da Qing (estudio Da Qing), han demostrado que el estilo de vida es muy eficaz para prevenir la DM2 y mejorar otros marcadores cardiometabólicos. El ensayo DPP demostró que una intervención intensiva en el estilo de vida podría reducir el riesgo de DM2 en un 58% en 3 años.

De esta manera, se recomienda un programa intensivo de estilo de vida que incluya una pérdida de peso moderada (5%-7%) y al menos 150 minutos semanales de actividad física, con ejercicios aeróbicos y de resistencia, de intensidad moderada, en sesiones no menores de 10 minutos y con una frecuencia mínima de 3 veces por semana.

Otro pilar importante en el cambio del estilo de vida es la consejería nutricional, la cual deberá estar orientada al consumo equilibrado de hidratos de carbono, proteínas y grasas, aumento de la ingesta de fibra, bajo consumo de sodio y reducción al mínimo

del consumo de alcohol. La distribución de los macronutrientes debería basarse en cada individuo. Varios tipos de dietas pueden ser apropiados para individuos con prediabetes, como la dieta mediterránea, la dieta baja en hidratos de carbono, la dieta vegetariana y la dieta *plant-based* o DASH.

Cuando no sea posible normalizar los valores de glucemia luego de 3 a 6 meses de intervención en el estilo de vida, se deberá considerar el tratamiento con metformina (500 a 1700 mg/día), especialmente en aquellos pacientes de 25 a 59 años de edad, con un IMC ≥ 35 kg/m², y en personas con antecedentes de diabetes gestacional.

Se han evaluado varios agentes farmacológicos utilizados para tratar la diabetes y para su prevención. Se ha demostrado que la metformina, los inhibidores de la α -glucosidasa, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), las tiazolidinedionas y la insulina reducen la incidencia de diabetes en poblaciones específicas.

En el estudio DPP, la pérdida de peso fue un factor importante para reducir el riesgo de progresión a diabetes, y cada kilogramo de peso perdido confirió una reducción del 16% en el riesgo de progresión en 3,2 años. Se ha demostrado que varios medicamentos evaluados para bajar de peso (p. ej., orlistat, topiramato/fentermina, naltrexona/bupropión, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 y agonistas duales) disminuyen la incidencia de diabetes en diversos grados en personas con prediabetes.

Los estudios sobre otros agentes farmacológicos han demostrado cierta eficacia en la prevención de la diabetes, como por ejemplo el valsartán, pero no han demostrado eficacia con la utilización de ramipril o con fármacos antiinflamatorios.

Aunque el ensayo controlado aleatorio prospectivo sobre vitamina D y DM2 no mostró ningún beneficio significativo de la vitamina D versus placebo en la progresión a DM2 en individuos con alto riesgo, los análisis *post hoc* y los metaanálisis sugieren un potencial beneficio en poblaciones específicas. Se necesitarán más investigaciones para definir las características y los indicadores clínicos en los que la suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa.

Si bien la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) no ha aprobado ningún agente farmacológico con una indicación específica para la prevención de la DM2, la metformina es el fármaco que tiene la historia más larga de datos de seguridad como terapia farmacológica para la prevención de la diabetes.

Bibliografía de consulta

- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *The American journal of cardiology* 2011; 108 (3): 3B-24B.
- Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2-2019.
- Guzman JR, Saucedo JR, Caballero E, Brito-Córdova G, R et al. Consenso de Prediabetes. Documento de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2009.
- Inaishi J, Saisho Y. Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. *Nutrients* 2020; 12 (12): 3846.
- Khaodhiar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. *Curr Diab Rep* 2009; 9 (5): 348-54.
- Lindström J, Absetz P, Hemiö K, Peltomäki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity - efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutrition* 2010; 13 (6A): 993-9.
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 725-31.
- Overweight and Obesity. What Are Overweight and Obesity? <www.nhlbi.nih.gov/health/overweight-and-obesity>. Marzo de 2022.
- Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes, 2024.
- Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycosylated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2995-3001.
- Sun H, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.

Trastornos del metabolismo lipoproteico

Gustavo Giunta • María Florencia Aguiló Iztueta • Pablo Daniel Cutine • María Florencia Pérez

Lípidos y lipoproteínas

Los lípidos, como el colesterol, ácidos grasos y triglicéridos (TG) cumplen diversas funciones en el organismo, y constituyen sustancias fundamentales para la vida. El colesterol es un compuesto exclusivo de las células animales. Si bien muchas estirpes celulares tienen la capacidad de sintetizarlo, en condiciones normales, esta función es llevada a cabo prioritariamente por el hígado. Este esteroide puede encontrarse en forma de colesterol libre o esterificado con ácidos grasos de cadena larga. En su forma libre, integra la membrana plasmática de células animales y es la conformación más abundante en los tejidos. Por otro lado, en la corteza adrenal y en la placa aterosclerótica, la forma predominante es la esterificada. El colesterol tiene un rol fisiológico muy importante, ya que es el precursor en la síntesis de hormonas esteroideas, vitamina D y sales biliares.

Los ácidos grasos son moléculas muy efectivas para la utilización y depósito de energía. También son necesarios para la producción de fosfolípidos,

que conforman la bicapa de la membrana plasmática celular. Algunos ácidos grasos son precursores de eicosanoides, sustancias que regulan gran diversidad de procesos biológicos, como la inflamación, el tono muscular y la coagulación. Por último, en su degradación pueden liberar energía en forma de calor, por lo que intervienen en la termogénesis corporal.

La unión éster de glicerol con tres ácidos grasos forma un triglicérido, molécula que vehiculiza los ácidos grasos por el plasma dentro de las lipoproteínas (v. más adelante). En esta forma también, se mantienen los ácidos grasos de depósito del tejido adiposo y hepático, y, en menor medida, en el músculo estriado y cardíaco para consumo local de energía.

Lipoproteínas plasmáticas

Los lípidos son sustancias insolubles en agua, motivo por el cual, para circular por los fluidos acuosos, conforman complejos macromoleculares llamados lipoproteínas (Tabla 7.1). Estas partículas son estructuras micelares con componentes lipídicos y proteicos. Las proteínas

Tabla 7.1 Características de las lipoproteínas plasmáticas

Lipoproteína	Densidad (g/mL)	Diámetro (nm)	Movilidad electroforética	Porcentaje del colesterol pl (%)*	Porcentaje de TG pl (%)*	Apolipoproteínas principales
Quilomicrones	< 0,95	100-1000	Origen	<1%	<1%	B48, CI, CII, CIII, AI
VLDL	<1,006	40-50	Pre β	13%	55%	B100, CI, CII, CIII, AI, E
IDL	1,006-1,019	25-30	Pre β y β			B100, E
LDL	1,019-1,063	20-25	β	70%	29%	B100
HDL	1,063-1,125	6-10	α	17%	11%	AI, AII
Lp(a)	1,051-1,082	25	Pre β1			B100, (a)

VLDL: lipoproteína de densidad muy baja; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de densidad baja; HDL: lipoproteína de densidad alta; pl: plasmático; TG: triglicéridos. *En condiciones normales y ayuno de 12 h.

propias del metabolismo lipídico son conocidas como apolipoproteínas. Las apolipoproteínas dan estabilidad a las lipoproteínas y, además, participan activamente de su metabolismo regulando la actividad de diversas enzimas e interactuando con receptores de membrana (Tabla 7.2). Por último, las lipoproteínas transportan enzimas que les confieren una gran diversidad de funciones fisiológicas y que también participan en el metabolismo lipoproteico.

Metabolismo lipoproteico

Vía exógena

Esta vía describe el mecanismo por el cual los lípidos alimentarios son transportados hacia el hígado. Luego de los primeros pasos de la digestión, el colesterol no esterificado llega a la luz intestinal en micelas mixtas que también contienen fitoesteroles (esteroles de origen vegetal), sales biliares, ácidos grasos libres, fosfolípidos y monoglicéridos. El 30%-60% del colesterol de la luz intestinal es absorbido por el enterocito. La principal vía de absorción está mediada por una proteína descubierta recientemente, llamada NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*). Se ha demostrado que el ezetimibe inhibe selectivamente esta proteína impidiendo la incorporación de colesterol y cortando su recirculación enterohepática. Los fitoesteroles compiten con el colesterol por su absorción a través de NPC1L1, pero una vez dentro del enterocito son transportados nuevamente hacia la luz intestinal por medio de la proteína ABC G5/G8 (*ATP Binding Cassette G5/G8*), y evitan su pasaje al plasma. Los monoglicéridos y ácidos grasos libres de cadena mediana y larga difunden hacia el interior de la célula

intestinal, donde son traslocados al retículo endoplásmico, para resintetizar TG. Estos TG, junto con el colesterol, se ensamblan con la Apo B48 para formar quilomicrones. El ensamblado es realizado gracias a una enzima, la MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*), que posteriormente enriquece de TG a los quilomicrones nacientes. Los quilomicrones son agrupados en vesículas de exocitosis y secretados hacia la membrana basolateral. Estas lipoproteínas pasan a la linfa y alcanzan el plasma por medio del conducto torácico. Los ácidos grasos de cadena corta (menores a 8-10 carbonos) escapan a este proceso y pasan directamente a la linfa sin acoplarse a los quilomicrones, por este motivo las dietas enriquecidas en este tipo de ácidos grasos son recomendadas en pacientes con hiperquilomicronemia, ya que reducen la producción de estas lipoproteínas. En el plasma, los quilomicrones adquieren de las HDL, Apo E y Apo CII, y aportan a estas Apo AI y Apo AII. Al nivel del endotelio de las células musculares y del tejido adiposo, la Apo CII activa a la enzima LPL (lipoproteína lipasa), que hidroliza los TG para que sean utilizados o almacenados. De esta manera se conforman los remanentes de quilomicrones que han sido deplecionados de TG, Apo AI y Apo AII, presentan en su superficie Apo B48, Apo E y LPL, que ha perdido su unión con el heparán sulfato endotelial. Estos remanentes serán captados por el hígado y requieren una doble interacción: unión de la LPL con el heparán sulfato del hepatocito y unión de Apo E con un receptor multiligando LRP (*LDL Receptor Like Protein*). En menor medida, por interacción con Apo E, también el receptor de LDL contribuye a la remoción hepática de quilomicrones remanentes.

Tabla 7.2 Principales apolipoproteínas plasmáticas

Apolipoproteína	Función	Origen	Lipoproteína
Apo AI	Estabilidad estructural, interacción con ABC A1, activador de LCAT	Hígado e intestino	HDL
Apo AII	Estabilidad estructural	Hígado	HDL
Apo AIV	Estabilidad estructural	Hígado e intestino	Quilomicrones
Apo AV	Activador de LPL	Hepático	HDL y VLDL
Apo B100	Estabilidad estructural, unión a receptor de LDL	Hepático	VLDL, IDL, LDL
Apo B48	Estabilidad estructural	Intestinal	Quilomicrones
Apo CI	Metabolismo de triglicéridos	Hígado	Quilomicrones
Apo CII	Activación de LPL	Hígado	Quilomicrones, VLDL
Apo CIII	Inhibición de LPL	Hígado	Quilomicrones, VLDL
Apo E	Interacción con receptor de LDL y receptor multiligando LRP	Hígado, cerebro, gónadas	Quilomicrones, VLDL, IDL, HDL
Apo (a)	Desconocida ¿Reparación vascular?	Hepático	Lipoproteína (a)

ABC A1: ATP binding cassette A1; LCAT: lecitin:colesterol aciltransferasa; LPL: lipoproteína lipasa; LRP: proteína ligada al receptor LDL.

Vía endógena

Es el proceso por el cual los lípidos presentes en el hígado son distribuidos hacia los tejidos. De manera similar al enterocito, en el retículo endoplásmico del hepatocito se forman VLDL (gracias a la enzima MTP. A diferencia de los quilomicrones, las VLDL tienen Apo B100, en lugar de Apo B48. El tamaño de las VLDL es muy variable, su composición y secreción están finamente reguladas, ya que en situaciones de alta disponibilidad de ácidos grasos y TG, como en la obesidad central, dietas ricas en carbohidratos, insulinoresistencia y diabetes, las VLDL serán de mayor tamaño y enriquecidas de TG. En el plasma, las VLDL son también hidrolizadas por la LPL, acción que es regulada por las Apo C, para conformar las IDL. Las IDL también son conocidas como remanentes de VLDL, y son partículas intermedias entre las VLDL y las LDL. Estas lipoproteínas, en condiciones normales, tienen corta vida media plasmática, ya que continúan su hidrólisis por la LPL y por la lipasa hepática (LH), para conformar las LDL. En un paso que parece estar mediado por la presencia de Apo E, una fracción de las VLDL e IDL son captadas por el hígado por el rLDL y en menor medida por la LRP.

Las LDL son las resultantes de la hidrólisis de las IDL. Solo conservan Apo B100, tienen escasa cantidad de TG y son las lipoproteínas con mayor concentración de colesterol. Por su tamaño pueden atravesar el endotelio y ceder colesterol a los tejidos. Sin embargo, también pueden retenerse en el subendotelio, donde son captadas por los macrófagos que posteriormente se transforman en células espumosas y así dar inicio a la lesión ateromatosa. Por otro lado, los componentes lipídicos y proteicos de las LDL pueden sufrir modificaciones oxidativas. Las LDL oxidadas son más ávidamente captadas por los macrófagos, fenómeno que para algunos es trascendental en la formación de la placa de ateroma. Cuando las VLDL están enriquecidas en TG, al sufrir hidrólisis de estos, conforman LDL pequeñas y densas que tienen mayor pasaje al subendotelio, y, por lo tanto, son más aterogénicas.

Por último, las LDL son removidas del plasma por un receptor específico (rLDL) cuyo ligando es Apo B100. Este receptor está presente en prácticamente todas las células del organismo y su expresión está regulada por las concentraciones intracelulares de colesterol. Como se verá más adelante, las estatinas aumentan la cantidad de rLDL en el hepatocito y de esa manera reducen la concentración plasmática de LDL.

Investigaciones en biología molecular desarrolladas en las últimas dos décadas han llevado al descu-

brimiento de la proconvertasa subtilisina-kexina 9 (PCSK9). Sintetizada principalmente en el hígado, PCSK9 es una serino proteasa involucrada en el metabolismo lipoproteico. En observaciones iniciales se documentó, que pacientes portadores de variantes genéticas con aumento de función de PCSK9 desarrollaban el fenotipo de hipercolesterolemia familiar, mientras que pacientes con pérdida de su función presentaban menor concentración plasmática de LDL y cierta protección cardiovascular. La PCSK9 conduce a la degradación del rLDL por dos mecanismos: la unión de PCSK9 con el rLDL del hepatocito conduce a la endocitosis y posterior degradación del receptor en los lisosomas, lo que evita la recirculación de este y genera una reducción de los rLDL efectivos. La reducción del rLDL eleva consecuentemente la concentración plasmática de LDL y convierte a PCSK9 en una nueva diana de terapias farmacológicas.

Transporte reverso de colesterol

Las HDL cumplen una función muy importante en el metabolismo lipídico, ya que son capaces de llevar colesterol de tejidos periféricos hacia el hígado, proceso conocido como transporte reverso de colesterol. Las Apo A1 son secretadas desde el hígado e intestino y se conjugan en el plasma con fosfolípidos, forma en la que viajarán hacia sitios de depósito de colesterol. Allí, interactúan con el transportador ABC A1 (*ATP Binding Cassette A1*) del macrófago, que facilita la transferencia de colesterol no esterificado y más fosfolípidos. Así se constituyen las HDL nacientes, que adquieren forma discoidal (pre- β HDL, por su migración electroforética). El principal componente proteico de estas HDL nacientes es Apo AI, que es la apolipoproteína responsable de la interacción con el ABC A1. Las pre- β HDL son lipoproteínas nacientes, pobres en lípidos, en las cuales el colesterol no esterificado (más hidrofílico) se encuentra sobre la superficie de la partícula. La enzima lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) esterifica el colesterol libre y lo hace más hidrofóbico, motivo por el cual pasa al interior de la lipoproteína, lo que aumenta su capacidad de transporte. De esa manera, se conforma la HDL madura, que es esférica, y puede generar más flujo de colesterol desde otro transportador, el ABC G1. Posteriormente, el colesterol contenido en las HDL puede ser transferido a las partículas que contienen Apo B100 gracias a la enzima CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*). El papel fisiológico de esta enzima está muy discutido ya que su acción reduce los niveles de colesterol contenidos en las HDL y lo redistribuye hacia VLDL, IDL y LDL donde puede ser captado

por el hígado, pero también redirigido hacia los tejidos y la pared arterial. Por otro lado, se ha visto que la inhibición farmacológica de la CETP con torcetrapib, aumenta el colesterol de las HDL, pero no reduce el volumen de las placas ateroscleróticas.

Por último, el colesterol esterificado de las HDL es captado por el hígado gracias a un receptor específico, el SR-BI (*Scavenger Receptor Class B type I*), donde será delipidado y reutilizado.

Implicancias clínicas de las dislipoproteinemias

LDL y riesgo cardiovascular

Diversos estudios epidemiológicos muestran una estrecha relación entre los niveles plasmáticos de LDL y enfermedad ateromatosa. Estudios como Framingham, LRC (*Lipid Research Clinics*), MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e INTERHEART demostraron que los niveles en sangre de colesterol total, ApoB y LDL predicen la aparición de cardiopatía isquémica y muerte cardiovascular. Este vínculo entre DLP y lesiones arteriales parece comenzar a edades muy tempranas. En el *Johns Hopkins Precursors Study*, se vio que el colesterol plasmático de los individuos de 20 años determinaba el riesgo de presentar cardiopatía isquémica luego de 3 o 4 décadas. Incluso en la infancia, el colesterol ha sido identificado como principal responsable de ateromatosis, como fue demostrado en el *Bogalusa Heart Study*.

Como evidencia agregada de la relación entre LDL y lesiones ateromatosas, se encuentran los individuos que presentan una rara mutación de ApoB, cuadro llamado hipo- β -lipoproteinemia. Estos individuos mantienen niveles de LDL muy bajos y muestran protección contra la aterosclerosis y mayor longevidad.

Los datos epidemiológicos que relacionan colesterol y enfermedad ateromatosa han llevado a formular la hipótesis lipídica, que postula que los niveles de colesterol tienen una relación causal con la aterosclerosis y que su reducción llevará a disminución de los eventos vasculares. El uso de drogas hipolipemiantes en estudios clínicos ha respaldado, en particular con las estatinas, la veracidad de esta hipótesis. Como máxima expresión de estos resultados podemos citar al metaanálisis CTT, que incluyó 90 056 pacientes de 14 ensayos clínicos que compararon estatinas contra placebo. La conclusión de este estudio fue que por cada 40 mg/dL de descenso de LDL, logrado con estas drogas, se reduce un 23% el riesgo de eventos coronarios mayores. Este impacto de la reducción de riesgo

asociada a la disminución de LDL también se ha observado con otras intervenciones farmacológicas.

Diversos grupos de investigación se han focalizado en descubrir el mecanismo por el cual las lipoproteínas están vinculadas a la formación de placas ateroscleróticas. Las modificaciones oxidativas de las LDL parecen ser en parte responsables de este fenómeno. Las LDL nativas son captadas pobremente por los macrófagos, sin embargo, las LDL modificadas u oxidadas son endocitadas ávidamente y producen así la formación de células espumosas, evento inicial de la aterosclerosis. Los desórdenes metabólicos que aumentan la vida media de las LDL las hacen más vulnerables a la oxidación, lo que incrementa la posibilidad de formación de células espumosas.

Otro factor de importancia es el tamaño de las LDL. Se han detectado una diversidad de partículas LDL, de las cuales las LDL pequeñas y densas constituyen una subpoblación particularmente aterogénica. Debido a sus características, estas LDL pequeñas y densas pueden pasar con más facilidad al subendotelio, donde serán sustrato de la acción de los macrófagos. Diversos estudios clínicos muestran que esta subfracción se relaciona con mayor predisposición a la formación de lesiones ateromatosas.

Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiometabólico

Los TG son una fracción lipídica cuya principal función es el depósito de energía. Como se vio anteriormente, pueden ser de origen endógeno, sintetizados en el hígado y transportados en las VLDL. También pueden ser exógenos, cuando los ácidos grasos que los conforman provienen de luz intestinal y posteriormente se integran a los quilomicrones. La relación entre hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular ha sido un tema de debate en los últimos años. Si bien, en general se acepta que la concentración de TG está asociada a cardiopatía isquémica, la discusión se ha centrado en demostrar la independencia de los TG en la predicción de riesgo cardiovascular. Esto es debido a la dificultad metodológica de aislar la influencia de confundidores, como los niveles de glucosa, HDL o el grado de tabaquismo, todos ellos factores que aumentan los TG y que están claramente relacionados con la ateromatosis coronaria.

En un metaanálisis reciente, Sawar y cols. evaluaron la influencia de los niveles de TG sobre los eventos coronarios. Habiendo reunido un total de 10 158 casos de enfermedad coronaria y 262 525 controles, lograron demostrar que los pacientes con concentraciones de TG en el tercio superior presentaban un aumento del riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares con

respecto al tercio inferior. Los TG elevados demostraron asociación a cardiopatía isquémica aun después de realizar ajustes por sexo, edad, niveles de lípidos, grado de tabaquismo y niveles de presión arterial. En la actualidad, este estudio constituye la prueba más contundente de asociación entre cardiopatía isquémica y concentración de TG.

Existe una estrecha relación inversa entre los niveles de HDL y de TG. Esta observación tiene varias explicaciones: en primer lugar, las HDL reciben apolipoproteínas de quilomicrones y VLDL, esto no sucede si hay una deficiente remoción de estas lipoproteínas. Cuando se reduce la lipólisis de las VLDL, disminuye la disponibilidad de fosfolípidos, que son sustrato para la maduración de las HDL, lo que produce así un aumento de su catabolismo. Por otro lado, las HDL enriquecidas en TG son más rápidamente aclaradas del plasma. Estas observaciones nos demuestran la importante interrelación que vincula las HDL con el metabolismo de los TG.

Cuando se analiza el riesgo cardiovascular de las hipertrigliceridemias, no debe olvidarse que estas son uno de los componentes del llamado síndrome metabólico (SM). Se entiende por SM a una constelación de factores de riesgo que es altamente prevalente en la población general. Desde sus inicios el SM fue concebido como la expresión clínica de la insulinoresistencia, parámetro cercanamente relacionado con la concentración de TG. Se sabe que los pacientes con SM tienen mayor riesgo de presentar accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y muerte por cardiopatía isquémica. Desde el punto de vista metabólico, estos pacientes son más vulnerables a desarrollar diabetes tipo II. La DLP relacionada con este síndrome, está representada por HDL bajo e hipertrigliceridemia. Estos dos factores se vinculan a su vez con LDL pequeñas y densas, y constituyen una tríada con particular predisposición a la aterogénesis.

La pancreatitis es el cuadro más temido en pacientes con hipertrigliceridemia. Se acepta que los niveles de TG deben ser muy elevados para producir esta patología, un valor por encima de 880 mg/dL es considerado como de alto riesgo de pancreatitis. Se sospecha que el cuadro está producido por la activación de enzimas lipolíticas pancreáticas mediada por la alta concentración de ácidos grasos libres, y por obstrucción mecánica de los quilomicrones retenidos en los capilares acinares. En la actualidad, el riesgo de pancreatitis constituye una de las pautas más importantes en la elección de fármacos para el tratamiento de DLP, ya que cuando los triglicéridos están elevados (en particular mayores cercanos a 1000 mg/dL),

se recomienda como objetivo principal su reducción. En esta situación en particular, solo cuando los TG estén controlados, se enfocará el objetivo terapéutico a la intervención sobre LDL.

HDL: la lipoproteína antiaterogénica

Está claramente establecido que los niveles de colesterol en las HDL se relacionan inversamente con la enfermedad coronaria. En general, se considera que por cada 1 mg/dL de reducción sobre los niveles plasmáticos de HDL, se aumenta 2%-3% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Es de extrema preocupación que los valores de colesterol HDL están reducidos en gran parte de la población adulta. Según estadísticas de Estados Unidos, más del 16% de la población mayor de 20 años, en particular los varones, tienen valores de colesterol HDL por debajo de 40 mg/dL. Cuando se trata de pacientes con infarto agudo de miocardio, encontramos que la mitad de ellos tienen valores bajos de HDL.

En la actualidad, crece la evidencia que confirma las propiedades beneficiosas de las HDL. El principal papel que estas partículas tienen en la aterosclerosis, parece estar vinculado al transporte reverso de colesterol, donde las HDL participan, dado que llevan colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Sin embargo, esta no es su única función protectora.

Se comentó previamente que la oxidación de las LDL es un factor determinante en la formación de las placas de ateroma. Gracias a la presencia de enzimas antioxidantes, como la paraoxonasa-1, glutatión peroxidasa y acetilhidrolasa del factor activador plaquetario, las HDL pueden reducir la oxidación de las LDL. Otra importante virtud de las HDL es su función antiinflamatoria, ya que son capaces de modular la respuesta inflamatoria reduciendo la expresión de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α , interleucina-1 y moléculas de adhesión. Las HDL tiene la facultad de prevenir y eventualmente corregir la disfunción endotelial. Al unirse con el SR-B1 inducen la activación de la óxido nítrico sintetasa, lo que aumenta la disponibilidad de óxido nítrico. En este sentido, se ha demostrado que los niveles de HDL son fuertes predictores de la función del endotelio. Aún más, la infusión de HDL *in vivo* puede mejorar la disfunción endotelial, como se ha observado en pacientes hipercolesterolémicos.

Aunque la relación epidemiológica entre niveles de HDL y eventos cardiovasculares está fuera de discusión, todavía no está clara la definición de objetivos terapéuticos específicos en el tratamiento. Los tropiezos con el uso de drogas para elevar el HDL han sido

un obstáculo en estas definiciones. En este sentido, es importante destacar al estudio ILLUSTRATE, en el cual se comparó contra placebo al torcetrapib, un inhibidor de la CETP (*Cholesterylester Transfer Protein*), en pacientes con enfermedad coronaria. Si bien la droga aumentó los niveles de HDL un 61%, no se observó una reducción del volumen de ateroma al nivel del árbol coronario. En un ensayo similar, ILLUMINATE, demostró, además, mayor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares en pacientes tratados con torcetrapib. Estos datos son clara evidencia de que aún queda mucho por aprender sobre el transporte reverso de colesterol y la fisiología de las HDL.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína a pequeña [Lp(a)] es una partícula de baja densidad que transporta principalmente ésteres de colesterol. Está formada por la apolipoproteína (a), sintetizada en el hígado, unida de forma covalente a una Apo B100. Puede cruzar la membrana endotelial y quedar retenida en el subendotelio (con aún mayor afinidad que el LDL), lo que da lugar a la formación de la placa aterosclerótica. Tiene efectos procoagulantes por su similitud estructural al plasminógeno y efectos proinflamatorios asociados a su carga de fosfolípidos oxidados. Su expresión depende de las variantes de ambos alelos del gen *Lpa* que se heredan de forma codominante. Estos predicen en el 70% al 90% su concentración, sin cambios sustanciales a lo largo de la vida. El mecanismo de su eliminación, también principalmente hepática, no ha sido totalmente elucidado.

La medición habitual de colesterol total incluye dentro de sus componentes la Lp(a), así como también forma una fracción del valor calculado o medido de LDL. Se requieren métodos específicos para su determinación, que tienen dificultades en su estandarización asociados a la variabilidad del tamaño de la apolipoproteína a.

Se ha demostrado que la exposición a Lp(a) en el tiempo está independiente y causalmente asociada con el riesgo de enfermedad coronaria, siendo esta relación proporcional a su concentración. Valores de Lp(a) > 180 mg/dL (o > 430 nmol/L) exponen a un riesgo similar a la hipercolesterolemia familiar heterocigota. En este sentido, guías actuales sugieren la medición de Lp(a) al menos una vez en la vida para detectar individuos con elevaciones muy altas, así como para la reclasificación de individuos con riesgo cardiovascular moderado.

A pesar de que se han registrado descensos de la concentración de Lp(a) de entre el 20% y el 35% con el uso de drogas, como la niacina, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol y los IPCSK9,

aún no se ha podido demostrar que esta reducción genere mejoría del riesgo cardiovascular independiente del descenso de LDL. Es posible que se requieran cambios mayores en los niveles de Lp(a) para lograr este efecto, que podrían lograrse con drogas selectivas actualmente en fase avanzada de investigación clínica.

Dos potenciales agentes para la reducción marcada de Lp(a) que se encuentran en estudios fase 3, son moléculas que afectan la tasa de transcripción del gen de Lpa: Pelacarsen, un oligonucleótido anti-sentido, y Olpasiran, un ARN pequeño de interferencia. Estos compuestos tienen la capacidad de reducir Lp(a) alrededor de 90%, lo que genera gran expectativa como estrategia para disminuir el riesgo cardiovascular.

Diagnóstico

Análisis de laboratorio

La Tabla 7.3 nos muestra los valores de referencia de los parámetros lipídicos más comunes. A continuación, se describen las determinaciones de laboratorio de uso habitual.

Colesterol total. Nos informa el contenido de colesterol de todas las fracciones lipoproteicas presentes en el plasma.

Tabla 7.3 Valores de referencia del perfil lipídico según ATP III

Colesterol total	
Deseable	< 200 mg/dL
Limítrofe	200–239 mg/dL
Alto	≥ 240 mg/dL
LDL colesterol	
Óptimo	< 100 mg/dL
Cercano al óptimo	100–129 mg/dL
Limítrofe	130–159 mg/dL
Alto	160–189 mg/dL
Muy alto	≥ 190 mg/dL
Triglicéridos	
Normales	< 150 mg/dL
Limítrofes	150–199 mg/dL
Altos	200–499 mg/dL
Muy altos	≥ 500 mg/dL
HDL colesterol	
Bajo	< 40 mg/dL
Normal	40–59 mg/dL
Alto	≥ 60 mg/dL

TG. Determina el contenido de TG de todas las fracciones lipoproteicas plasmáticas.

Colesterol de HDL. La precipitación de las lipoproteínas que contienen Apo B (VLDL, IDL y LDL) y la ulterior determinación del colesterol en el sobrenadante, permite cuantificar el colesterol contenido en las HDL.

Colesterol de LDL. El método de referencia para determinar el colesterol contenido en las LDL es la ultracentrifugación. Debido a su costo y complejidad solo se utiliza para fines de investigación. En la práctica clínica habitual, se utiliza la fórmula de Friedewald ($LDL = \text{colesterol total} - HDL - TG/5$). Esta fórmula subestima el colesterol LDL a medida que aumentan los TG, no debe aplicarse cuando los TG son mayores de 400 mg/dL.

Colesterol no HDL. Se calcula colesterol total - colesterol HDL. Representa el colesterol contenido en todas las lipoproteínas aterogénicas.

Electroforesis de lipoproteínas. Método semi-cuantitativo que permite identificar la distribución porcentual de las distintas fracciones lipoproteicas. También nos informa sobre la presencia de quilomicrones e IDL. Por la migración electroforética, en el individuo sano, se identifican tres bandas: β -lipoproteínas (LDL), pre- β -lipoproteínas (VLDL) y las α -lipoproteínas (HDL). Es particularmente útil en presencia de hipertrigliceridemias, donde el lipidograma electroforético nos puede indicar la lipoproteína cuya concentración plasmática está alterada.

Relación colesterol total / colesterol HDL (C-total/C-HDL). Cuando esta relación es superior a 4,5 nos está indicando un aumento del riesgo cardiovascular.

Determinación de Apo B100. En la fecha, existen métodos estandarizados para su medición. En varios estudios epidemiológicos, se ha observado que la Apo B100 es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el colesterol de las LDL. Además, su elevación contribuye al diagnóstico de hiperlipemia familiar combinada.

Lipoproteína (a). La determinación de Lp(a) está recomendada al menos una vez en la vida para detectar casos extremos de elevación o como un modificador de riesgo. Los niveles de Lp(a) generalmente se expresan en mg/dL de la masa de la partícula entera, que incluye el contenido de proteína de apoB-100 y apo(a), y sus lípidos asociados (colesterol, colesterol ésteres, fosfolípidos y triglicéridos), así como carbohidratos unidos a la apo(a), o en nanomoles por litro como número de partículas de apo(a). Los ensayos de masa Lp(a) tienen una limitación inherente debido a la heterogeneidad de tamaños de partículas de Lp(a), lo que dificulta la estandarización de ensayos con calibradores apropiados. Se consideran elevados valores superiores a 50 mg/dL y 75 nmol/L.

Dislipoproteinemias primarias y secundarias

Se reserva el nombre de DLP primarias a las enfermedades que cursan con alteraciones de la concentración de lipoproteínas plasmáticas cuya etiología está vinculada a un trastorno del metabolismo lipídico. En la Tabla 7.4, se describen las principales DLP primarias junto con la mutación y el perfil lipídico que las caracterizan. Cuando estas patologías afectan a más de una fracción lipídica, se las llama DLP combinadas. Estas alteraciones metabólicas también pueden presentarse como una manifestación secundaria de diversas enfermedades y dan las DLP secundarias que se resumen en la Tabla 7.5.

Si bien el manejo de las DLP primarias ha caído en un reduccionismo importante, el diagnóstico clínico de estas tiene varios beneficios, ya que, aún con similares valores de laboratorio, no todos los cuadros representan el mismo riesgo cardiovascular, ni tienen la misma respuesta a las drogas hipolipemiantes. Por otro lado, identificar la patología nos permite predecir cual es el riesgo de que la descendencia de los pacientes portadores herede la enfermedad, y así programar las conductas preventivas pertinentes. Además, algunos trastornos como la hipercolesterolemia familiar (Tabla 7.6), se rigen por guías de manejo clínico diferente, con otros objetivos terapéuticos y estratificación de riesgo, donde la elección de un fármaco puede estar sugerida a edades más tempranas. Por estos motivos, es importante para el lector conocer la existencia de las principales DLP primarias para derivar oportunamente a un especialista.

Tratamiento

Manejo no farmacológico

En muchos pacientes, los desórdenes lipídicos pueden ser modificados con cambios en el estilo de vida. Estos cambios suelen traer otros beneficios adicionales, tales como reducción de la presión arterial o mejoría de la intolerancia a la glucosa. Todos los pacientes deben ser instruidos en hábitos dietarios saludables, así como también en reducción del peso y cesación tabáquica. Por su impacto favorable en la presión arterial, niveles de glucemia, HDL y TG, entre otros, la actividad física debe ser incentivada en todos los pacientes.

Los patrones dietéticos que han sido ampliamente estudiados y que han demostrado ser eficaces para prevenir y reducir riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), la dieta mediterránea y los vegetarianos saludables (incluidos los veganos). Si bien cada uno presenta características distintas, todos plantean un

Tabla 7.4 Causas de DLP primarias, perfil lipídico y mutación relacionada

Dislipoproteinemia primaria	HDL	LDL	Trig	Mutación (cromosoma)
Hipercolesterolemia poligénica	↔	↑	↔	Poligénica
Hipercolesterolemia familiar	↔	↑↑↑	↑ o ↔	rLDL (19p13)
Apo B defectuosa familiar	↔	↑↑↑	↔	Apo B (2q23-24)
Hipercolesterolemia autonómica dominante	↔	↑↑↑	↔	PCSK9 (1p34)
Hipercolesterolemia autonómica recesiva	↔	↑↑↑	↔	ARH (1p35)
Sitosterolemia	↔	↔	↔	ABC G5/G8 (2p21)
Lp(a) aumentada	↔	↑	↔	Lp(a) (6q27)
A-β-lipoproteinemia	↔	↓↓↓	↓↓↓	MTP (4q22-24)
Hipo-β-lipoproteinemia	↔	↓	↓	Apo B (2q23-24)
Hiperlipemia familiar combinada	↔ o ↓	↔ o ↑	↔ o ↑	Poligénica
Dis-β-lipoproteinemia	↔	↑↑	↑↑	Apo E (19q13.2)
Deficiencia de lipasa hepática	↔ o ↓	↑↑	↑↑	LH (15q21)
Deficiencia de lipoproteína lipasa	↔	↔	↑↑↑	LPL (8p22)
Deficiencia de Apo CII	↔	↔	↑↑↑	Apo CII (19q13.2)
Deficiencia familiar de Apo AI	↓ o ↓↓↓	↔	↔	Apo AI (11q23)
Enfermedad de Tangier	↓↓↓	↔ o ↓	↔	ABC A1 (9q31)
Deficiencia de LCAT	↓↓	↔	↔	LCAT (16q22.1)
Deficiencia de CETP	↑ o ↑↑↑	↔	↔	CETP (16q21)

Tabla 7.5 Causas secundarias de dislipoproteinemias

Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	HDL Bajo
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Hipotiroidismo • Síndrome de Cushing • Glucocorticoides • Porfiria aguda • Anorexia • Lipodistrofias • Cirrosis biliar primaria • Colestasis extrahepática • Hepatoma • Tiazidas • Inhibidores de proteasa • Ciclosporina • Gamapatía monoclonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Obesidad • Hipotiroidismo • Síndrome de Cushing • Glucocorticoides • Insuficiencia renal crónica • Síndrome nefrótico • Estrógenos orales • Alcohol • Tiazidas • β-bloqueantes • Inhibidores de proteasa • Rapamicina • Lupus eritematoso sistémico • Gamapatía monoclonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Obesidad • Insuficiencia renal crónica • β-bloqueantes

consumo principalmente de alimentos integrales sin procesar o mínimamente procesados, con alto contenido de fibra, como cereales integrales, legumbres, verduras, frutas, semillas y frutos secos. También incluyen fuente de proteínas saludables (como pescado y mariscos), con bajo contenido de grasas (como aves de corral, lácteos y huevos) y proteínas de origen vegetal (como, p. ej., las legumbres). La fuente principal de grasas son los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados provenientes, primordialmente, del aceite de oliva o de semillas. Otros puntos en común en dichos patrones alimentarios son

Tabla 7.6 Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar

Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura	1
Familiar de primer grado con niveles de colesterol LDL > a percentil 95	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
Familiar menor de 18 años con colesterol LDL > a percentil 95	2
Antecedentes personales	
Enfermedad coronaria prematura	2
Enfermedad vascular periférica o cerebrovascular prematura	1
Examen físico	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal (menor de 45 años)	4
Valores de colesterol LDL (con concentración de triglicéridos < 200 mg/dL)	
> 330 mg/dL	8
250-329 mg/dL	5
190-249 mg/dL	3
155-189 mg/dL	1
Análisis de ADN	
Mutación demostrada en el gen del receptor de LDL	8

Diagnóstico certero con más de 8 puntos, probable con 6-7 puntos y posible con 3-5 puntos.

la exclusión de las grasas saturadas y grasas trans, el bajo consumo de alimentos ultraprocesados con alto contenido de azúcares añadidos y exceso de sal, y los

cereales refinados. Cabe destacar que es aconsejable el acompañamiento por un profesional idóneo, en donde se informe y especifique, según las características personales, culturales y económicas de cada individuo, un plan nutricional con patrones dietéticos recomendados para generar hábitos alimentarios saludables y perdurables.

El estudio PREDIMED (prevención con dieta mediterránea) concluyó que aquellos pacientes que fueron sometidos a una dieta estilo mediterránea con suplementación de aceite de oliva o frutos secos tuvieron una incidencia significativamente menor de eventos cardiovasculares en comparación con una dieta baja en grasas. Los ácidos grasos trans (aceites vegetales parcialmente hidrogenados) son un componente con gran impacto en la elevación del colesterol LDL y disminución del HDL; por eso se recomienda evitar su consumo. Se encuentran principalmente en los productos ultraprocesados e industrializados. Las grasas saturadas tienen un impacto similar en el perfil lipídico, por lo que se aconseja reducir a un 10% del ingreso calórico total y menos del 7% en aquellas personas que presentan dislipemia; en lo posible reemplazar este tipo de grasa por ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, incluidos los omega 6 y omega 3, aunque no hay una proporción óptima en la relación entre ambos. La ingesta de colesterol debe ser menor de 300 mg/día en la población general, y en particular en los pacientes con hipercolesterolemia.

Varios ensayos clínicos han demostrado que hay factores dietéticos que tienen impacto en la reducción del colesterol LDL. La sustitución de ácidos grasos saturados (láurico, mirístico y palmítico) y grasas trans por ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) e hidratos de carbono de buena calidad podría significar un impacto positivo en la reducción de las partículas aterogénicas, como así también las proteínas vegetales de las legumbres, frutos secos y semillas. La incorporación de 5-10 gramos por día de las fibras dietéticas viscosas de la avena, cebada, lentejas, habas, semillas de chía, etc., podría tener un impacto positivo en la reducción de las LDL, como así también incluir 2 gramos por día de fitoestrones vegetales, presentes en aceites vegetales, nueces, semillas y granos, ya que en este caso los estudios han demostrado una reducción del 5%-8% del LDL.

La pérdida de peso corporal cuando hay exceso de tejido graso también tiene un impacto beneficioso para reducir el riesgo de ECV. Hay varios trabajos de investigación que han demostrado una reducción en las distintas lipoproteínas cuando el descenso es igual o superior al 5%, siempre y cuando se mantenga el

peso apropiado a largo plazo. Para esto es fundamental generar adherencia al plan nutricional recomendado, ya que actualmente se sabe que esto es el principal predictor de éxito en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

En los pacientes con hipertrigliceridemia es importante mantener un peso saludable; la obesidad y el sobrepeso promueven la insulinoresistencia y el aumento de los TG; también es recomendable realizar 150 minutos o más de actividad física semanal. Desde el punto de vista alimentario, se debe eliminar el consumo de alcohol, reducir el aporte de hidratos de carbono simples, bebidas y alimentos con azúcares añadidos, almidones refinados y grasas saturadas. Por otro lado, se sugiere aumentar la ingesta de proteínas vegetales e incluir dos porciones semanales de pescado graso, porque podría aportar de manera natural entre 450-500 mg/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA); para los veganos existe la opción de suplementos de ácidos grasos de cadena larga de algas como alternativa.

Es importante la intervención de un nutricionista para informar, educar y hacer seguimiento durante el tratamiento de las dislipidemias, y así generar adherencia en los cambios de hábitos alimentarios.

Drogas hipolipemiantes (Tabla 7.7)

Inhibidores de HMG Coa reductasa

El pasaje de hidroxil-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) a mevalonato, primer paso en la síntesis de colesterol, es catalizado por la enzima HMG CoA reductasa. Las estatinas inhiben esta enzima en forma competitiva, lo que produce una disminución de los niveles intracelulares de colesterol, lo cual conlleva una regulación positiva de los receptores de LDL. Por este mecanismo, estas drogas aumentan la captación hepática de LDL, lo que disminuye su concentración plasmática.

En la actualidad, las estatinas constituyen el grupo de drogas hipolipemiantes de primera línea más recomendado por los documentos de consenso. El impacto sobre el descenso de colesterol LDL oscila entre un 20% y un 55%, según la potencia y dosis de la droga. Si bien la reducción que producen sobre los niveles de TG es modesta, algunos estudios muestran que dosis altas de estatinas pueden ser eficaces con hipertrigliceridemias > 250 mg/dL, en las cuales la disminución puede llegar al 45%. La elevación de HDL no suele superar el 10% de los niveles basales. También se les adjudica una serie de efectos antiinflamatorios, anti-trombóticos y antioxidantes que no están relacionados

Tabla 7.7 Drogas hipolipemiantes

Familia	Drogas (dosis mínima y máxima)	Efectos sobre perfil lipídico	Contraindicaciones
Inhibidores HMG-CoA reductasa	Lovastatina (20-80 mg) Pravastatina (20-40 mg) Simvastatina (10-80 mg) Fluvastatina (20-40 mg) Pitavastatina (2-4 mg) Atorvastatina (10-80 mg) Rosuvastatina (10-40 mg)	LDL ↓ 18%-55% HDL ↑ 5%-15% TG ↓ 7%-30%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática activa o crónica • Relativas: asociación con ciclosporina, macrólidos, antifúngicos
Bloqueante de NPC1L1	Ezetimibe (10 mg)	LDL ↓ 10% HDL ↑ 5% TG ↓ 8%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática activa o crónica
Secuestradores ácidos biliares	Colestiramina (4-16 g) Colestipol (5-20 g) Colesevelam (2,6-3,8 g)	LDL ↓ 15%-30% HDL ↑ 3%-5% TG pueden ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: dis-β-lipoproteinemias, TG > 400 mg/dL • Relativas: TG > 200 mg/d
Ácido nicotínico	Cristalino (1,5-3 g) Liberación prolongada (1-2 g)	LDL ↓ 5%-25% HDL ↑ 30%-40% TG ↓ 20%-50%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática crónica, gota • Relativas: diabetes, hiperuricemia, úlcera gástrica
Fibratos	Gemfibrozil (600-1200 mg) Fenofibrato (200-300 mg) Ciprofibrato (100-200 mg)	LDL ↓ 5%-20% HDL ↑ 10%-20% TG ↓ 20%-50%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática o renal aguda o crónica • Relativa: litiasis biliar
Ácidos grasos poliinsaturados ω-3	Eicosapentaenoico y docosa-hexaenoico (2-6 g)	LDL puede ↑ HDL ↑ 1%-3% TG ↓ 20%-30%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática activa o crónica
Inhibidores de citrato liasa	Ácido bempedoico (180 mg)	LDL ↓ 20%-25%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: enfermedad hepática o renal aguda o crónica
Inhibidores de PCSK9	Alirocumab (75-150 mg) Evolocumab (140-420 mg) Inclisiran (300 mg)	LDL ↓ 60% HDL ↑ 10% TG ↓ 10%-30%	<ul style="list-style-type: none"> • Absolutas: hiperreactividad demostrada

LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; NPC1L1: proteína Nienmann Pick C1 Like 1.

con el descenso de colesterol, cuyo impacto clínico aún no está esclarecido.

Los resultados de los estudios clínicos muestran que las estatinas reducen riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular y requerimiento de revascularizaciones. Los resultados del metaanálisis CTT, que incluyó 14 ensayos clínicos de estatinas, en su mayoría comparadas contra placebo, y abarcó más de 90 000 pacientes, mostraron que por cada 40 mg/dL de reducción en los niveles de LDL, disminuye el 23% el riesgo relativo de presentar un evento coronario.

Posteriormente, la discusión se estableció en el uso de estatinas en dosis elevadas. En este sentido, Cannon y cols. evaluaron en un metaanálisis los resultados de 4 ensayos clínicos que compararon dosis habituales de estatinas (simvastatina 20 o 40 mg/d, pravastatina 40 mg/d, atorvastatina 10 mg/d) contra dosis altas (simvastatina 80 mg/d, atorvastatina 80 mg/d), en dos escenarios clínicos: el síndrome coronario agudo (SCA) y la cardiopatía isquémica crónica. En el SCA, el análisis de los estudios en conjunto reveló un 16% de reducción de riesgo relativo de muerte o infarto no fatal ($p < 0,001$) a favor del tratamiento intensivo. Estos resultados llevaron a la implementación de las

estatinas como una herramienta de manejo habitual para los SCA. Actualmente las guías de tratamiento sugieren un manejo agresivo del LDLc con la máxima dosis tolerada de estatinas para los pacientes portadores de enfermedad aterosclerótica o aquellos en alto riesgo de presentar un evento cardiovascular.

Las estatinas pueden causar efectos adversos musculares como mialgias (dolores musculares sin elevación de CPK), miositis (elevación de CPK asociada a síntomas musculares) o rabdomiólisis (elevación de CPK mayor de 10 veces el valor normal del laboratorio, miositis, mioglobinuria, insuficiencia renal). Si bien las mialgias son frecuentes, llegan a afectar en algunos estudios más de un 3% de los participantes, las miopatías serias y la rabdomiólisis son mucho más raras (menor de 1/1000). Los mecanismos por los cuales se produce el daño muscular aún no han sido aclarados. Existen factores predisponentes para la rabdomiólisis, como la edad avanzada, la diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipotiroidismo, enfermedades hepáticas crónicas y bajo peso. También debe tenerse en cuenta la administración concomitante con inhibidores de CYP P450 3A4, como macrólidos e inhibidores de proteasa, principal vía metabólica de esta familia de drogas (a excepción de rosuvastatina y pravastatina). La asociación con un fibrato

aumenta 4 veces el riesgo de rhabdomiólisis, en particular con el gemfibrozil que reduce la glucuronidación de las estatinas. Más allá de la suspensión de la estatina responsable del cuadro de rhabdomiólisis, deben investigarse siempre los factores predisponentes. Una opción de tratamiento es usar estatinas de menor vida media, más hidrofílicas ya que tienen menor pasaje a la célula muscular o asociarlas con ezetimibe. Si bien puede presentarse elevación de enzimas hepáticas por el uso de estatinas (0,5%-2%) se desconoce el significado clínico de este hecho. Se recomienda suspender la administración de estos hipolipemiantes si las transaminasas hepáticas están elevadas 3 veces por encima del valor normal de referencia del laboratorio. La bibliografía actual no avala que haya relación entre el uso de estatinas y la aparición de cáncer.

Ezetimibe

El ezetimibe es un potente inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Este fármaco se une a la proteína NPC1L1 en la cara luminal del enterocito. Al ser esta proteína responsable del 70% de la absorción de esteroides de la luz intestinal, se reduce drásticamente el suplemento de colesterol exógeno que arriba al hígado. Esto genera una regulación positiva de la expresión de receptores LDL, que aumenta la captación hepática de dichas lipoproteínas y reduce su concentración plasmática. Además, su efecto hipolipemiente también se debe a la interrupción del circuito enterohepático de colesterol. No se recomienda el uso de alimentos enriquecidos con fitoesteroides en pacientes que reciben ezetimibe, ya que el fármaco también inhibe su absorción.

Si bien el efecto sobre el perfil lipídico de la monoterapia con ezetimibe es moderado, este fármaco es de gran utilidad en combinación. El ezetimibe asociado a una estatina potencia la acción hipolipemiente de esta última. Por ejemplo, el tratamiento con ezetimibe en 10 mg/d en conjunto con atorvastatina en 10 mg/d es semejante a la utilización de atorvastatina en dosis de 80 mg/d. Debido a su buena tolerancia ha surgido como una alternativa de tratamiento en los pacientes que presentan reacciones adversas con otros hipolipemiantes. Se ha observado también que la coadministración de ezetimibe con fenofibrato puede ser beneficiosa, en particular sobre el colesterol LDL. El ezetimibe demostró su beneficio clínico en reducción de eventos cardiovasculares en los estudios Giugliano y cols. y Ouchi y cols.

Fibratos

A pesar de disponer de estos fármacos desde principios de la década del 60, gran parte de su mecanismo

de acción en humanos, continúa siendo una incógnita. Este grupo de drogas ejerce su principal acción hipolipemiente por la activación de los receptores PPAR α (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*). Estos receptores se expresan principalmente en el hígado y el tejido adiposo, y en menor medida en el músculo esquelético, riñón y corazón, tejidos muy activos en el metabolismo de ácidos grasos. La unión entre el fibrato y su receptor se realiza en el citoplasma y produce la traslocación de este último al núcleo, donde es capaz de regular la expresión génica de proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico. Una de sus principales funciones es aumentar la lipólisis, por incremento de enzimas relacionadas a la β -oxidación. A su vez, reducen la actividad de la enzima diacilglicerol transferasa, clave en la génesis de TG. Ejercen regulación sobre la LPL, ya que aumentan su síntesis y reducen la de Apo C-III (inhibidor de LPL), lo que favorece el aclaramiento de lipoproteínas ricas en TG. También aumentan las concentraciones de colesterol HDL, lo que estimula la producción de Apo A-I y Apo A-II. En el hígado, reducen la producción de VLDL y fomentan su degradación, así como también la de Apo B.

Los fibratos actualmente constituyen la primera línea de tratamiento en hipertrigliceridemias importantes (concentraciones mayores a 500 mg/dL). La utilización de los fibratos en reducción de riesgo cardiovascular es tema de debate. En el estudio ACCORD, el agregado de fenofibrato no fue superior al placebo en una población de pacientes con diabetes.

Las reacciones adversas pueden presentarse hasta en un 10% de los pacientes, de los cuales una fracción debe suspender la medicación. Alrededor del 5% padecen síntomas gastrointestinales como náuseas, constipación, diarrea o dispepsia. En forma infrecuente, se puede observar pérdida de cabello, urticaria, anemia, impotencia o cefalea. Estas drogas también pueden producir miopatía. En casos de asociación con estatinas debe evitarse el gemfibrozil, ya que, como se comentó antes, compite con estas por enzimas microsomas hepáticas, inhibe su metabolismo y aumenta el riesgo de rhabdomiólisis. La elevación de enzimas hepáticas puede darse en menos del 2% de los pacientes tratados y revierte luego de la suspensión del fármaco.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico (AN) demostró reducir los niveles de colesterol y TG en la década del 50, y se transformó en la primera medicación que afectó favorablemente el perfil lipídico. Con la publicación del *Coronary Drug Project* en 1975, también se convirtió en el primer hipolipemiente en demostrar beneficio cardiovascular.

Se trata de una vitamina del complejo B, que en dosis farmacológica altera la concentración de lipoproteínas plasmáticas. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación de un receptor específico que inhibe la lipólisis en el adipocito y genera una reducción de ácidos grasos libres y TG. En el hígado, el AN disminuye la síntesis de TG y favorece la degradación de Apo B. A su vez, impide la captación hepática de Apo A1, lo que permite la reutilización de las HDL. Este último efecto es de gran relevancia clínica, ya que el AN es la droga que más aumenta el HDLc. El tratamiento con AN está asociado con una mejoría de la función endotelial y de la actividad de la óxido nítrico sintetasa. En dosis elevadas, también disminuye los niveles de Lp(a) hasta un 30%, aunque aún se desconoce si esta disminución produce reducción del riesgo de eventos cardiovasculares.

La presencia de efectos adversos ha limitado mucho su utilización, principalmente por generar *flushing* y dispepsia. El *flushing* está producido por la liberación de prostaglandinas al nivel de la piel y se manifiesta por eritema o *rush* cutáneo asociado a prurito, que aparece luego de la toma de la medicación. Puede evitarse administrando bajas dosis de aspirina junto con el AN y suspendiendo el consumo de alimentos muy calientes o picantes cuando se toma la droga.

La mala tolerancia del AN ha impedido que se utilice como droga de primera elección en el tratamiento de las DLP. Es una buena alternativa en cuadros de hipertrigliceridemia con HDL bajo o como asociación con estatinas. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos HPSII y AIM High no lograron demostrar beneficio clínico de la niacina, por lo que este fármaco quedó en desuso en la práctica clínica habitual.

Secuestradores de ácidos biliares

Se trata de resinas de intercambio aniónico que se unen a los ácidos biliares en el lumen intestinal. Como no son absorbidas, impiden también la reabsorción de los ácidos biliares que están unidos a ellas, lo que produce su eliminación fecal. La reducción en la reabsorción es compensada con un aumento de la síntesis hepática a partir del colesterol. El consumo de colesterol para síntesis de ácidos biliares genera reducción de los depósitos hepáticos y aumento compensatorio de los receptores de LDL, que al igual que con las estatinas, decrecen la concentración plasmática de colesterol LDL. La principal diferencia entre estos fármacos con los inhibidores de HMG Co A reductasa, es que aumentan la síntesis endógena de colesterol y, por lo tanto, las VLDL, lo que explica la hipertrigliceridemia como efecto adverso.

La colestiramina está disponible para uso clínico desde hace más de 40 años. El primer estudio clínico

aleatorizado que evaluó los beneficios de su uso se realizó a principios de la década del 80. El LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics - Coronary Primary Prevention Trial*) demostró que el uso de colestiramina en pacientes con hipercolesterolemia familiar seguidos durante 7,4 años redujo el 19% el riesgo relativo de sufrir un evento coronario.

A pesar de ser las drogas hipolipemiantes con mejor perfil de seguridad, su mala tolerancia digestiva ha limitado mucho la utilización. Entre el 40% y el 60% de los pacientes, deben suspender la medicación por experimentar náuseas, diarrea, constipación, flatulencia o dolor abdominal. Al aumentar las concentraciones plasmáticas de TG, estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipertrigliceridemias serias. Por otro lado, interfieren con la absorción de diversas drogas (estatinas, tiazidas, furosemida, fenofibrato, espironolactona, digoxina, entre otros) que se comportan como aniones a pH intestinal. Por este motivo, se recomienda que cualesquiera de estas medicaciones se administren luego de 4 horas de la toma de la resina. En los países en los que se encuentra disponible el colesvelam, puede ser una buena opción, ya que genera menos efectos adversos gastrointestinales.

Ácidos grasos omega 3

Desde hace varios años se sabe que dietas ricas en ácidos grasos ω -3 están asociadas a reducción de eventos vasculares. Estos ácidos grasos se sintetizan a partir del ácido α -linolénico. Los humanos carecemos del complejo enzimático necesario para producir este precursor, por este motivo, estos ácidos grasos deben ser incorporados con la dieta. El ácido α -linolénico puede encontrarse en vegetales, y los ácidos eicosapentaenoico (EPE) y docosahexaenoico (DHE), en peces. Estos últimos son los derivados bioactivos más importantes que los mamíferos pueden sintetizar a partir del α -linolénico.

La principal acción hipolipemiente posiblemente esté relacionada con su facultad de regular funciones metabólicas celulares y expresión génica. Se postula que estos ácidos grasos podrían ser parte de los ligando naturales de los receptores PPAR α , aunque se sospecha que no es su único mecanismo de regulación de metabolismo lipídico. Principalmente, disminuyen la síntesis hepática de TG y sus concentraciones plasmáticas. Otro beneficio de estos ácidos grasos es su capacidad de ser sustrato de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, que generarán, respectivamente, eicosanoides y leucotrienos que regulan la hemostasia, inflamación, respuesta inmune y el tono vascular.

Su principal indicación actual es para el tratamiento de hipertrigliceridemias, donde son una buena

alternativa en pacientes con contraindicaciones para fibratos. Queda aún en duda su beneficio en prevención cardiovascular, ya que la utilización en altas dosis ha tenido resultados controvertidos. En particular, el estudio REDUCE-IT observó que el uso de icosapentatilo (éster etilo altamente purificado y estable de EPA) en dosis de 4 g/d redujo eventos cardiovasculares. El impacto beneficioso aún no está completamente explicado y podría deberse a propiedades exclusivas de EPA o de su versión purificada.

Inhibidores de PCSK9

A partir del descubrimiento del rol de PCSK9 en la regulación del metabolismo lipoproteico se han desarrollado y continúan en investigación múltiples moléculas dedicadas a su inhibición. Actualmente existen dos anticuerpos monoclonales humanos inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) aprobados para el uso clínico en humanos: alirocumab, y evolocumab.

Los iPCSK9 disminuyen el LDL en alrededor del 60%, aun en pacientes que ya reciben estatinas. En menor medida, generan una reducción de triglicéridos, Lpa, y un aumento de HDL.

Dos estudios de fase III evaluaron el uso de iPCSK9 en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria con LDL basal mayor de 70 mg/dL. La reducción de LDL aparejada a la disminución de eventos cardiovasculares encontrada soporta la indicación de guías actuales de su utilización en pacientes de muy alto riesgo que no cumplen objetivos terapéuticos. Como requisito general, los pacientes ya deben estar bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimibe.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar responden a este tratamiento en la medida que tengan expresión de receptores funcionales de LDL. Esto sucede en la mayoría de los casos, salvo en genotipos homocigotas sin expresión residual.

Estos fármacos se administran por vía subcutánea, cada 2 o 4 semanas. Los efectos adversos más frecuentemente asociados a esta medicación son las reacciones del sitio de punción y cuadros seudogripales.

Un nuevo fármaco aprobado para uso clínico es el inclisiran, un inhibidor de ARN pequeño de interferencia dirigido contra PCSK9. Su eficacia clínica se probó en tres ensayos de fase 3 (ORION 9, ORION 10 y ORION 11), que muestran un porcentaje de reducción de c-LDL ~50 %. La dosis recomendada es de 284 mg en una única inyección subcutánea inicial, otra a los 3 meses y, posteriormente, cada 6 meses.

Es importante resaltar que se están desarrollando inhibidores de PCSK9 por vía oral, que posiblemente se sumen a nuestras estrategias de tratamiento en el futuro.

Manejo clínico de las dislipoproteinemias

El manejo clínico de las DLP debe ser racional y acorde con la información científica que brinda la medicina basada en la evidencia. Debe recordarse que no solo importa reducir los niveles alterados de una determinada fracción lipoproteína, sino más aún, reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto, accidente cerebrovascular y muerte), metabólicos (diabetes, insulinoresistencia) o pancreatitis aguda, que la elevación de colesterol y/o TG pueden producir. La estrategia de manejo debe constar de las siguientes acciones:

- Diagnóstico de DLP primaria.
- Descartar causas secundarias.
- Estratificación de riesgo cardiovascular.
- Selección de objetivos terapéuticos.
- Elección de tratamiento.
- Monitoreo de resultados.

Un correcto interrogatorio y examen físico, acompañado de estudios complementarios, nos orientarán en la detección de causas primarias y secundarias de DLP. Cuando se llega a la conclusión que existe una DLP primaria, en forma simultánea con el tratamiento de esta se debe pesquisar el trastorno en la familia y dar las recomendaciones pertinentes. En este punto, es fundamental recordar el importante impacto que tendremos en la prevención del grupo familiar si tempranamente detectamos e intervenimos sobre DLP como la hiperlipemia familiar combinada o la HF, responsables de gran parte de los eventos coronarios precoces. Por otro lado, toda DLP secundaria requerirá el tratamiento específico de la enfermedad de base que la origina. Esto no descarta que en ocasiones se inicie un tratamiento conjunto de las causas primarias y secundarias, cuestión que quedará a criterio del médico tratante.

El concepto actual de riesgo cardiovascular global está íntimamente reflejado en el manejo clínico de las DLP, ya que de acuerdo con el riesgo del paciente se eligen objetivos de tratamiento. La estimación de riesgo cardiovascular global, es más que sacar una cuenta, es interpretar al paciente en forma integral, donde tendremos en cuenta otros factores de riesgo, como edad, presión arterial, glucemia, antecedentes heredo familiares, etc. El mecanismo por el cual definimos el riesgo es materia actual de discusión, ya que existen varios sistemas de puntaje útiles (escala de riesgo de Framingham, SCORE II europeo, cohortes agrupadas ACC/AHA, etc.); la mejor opción puede depender del lugar geográfico y de las preferencias del médico. En la Tabla 7.8, se detallan las diferentes categorías de riesgo, con los objetivos terapéuticos sugeridos.

Tabla 7.8 Indicaciones de tratamiento y metas lipídicas recomendadas según el riesgo cardiovascular (Consenso de Prevención Cardiovascular 2023, Sociedad Argentina de Cardiología)

Prevención secundaria				
Población	Tratamiento	Clase de recomendación	Nivel de C-LDL sugerido como meta (mg/dL)	Nivel de C-no HDL sugerido como meta (mg/dL)
Prevención secundaria de muy alto riesgo Antecedentes cardiovasculares con alguna de las siguientes características: ▪ Diabetes ▪ Hipercolesterolemia familiar ▪ Síndrome isquémico agudo. ▪ Recurrencia de eventos. ▪ Enfermedad panvascular.	Estatinas de alta intensidad	I A	< 55 y 50% de reducción	< 85
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I A		
	Agregar inhibidores de iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste >70 mg/dL	I A		
Prevención secundaria (sin las características citadas)	Estatinas de alta intensidad	I A	< 70 y 50% de reducción	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I A		
		I A		
Hipercolesterolemia familiar de alto riesgo Algunas de las siguientes características: ▪ Ateromatosis subclínica ▪ Lp(a) > 50 mg/dL ▪ Diabetes ▪ Otros dos o más FR asociados (HTA, TBQ, obesidad, sexo masculino)	Estatinas de alta intensidad	I C	< 70 y 50% de reducción	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I C		
	Agregar inhibidores de iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste > 100 mg/dL	I C		
Hipercolesterolemia familiar de moderado riesgo (sin las características de alto riesgo)	Estatinas de alta intensidad	I C	< 100 y 50% de reducción	< 130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I C		
	Agregar inhibidores de iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste >130 mg/dL	I C		
C- LDL > 190 mg/dL (sin hipercolesterolemia familiar)	Estatinas de alta intensidad	IB	< 100	< 130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I C		
IRC moderada (TFG 30-59 mL/min/1,73 m²) sin hemodiálisis	Estatinas de moderada/alta intensidad	IB	< 100	< 130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	IB		
IRC grave (TFG < 30 mL/min/1,73m²) sin hemodiálisis	Estatinas de alta intensidad	IB	< 70	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	IB		
Diabético con 1 o más FR asociados o daño de órgano blanco	Estatinas de alta intensidad	I A	< 70	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	I B		
Diabético sin 1 o más FR asociados o daño de órgano blanco	Estatinas de moderada/alta intensidad	Ila A	< 100	< 130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	Ila B		
Riesgo CV alto o muy alto por puntaje de riesgo	Estatinas de moderada o alta intensidad	IB	< 70	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	Ila C		

► **Tabla 7.8** Indicaciones de tratamiento y metas lipídicas recomendadas según el riesgo cardiovascular (Consenso de Prevención Cardiovascular 2023, Sociedad Argentina de Cardiología)

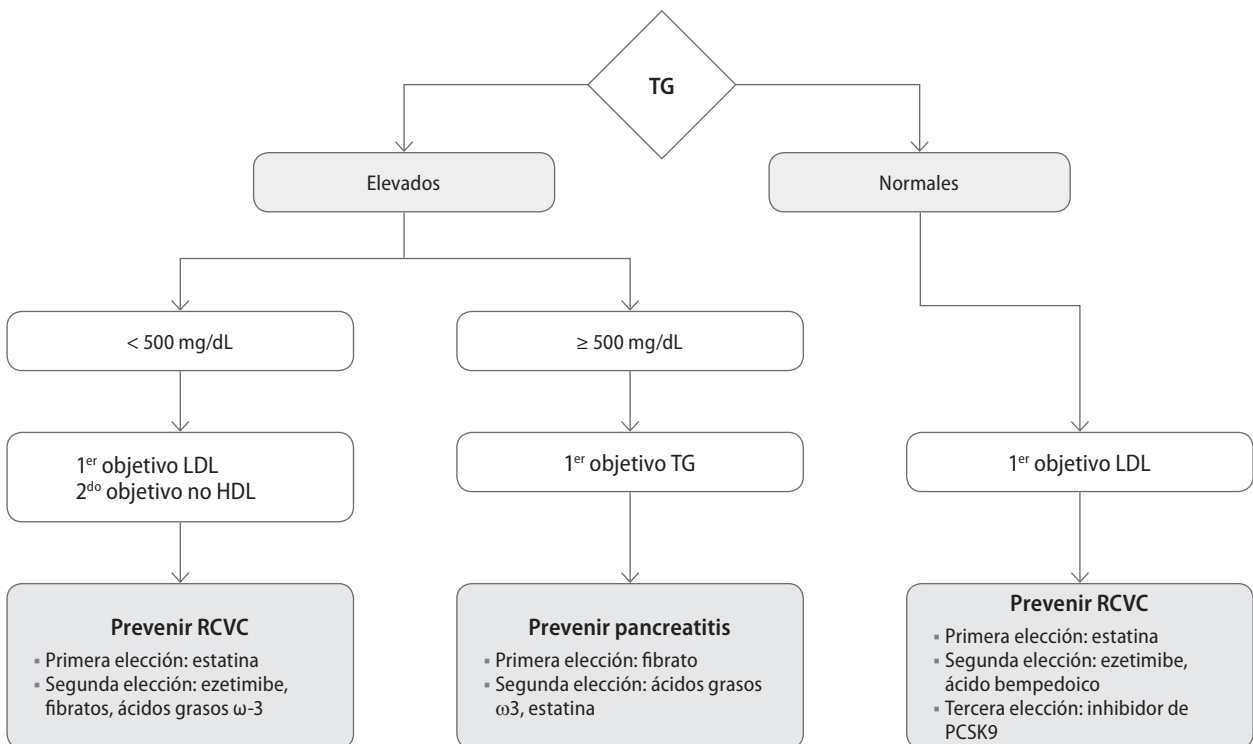
Prevención secundaria				
Población	Tratamiento	Clase de recomendación	Nivel de C-LDL sugerido como meta (mg/dL)	Nivel de C-no HDL sugerido como meta (mg/dL)
Riesgo CV moderado por puntaje de riesgo con 1 o más FR o PCR > 2 mg/L	Estatinas de moderada a alta intensidad	Ila B	< 100	< 130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	Ila C		
Ateromatosis subclínica <ul style="list-style-type: none"> Placa arterial detectada por ultrasonido Puntaje de calcio coronario > percentil 75 o > 100 unidades Agatston Placa coronaria en angiotomografía 	Estatinas de moderada intensidad	Ila C	< 70 y 50% de reducción	< 100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica	Ila C		

Exceptuando las categorías donde es necesaria la utilización de una estatina sea cual fuere el perfil lipídico basal (pacientes de alto y muy alto riesgo), siempre debe darse oportunidad a los cambios del estilo de vida, y, si se logra el objetivo lipídico de tratamiento, se puede evitar la toma de una medicación. En el manejo general de las hipercolesterolemias para prevención cardiovascular, las drogas de primera elección para lograr el objetivo de colesterol LDL son las estatinas, debido a su demostrada eficacia; las drogas restantes quedan como alternativas ante la

presencia de una contraindicación. Es de particular utilidad la combinación de ezetimibe con una estatina si esta última no es efectiva como monoterapia. El Algoritmo 7.1 resume el camino crítico general de manejo de las DLP.

Cuando existe hipertrigliceridemia con valores mayores de 500 mg/dL, la primera opción será la utilización de un fibrato. El objetivo de esta estrategia es prevenir la pancreatitis aguda, reducir el riesgo cardiovascular y el impacto metabólico del aumento de los TG plasmáticos. Con respecto a la pancreatitis

Algoritmo 7.1 Manejo general de las dislipemias



TG: triglicéridos; RCVC: riesgo cardiovascular. PCSK9: proproteína convertasa subtilina kexina tipo 9.

aguda, el riesgo se incrementa fundamentalmente con hipertriglicéridemias mayores de 880 mg/dL, sin embargo, la decisión de tratar a los pacientes con más de 500 mg/dL adoptada por muchas guías terapéuticas, parece razonable, ya que los TG muestran una gran variabilidad, y los pacientes con hipertriglicéridemias de grado alto pueden duplicar fácilmente sus valores ante mínimos cambios en la dieta, grado de sobrepeso, consumo de alcohol, etc. Una vez que los TG están por debajo de 500 mg/dL, debe controlarse el colesterol LDL, según los objetivos mencionados en la Tabla 7.8.

Considerando que las VLDL son partículas muy aterogénicas, se propone que si la hipertriglicéridemia no supera 500 mg/dL y el colesterol LDL está dentro del objetivo terapéutico, se defina el colesterol noHDL (colesterol total - HDL), que representa a las LDL y las VLDL. El nivel normal de VLDL es de 30 mg/dL. La intervención sobre este objetivo terapéutico es actual motivo de controversia; las medidas higiénico-dietéticas son las menos discutidas.

Una vez logrados los objetivos terapéuticos, los pacientes deben ser supervisados periódicamente por sus médicos. Esta evaluación estará destinada a reforzar las medidas no farmacológicas, confirmar la toma de la medicación y detectar efectos adversos de la medicación hipolipemiente.

Bibliografía de consulta

- Armitage J. HPS2-THRIVE: Randomized placebo-controlled trial of ER Niacin and laropriprant in 25,673 patients with pre-existing cardiovascular disease. *ACC* 2013.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *ILLUMINATE* trial. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman EP, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *Estudio Bogalusa*. *N Engl J Med* 1998; 338 (23): 1650-6.
- Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, et al. Treatment of familial hypercholesterolaemia. *United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine*. *BMJ* 1992; 304: 1335-8.
- Bhatt D, Steg G, Miller M, Brinton E, Jacobson T, Ketchum S, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events. *JACC* 2019; 73: 2791-802.
- Boden, WE, Probstfield, JL, Anderson, T. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy (*AIM HIGH* trial). *N Engl J Med* 2011; 365 (24): 2255-67.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3 (7): 619-27.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
- Carlson LA, Rossner S. Results of the coronary drug project - an interpretation. *Atherosclerosis* 1975; 22: 317-24.
- Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol* 2008; 93: 27-42.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray K, Chris J, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2017; 38: 2459-72.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571-82.
- Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Sociedad Argentina de Cardiología* 2023. *Rev Argent Cardiol* 2023; 91 (3): 1-15.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation* 2019; 139: e1082-e1143.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (8): 655-66.
- Hui DH, Labonte ED, Howles PN. Intestinal transporters and cholesterol absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 839-43.
- Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, et al. Serum Cholesterol in Young Men and Subsequent Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 1993; 328 (5): 313-8.
- Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis* 2009; 203: 1-7.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 00: 1-78.
- Mansbach CM, Gorelick F. Development and Physiological Regulation of Intestinal Lipid Absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: 645-50.
- Masson W, Giorgi M. Eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de los inhibidores de la PCSK9. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88: 153-63.
- Nicholls S, Lincoff M, Garcia M, Bash D, Ballantyne C, Barter P, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids

- vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (22): 2268-80.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CI, et al. Effect of Torcetrapib on the Progression of Coronary Atherosclerosis. ILLUSTRATE trial. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 273-93.
- Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019; 140 (12): 992-1003.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382 (16): 1507-19.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J* 2022; 43 (48): 5047-57.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Barton Duell P, Heffron SP, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022; 42: e48-e60.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2007; 115: 450-8.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379 (22): 2097-107.
- Shelness GS, Ledford AS. Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly. *Current Opinion in Lipidology* 2005, 16:325-332.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis. *Circulation* 2007; 116: 1832-44.
- The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
- Wilson PWE, D'agostino RB, Levy D. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.

Síndrome metabólico

Isaac Sinay • María Inés Vera • María Cristina Faingold • Hugo Sanabria

Epidemiología y diagnóstico

El síndrome metabólico (SM) aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) a través de un grupo de factores interrelacionados como obesidad abdominal, hipertensión arterial, valores reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), valores elevados de triglicéridos y glucemia.

Estos componentes se asocian con un mayor riesgo de ECV aterosclerótica y no aterosclerótica. Los resultados de un metaanálisis indicaron que el SM duplica el riesgo de resultados de ECV y aumenta la mortalidad por todas las causas comparado con pacientes sin SM. También tienen seis veces más riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

A su vez, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen una alta prevalencia de SM y tienen peor pronóstico cuando están presentes de forma concomitante múltiples componentes del SM. Por lo tanto, el SM tiene implicancias pronósticas en pacientes con DM2 y ECV establecida. En un análisis reciente del EMPA-REG OUTCOME, los pacientes con DM2 y SM tuvieron una incidencia de 1,5 a 3 veces mayor de resultados adversos cardiorrenales, incluida la mortalidad cardiovascular, en particular, el riesgo relativo de nefropatía nueva o que empeoraba era más alto entre las personas con SM.

La síntesis previa referida a impacto metabólico y vascular se desarrollará más adelante en este capítulo.

El síndrome metabólico tiene una incidencia en crecimiento. Se estima que la prevalencia varía entre el 20% y el 25% de la población adulta a nivel mundial. Según la base de datos NHANES 2011 a 2016, el 34,7% de los participantes cumplieron los criterios de ATP III para el síndrome metabólico en comparación

con el 22% en NHANES III (1988 a 1994). En la cohorte de 2011 a 2016, la prevalencia fue más baja entre los que se identificaron como asiáticos no hispanos y más alta entre los que se identificaron como hispanos y «otros»; entre todos los grupos, la prevalencia aumentó con la edad.

La prevalencia inicial del síndrome metabólico, evaluada en 3300 participantes adultos del Framingham Heart Study sin diabetes o enfermedad cardiovascular fue del 26,8% en hombres y 16,6% en mujeres. Después de ocho años de seguimiento, hubo un aumento del 56% ajustado por edad en la prevalencia entre los hombres y un aumento del 47% entre las mujeres.

Se suma el reconocido estado protrombótico proinflamatorio, asociado con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL)-6 e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1. Los adipocitos secretan mediadores inflamatorios como TNF- α , leptina, adiponectina y resistina, que conducen a la resistencia a la insulina.

Los marcadores inflamatorios y protrombóticos colaboran con un mayor riesgo de ECV y DM2.

Existen varias definiciones para el SM en todo el mundo, desde sus primeras descripciones allá por los años veinte, hasta la primera definición oficial realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, se han conocido diversas alternativas de criterios diagnósticos, las más aceptadas han sido las elaboradas por el *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) y por el *Adult Treatment Panel III* (ATP-III) del *National Cholesterol Education Program* (NCEP). La definición ATP-III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez en identificar a los componentes

fácilmente. Pero dada la gran variación en los datos de prevalencia cuando se utilizan diferentes criterios, la Federación Internacional de Diabetes (FID) solicitó una actualización con el objetivo de establecer un nuevo grupo de criterios que se pudieran utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo.

En un intento por unificar criterios, la FID junto con varias organizaciones (incluida la AHA, el NHLBI, la Federación Mundial del Corazón, la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad y la Sociedad Internacional de Aterosclerosis) eliminaron el aumento de la circunferencia de la cintura como requisito de diagnóstico, y de acuerdo con la nueva definición de la FID, se recomienda lo siguiente:

Obesidad central

Definida como circunferencia de la cintura según la etnia con valores específicos (Tabla 8.1) más dos de los siguientes cuatro factores:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento para triglicéridos elevados.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) en hombres o < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) en mujeres, o tratamiento para HDL bajo.
- Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento para la hipertensión.
- Glucemia plasmática de ayunas ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada; Se recomienda una prueba de tolerancia a la glucosa oral para pacientes con glucemia de ayunas alterada, pero no es obligatoria.

Tabla 8.1 Obesidad central: uno de los factores de riesgo de SM

Etnias	Circunferencia de cintura
Europeos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres ≥ 94 cm ▪ Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres ≥ 90 cm ▪ Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres ≥ 90 cm ▪ Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres ≥ 90 cm ▪ Mujeres ≥ 80 cm

Las definiciones de la OMS, ATP III e IDF incluyen la diabetes tipo 2 como rasgos del síndrome, pero no todos los expertos están de acuerdo en incluir la diabetes tipo 2 como parte de la definición, ya que uno de los objetivos del síndrome es identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar diabetes.

La obesidad central causa hipertensión sistémica y dislipidemia de forma independiente y a través de la inducción de resistencia a la insulina.

Independientemente de la definición que utilicemos, la resistencia a la insulina y la obesidad central son los componentes clave del síndrome metabólico, y ambos conducen a intolerancia a la glucosa y disglucemia como se seguirá desarrollando.

Por lo tanto, es clave identificar de manera precoz personas con SM, donde debemos destacar la importancia de una modificación agresiva del estilo de vida centrada en la reducción de peso y el aumento de la actividad física.

Bases fisiopatológicas y resistencia a la insulina

El síndrome metabólico (SM) vincula la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, dislipidemia e hipertensión, que están íntimamente relacionados como ya se mencionó.

Al considerar su fisiopatología, es importante reconocer que las personas con componentes aislados, pero que no se ajustan a la definición de síndrome metabólico, no tienen un riesgo tan elevado de desarrollar diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular.

Si recordamos de la fisiología, la insulina es producida por el páncreas en respuesta a los distintos niveles glucémicos y estimula el empleo de glucosa de manera diferente en varios tejidos. En el músculo esquelético y el tejido adiposo, la insulina estimula la captación de glucosa por translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la superficie celular. A su vez, en el hígado y el músculo esquelético, la insulina estimula la síntesis de glucógeno a partir de glucosa e inhibe la gluconeólisis. En el hígado, la insulina también disminuye la gluconeogénesis, lo que evita la entrada de más glucosa al torrente sanguíneo. En el tejido adiposo, la insulina inhibe la lipólisis y estimula la captación de glucosa. El efecto neto de todos estos cambios es aumentar la utilización de glucosa, reducir su concentración en sangre y aumentar la conversión de glucosa en moléculas de almacenamiento, glucógeno o grasa.

En presencia de insulinoresistencia, las células adiposas, musculares y hepáticas no responden apropiadamente a la insulina, y los niveles de glucosa circulante tienden a elevarse. Esto se ve agravado por la disregulación de los mecanismos de retroalimentación. La obesidad visceral provoca una disminución de la captación de glucosa mediada por insulina, claramente relacionada con un aumento de la resistencia a esta. Los mecanismos involucrados probablemente incluyan a las adipoquinas, que son sintetizadas en el tejido adiposo y que modulan la interacción entre el metabolismo y el sistema vascular.

Las citocinas involucradas incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), que son proinflamatorias y contribuyen a aumentar la insulinoresistencia y generarán disfunción vascular. Por el contrario, la adiponectina es una adipoquina protectora que acopla la insulinosensibilidad con el

metabolismo energético. Los niveles de adiponectina están disminuidos en la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. La leptina es una adipocina que controla la homeostasis energética mediada por el hipotálamo y se sabe que estimula las células inmunitarias. Esta adipocina está particularmente aumentada en la obesidad y los niveles más altos de leptina están directamente relacionados con un mayor riesgo cardiovascular.

La grasa visceral, por lo tanto, ha sido postulada como uno de los principales disparadores para la mayoría de las vías implicadas en el SM. El descubrimiento de las propiedades endocrinas e inmunes de los adipocitos ha proporcionado más conocimientos sobre el desarrollo del SM. Como mencionáramos más arriba las adipocinas liberadas del tejido adiposo visceral han demostrado estar asociadas con el SM y la ECV; además de las adipocinas, los ácidos grasos libres (AGL), que se liberan de la grasa visceral, y sus intermediarios lipídicos bioactivos actúan de manera conjunta para interferir en la vía de la PI3K-Akt, lo que aumenta el estrés oxidativo. El sistema renina-angiotensina también está involucrado en la génesis del SM; este se activa en el tejido adiposo y provoca hipertensión y resistencia a la insulina.

El tejido adiposo visceral se considera, además, metabólicamente más activo y sintetiza mayor cantidad de proteínas secretoras bioactivas como el inhibidor

del activador del plasminógeno, que promueve un estado protrombótico y el factor de crecimiento epidérmico que promueve proliferación de las células del músculo liso vascular, lo que favorece la remodelación vascular.

De los mecanismos propuestos, la resistencia a la insulina, la activación neurohormonal y la inflamación crónica parecen ser los actores principales en la iniciación, progresión y transición de SM a enfermedad cardiovascular (ECV) (Figura 8.1).

Durante las últimas tres décadas, mientras que la prevalencia de SM aumentó, nuestra comprensión de la biología de la enfermedad también ha aumentado. Todas las grasas ya no se consideran iguales. Los adipocitos ahora se clasifican como adipocitos blancos, marrones y beige. Los adipocitos marrones y beige son morfológica y funcionalmente diferentes a los adipocitos blancos, ya que tienen más mitocondrias en el citoplasma, el cual está enriquecido con más proteína desacoplante 1 (UCP1), lo que los hace capaces de aumentar la termogénesis.¹⁵ En las personas con SM, justamente se observa un desbalance, con aumento de los adipocitos blancos.

Los macrófagos que residen en el tejido adiposo son uno de los principales actores en el metabolismo energético. Los macrófagos proinflamatorios (M1) promueven la esteatosis hepática y la adipogénesis, mientras que los macrófagos antiinflamatorios

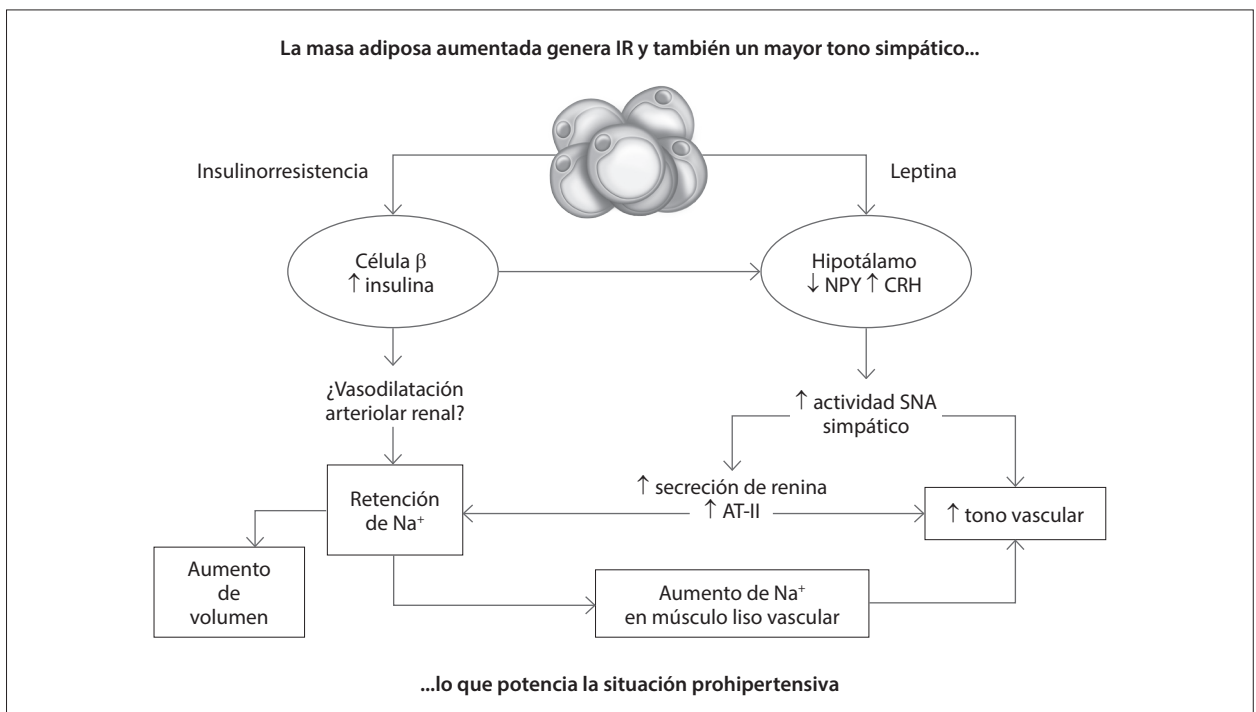


Figura 8.1 La masa adiposa aumentada genera IR y también un mayor tono simpático.

(M2) hacen lo contrario. En un estudio reciente, Chug y cols. informaron que la retención del macrófago M1 en el tejido adiposo está mediada por la integrina $\alpha 1\text{-}\beta 1$. El proceso también depende de la expresión de VCAM1 que codifica las moléculas de adhesión de las células vasculares. La retención y activación de los M1 en el tejido graso inhibe la expresión de UCP1 del adipocito y, por lo tanto, inhibe la acción de los adipocitos beige.

Existen, además, otros mecanismos biológicos, descubiertos recientemente, que tienen implicaciones terapéuticas potenciales. Kopec y cols. mostraron que la trombina promueve la obesidad inducida por la dieta a través de la inflamación impulsada por la fibrina y que el tratamiento con dabigatrán, un fármaco inhibidor de la trombina, podría ser utilizado como prevención en la obesidad y SM. También se vio que la reducción de la suplementación materna con vitamina D en ratones genera mayor desarrollo de SM en la descendencia. El envejecimiento es otro factor biológico de desarrollo de SM, esto no es sorprendente, ya que hay muchos puntos en común en los cambios bioquímicos que se observan en el proceso de envejecimiento y la evolución a SM/diabetes.

En los últimos años, la alteración del microbioma intestinal se ha convertido en una causa importante de la alteración del equilibrio entre salud y enfermedad. El microbioma saludable previene muchas enfermedades cardiovasculares, así como SM/diabetes. Everard y cols. aislaron un microbio intestinal específico, el *Akkermansia muciniphila*, que degrada la mucina que reside en la capa mucosa del epitelio intestinal. Alimentar a los ratones con prebióticos (oligofructosa) normalizó la abundancia de *A. muciniphila* (aumentado en 100 veces) y corrigió el síndrome metabólico en los ratones obesos. La administración de *A. muciniphila* aumentó el nivel intestinal de endocannabinoides que controlan la inflamación en la barrera intestinal y la secreción de péptidos intestinales. Este grupo ahora informó que el uso de la proteína de membrana de *A. muciniphila* mejora el síndrome metabólico en ratones.

Un factor que no debemos olvidar es el endócrino. La hiperactividad del eje corticosuprarrenal, el hiperandrogenismo femenino y el hipogonadismo masculino, se vinculan a la presencia de SM, ya que todas asocian a aumento de la grasa visceral, con el consecuente aumento de AGL en vena porta que determinan el aumento de la gluconeogénesis hepática y de la producción de VLDL.

Finalmente, la epigenética parece tener un papel cada vez más importante en el desarrollo y predisposición

a padecer SM. La obesidad parenteral puede causar obesidad en la descendencia a través de cambios epigenéticos en los espermatozoides u ovocitos o más comúnmente en el ambiente del útero. Niños nacidos de madre o padre obeso que se sometieron a cirugía bariátrica antes de la concepción son menos propensos a obesidad/SM que los niños nacidos antes de la cirugía bariátrica. Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre nutrición intrauterina y patrones de nutrición posnatal. Los bebés con bajo peso al nacer que tuvieron un rápido crecimiento tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y SM en la vida adulta. El fenómeno parece manifestarse a través de una disminución de la metilación del ADN del gen IGF2 impreso en la descendencia e hipermetilación de dos genes relacionados con la obesidad: leptina y TNF. La alta incidencia de obesidad y síndrome metabólico en los países en vías de desarrollo pueden ser explicados por este mecanismo.

Para concluir, podemos decir que el SM es un estado fisiopatológico complejo que se origina principalmente por un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético que favorece el aumento de la insulinoresistencia, pero en el que también intervienen en su génesis factores genéticos/epigenéticos, sustentados en el tiempo, por un estilo de vida sedentario y otros factores, como la calidad y la composición de los alimentos y la composición de la microbiota intestinal.

Síndrome metabólico: riesgo e impacto cardiovascular

¿Es el comienzo en el camino de la enfermedad cardiometabólica y cuál es su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular? podría ser la pregunta para el desarrollo de este tema.

El síndrome metabólico (SM), como se ha mencionado previamente, es un clúster de anormalidades metabólicas que incluyen obesidad abdominal, elevación de la glucemia, anormalidades lipídicas y elevación de la presión arterial, que se asocia, de acuerdo a un amplio cuerpo de evidencia, a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas tanto de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) como de eventos cardiovasculares (CV).

Los parámetros que componen el SM comparten una serie de procesos fisiopatológicos como insulinoresistencia, estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema simpático, hipercoagulabilidad e hiperactividad plaquetaria entre otros que confluyen en un mayor riesgo de eventos CV.

Antes del desarrollo de eventos clínicos, se observa en pacientes con SM alteraciones subclínicas tanto sobre las estructuras vasculares como cardíacas. Existe asociación entre la presencia de SM y una mayor rigidez arterial valorada por el análisis de la velocidad de onda de pulso (VOP), como así también mayor presencia de placas de ateromas en los diferentes métodos que valoran imágenes vasculares. Además, el SM se asocia a un mayor remodelado concéntrico, disfunción diastólica e, incluso, alteraciones precoces en la función sistólica valorada a través de la tasa de deformación (*strain rate*) longitudinal en los estudios ecocardiográficos. Incluso se ha observado en pacientes con SM disminución de la reserva de flujo miocárdico, lo que evidencia una disfunción de la microvasculatura miocárdica.

El SM se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares e, incluso, muerte cardiovascular. A modo de ejemplo, Malik y cols. analizaron en un estudio prospectivo de unos 6255 pacientes de la cohorte de NHANES II, que demostró una asociación entre SM y mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria (HR: 2,02; IC 95%: 1,42-2,89), muerte cardiovascular (HR: 1,82; IC 95%: 1,40-2,37) y mortalidad global (HR: 1,40; IC 95%: 1,19-1,66) en un seguimiento promedio de 13 años. Similares resultados se observaron en diferentes poblaciones estudiadas con diferentes modelos de investigación utilizados como el San Antonio Study, Hoorn study, MRFIT

(con seguimientos hasta 18 años) y Framingham. También se ha demostrado asociación entre SM y un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares. En un metaanálisis con más de 116 000 personas en dieciséis estudios se observó el doble de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico entre pacientes con SM.

En el Uppsala Longitudinal Study, una cohorte de 2314 hombres, la presencia de SM se asoció un riesgo de 3 veces mayor de internación por insuficiencia cardíaca en un seguimiento a 30 años, aunque las curvas comenzaron a divergir a partir de los 10 años. La asociación de SM e insuficiencia cardíaca es independiente del desarrollo de infarto agudo de miocardio confirmando una asociación con insuficiencia cardíaca independientemente de la presencia de cardiopatía isquémica con un impacto directo del SM sobre la función cardíaca.

Existe una asociación entre SM y fibrilación auricular, uno de los factores de riesgo más importantes vinculado tanto a eventos cerebrovasculares como insuficiencia cardíaca. En el análisis de la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Corea, que incluyó más de dos millones y medio de personas, se observó una correlación lineal entre tiempo de exposición del SM con riesgo de fibrilación auricular. Al igual que ocurre con otros eventos CV hay una asociación incremental entre número de componentes de SM y riesgo de eventos. En la Figura 8.2, resumimos lo desarrollado hasta acá.

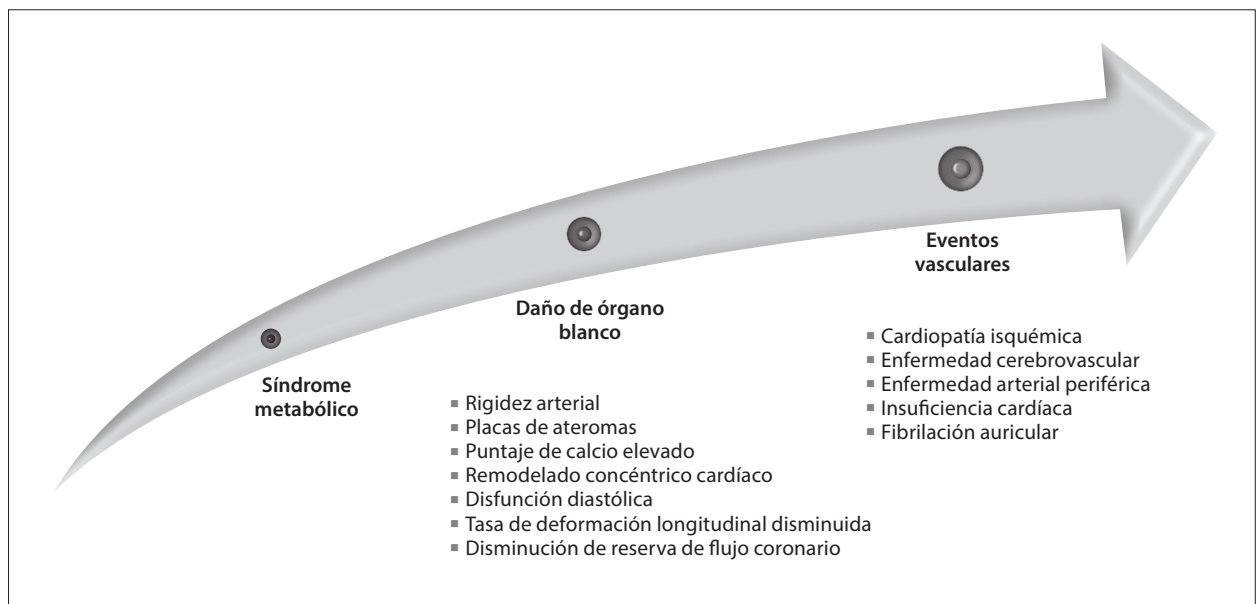


Figura 8.2 Riesgo cardiovascular asociado con el síndrome metabólico.

No hay dudas sobre la asociación entre SM y eventos CV, sin embargo, persiste la controversia si el SM confiere un mayor riesgo que el de sus componentes individuales. En el estudio INTERHEART, se analizó más de 26 000 pacientes de 52 países y se observó un riesgo 2,5 veces mayor de infarto agudo de miocardio asociado con SM (HR: 2,69; IC 95%: 2,45-2,95). El riesgo persistió independientemente del sexo, región o etnia analizada. Sin embargo, el riesgo asociado a SM fue similar al observado cuando se analizó de forma individual diabetes (HR: 2,72; IC 95%: 2,53-2,92) o hipertensión arterial (HR: 2,60; IC 95%: 2,46-2,76), aunque más fuerte que los otros componentes individuales del SM. La proporción de riesgo atribuible poblacional del SM fue más bajo que la proporción de riesgo atribuible poblacional de varios de los componentes considerados por separado (según la definición utilizada), lo que sugiere que el SM representó un número menor de casos de infarto de miocardio en una población en comparación con varios de sus componentes constituyentes. Similares resultados se observaron al analizar la relación entre SM e insuficiencia cardíaca en otros estudios observacionales. Algunos componentes individuales presentaron un HR para desarrollo de insuficiencia cardíaca similar al SM en su conjunto, lo que sugiere que el SM no predice insuficiencia cardíaca mejor que sus componentes.

Otro punto de discusión en torno a la definición de SM es la importante heterogeneidad de la población incluida. Por un lado, la definición de SM utiliza componentes como variables dicotómicas y no variables continuas, con lo que se pierde de esta manera importante información pronóstica. Un individuo con presión arterial sistólica de 145 mmHg no presenta el mismo riesgo que un individuo con presión arterial sistólica de 165 mmHg, aunque para la definición de SM representen el mismo riesgo CV. Parecería más útil, si se pretende ser más preciso, disponer de un índice (*score*) de riesgo basado en los datos con variables continuas de los componentes del SM. Por otro lado, la definición no incluye otras variables como la edad, sexo, tabaquismo, LDL colesterol y marcadores de inflamación todos componentes que claramente modifican el riesgo cardiovascular del paciente.

Sin embargo, el SM parece ser un mejor predictor para el desarrollo de DM2. En la cohorte de Framingham de 3323 pacientes en un seguimiento a 8 años, la presencia de SM se asoció con el desarrollo de DM2 con un riesgo relativo ajustado a edad de 6,92 para los hombres (IC 95%: 4,47-10,81) y de 6,90 para las mujeres (IC 95%: 4,34-10,94) en tanto el riesgo relativo asociado con eventos coronarios fue de 2,54 para los hombres (IC 95%: 1,62-3,98) y aún menor

no significativo para las mujeres (RR: 1,54; IC 95%: 0,68-3,53). Por supuesto, el parámetro de glucosa elevada en ayunas es el componente con más fuerte asociación a diabetes; sin embargo, la presencia de SM con glucemia en ayunas normal presentan un mayor riesgo de desarrollar DM2 que aquellos pacientes sin SM.

En resumen, si el SM confiere un poder predictivo mayor para eventos cardiovasculares que sus componentes individuales es aún motivo de controversia. Debido a la gran heterogeneidad en el riesgo CV asociado con el SM, es necesario utilizar modelos de estratificación de riesgo que involucren otros factores de riesgo CV no incluidos en la definición de SM como así también que valore de forma cuantitativa los parámetros incluidos en la definición. La detección de ateromatosis subclínica como la presencia de placas de ateromas en estudios vasculares, el puntaje de calcio coronario o la presencia de daño de órgano blanco como alteraciones en la función sistólica o diastólica cardíaca o mayor rigidez arterial en estudios de VOP son herramientas claves para la reestratificación apropiada del riesgo CV en estos pacientes. El concepto de SM, sin embargo, es útil para describir de forma simple la frecuente asociación de diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo tanto de diabetes como de diferentes patologías cardiovasculares como la enfermedad coronaria, cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular afianzado el concepto del riesgo cardiometabólico asociado al exceso de grasa visceral e insulinoresistencia. La visión de un conjunto de anormalidades metabólicas involucradas en el SM nos permite entender que ante la presencia de algunos de sus componentes debemos siempre evaluar y jerarquizar la presencia de los otros. Finalmente, también fortalece el concepto de un abordaje al tratamiento de forma integral para reducir el riesgo de complicaciones cardiometabólicas y no exclusivamente el tratamiento de parámetros aislados e individuales.

Abordaje en el tratamiento y cambios de estilo de vida

Es este, sin duda, el mecanismo terapéutico más abarcativo en la modificación de los factores etiofisiopatológicos implicados en la mejoría de los componentes del SM y probablemente en la reducción del impacto de estos sobre todo en términos de riesgo metabólico, cardiovascular, renal, hepático y cognitivo.

Quizás en esta área la evidencia más fuerte es la del estudio Look AHEAD. En este, en dieciséis centros de Estados Unidos de Norteamérica 5145 personas con DM2 y obesidad fueron asignados a una rama

de intervención intensiva para un plan de alimentación con reducción del ingreso calórico e incremento de actividad física o a un grupo control que recibía la información y educación habitual en diabetes. El objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ataque cerebrovascular (*stroke*) no fatales u hospitalización por angina. Planeado para un seguimiento de 13,5 años se interrumpió a los 9,6 años por ausencia de superioridad para el objetivo primario en la rama intensiva. Sin embargo, tengamos en cuenta que los eventos CV fueron un 50% menores que los calculados para la rama control, lo que determinó una tasa global de eventos muy baja en ambas ramas lo que puede haber generado ese resultado neutro debido a los cálculos de potencia previos al estudio. Al ingreso al estudio, solo entre 13% y 14% presentaban antecedentes de eventos CV.

Esto se hace relevante cuando analizamos en ese estudio los impactos significativos de marcadores de enfermedad en la rama intensiva sobre todo más evidentes en los primeros años del seguimiento: mejor control glucémico, lipídico y de presión arterial sistólica, reducción de la insulinoresistencia, del peso corporal y de la circunferencia de cintura; menor apnea de sueño, de hígado graso, de enfermedad renal, de depresión y de mantenimiento de la movilidad física (todos integrantes del SM). Esto ratifica las posibilidades pluripotenciales de los cambios de estilo de vida que en esta experiencia demostraron, además, mejoría en la calidad de vida, menor empleo de medicamentos y reducción de costos.

Para evaluar la temática del impacto de la actividad física en los distintos componentes del SM, nos pareció de interés un metaanálisis reciente que

demostró significativas mejorías en todos los componentes del SM con promoción de esta con tecnología móvil a distancia aplicada a personas portadoras del síndrome.

Intervenciones farmacológicas y cirugía bariátrica

Estas intervenciones y su impacto en los distintos componentes del SM se desarrollan en los capítulos correspondientes.

Objetivos terapéuticos para los componentes del SM

Si bien existen informaciones conflictivas para definirlos, decidimos tomar como base para una propuesta los resultados de un metaanálisis que analiza la relación del SM y de sus distintos componentes con el riesgo de enfermedad coronaria, debido a que, si bien está basado en datos retrospectivos, analiza por vez primera esta asociación. En ella, el riesgo de impacto arterial coronario está claramente aumentado vs. no SM (OR-IC 95%: 4,03; 3,56-4,56) y es de interés señalar que el OR no parece ser demasiado diferente para el número de componentes presentes (3 componentes: 4,09, 2,85-5,06; 4 componentes: 4,04, 2,83-5,78; 5 componentes 3,92, 3,11-4,93).

De allí podemos aceptar que el SM sin eventos previos cardiovasculares y sin diagnóstico de diabetes presenta un alto riesgo para el impacto vascular, lo que nos lleva a la propuesta de objetivos señalada en la Tabla 8.2, que refuerza el ya mencionado esfuerzo de intervención multifactorial.

Tabla 8.2 Objetivos propuestos para la prevención primaria del síndrome metabólico

	Óptimo	Adecuado
*Actividad física	Aeróbica y resistencia 150 minutos semanales	10 000 pasos diarios
* Reducción de peso (%) en 1 año	10%	5%
* Presión arterial sistólica (mmHg)	< 130	< 140
* Presión arterial diastólica (mmHg)	< 80	< 90
* HDL (mg/dL)	> 50	> 40
* Triglicéridos (mg/dL)	< 150	< 200
§ No HDL (mg/dL)	< 130	< 160
§ LDL (mg/dL) *	< 100	< 130
* Glucemia ayunas (mg/dL)	< 100	< 120
‡ Glucemia 120 min posglucosa	< 140	< 200

* Objetivos para componentes del SM ATPIII.

§ Objetivos recomendados.

‡ Recomendada prueba de tolerancia oral a 75 de glucosa si se observa glucemia alterada en ayunas o factores de riesgo para diabetes.

Bibliografía de consulta

- Ahn HJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Kwon S, Lee SR, Oh S, Lip GYH. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20 (1): 20.
- Alshammary A, Khalaf Alharbi K, Alshehri NJ, et al. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 1773-88.
- Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1775-83.
- Burroughs Peña M, Swett K, Schneiderman N, Spevack DM, et al. Cardiac structure and function with and without metabolic syndrome: the Echocardiographic Study of Latinos (Echo-SOL). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6 (1): e000484.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Association of metabolic syndrome with carotid thickening and plaque in the general population: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20 (1): 4-10.
- De Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 98-104.
- Everard A, Belzer C, Geurts L. Crosstalk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066-71.
- Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (1): 123-30.
- Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab.* 2011; 13 (2):115-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.011>.
- Ferreira JP, Verma S, Fichett D, Pernille Ofstad A, Lauer S, et al. Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 200.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356.
- Grundy S, Cleeman J, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (44): 17046-9. doi.org/10.1073/pnas.0806560105.
- Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020; 323: 2526.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
- Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L, Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006; 92: 1409-13. [doi: 10.1136/hrt.2006.089011](https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089011).
- International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_def.pdf 2005. file:///C:/Users/User/Downloads/IDF_Meta_def_final.pdf 2006>.
- Ipadeola A, Adeleye JO. The metabolic syndrome and accurate cardiovascular risk prediction in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10 (1): 7-12.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
- Kim JA, Montagnani M, Koh K, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
- Kopec AK, Abrahams SR, Thornton S, Palumbo JS, Mullins ES, Divanovic S, et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *J Clin Invest* 2017; 127 (8): 3152-66. doi.org/10.1172/JCI92744.
- Lee DH, Youn HJ, Chung WB, Choi YS, Lee JM, Park CS, Jung HO, Jeon HK, Lee MY. Effects of metabolic syndrome on aortic pulse wave velocity. *Clin Hypertens* 2017; 23: 1.
- Li X, Li X, Lin H, et al. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Neurosci* 2017; 40: 34-8.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
- Mente A, Yusuf S, Islam S, et al; INTERHEART Investigators. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2390-8.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph J, Joseph L, Pilote L, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (14): 1113-32.
- Pi-Suñer X. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. *Curr Nutr Rep* 2014; 3 (4): 387-91.
- Pirat B, Bozbas H, Simsek V, Yildirim A, Sade LE, Gursoy Y, et al. Impaired coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 201 (1): 112-6.
- Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *A. muciniphila* or pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23 (1): 107-13. doi.org/10.1038/nm.4236.

- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391.
- Seguí-Dominguez I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V, Fernández-Rodríguez R, et al. Effectiveness of Mobile Health Interventions Promoting Physical Activity and Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk Among Individuals With Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet* 2020; 22: e17790.
- Shan B, Wang X, Wu Y, Xu C, Xia Z, Dai J, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol* 2017; 18 (5): 519-29. doi.org/10.1038/ni.3709.
- Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, et al. Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes and frailty. *Physiology* 2017; 32 (1): 9-19. doi.org/10.1152/physiol.00012.2016.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *NEJM* 2013; 369: 145-54.
- Villa CR, Chen J, Wen B, Sacco SM, Taibi A, Ward WE, et al. Maternal vitamin D beneficially programs metabolic, gut and bone health of mouse male offspring in an obesogenic environment. In *J Obes* 2016; 40 (12): 1875-83. doi.org/10.1038/ijo.2016.177.
- Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al, on behalf of the WOSCOPS Executive Committee. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104 (25): 3052-6.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112 (20): 3066-72.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
- Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2792-800.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* 2013; 123: 3404-8.

9

Diabetes tipo 2

Carla Musso • Marcela Martínez

Definición y epidemiología

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que resulta de la interacción de factores hereditarios y el medio ambiente, a los que se suman otros factores como la obesidad y estilo de vida sedentaria. Se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa en sangre por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono causada por insuficiente secreción o acción de la insulina. La DM2 es la forma más prevalente de la enfermedad, ya que alcanza al 90% de las personas con dicha enfermedad; la diabetes tipo 1 o insulino dependiente afecta al 10% restante y existe un mínimo porcentaje de pacientes con diabetes por otras causas y con diabetes gestacional.

La diabetes y sus complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares constituyen un serio problema de salud pública a nivel mundial dado que se asocia a elevado índice de morbimortalidad.

La prevalencia de DM2 de acuerdo con los datos de IDF 2021 (*International Diabetes Federation*) fue de 537 millones de personas; la proyección para 2045 es de 783 millones y se estima que el 45% de estos no tienen diagnóstico, esto implica no realizar tratamiento específico. En cuanto a la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa, también denominada "prediabetes" es de 541 millones. En la Argentina, la prevalencia de diabetes en personas mayores de 20 años es de 12,7%, dato obtenido de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018.

Fisiopatología y diagnóstico

En las últimas décadas, se ha descrito una participación fundamental del tejido adiposo (TA) en la

patogenia de la DM2 y enfermedades metabólicas asociadas, debido a un rol en la regulación hormonal e inflamación que presentan estas células. Las células del TA, músculo, hígado y las células β del páncreas integran un sistema interconectado de regulación, cuya disfunción, especialmente en casos de obesidad, promueve el desarrollo de alteración a la sensibilidad insulínica tanto en hígado como músculo, y cierto efecto lipotóxico sobre la célula β , lo cual promueve el desarrollo de alteraciones de tolerancia a la glucosa y diabetes. Las células del TA, aumentado en tamaño y cantidad, disminuyen su capacidad para almacenar lípidos y lleva a un depósito ectópico de estos en otros tejidos (entre ellos el hígado, el músculo y el páncreas), lo que genera insulinoresistencia (IR). El TA disfuncional que se presenta en la obesidad genera un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, sostenido, que promueve la inflamación sistémica y favorece el desarrollo de aterosclerosis (AEC) por liberación de sustancias proinflamatorias que favorecen la IR (como leptina, resistina, TNF- α , PAI-1) con disminución de la secreción de adipocinas insulinosensibilizadoras como la adiponectina. La inflamación crónica sostenida produce radicales libres de O₂ (ROL) que generan estrés oxidativo y son conocidos promotores de AEC y promueven el desarrollo de IR y diabetes.

La hiperglucemia sostenida provoca aumento del estrés oxidativo, lo que genera disfunción de sistemas enzimáticos y a través de la glicación no enzimática de proteínas, ADN y lipoproteínas. La hiperglucemia crónica altera el balance oxidativo, ya que aumenta la producción de ROL; esto favorece la oxidación de diferentes vías metabólicas en distintos órganos y tejidos y promueve su disfunción. En los tejidos donde

la glucemia penetra directamente (como la retina, el endotelio vascular, los nervios periféricos, el mesangio glomerular y el cristalino), la hiperglucemia estimula las vías de oxidación intracelular (p. ej., vía NADPH oxidasa) y vías alternativas para consumir el exceso de glucosa intracelular, como la vía de los polioles o aldolasa reductasas, diacilglicerol y fructosa 6-P y vías de glicación no enzimática de proteínas (p. ej., glicación de la hemoglobina, que nos permite obtener el índice de HbA1C, podemos evaluar el estado glucémico del paciente en los 3 meses previos a la obtención de este dato). La glicación no enzimática de proteínas puede ser un proceso reversible o irreversible, que genera ulteriormente, mediante las reacciones de Malliard, productos de glicación avanzada (AGE), a través de una serie de reacciones complejas de deshidratación, compensación cíclica y oxidación de cetoaminas en períodos de semanas o años. Una vez formados, los AGE persisten durante toda la vida de la proteína y tienen mayor relevancia en proteínas de vida media larga, como colágeno, elastina, mielina, cristalino. En tejidos como el endotelio vascular, los AGE estimulan la formación de tejido conectivo y proliferación de músculo liso vascular y fibroblastos y la producción de sustancias vasoactivas y procoagulantes que alteran la permeabilidad endotelial y promueven el desarrollo de AEC.

En los últimos años, se ha descubierto el efecto de dos hormonas llamadas «incretinas» liberadas por el tubo digestivo, secundario a la ingesta (*Glucagon-Like Peptide 1* [GLP1] y *Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide* [GIP]), que tienen funciones en diferentes órganos, entre ellos estimulan en el páncreas la liberación de insulina y reducen la de glucagón y promueven la proliferación de la célula β . También se hallaron receptores en el corazón, el endotelio, el tubo digestivo, el tejido adiposo y en el sistema nervioso central, habiéndose conocido ciertas funciones, como reducir la presión arterial (por vasodilatación) y reducción de la AEC, mejoría del perfil lipídico, son cardioprotectores, reducen el apetito y, al reducir la motilidad gastrointestinal, promueven la saciedad con el consiguiente descenso de peso. La unión del GLP1 y GIP es a través de su receptor acoplado a proteína G y, una vez liberados, son rápidamente inactivados por la enzima dipeptidil transferasa tipo 4 (DPP4), lo cual reduce su acción. En los pacientes con diabetes la concentración de estas incretinas está disminuida. Esto contribuiría a la disminución de liberación de insulina posprandial y otros efectos de estas hormonas, que alteran el perfil metabólico y AEC y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y el peso. En los últimos años, el efecto

incretínico ha sido ampliamente estudiado y hoy en un pilar importante en el tratamiento de la diabetes. Contamos con medicamentos antidiabéticos orales e inyectables para promover dicho efecto, como los inhibidores de la enzima DPP4 (que aumenta la vida media de las incretinas), y los análogos de GLP1, con resultados muy prometedores en el control metabólico, y mejoría de parámetros metabólicos y de enfermedad cardiovascular.

Diagnóstico de diabetes

El diagnóstico de diabetes va a permitir implementar medidas higiénico-dietéticas para cambiar hábitos, sugerir una alimentación saludable y actividad física, así como también fármacos. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) aconseja la detección de diabetes en los siguientes pacientes:

- Personas con índice de masa corporal (IMC) > 25 que presente factores adicionales, como presión arterial elevada, hipercolesterolemia, sedentarismo, antecedente de síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular o familiar de primer grado con diabetes.
- Personas mayores de 45 años.
- Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.
- Personas con prediabetes.

Diagnóstico de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y prediabetes

Determinación aleatoria de glucemia. El valor de glucemia. Independientemente de la ingesta, mayor o igual a 200 mg/dL, es diagnóstico de diabetes.

Examen de glucemia en ayunas. La determinación de glucemia con 8 h de ayuno, menor de 100 mg/dL se considera normal. Un nivel de glucosa sanguínea en ayunas entre 100 y 125 mg/dL se considera prediabetes o glucemia alterada en ayunas (GAA). Si el resultado es 126 mg/dL o más, se debe repetir la determinación, dos determinaciones implican diagnóstico de diabetes.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Se debe realizar luego de un ayuno de 8 horas. Se determina el nivel de glucemia dos horas después de haber ingerido 75 g de glucosa anhidra diluida en 375 cm³ de agua. Un nivel de glucosa sanguínea inferior a 140 mg/dL es normal. Un valor mayor o igual a 200 mg/dL indica diabetes. Un resultado de entre 140 y 199 mg/dL indica tolerancia alternada a la glucosa o prediabetes.

Prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1C). La determinación de HbA1c no requiere ayuno, indica el nivel de glucemia promedio en los últimos dos a tres

meses. Valores de HbA1c mayores o iguales a 6,5% o más en dos pruebas de hemoglobina glucosilada separadas indica que tienes diabetes. Un nivel entre el 5,7% y el 6,4% en esta prueba indica prediabetes. Un nivel por debajo del 5,7% se considera normal. Dado que en Argentina los valores de determinación de HbA1c no están estandarizados no se implementa como prueba diagnóstica, sino de seguimiento y control de la diabetes. Ante determinadas situaciones clínicas, como embarazo, insuficiencia renal, anemia o talasemia los resultados de HbA1c pueden no ser consistentes y no correlacionar con el automonitoreo glucémico, razón por la que no debería utilizarse.

Actualización del tratamiento: nuevas drogas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y su relación con el beneficio en la enfermedad cardiovascular

Los pacientes con diabetes presentan un aumento del riesgo de dos a tres veces para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) comparado con la población general. Más allá de la enfermedad aterosclerótica, la insuficiencia cardíaca constituye otra de las causas responsables del incremento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

Hasta hace muy poco tiempo, el tratamiento de la diabetes estuvo centrado en el control de la glucemia con objetivos basados en un parámetro, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), con el propósito de reducir la incidencia de complicaciones microvasculares, tal como fue demostrado en estudios como el UKPDS, y macrovasculares, observado en el seguimiento a 10 años. El estudio ADVANCE informó una reducción de eventos macro y microvasculares combinados con metas de HbA1c inferiores a 6,5%. Cabe destacar que el estudio ACCORD reportó un incremento en la mortalidad en el grupo de tratamiento optimizado y en el VADT no se observó beneficio significativo en referencia a la reducción de eventos micro o macrovasculares, con el descenso de 1,5 puntos porcentuales de HbA1c.

En el año 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA), ante la publicación de Niessen y cols. por el hallazgo del aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte de causa cardiovascular en pacientes tratados con rosiglitazona, establece como requerimiento para la aprobación de nuevas drogas para el tratamiento de diabetes el desarrollo de ensayos que demuestren su seguridad cardiovascular comparada con placebo, y plantea como objetivos primarios la no inferioridad en la combinación de mortalidad de causa cardiovascular, IAM no fatal y

ataque cerebro vascular (ACV) no fatal, denominados eventos adversos cardiovasculares mayores de 3 puntos (3P-MACE, por su sigla en inglés). Algunos ensayos incluyeron también la hospitalización por angina inestable, 4P-MACE y objetivos secundarios como la hospitalización por insuficiencia cardíaca, la muerte cardiovascular, la mortalidad por todas las causas y objetivos renales. A partir de los resultados de estos estudios de seguridad cardiovascular (CVOTs, por su sigla en inglés) para las nuevas drogas dirigidas al control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), los análogos del receptor de GLP-1 (aGLP-1) y los inhibidores del transportador de glucosa tipo 2 (iSGLT-2), surge un cambio de paradigma en el tratamiento de estos pacientes, en el que las metas glucémicas ya no son el único objetivo que guía la selección de fármacos, sino que la presencia de ECV, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica (ERC) toman un rol protagónico en el algoritmo terapéutico.

Agonistas del receptor de GLP-1

El efecto incretina es la diferencia en la secreción de insulina después de una carga oral de glucosa y la que resulta de una infusión endovenosa, ambas capaces de generar glucemias idénticas. La mayor insulinemia resultante de la ingesta de glucosa condujo a postular que sustancias segregadas por el intestino estimulan la secreción de insulina. Actualmente conocemos que las enterohormonas responsables de este fenómeno son el péptido similar glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP, por su sigla en inglés), que actúan a través de un receptor específico en la célula β pancreática. En individuos sanos este efecto es responsable del 70% de la secreción de insulina y está deteriorado en los pacientes con diabetes. El GIP es secretado por las células K del duodeno y el yeyuno, y el GLP-1 por las células L localizadas en el íleon y el colon ante la llegada de alimento. El GLP-1 es degradado rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), lo que le confiere una vida media corta que alcanza de 1 a 2 minutos. En la célula β pancreática, el GLP-1 estimula la secreción de insulina en función de la concentración de glucosa plasmática e inhibe la secreción de glucagón a nivel de la célula α . El GLP-1 también tiene actividad en la motilidad gastrointestinal enlenteciendo el vaciamiento gástrico, y a nivel hipotalámico estimula la saciedad. La suma de estos efectos es importante en el descenso de peso observado con el uso farmacológico de los análogos de la incretina. En el riñón estimula la natriuresis por inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal (TCP).

Para el empleo farmacológico de estos péptidos de vida media plasmática corta se emplearon dos estrategias. Una fue desarrollar moléculas con capacidad de inhibir la enzima DPP-4 y prolongar la actividad del GLP-1 endógeno. Estas moléculas son conocidas como inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) y se utilizan en el tratamiento de la DM2; actualmente se encuentran en el mercado en Argentina la sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, teneligliptina y evogliptina. La segunda estrategia se diseña a partir del descubrimiento de la exendina 4, presente en la saliva del lagarto *Heloderma suspectum*, que presenta una homología del 53% con el GLP-1 nativo y tiene capacidad para activar el receptor con la misma potencia, y es resistente a la acción enzimática de la DPP-4. A partir de esto se introdujeron modificaciones en la secuencia aminoacídica del GLP-1 nativo para evitar su degradación. De esta forma, en la actualidad existen diferentes moléculas aRGLP-1 con actividad hipoglucemiante que fueron aprobadas para el tratamiento de la DM2 (Tabla 9.1).

Múltiples investigaciones han demostrado que los aRGLP-1 actúan favorablemente sobre varios factores de riesgo cardiovascular como la reducción de peso corporal, la presión arterial y el perfil lipídico; por otro lado, se describió un pequeño aumento en la frecuencia cardíaca. En estudios en animales se observó que a nivel cardíaco los aRGLP-1 indujeron la reducción del tamaño de infarto cuando se los administró posisquemia, y en pacientes con IAM mejoraron la función ventricular. También fue descrito el efecto beneficioso en la función endotelial.

Los resultados de los CVOTs alientan la utilización de estas drogas con objetivos que van más allá

del control glucémico (v. Tabla 9.1). El primer estudio publicado en este sentido fue ELIXA, que incluyó 6068 pacientes con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular que recibieron tratamiento con lixisenatida, no observándose diferencias en el riesgo cardiovascular comparado con placebo. En 2016, los resultados del estudio LEADER, que incluyó 9340 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo, tratados con liraglutide, mostraron superioridad respecto al placebo para los objetivos planteados, que fueron muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad), siendo significativo para el primero (HR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,93) y no significativo para IAM y ACV. Por otro lado, en el estudio SUSTAIN-6, en el que los pacientes con DM2 y ECV o alto riesgo cardiovascular recibieron semaglutida semanal, los resultados también mostraron superioridad respecto al placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,58-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad), pero aquí el efecto fue fundamentalmente conducido por la reducción en los eventos cerebrovasculares no fatales (HR: 0,61; IC 95%: 0,38-0,99); además, la reducción en IAM no fatal no fue significativa (HR: 0,74; IC 95%: 0,51-1,08; $p = 0,12$) y no hubo diferencias con placebo en la mortalidad cardiovascular.

El programa PIONEER evaluó la seguridad de semaglutida vía oral comparada con placebo en 3183 pacientes de más de 50 años con ECV o ERC, o mayores de 60 con factores de riesgo cardiovascular, y la diferencia significativa resultó a favor de semaglutida para el compuesto del objetivo primario (HR: 0,79;

Tabla 9.1 Impacto CV de los agonistas del receptor de GLP-1

Estudio	Droga	Administración	n	Efecto sobre el objetivo primario compuesto CV (HR; IC 95%)
ELIXA	Lixisenatida	Sc. diaria	6068	1,02; 0,89-1,17 p: 0,78
LEADER	Liraglutida	Sc. diaria	9340	0,87; 0,78-0,97 p: 0,015
SUSTAIN-6	Semaglutida	Sc. semanal	3297	0,74; 0,58-0,95 p: 0,016
EXSCEL	Exenatida	Sc. semanal	14752	0,91; 0,83-1,00 p: 0,061
HARMONY	Albiglutida	Sc. semanal	6493	0,78; 0,68-0,90 p: < 0,0001
REWIND	Dulaglutida	Sc. semanal	9901	0,88; 0,79-0,99 p: 0,028
PIONEER	Semaglutida	Oral diaria	3183	0,79; 0,57-1,11 p: 0,17

Sc.: subcutánea

IC 95%: 0,57-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,17$ para superioridad).

En el estudio EXSCEL, que incluyó 14752 pacientes de los que el 73% tenía antecedentes de ECV, el uso de exenatida semanal demostró no inferioridad comparado con placebo en el objetivo primario compuesto (HR: 0,91; IC 95%: 0,83-1,00) pero no alcanzó superioridad. En este estudio los pacientes eran más jóvenes, la HbA1c era más baja y la prevalencia de ECV era menor que en SUSTAIN y LEADER. Las diferencias en las características basales de los pacientes, la duración de los ensayos y del efecto de las drogas podrían explicar en parte la diferencia en los resultados.

El estudio REWIND, que evaluó la seguridad cardiovascular de dulaglutida en pacientes con DM2, en el que solo el 31,5% de los pacientes tenían ECV, mostró una diferencia significativa a favor de la droga en el compuesto primario (HR: 0,88; IC 95%: 0,79-0,99; $p = 0,026$).

En el HARMONY se incluyeron 6493 pacientes con DM2 y ECV, y la albiglutida semanal mostró superioridad en el 3P-MACE comparado con placebo (HR: 0,78; IC 95%: 0,68-0,90 $p = 0,0006$; $p < 0,0001$ para no inferioridad). También alcanzó diferencia significativa en objetivos secundarios como muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o revascularización por angina inestable.

Con excepción de la lixisenatida, todos los estudios con aRGLP-1 mostraron una tendencia a reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Es importante destacar la heterogeneidad en el diseño y las poblaciones de los estudios. Cada uno de los ensayos por separado no fueron suficientes para analizar los componentes del objetivo primario en forma individual, pero el metaanálisis de Kristensen y cols. mostró que agrupando todos los resultados se alcanzaron reducciones significativas de la incidencia de IAM, ACV, mortalidad cardiovascular y de todas las causas de entre el 9% y el 16%. Esto también se observó para internación por insuficiencia cardíaca (HR: 0,91; IC 95%: 0,83-0,99), objetivo no alcanzado en ninguno de los ensayos por separado.

Actualmente en Argentina se encuentran disponibles liraglutida, que se administra por vía subcutánea con una frecuencia diaria; semaglutida y dulaglutida, que utilizan la misma vía de administración, pero con frecuencia semanal; y lixisenatida, que se presenta exclusivamente asociada a insulina glargina para uso combinado en una misma aplicación.

La tirzepatida es un agonista dual de GIP y GLP-1 aprobado por la FDA en mayo de 2022 para el control glucémico de pacientes con DM2 tratados con dieta

y ejercicio. El estudio aleatorio SURPASS-1 evaluó a 705 pacientes con DM2 que recibieron placebo o tirzepatida 5, 10 o 15 mg/semana. La HbA1c se redujo entre 1,87% y 2,07% con las diferentes dosis de tirzepatida, mientras que ascendió 0,04% con placebo. Entre el 87%-92% de los pacientes en la rama de tratamiento alcanzaron HbA1c menor de 7% vs. el 20% de los que recibieron placebo. El 31%-52% de los pacientes bajo tirzepatida alcanzaron HbA1c menor de 5,7%. Bajo tirzepatida se observó un descenso de peso dosis-dependiente que osciló entre 7,0 y 9,5 kg en el tiempo que duró el ensayo (40 semanas). En la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio de seguridad cardiovascular en pacientes con DM2, enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida e índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², donde tirzepatida se compara con dulaglutida.

La retatrutida, un péptido agonista triple (GIP, GLP-1 y glucagón), en el estudio de fase II en pacientes con DM2 mostró reducción de HbA1c entre 0,43% y 2,02%, y descenso de peso entre 7,92% y 16,94% en forma dosis-dependiente para ambos parámetros. El perfil de seguridad fue consistente con los agonistas de GLP1. Actualmente se encuentra en etapa de reclutamiento para el estudio de fase III (TRIUMPH-3) de la droga.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa

En el individuo sano, el total de la glucosa filtrada por el riñón (180 g/día aproximadamente) es reabsorbida mayoritariamente en el túbulo proximal; de esta forma, en condiciones normales no se excreta glucosa por la orina. Sin embargo, cuando la glucemia supera los 180 mg/dL se presenta glucosuria. Este umbral es más alto en los pacientes con diabetes. La absorción es llevada a cabo a través de las células epiteliales del túbulo renal por una familia de proteínas de membrana denominadas cotransportador de sodio y glucosa (SGLT, por su sigla en inglés), que se ubican en el intestino, la tráquea, el testículo, el corazón, el músculo esquelético, el hipocampo y el riñón. La isoforma SGLT2, localizada en el segmento 1 del TCP del riñón, es responsable de la reabsorción de más del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. El transporte de glucosa se realiza contragradiente y utiliza la energía provista por el gradiente de sodio que es mantenido por la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa. El resto de la glucosa es reabsorbida por el SGLT1 en el segmento 2 del túbulo contorneado distal (TCD). El bloqueo total del SGLT2 lleva a una excreción de glucosa por orina del 50% al 60% de la filtrada, ya que ante esta situación el SGLT1 aumenta su función.

Actualmente se encuentran aprobadas por la FDA y la *European Medicines Agencies* (EMA) moléculas con capacidad de inhibir la isoforma SGLT2, denominadas inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que inducen la pérdida de glucosa por la orina con el objetivo de reducir la glucemia. Estas son canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina; las tres primeras se comercializan en Argentina. Estas drogas se administran por vía oral una vez por día.

Los efectos de los iSGLT-2 fueron evaluados en estudios aleatorios doble ciego en los que se analizaron parámetros cardiovasculares o cardiorrenales en pacientes con DM2, con el objetivo primario de demostrar no inferioridad comparada con tratamientos antidiabéticos convencionales y el objetivo secundario de demostrar superioridad. En el estudio EMPA-REG, la administración de empagliflozina a pacientes con DM2 y ECV establecida resultó en una reducción del 14% para la combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV (HR: 0,86; IC 95%: 0,74-0,99; $p = 0,04$) basado en la reducción del 38% de muerte de causa cardiovascular (HR: 0,62; IC 95%: 0,49-0,77; $p < 0,001$); también se redujo la mortalidad por todas las causas y el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca (HR: 0,65; IC 95%: 0,50-0,85; $p = 0,002$) (Tabla 9.2).

En el programa CANVAS, que incluyó dos ensayos, el CANVAS que evaluó el efecto de canagliflozina en ECV y el CANVAS-R para impacto renal, del análisis combinado de ambos estudios en la población de pacientes con DM2, de la que el 65,6% tenía ECV establecida, se observó una reducción significativa del 3P-MACE comparada con placebo (HR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,02$ para superioridad). Para el objetivo secundario de muerte por todas las causas no se halló superioridad ($p = 0,24$), al igual que para muerte de causa cardiovascular. Los resultados mostraron beneficio respecto a la progresión de albuminuria (HR: 0,73;

IC 95%: 0,67-0,79) y para reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causas renales (HR: 0,60; IC 95%: 0,47-0,77). Posteriormente, en el estudio CREDENCE se evaluó el efecto de canagliflozina en una población de pacientes con DM2 y ERC, y se observó también la reducción significativa del 3P-MACE (HR: 0,80; IC 95%: 0,67-0,95; $p = 0,01$) y de la internación por insuficiencia cardíaca (HR: 0,61; IC 95%: 0,47-0,80; $p < 0,001$).

El ensayo DECLARE-TIMI 58, que estudió los efectos cardiovasculares de la dapagliflozina comparada con placebo en 17 160 pacientes con DM2, no mostró reducción de los eventos cardiovasculares (HR: 0,93; IC 95%: 0,84-1,03; $p = 0,17$); se cree que este resultado estuvo relacionado con el bajo riesgo cardiovascular de la población (60% sin ECV, con múltiples factores de riesgo). Sin embargo, se observó una reducción significativa en la internación por insuficiencia cardíaca (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,88).

En el estudio VERTIS CV, que evaluó el efecto de la ertugliflozina, no se encontró una reducción significativa de MACE a pesar de que la población estuvo constituida por pacientes con ECV establecida. La reducción de la internación por insuficiencia cardíaca fue del 30% (HR: 0,70; IC 95%: 0,54-0,90).

En todos estos estudios, los iSGLT-2 mostraron una reducción significativa del compuesto de internación por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (v. Tabla 9.2). Estos datos fueron confirmados por el DAPA-HF y por el EMPEROR-Reduced, que analizaron dapagliflozina y empagliflozina respectivamente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En ambos estudios se observó una disminución del objetivo combinado de deterioro de insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular comparado con placebo, aún en pacientes sin diabetes (55% de la población), (HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,85) (HR: 0,75; IC 95%: 0,65-0,86; $p < 0,001$), respectivamente.

Tabla 9.2 iSGLT-2 y ECV

Estudio	Droga	n	Efecto sobre el objetivo primario compuesto CV (HR; IC 95%)	Efecto sobre internación por IC (HR; IC 95%)
EMPA-REG	Empagliflozina	7020	0,86; 0,75-0,99	0,65; 0,50-0,85
CANVAS	Canagliflozina	10 142	0,87; 0,72-0,97	0,67; 0,52-0,87
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozina	17 160	0,93; 0,84-1,03	0,73; 0,61-0,88
VERTIS-CV	Ertugliflozina	8238	0,97; 0,85-1,11	0,70; 0,54-0,90
EMPEROR	Empagliflozina	3730		0,69; 0,59-0,81
CREDENCE	Canagliflozina	4401	0,80; 0,67-0,95	0,61; 0,47-0,80
DAPA-HF	Dapagliflozina	4744		0,70; 0,59-0,83

Un metaanálisis que incluyó los estudios mencionados mostró una fuerte evidencia de la reducción de muerte de causa cardiovascular en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y una tendencia a la reducción en la mortalidad de la misma causa en aquellos con riesgo aumentado para enfermedad cardiovascular, con reducción en la internación por insuficiencia cardíaca en todos los grupos de riesgo.

En el estudio DELIVER, que incluyó pacientes con y sin diabetes, la dapagliflozina redujo el riesgo de deterioro en la función cardíaca combinado con muerte de causa cardiovascular en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada y levemente reducida. Por otra parte, utilizando diferentes criterios para definir los objetivos renales, todos los estudios con iSGLT-2 mostraron protección contra la progresión de la enfermedad renal.

Los mecanismos conocidos por los que los iSGLT-2 ejercen su efecto beneficioso a nivel cardíaco y renal son múltiples e incluyen:

- Control glucémico: los estudios controlados con placebo para canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina mostraron reducción en HbA1c entre 0,6% y 1%.
- Reducción de peso: relacionado con la pérdida de glucosa por orina; se estima que la reducción de peso alcanza los 2 kg cuando se lo compara con placebo.
- Reducción de presión arterial: de acuerdo con los datos del metaanálisis de Storgaard, el uso de iSGLT-2 se asoció con una reducción de 4 mmHg en la presión sistólica y 2 mmHg en la diastólica. Esto podría asociarse a la caída en el volumen extracelular, a efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y al descenso de peso. Además, el efecto de los iSGLT-2, como fue explicado, se asocia a un balance negativo de agua y sodio mediado por natriuresis. El efecto natriurético y la reducción en el volumen plasmático podrían ser responsables en parte de la reducción en la internación por insuficiencia cardíaca observada en los diferentes estudios. Por otra parte, el aumento del sodio en la luz tubular produce vasoconstricción de la arteriola aferente como resultado del aumento del *feedback* tubuloglomerular, y genera una disminución en la hiperfiltración glomerular y de la albuminuria.
- También existe evidencia de mejoría en la función endotelial y la reducción de rigidez arterial con el uso de iSGLT-2.
- El uso de iSGLT-2 se asoció a reducción de la producción de leptina y del depósito de tejido

adiposo epicárdico, perivisceral y perivascolar. La grasa epicárdica es generadora de adipocinas proinflamatorias con alto impacto en la enfermedad coronaria.

- Por su mecanismo de acción, los iSGLT-2 reducen la oxidación de glucosa, aumentan la oxidación de grasa por el descenso de la insulinemia y aumentan la concentración plasmática de cuerpos cetónicos. Se ha propuesto a la utilización de cuerpos cetónicos por el miocardio como un mecanismo con ventajas energéticas sumado a una disminución intracelular de metabolitos provenientes de los lípidos como el diacilglicerol y las ceramidas.
- Los iSGLT-2 reducen la uricemia por inhibición de la reabsorción de ácido úrico en el TCP. El ácido úrico está comprometido en la generación de estrés oxidativo, la activación del SRAA y la producción de citocinas proinflamatorias.
- A nivel lipídico mostraron efecto débil con aumento de LDL-c de 3,86 mg/dL (0,1 mmol/L) y 1,93 (0,05 mmol/L) en HDL, sin alteraciones en la relación HDL/LDL. El valor de triglicéridos presentó una tendencia al descenso (8,85 mg/dL).

Estudios en animales plantearon la hipótesis del efecto positivo de estas drogas en la estructura y función ventricular. Sin embargo, con dapagliflozina en pacientes con DM2 no se encontró efecto en el remodelado del ventrículo izquierdo.

Guías y recomendaciones

Como fue detallado previamente, los estudios demostraron que más allá de la seguridad de los aRGLP-1 y los iSGLT-2, estas drogas resultaron ser superiores a sus comparadores en protección cardiovascular y renal.

A partir de estas evidencias publicadas en los CVOTs, los algoritmos terapéuticos de las diferentes sociedades involucradas en el tratamiento de los pacientes con DM2 sufrieron importantes modificaciones. La guía conjunta de la *American Diabetes Association* (ADA) con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) en su actualización 2022 propone un enfoque holístico, centrado en el paciente, y considera factores específicos para la elección del tratamiento individualizando objetivos glucémicos, riesgo de hipoglucemias, factores de riesgo para ECV, enfermedad renal, hepática y otras comorbilidades. La ADA, en los *Standards of Care for Diabetes* que publica anualmente, indica iniciar tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico de diabetes. Este debe ser guiado por un criterio de individualización del paciente basado en sus características, los objetivos glucémicos, sus preferencias y las comorbilidades, entre las

que se destacan como factores de decisión la existencia de riesgo o presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y obesidad. Su presencia guiará la elección de fármacos con evidencia probada en la eficacia de su control tales como los aRGLP-1 e iSGLT-2 detallados más arriba. La recomendación para aRGLP-1 o iSGLT-2 es independiente del valor de HbA1c, mientras que se recomienda el agregado de iSGLT-2 al esquema inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto con eyección reducida como preservada, y en pacientes con enfermedad renal crónica.

El desarrollo de estudios de seguridad cardiovascular para los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes condujo a un cambio de concepto en el planteo de objetivos donde la prioridad ya no es exclusivamente el control glucémico basado en una meta centrada en la HbA1c, sino que adquiere una visión más extensa en la que el control de la enfermedad cardiovascular y renal toman un rol protagónico. Así, la indicación de los aRGLP-1 y los iSGLT-2 se ubica hoy en etapas iniciales de los algoritmos terapéuticos y brinda herramientas eficaces para el control no solo metabólico, sino de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes.

Diabetes y enfermedad cardiovascular

El desarrollo de los estudios de seguridad cardiovascular para los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes condujo a un cambio de concepto en el planteo de objetivos donde la prioridad no es exclusivamente el control glucémico basado en una meta centrada en la HbA1c, sino que adquiere una visión más extensa donde el control de la enfermedad cardiovascular y renal toman un papel protagónico.

Así, los aRGLP1 y los iSGLT2 se ubican hoy en las etapas iniciales de los algoritmos terapéuticos y nos brindan herramientas eficaces para el control no solo metabólico, sino de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes.

Bases generales de la insulino terapia

En un estado de ayuno se liberan habitualmente cantidades mínimas de insulina en forma continua para mantener los niveles de glucemia en rango normal y evitar la cetogénesis. Luego, los requerimientos de insulina van variando a lo largo del día, por ejemplo, durante el amanecer por el fenómeno del alba (donde aumenta la glucemia por liberación de cortisol y hormona de crecimiento) y fenómeno del atardecer en las últimas horas del día, ambos fenómenos fisiológicos. Otras situaciones estimulan la liberación de insulina,

como los estados posprandiales, donde la liberación de insulina es mayor y se produce en forma bifásica (un pico precoz en los primeros 30 minutos posingesta, y uno tardío que se sostiene durante 2-3 horas para evitar la hiperglucemia posprandial). Ambos picos logran la euglucemia mediante la supresión de la producción de glucosa hepática y la captación de glucosa por los tejidos periféricos (principalmente músculo y tejido adiposo). En los pacientes sanos, este mecanismo logra mantener los niveles de glucemia en rango normal, entre 63 y 126 mg/dL. Este mecanismo se ve afectado en los pacientes diabéticos.

En los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) la deficiencia completa en la secreción de insulina lleva a la necesidad de instaurar un esquema de insulina que intente emular la liberación fisiológica del páncreas. En los pacientes con DM2, la disfunción de la célula β a lo largo del tiempo puede llevar a la situación de insulinoopenia y requerirá implementar terapia con insulina si los antidiabéticos orales o inyectables no permiten lograr la normoglucemia.

La insulino terapia también resulta importante en situaciones puntuales, como internación, corticoterapia, infecciones u otras situaciones agudas (cetoacidosis diabética o estados hiperosmolares) que pueden descompensar al paciente. Deberá implementarse, en estos casos, en forma circunstancial, así como también es el tratamiento actual de elección en diabetes gestacional.

El objetivo de la insulino terapia es mantener el buen control glucémico y metabólico, prevenir complicaciones a largo plazo de la diabetes, evitar las hipoglucemias como complicación del tratamiento, y tener un esquema que debe ser individualizado para cada paciente. En la Tabla 9.3 se desarrollan las complicaciones de la insulino terapia.

Al comienzo del desarrollo de la terapia insulínica (1921) solo se contaba con insulinas de origen animal (bovino y porcino), las cuales generaban dificultades por problemas de antigenicidad. Actualmente, la insulina se elabora por ingeniería genética, y se cuenta con insulina humana (desde 1980 elaborada por tecnología de ADN recombinante a través de bacterias como *E.Coli*), y con análogos de insulina (que fueron desarrolladas a partir de la década de los 90) por modificaciones en la cadena de aminoácidos de insulina y adición de otras moléculas para modificar su absorción y duración.

La insulina humana (insulina regular) tiene una secuencia similar a la hormona natural. Está formada por hexámeros con 2 átomos de Zn. Se considera de acción rápida, ya que tarda aproximadamente 30 minutos en su absorción una vez inyectada en el tejido celular subcutáneo, tiempo en que tardan los hexámeros en

Tabla 9.3 Complicaciones de la insulino terapia

Hipoglucemia (<70 mg/dL)	Efecto adverso más común de insulinas, aproximadamente 1 de 10 pacientes. Menor riesgo con análogos de insulina.
Aumento de peso	Por modificación del metabolismo basal, reducción de glucosuria y posible aumento de ingesta para evitar hipoglucemias.
Edema	Por retención de sodio y agua, especialmente en pacientes que venían con mal control metabólico. En tobillos y pantorrillas.
Alergias y anticuerpos antiinsulina	Menos frecuentes con los preparados actuales. Pueden aparecer alergias en el sitio de inyección en alrededor del 2% de pacientes. Menos frecuente es la generación de anticuerpos, que reduce la acción de la insulina.
Lipohipertrfia/ lipoatrofia	En el sitio de inyección, son reacciones no alérgicas por respuesta hipertrófica o atrófica del tejido celular subcutáneo, especialmente si no se rotan los sitios de inyección.
Reacciones oftalmológicas	La mejoría abrupta del control glucémico puede generar alteraciones visuales (p. ej., visión borrosa) temporaria por cambios en el humor vítreo, y empeoramiento de retinopatía diabética proliferativa (por ello deben realizarse ajustes graduales hasta lograr la euglucemia).

disolverse en monómeros y dímeros. Tiene un pico de acción a las 3 horas y la duración es de aproximadamente 6 horas, por lo cual puede utilizarse como insulina prandial (antes de las comidas). Presenta ciertos factores que también influyen en su absorción: se absorbe más rápido en el abdomen, luego en el brazo y más lentamente en los muslos. Su absorción se puede ver acelerada por el calor y ejercicio físico (por mayor vasodilatación), y en mayor dosis presenta mayor duración de acción. Por todo ello su perfil farmacocinético no es particularmente similar al fisiológico, motivo por el cual se han desarrollado los análogos rápidos de insulina, que luego especificaremos.

Análogos rápidos de insulina. Generados por modificaciones aminoácidas y adición de cadenas de ácidos grasos para modificar sus características de absorción y duración y mimetizar los efectos fisiológicos del período posprandial. Son insulinas prandiales. Hoy contamos con insulina lispro, insulina aspártica, insulina glulisina con una concentración de 100 UI de insulina por mL. Las tres tienen un perfil farmacocinético similar. Comienzan a actuar a los 12-30 minutos posaplicación, con un pico de acción a los 30-90 minutos y una duración de entre 3 y 5 horas, coincidente con la mayoría de las hiperglucemias posprandiales. Se suelen administrar unos minutos antes de la ingesta, y también se utilizan para corregir valores elevados de glucemia. También contamos con insulina lispro concentrada (200 UI/mL), la cual permite aplicar mayores dosis de insulina en menor volumen, especialmente útil en pacientes que utilizan correcciones de más de 15-20 UI por comida. Recientemente se ha desarrollado un nuevo análogo de insulina aspártica (ultrarrápida) que, por la adición de niacinamida, permite una absorción más rápida (en 2 minutos), y por la adición de L-arginina, que brinda mayor estabilidad a la molécula, permite que sea administrada una vez iniciada la ingesta o

hasta 20 minutos luego de las comidas, lo que resulta de utilidad en niños y en otras personas, en quienes no se puede calcular la ingesta total antes de que esta haya finalizado. Esta insulina ha demostrado tener mejores resultados en el control de la glucemia posprandial y en la HbA1c.

Insulinas de duración intermedia/lenta. La insulina humana NPH fue introducida en 1946, de origen bovino y, posteriormente, porcino, por adición de moléculas de protamina a la insulina natural a pH neutro, para prolongar su duración de acción. En 1980 comenzó a fabricarse la insulina NPH de origen humano, por tecnología de ADN recombinante. El comienzo de la acción es 1-3 horas luego de la aplicación, con un pico a las 4-6 horas y una duración entre 12 y 16 horas. Se puede utilizar una, dos dosis diarias, infrecuentemente hasta 3 dosis diarias.

Insulinas lentas-ultralentas. Se desarrollan por modificación de la secuencia de aminoácidos de la insulina humana y/o adición de moléculas de ácidos grasos para retardar su absorción, y al permanecer en el tejido celular subcutáneo tienen una duración más prolongada. Se aplican una vez por día (dada su larga duración de acción), excepto la insulina detemir, que se suele utilizar 1-2 veces/d. Las denominadas insulinas lentas incluyen insulina glargina e insulina detemir, y las ultralentas a insulina degludec U100, y concentrados: degludec U200 (200 UI de insulina por mL) y glargina U300 (300 UI de insulina por mL). Estas insulinas tienen un comienzo de acción entre 1 y 2 horas posaplicación, con duración variable: detemir: hasta 20 horas; glargina: hasta 24 horas; glargina U300: > 36 horas; degludec: >42 horas. No presentan pico de absorción, lo cual reduce significativamente el riesgo de hipoglucemias en general e hipoglucemias nocturnas y permite esquemas más fisiológicos al asociarse con insulinas rápidas. Las ultralentas concentradas permiten la aplicación de grandes cantidades de

insulina en menor volumen y brindan menor riesgo de hipoglucemias.

Insulinas mixtas. Se presentan en diferentes porcentajes de mezclas de insulinas lentas + rápidas. Actualmente en la Argentina, se cuenta con dos insulinas mixtas: lispro protaminizada + lispro (en concentraciones 50/50 y 75/25) y aspártica + aspártica protaminizada (en concentraciones 50/50 y 70/30 de insulina lenta y rápida, respectivamente). Con el agregado de protamina a la molécula de insulina se logra prolongar su duración de acción, lo que permite presentar dos perfiles de insulina diferente en la misma lapicera; esto facilita los esquemas de aplicación fija de insulina en 2 o 3 aplicaciones diarias antes de las comidas.

Los esquemas de insulinización utilizados son múltiples. En pacientes con DM2, puede ser necesario solo una aplicación basal de insulina lenta (una vez al día al levantarse o antes de dormir), aunque también pueden utilizar esquemas de insulina basal + correcciones con rápida/ultrarrápida o basal + bolo (por bolo se entiende una dosis de unidades fijas o según conteo de hidratos de carbono de insulina rápida precomidas) + correcciones (según valor de glucemia precomida). Estos pueden ser asociados al tratamiento con ADO (especialmente a esquemas con metformina/agGLP1/inhibidores de DPP4/glitazonas). En los pacientes con DM1, el esquema que implementar es intensificado y consiste en insulina basal

+ rápida (ya sea para correcciones y/ o en aplicación según conteo de hidratos de carbono ingeridos); y también es frecuente en estos pacientes la utilización de bombas de infusión continua de insulina, que utilizan como sustituto insulinas rápidas, con dosificación horaria y pauta según conteo de hidratos. En diabetes gestacional las insulinas aprobadas para el uso en embarazo actualmente son NPH, detemir, lispro y aspártica. En la Figura 9.1 se mencionan el tiempo de acción de las insulinas, inicio de acción, pico/meseta y duración.

El camino hacia el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes

Una de las complicaciones asociadas a la diabetes es la macrovascular, que incluye la enfermedad cardiovascular (ECV), IAM, ACV e insuficiencia cardíaca. El riesgo de muerte por ECV en pacientes con DM es 2 a 5 veces más alto que en la población general, con mayor riesgo en el sexo femenino y, aproximadamente, el 68% de las muertes en pacientes con diabetes mayores de 65 años son por ECV, especialmente en los pacientes con DM2 en quienes es más frecuente la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, síndrome metabólico (SM), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia. Se ha evidenciado una correlación positiva entre el número de

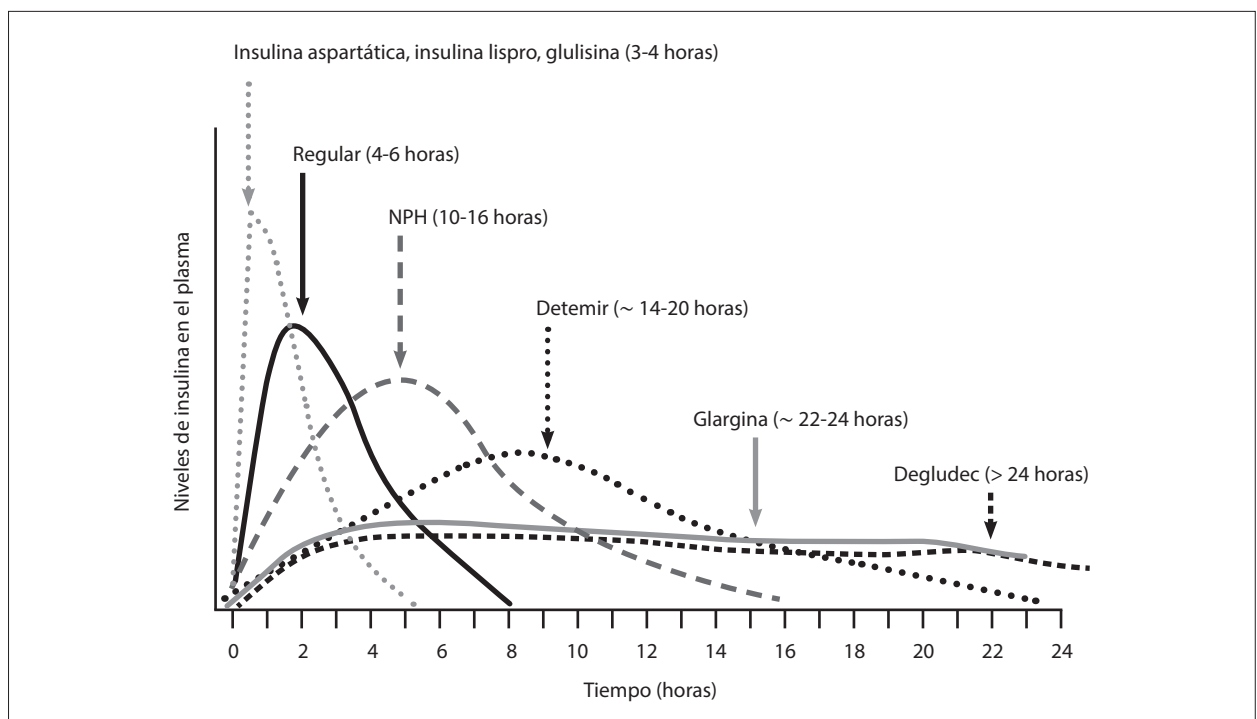


Figura 9.1. Tiempo de acción de insulinas, inicio de acción, pico/meseta, duración.

componentes del síndrome metabólico y la gravedad de la enfermedad coronaria.

En un registro nacional de diabetes realizado en Suecia en 2018 se realizó una evaluación del riesgo de mortalidad en 271 174 pacientes con DM2 y se los comparó con 1 355 870 pacientes controles para evaluar la presencia de cinco factores de riesgo CV (HbA1c-LDL colesterol-albuminuria-tabaquismo-HTA). Lo que observaron los autores fue que los pacientes con DM2 que tenían estos cinco factores de riesgo controlados (en rango deseado), no presentaban un incremento excesivo del riesgo de mortalidad, IAM o ACV comparados con la población control, a 5,7 años de seguimiento. Sin embargo, en los pacientes con DM2 el riesgo de hospitalización por ICC era mayor que en los controles y, en los diabéticos que presentaban HbA1c elevada, este era el predictor más importante para IAM y ACV.

A pesar de contar actualmente con una amplia disponibilidad de medicamentos para el tratamiento de la DM, muchos de los pacientes permanecen con controles subóptimos, y la hiperglucemia persiste como un factor de riesgo más para el desarrollo de la ECV. Por otro lado, se ha evidenciado que aun los pacientes con DM que presentan un buen control metabólico, tienen un riesgo residual de ECV, que estaría relacionado con varios factores, entre ellos el estado proinflamatorio y protrombótico que favorecen la disfunción endotelial. Algunos estudios han demostrado que la reducción de la HbA1c, puede reducir el riesgo de enfermedad microvascular en pacientes con diabetes, pero no modifica significativamente el de enfermedad macrovascular, y que, por el contrario, un control metabólico intensificado podría aumentarlo debido al riesgo que conlleva la hipoglucemia.

El riesgo aumentado de ECV en pacientes con DM2 se debe en parte a su frecuente asociación con otras patologías como sobrepeso/obesidad, HTA, la dislipidemia y el síndrome metabólico.

Cierto grupo de fármacos, como los agonistas del receptor de GLP1, han demostrado beneficios tanto en el control metabólico, como en la reducción de eventos cardiovasculares (CV) y mortalidad CV, como se demostró con liraglutida en el estudio LEADER, y reducción de eventos CV sin impacto en la mortalidad CV como lo evidenciado en los estudios con semaglutida, albiglutida y dulaglutida, y también han demostrado una modesta reducción de la internación por IC, por lo cual en las guías actuales representan drogas de elección en pacientes con antecedentes CV o de alto riesgo CV.

La DM2 y la insuficiencia cardíaca (IC) son dos patologías muy prevalentes en la edad adulta y que la presencia de una predispone al desarrollo y agravamiento

de la otra; la DM2 es una causa común de desarrollo de IC con fracción de eyección (FEY) preservada, la cual es especialmente habitual encontrarla en mujeres añosas, con obesidad y DM2, si bien se sabe que también se puede desarrollar en estos pacientes la IC con FEY reducida. La DM2 es un predictor de riesgo independiente para el desarrollo de IC, especialmente cuando coexiste con enfermedad coronaria e HTA. La hiperglucemia *per se* afecta el metabolismo y la estructura cardíaca y genera la miocardiopatía diabética. Los mecanismos que llevan a la cardiopatía del diabético son multifactoriales y predisponen a defectos en la función miocárdica, incluidas las deficiencias en la relajación, la complacencia y contractilidad miocárdica. La hiperglucemia y la IR son factores conocidos predisponentes de enfermedad coronaria (EC) por disfunción endotelial y aumento de trombosis, aunque en los pacientes diabéticos la IC puede darse sin EC, ya que en estos pacientes se puede evidenciar un remodelado ventricular que lleva a enfermedad diastólica precoz y disfunción sistólica más tardía, generado por los productos de glicación avanzada que producen inflamación, fibrosis y alteraciones intersticiales que afectan la fibra miocárdica. También han sido descritos otros mecanismos que conducen a la miocardiopatía diabética, como el incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento basal del tono simpático que genera disfunción autonómica vascular sistémica y coronaria. Más recientemente se descubrió un nexo entre la hiperglucemia y el incremento en la actividad del intercambiador sodio/hidrogeniones (INaH⁺ tipo 1) presente en el miocardiocito, el cual en el corazón regula el Ph, el Na⁺ intracelular e indirectamente la concentración de calcio. Por otro lado, el INaH⁺ tipo 3 presente en el ámbito tubular renal interviene en la reabsorción de sodio. De esta manera, el incremento de la actividad de estos intercambiadores (provocado por norepinefrina, angiotensina, aldosterona, neprilisina y adipoquinas), sería en parte responsable de la retención hidrosalina y la disfunción miocárdica por sobrecarga de sodio y calcio intracelular, así como depleción de calcio y adenosina trifosfato mitocondrial, y constituyen un blanco terapéutico que investigar, y sobre el cual se evidenció que influyen los iSGLT2, un grupo de drogas antidiabéticos orales en desarrollo en los últimos años. En la Argentina, la IC representa la principal causa de muerte CV, ya que supera a la cardiopatía isquémica y ACV en número de muertes por habitante por año (según datos de 2018). Hay mecanismos fisiopatológicos comunes a ambas patologías (DM e IC), sobre los cuales se puede actuar con diferentes fármacos y lograr resultados beneficiosos para ambas (p. ej., enalapril,

sacubitril-valsartán, carvedilol, iSGLT2) y, por otro lado, ciertos medicamentos para el tratamiento de una de ellas que pueden ser perjudiciales para la otra (p. ej., el tratamiento de la DM2 con glitazonas o saxagliptina que podría empeorar una IC). En los últimos años, varios estudios realizados con iSGLT2 mostraron un beneficio con efecto de clase para empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina en pacientes con IC y DM y, por otro lado, la información derivada del estudio de los iSGLT2 en población diabética como no diabética han demostrado que estas drogas pueden ser beneficiosas en el tratamiento de la IC con FEY reducida en ambos grupos de pacientes; son seguros y disminuyen las internaciones por IC, por lo cual las guías actuales sugieren evaluar la adición de iSGLT2 al esquema clásico recomendado para el tratamiento de la IC con FEY reducida y en aquellos pacientes con DM2 de alto riesgo CV o disfunción ventricular asintomática para prevenir las hospitalizaciones por IC.

El riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM1 y especialmente en DM2 permanece elevada, y el advenimiento de estudios controlados aleatorizados para la evaluación de tratamientos con antidiabéticos orales que están demostrando reducir el riesgo CV, como son los AgGLP1 y los iSGLT2, prometen poner un poco de luz en la reducción de las complicaciones CV en este grupo de pacientes. En evaluación, se encuentran nuevas terapéuticas futuras, como los anticuerpos anti-PCKSK9 (proteína convertasa subtilisina-kexin tipo 9), terapéuticas con ARNm y agentes con funciones antiinflamatorias/inmunológicas y bloqueantes de RAGE (receptores de glicosilación avanzada de proteínas) como potenciales objetivos (*targets*) terapéuticos para reducir los eventos CV en pacientes con diabetes, lo mismo que la pérdida de peso a través de la cirugía bariátrica.

Estos procesos dejan en claro la importancia de un buen control de la glucemia en pacientes con diabetes para poder reducir uno de los factores promotores de progresión de la diabetes y de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, además de corregir otros factores como la obesidad, las dislipidemias e HTA para reducir globalmente el riesgo de complicaciones en estos pacientes. El control de la diabetes no debe ser un objetivo aislado en el control de la hiperglucemia, ya que todos estos mecanismos son promotores del deterioro de los diferentes órganos y sistemas que conducen a las complicaciones de la DM y las enfermedades asociadas, con lo cual en el tratamiento debería ser integral y controlar tanto la diabetes como las enfermedades comórbidas, con el fin de reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Bibliografía de consulta

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes: The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (1).
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (1): 1-270.
- Aune D, Schlesinger S, Feng T, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2018; 28 (11): 1081-91. doi:10.1016/J.NUMECD.2018.07.005.
- Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1291-8.
- Barontini M, Calandra R. Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Eli Lilly Interamericana Sucursal Argentina, 2015.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004; 89 (2): 463-78. doi:10.1210/JC.2003-030723.
- Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. New Insulin Glargine 300 Units-mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 Units-mL-1. *Diabetes Care* 2015; 38 (4): 637-43. doi:10.2337/DC14-0006.
- Bell S, Fletcher EH, Brady I, et al. End-stage renal disease and survival in people with diabetes: a national database linkage study. *QJM* 2015; 108: 127-34.
- Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 161-93.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-35.
- CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. *Diabetes Report Card* 2012; p. 16.
- Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: 1060-76.
- Cowie MR, Miles F. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 1-12.

- Dalsgaard NB, Brønden A, Vilsbøll T, Knop FK. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 351-63.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-86.
- de Jesús J. Nuevas insulinas basales para el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista galenus* 2016; 60 (5). [Consulta: marzo de 2022].
- de la Peña A, Seger M, Soon D, Scott AJ, Reddy SR, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200U/mL relative to insulin lispro (Humalog®) 100U/mL. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2016; 5 (1): 69-75. doi:10.1002/CPDD.221.
- Deacon CF, Ahrén B. Physiology of Incretins in Health and Disease. *The Review of Diabetic Studies* 2011; 8 (3): 293. doi:10.1900/RDS.2011.8.293.
- Després JP, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, et al. Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334 (15): 952-8. doi: 10.1056/NEJM199604113341504.
- Di Carli MF, Bianco-Batles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grunberger G. Effects of Autonomic Neuropathy on Coronary Blood Flow in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation* 1999; 100 (8): 813-9. doi: 10.1161/01.CIR.100.8.813.
- Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, et al. Metabolic response to sodium glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508.
- Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101: 515-20.
- Fonseca VA. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2011; 108 (3): 52-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.016.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30.
- Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *The Lancet (Diabetes & endocrinology)* 2018; 6 (7): 538-46. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
- Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebech H, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes care* 2013; 36 (9): 2536-42. doi: 10.2337/DC12-2329.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease 2018 (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-29.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-39.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577-89.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-39.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381 (9): 841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 10ª ed. Diabetes Research and Clinical Practice 2021; doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.013.
- Jagdeep SS, Singh IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, et al; Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care* 2020; 43 (6): 1356-9.
- Jara Albarrán A. *Endocrinología*. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2011.
- Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7 (10): 776-85.
- Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 298-310.
- Luciardi H, Piskorz D. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca. Integrando los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina a los distintos escenarios de la insuficiencia cardíaca. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 2020; 49.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Esposito I, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established

- cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal* 2020; 41 (35): 3346-58. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA082.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
- Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018; 20 (5): 1148-55. doi: 10.1111/DOM.13205.
- McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3,25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 2774-86.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Ministerio de Salud de Argentina. Estadísticas vitales. Información Básica Argentina, 2019.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, I.N. de E. y C. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. República Argentina, 2019. <https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf>.
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008; 51: 1639-45.
- Mulnier HE, Seaman, HE, Raleigh VS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008; 51 (9): 1639-45. doi: 10.1007/S00125-008-1076-Y.
- Muskiet MH, Tonneijck L, Smits M, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 605-28.
- Nauck MA, Holst JJ, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: 981-8.
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-8.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) - a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166 (2): 217-23.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387-93.
- Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, et al; SURPASS-CVOT investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267: 1-11.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos G, Miske G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
- Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 136 (1): 6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.
- Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus with That of Heart Failure. *Circulation* 2017; 136 (16): 1548-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
- Parim B, Sathibabu Uddand Rao VV, Saravanan G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy. *Heart failure reviews* 2019; 24 (2): 279-99. doi: 10.1007/S10741-018-9749-1.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-57.
- Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2018; 379 (7): 633-44. doi: 10.1056/nejmoa1800256.
- Reig T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Ren Physiol* 2014; 306: 188-93.
- Rösen P, Nawroth PP, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2001; 17 (3): 189-212. doi: 10.1002/DMRR.196.

- Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, Thomas MK, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023; 402 (10401): 529-44.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398 (10295): 143-55.
- Sandoval J, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 513-48.
- Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 204-14.
- Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2019; 39 (4): 558-68. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.310961.
- Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Consenso de manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. *Rev Soc Argent Diabetes* 2021; 55 (1): 3-70. <www.revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/466.>.
- Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Consenso de manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología* 2020; 88 (9). doi: 10.47196/diab.v55i1sup.466.
- Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 138.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387 (12): 1089-98.
- Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *The American journal of cardiology* 2004; 93 (2): 159-64. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2003.09.032.
- Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LS, Kerr Saraiva JF. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovascular Diabetology* 2018; 17 (157): 1-19. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.
- Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 0166125.
- Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 0166125.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Umpierrez GE. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. 6ª ed. American Diabetes Association, 2014.
- Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 876-82.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347-57.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-94.
- Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 78.
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review, *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 422-34. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

Fisiopatología de la respuesta de estrés psicosocial: regulación, desregulación y consecuencias metabólicas

José Bonet • Inés Manzanos

A pesar de la ambigüedad de su nombre, que significa al mismo tiempo el estímulo estresor y la respuesta, el estrés es un modelo del funcionamiento físico y mental muy fructífero, desde el punto de vista clínico y académico. Definido como una constelación de acontecimientos, consistente en un estímulo (estresor), que precipita un proceso en el cerebro y el psiquismo (percepción y evaluación del estímulo), que a su vez activa los sistemas fisiológicos de lucha o huida del organismo (respuesta fisiológica al estrés). Así se constituye la forma clásica de la respuesta conductual y fisiológica ante una situación percibida como peligrosa y amenazante, ya sea un predador, un accidente, un desastre natural, etc. Es una respuesta adaptativa, innata, que ha evolucionado para restaurar los circuitos homeostáticos a los puntos de ajuste normales previos. Como otras respuestas adaptativas es esencial para la supervivencia. Es un fenómeno que incluye una respuesta conductual, cerebral, neural, inmunológica, metabólica, emocional y hormonal. Comprende un estado mental de alarma o alerta de mayor intensidad cuanto más aversivo e incontrolable es percibido el estímulo, y la activación del sistema nervioso autónomo (SA), del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HPA, por su sigla en inglés), de la rama innata o proinflamatoria del sistema inmune.

Cuando las experiencias son de duración limitada y se las enfrenta con una sensación de “estar en control”, generan lo que se percibe como “estrés bueno”, que deja una vivencia de bienestar y logro cumplido; en cambio, experiencias prolongadas, recurrentes o extenuantes, que generan una sensación de falta de control y dominio, se perciben como “estar estresado”. Los estímulos psicosociales, potentes estresores, la exposición constante a entornos adversos, con agentes irritantes como

el ruido, la contaminación, los conflictos laborales, socioeconómicos e interpersonales muy frecuentemente tienen estas características.

Un paso fundamental es la evaluación psicológica y el proceso que se lleva a cabo en el cerebro para interpretar las experiencias como peligrosas, amenazantes o no amenazantes, y determinar las respuestas conductuales, emocionales y fisiológicas a cada situación. Como describe Robert Sapolsky (2008), las cebras, a diferencia de los seres humanos, no tienen preocupaciones. Las preocupaciones son un fenómeno exclusivamente humano, que pueden producir períodos prolongados de actividad elevada de los circuitos del estrés a partir de ciertos estímulos específicos y propios de la especie. Esto también es llamado “estrés psicológico o mental”, y se refiere a la posibilidad de los seres humanos para generar y experimentar como estresantes estímulos psicológicos o físicos internos en ausencia de estímulos u objetos externos. Estos se interpretan como amenazas a la supervivencia, por lo tanto se ponen en marcha un conjunto de respuestas destinadas a eliminar la amenaza, reestablecer la homeostasis y lograr la supervivencia.

Estas amenazas generadas desde el interior, también llamadas “endotoxinas psicológicas”, incluyen cogniciones persistentes, típicamente rumiaciones sobre los problemas de la vida propia, pensamientos constantes acerca de las metas y los objetivos no logrados, autoacusaciones y autorreproches por errores y faltas que ocurrieron o podrían ocurrir, culparse a uno mismo, “idea de estar en falta”, focalización en resultados negativos, nada es suficiente, etc. La exposición a estas “endotoxinas” puede provocar la activación a largo plazo de la respuesta de estrés que a menudo tiene la capacidad de alterar

el sueño, la postura, el sexo, la digestión, el equilibrio y las funciones cognitivas. Los estresores psicológicos activan múltiples sistemas simultáneamente, producen un estado de alerta mental asociado a un aumento de respuesta noradrenérgica, de la actividad neuroendocrina (sobre todo del cortisol) y activan la respuesta inmune.

Estrés psicosocial como factor de riesgo para enfermedades

Contamos con un importante cuerpo de evidencia acerca de que el estrés psicosocial se asocia con un incremento del riesgo para enfermedades somáticas y mentales. Se reconoce cada vez más que el estrés psicológico es un problema central y un factor de riesgo potencialmente modificable de las enfermedades cardiovasculares y de la progresión del cáncer. El estrés mental tiene un importante rol en activar y promover el desarrollo de enfermedades como la enfermedad intestinal inflamatoria, la obesidad y el cáncer a través de vías inmunes, neurales y metabólicas. El estrés ha sido considerado un factor crucial en la incidencia y progresión de enfermedades de la piel. También contamos con evidencia de la participación del estrés psicosocial en la progresión del VIH.

Estudios epidemiológicos de gran escala han mostrado que el estrés psicosocial tanto en la infancia como en la vida adulta predispone al desarrollo de enfermedades y problemas de salud mental como la ansiedad, la depresión y el trastorno de estrés postraumático, que constituyen un importante problema de salud pública.

El estrés psicosocial también es estímulo, potente y muy frecuente, de la respuesta inmune. Ante este, las células inmunes periféricas activan la producción de citocinas (CTQ) proinflamatorias que actúan como señales, reconocidas e interpretadas por el cerebro como moléculas que señalan “enfermedad” y “peligro”. Varios metaanálisis y numerosas publicaciones documentan la asociación entre el estrés psicológico y los marcadores de inflamación periféricos elevados. Esta asociación plantea la posibilidad de que el estrés psicológico aumente el riesgo de enfermedad y participe en el desencadenamiento, curso y pronóstico de la enfermedad a través de este mecanismo inflamatorio. Mas específicamente, en estos últimos años se ha enfatizado en la relación del estrés psicosocial, tanto en la infancia temprana como en la vida adulta, como factor de riesgo de la enfermedad cardiometabólica.

Teniendo en cuenta el impacto clínico, sanitario y epidemiológico que tienen tanto el estrés psicosocial

como la enfermedad metabólica, y la evidencia actual de la influencia mutua entre el estrés psicosocial y el riesgo de enfermedad, el objetivo de este capítulo es enfatizar en la importancia del estrés psicosocial en el riesgo de la enfermedad cardiometabólica. Para esto, describiremos brevemente los aportes actuales al modelo del estrés psicosocial y postularemos que la disregulación de la respuesta de estrés es un modelo explicativo plausible del desarrollo de la enfermedad cardiometabólica.

Regulación y disregulación de la respuesta de estrés

Se considera que los estímulos estresantes, sobre todo psicosociales, activan múltiples sistemas corporales y constituyen una respuesta adaptativa psicológica, conductual, neural, inmunológica, metabólica y neuroendocrina al servicio de la adaptación y la supervivencia; esta respuesta adaptativa y protectora se mantiene regulada en forma sostenida y adecuada mientras dure la amenaza, o sea, hasta que deje de ser necesaria; entonces, la respuesta se frena o cesa.

Para que se despliegue esta respuesta, frente al estímulo externo o interno captado por los sistemas sensoriales e interoceptivos, se activa el circuito de estrés en el cerebro que incluye el núcleo paraventricular del hipotálamo, sitio donde se inicia el eje HPA; la amígdala, que participa en otorgar el contenido emocional de las experiencias; el locus cerúleo, núcleo donde están las neuronas adrenérgicas que inicia el sistema simpático. Entre los tres conforman un circuito que se activa mutuamente. También se activa la corteza prefrontal, que tiene una función de “frenado” o inhibitoria. Este circuito cerebral activa el HPA, el sistema nervioso simpático (SNS), la rama innata o proinflamatoria de la inmunidad y otros ejes hormonales y sistemas periféricos como el cardiovascular, el musculoesquelético, etc.

Al mismo tiempo, se ponen en marcha mecanismos reguladores que generan un circuito de retroalimentación negativa, de los cuales el más importante es la secreción de cortisol liberado en las glándulas suprarrenales, que ingresa nuevamente al cerebro, se une a los receptores de glucocorticoides (GR, por su sigla en inglés) del hipocampo, hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo o frenando el eje HPA y todo el circuito de estrés cerebral y periférico. Esto se acompaña de un estado psicológico de una activación y ansiedad moderada, positivo con sensación de estar en control, y de la atención, memoria, y otras funciones superiores en un funcionamiento óptimo.

Es fácil de comprobar que las respuestas adaptativas y protectoras, y esenciales para la supervivencia, pueden perder su mecanismo de regulación y entonces volverse desadaptativas o deletéreas, y como consecuencia del desajuste, provocar disfunciones y enfermedades (p. ej., la respuesta inmunológica y la respuesta dolorosa, entre otras). Cuando la respuesta de estrés se desregula, se produce un estado de alerta psicológica y conductual prolongado, una hiperactivación del eje HPA, del sistema nervioso autonómico, con predominio de la rama simpática sobre la parasimpática, un estado de activación de la rama proinflamatoria de la inmunidad que genera un estado proinflamatorio *low grade* que tiene consecuencias importantes y conduce a cambios duraderos en el funcionamiento en general.

Es muy importante reconocer la diferencia entre los efectos protectores y cuando se desregulan los efectos potencialmente perjudiciales de la respuesta de estrés y la adaptación. Tanto es así que ha llevado a la introducción de dos términos: “alostasis”, que se refiere al proceso de pequeños ajustes continuos para mantener la estabilidad en contextos continuamente cambiantes; y “carga o sobrecarga alostática”, que se refiere al desgaste del cuerpo y el cerebro causado por el uso prolongado de alostasis, que produce que las señales químicas mediadoras se desregulen, es decir, no se apaguen cuando se acaba el estrés o no se enciendan adecuadamente cuando se necesitan.

En ese sentido, Gold y Chrousos (1992) en su icónico trabajo sostienen que la depresión y otros trastornos relacionados al estrés representan una respuesta adaptativa desregulada: una respuesta al estrés que no ha sido debidamente frenada. Frente al estrés cotidiano se produce una reacción excesiva del eje HPA, de la amígdala, del locus cerúleo/sistema simpaticoadrenomedular y una función disminuida de la corteza prefrontal (CPF). Como conclusión, se produce un estado de hipercortisolismo e hiperadrenalidad. A nivel molecular, la actividad de los sistemas cerebrales de glutamato, norepinefrina y citocinas aumentan de forma significativa y persistente. La actividad dopaminérgica del núcleo *accumbens* disminuye y aparece la anhedonia. La CPF subgenual está funcionalmente deteriorada y su tamaño se reduce hasta un 40%. Concomitantemente, la sinapsis se estresa por la acción sinérgica de la hipercortisolemia y el exceso de glutamato, lo cual disminuye significativamente la neurogénesis y la neuroplasticidad.

Esta desregulación se manifiesta clínicamente con síntomas psicológicos que configuran el estado de “estar estresado” o, más precisamente, el estado de “alerta continua” extenuante: la activación adaptativa de la

respuesta al estrés regulada se transforma en hiperactividad disfórica, miedo y ansiedad intensa; el alerta y la vigilancia necesaria, en hipervigilancia permanente; el incremento de la cognición, la memoria y la atención, en focalización en ideas depresivas y resultados negativos y catastróficos que alteran la capacidad de recordar, decidir, aprender y resolver problemas; la disminución moderada del apetito, crecimiento y conducta reproductiva, en anorexia, agotamiento, hipogonadismo hipotalámico y disminución de la libido.

De la misma manera, está bien establecido que existe un rico y complejo sistema de señales y comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el cerebro, que se describe como una *cross-talk* cerebro/inmunidad; la activación inmune periférica activa ciertas funciones cerebrales y el cerebro puede modular la actividad del sistema inmunológico. Las interacciones funcionales entre el cerebro, el sistema inmune y el sistema endocrino conforman una red fisiológica reguladora para optimizar la supervivencia, la respuesta defensiva y al estrés no solo infeccioso del organismo. En la respuesta al estrés, al igual que activa los sistemas cardiovascular y musculoesquelético para la lucha o la huida, también prepara el sistema inmunitario, esto es, se activa la inflamación para desafíos inminentes como la posibilidad de daño corporal o infecciones durante la lucha.

Por lo tanto, la respuesta inmune, como la respuesta de estrés, es una respuesta defensiva y adaptativa, temporaria, que necesita tener una regulación muy ajustada porque puede desregularse y devenir desadaptativa, y generar patologías como las autoinmunes, inflamatorias crónicas graves y cardiometabólicas. Cuando ocurre fuera de contexto en ausencia de estímulos infecciosos e inflamatorios, o es de una duración o intensidad desmedida y sucede cuando mecanismos homeostáticos que normalmente desactivan dicha respuesta no funcionan de manera adecuada, la inflamación protectora deviene en un estado proinflamatorio continuo. Este estado de “inflamación de bajo grado” genera vulnerabilidad a las enfermedades mentales y somáticas.

Mecanismos que participan en la desregulación de la respuesta de estrés

Esta desregulación tiene como uno de los principales mecanismos fisiopatológicos principales a la pérdida de la eficacia de la función del GR en el cerebro. Este componente central en el proceso de retroalimentación negativa funciona de una manera ineficaz, denominado por algunos autores como *down regulation*,

pérdida de la sensibilidad o “resistencia” del receptor al cortisol. Es decir, no funciona el “freno”, entonces se desregula la respuesta HPA.

Actualmente, tenemos una comprensión mayor de qué es lo que produce esta disfunción a través de los aportes de la epigenética y el *programming*. En estos últimos años se ha producido un crecimiento muy significativo de publicaciones que evidencian que uno de los factores de riesgo más específicos para la depresión, el estrés postraumático y el suicidio son los eventos traumáticos o la adversidad temprana, tanto durante el tercer trimestre del embarazo como los primeros años de la vida del ser humano. Esta es la etapa en la que se encuentra la mayor plasticidad fenotípica y en la cual el ambiente psicosocial adverso produce modificaciones epigenéticas, no solo estables a lo largo de la vida, sino que pueden trasladarse a las generaciones posteriores. Las experiencias psicosociales adversas, a través de modificaciones epigenéticas, producen efectos sostenidos en la expresión y función de genes, y alteran tanto la expresión como la sensibilidad del GR; por lo tanto, alteran la regulación del eje HPA. Estas modificaciones epigenéticas generan el silenciamiento (metilación del ADN) que altera la codificación y el funcionamiento del GR; el maltrato, la adversidad y los traumas en la infancia influyen sustancialmente en la regulación del eje HPA a través de la disminución de la expresión del GR e indican menos lugares de ligadura, y la metilación implica un funcionamiento alterado o resistencia y, por lo tanto, un sistema de “frenado” inadecuado con la desregulación de la respuesta de estrés. Estos cambios generan un fenotipo “hiperreactor al estrés” e incrementan la intensidad y duración de la respuesta ante el estrés cotidiano. Esta hiperreactividad ante el estrés posteriormente conduce a una vulnerabilidad no solo para enfermedades mentales, sino metabólicas y cardiovasculares, entre otras.

En los últimos años se ha descrito otro regulador funcional del receptor GR que es la proteína FKBP5 (*FK506 binding protein 5*). Esta es inducida por la ligadura del cortisol con el GR y proporciona un *loop* intracelular de retroalimentación negativa ultracorto, que modula la sensibilidad del mismo GR; cuando existe un exceso o sobreexpresión de FKBP5, disminuye la sensibilidad del GR, reduce la afinidad de unión con el cortisol y la translocación del complejo receptor al núcleo de forma menos eficiente. La sobreexpresión persistente de FKBP5 provoca una alteración en la terminación de la respuesta al estrés.

Interesantemente, se ha encontrado una correlación muy significativa entre el estrés temprano y el trauma infantil (maltrato, abuso, negligencia, abandono), la

función alterada del FKBP5 y el riesgo incrementado con varias afecciones relacionadas con el estrés, como la depresión mayor, el trastorno bipolar, el trastorno de estrés postraumático y el comportamiento agresivo y suicida. Se asocian adversidades en etapas tempranas de la vida, ciertos polimorfismos del FKBP5 que modifican su función y la regulación del sistema de estrés, que pueden perdurar en la edad adulta para aumentar el desarrollo de las enfermedades asociadas.

Más aún, existe evidencia fuerte que sostiene una interacción entre el estrés psicosocial en los primeros años de la vida (maltrato, negligencia, rechazo, abandono y abuso) y el incremento de inflamación tanto en la infancia como en la vida adulta. Este estado proinflamatorio constituye una vulnerabilidad a las consecuencias médicas y mentales, como pueden ser las enfermedades metabólicas e infecciosas. En cuanto a los mecanismos por los que el estrés activa la respuesta inflamatoria, contamos con importante evidencia de que el SNS y sus señales, las catecolaminas, a través de los receptores α - y β -adrenérgicos aumentan la expresión de CTQ tanto en el cerebro como en la periferia; se postula que las catecolaminas activan directamente el factor de transcripción inflamatorio NF- κ B, que activa la producción de CTQ proinflamatorias.

La respuesta de estrés desregulada: una vía fisiopatológica para las enfermedades cardiometabólicas

Hipercortisolemia y resistencia a la insulina

Los glucocorticoides estimulan los procesos de gluconeogénesis en el hígado, es decir, la síntesis de glucosa a partir de sustratos no hidrocarbonados como glicerol, lactato, piruvato y algunos aminoácidos como la alanina, así como también estimulan la glucogenólisis. Estos procesos están exacerbados en el estrés crónico por la persistencia de niveles elevados de glucocorticoides, lo que genera un estado de hiperglucemia plasmática. Como mecanismo fisiológico de compensación, todo esto se activa para tratar de normalizar estos valores y el páncreas aumenta la síntesis de insulina; este estado de hiperglucemia/hiperinsulinemia provoca una hiperactividad pancreática que perpetuada en el tiempo produce “insulinitis”, con un deterioro en la función de la células β .

La hiperinsulinemia constante en sangre lleva a la desensibilización del receptor de insulina en tejidos como el adiposo, el hígado y el músculo esquelético, por lo cual estos órganos y tejidos dejan de reconocer las señales que activan el receptor y no permiten la

entrada de glucosa a los tejidos. De esta manera, se genera un estado de resistencia a la acción de la insulina o insulinoresistencia (IR), siendo esta la base para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y parte del síndrome metabólico.

Como vemos, un estado emocional que por su intensidad, duración o repetición genera una respuesta de estrés desregulada en la cual el eje HPA permanece activado crónicamente es una condición de riesgo para la aparición de IR. Actualmente, se considera que la IR crónica es la base fisiopatológica común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la DM2, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipidemias y la enfermedad cardiovascular.

Obesidad, hipercortisolemia e inflamación

La obesidad, el sobrepeso y el sedentarismo son los principales factores de riesgo de DM2. Según algunos reportes, el 90% de la DM2 comienza con obesidad o sobrepeso. También podemos ver que existe una asociación muy clara entre obesidad, DM2, estrés psicosocial y depresión, todas situaciones clínicas cuya prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Algunos autores postulan que la hipercortisolemia prolongada debida a la desregulación a la respuesta de estrés podría explicar una fisiopatología común de la asociación obesidad, estrés psicosocial, DM2 y depresión.

El cortisol promueve la obesidad por dos vías: estimulando el núcleo arcuato (ARC, por su sigla en inglés) del hipotálamo, por lo tanto, la secreción de hormonas orexígenas como el neuropéptido Y (NPY); y promoviendo la formación de depósitos de grasa en los adipocitos, particularmente de la región abdominal, la grasa visceral; esto se ha descrito desde hace mucho en el síndrome de Cushing y se ve claramente que este depósito se resuelve cuando los valores de cortisol se normalizan.

Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del adipocito como órgano endocrino, a partir del conocimiento de que produce y secreta una importante cantidad de hormonas y otras señales químicas. Entre ellas se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal como la leptina y adiponectina; aquellas implicadas en la función inmune como el TNF- α , IL-1 y IL-6; moléculas implicadas en la función vascular: angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; y moléculas implicadas en el desarrollo de la resistencia a la insulina como la resistina, entre otras.

Ante la hipercortisolemia, los adipocitos comienzan a acumular gran cantidad de ácidos grasos en su

interior, lo cual conduce a procesos expansivos como hiperplasia e hipertrofia adipocitaria, que van llevando lentamente al sobrepeso y a la obesidad. Ante estos procesos expansivos, los adipocitos sufren hipoxia y posteriormente necrosis, a partir de lo cual comienzan a rodearse de células fagocitarias para reparar el daño o remover el tejido muerto, es decir, se desencadena el inicio de un proceso inflamatorio. El tejido adiposo hiperplásico o hipertrófico expresa concentraciones altas de quimiocinas, como la proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1), con capacidad de atraer más macrófagos y linfocitos periféricos, lo que perpetúa el proceso de invasión inmune al tejido.

Por otra parte, la gran cantidad de ácidos grasos almacenados en los adipocitos exacerbaban procesos oxidativos como la lipoperoxidación, esto es la oxidación de moléculas lipídicas en el interior de estas células. La lipoperoxidación que ocurre durante la hiperplasia/ hipertrofia adipocitaria lleva a un escenario de estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento en los niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) y el nitrógeno, tales como el ion superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico (ON) respectivamente; consecuencia de esto, se reclutan numerosas células inmunológicas desde la periferia hacia el tejido adiposo, y se inicia un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por elevación de CTQ proinflamatorias y de la leptina, con disminución de las CTQ antiinflamatorias IL-10, y de la adiponectina. La inflamación del tejido adiposo visceral puede ser la fuente de un estado proinflamatorio crónico de bajo grado con repercusión local y sistémica, llamada también inflamación "estéril" o inflamación metabólica, una activación del proceso inflamatorio en ausencia de infección local o sistémica demostrable.

Resumiendo, las condiciones de hipoxia y de estrés oxidativo provocadas por la hiperplasia/ hipertrofia adipocitaria, desencadenada por el aumento del cortisol, producen un remodelado estructural y funcional del adipocito y crean un estado de inflamación de bajo grado local con repercusiones sistémicas.

Dentro de las repercusiones sistémicas de este proceso inflamatorio tenemos que considerar la adiponectina. Esta es una adipocitocina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético, estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina, así como también inhibe la gluconeogénesis. Además de estas propiedades antidiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad.

En este sentido, es importante considerar que la adiponectina se encuentra disminuida en la obesidad y que se postula como una consecuencia del estado proinflamatorio preponderante. Diferentes estudios muestran que concentraciones bajas de adiponectina, como las que se ven en la obesidad, están relacionadas con un aumento del perfil de riesgo cardiometabólico.

Leptina, obesidad y neuroinflamación

Cuando se altera la función del adipocito, otra de las adipocitocinas que se modifica es la leptina. Como se sabe, la cantidad de leptina liberada es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo, por lo tanto la leptina se va a encontrar aumentada en la obesidad, una especie de “lipostato” que va a regular la conducta alimentaria en el cerebro.

En la regulación de la conducta alimentaria (CA) intervienen factores periféricos y centrales integrados, siendo el ARC hipotalámico uno de los sitios más importantes para esta regulación. En él se ubican las dos poblaciones neuronales que participan en la regulación de la CA y que tienen funciones antagónicas, conocidas como neuronas orexígenas, que secretan péptido relacionado con agutí (AgRP) y el NPY; y las neuronas anorexígenas, que secretan proopiomelanocortina (POMC) y son reguladas transcripcionalmente por cocaína y anfetamina (CART, por su sigla en inglés).

La leptina es una señal periférica de la CA que en la obesidad, como ya mencionamos, está elevada en sangre. Cuando se incrementan los niveles de leptina, esta atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a sus receptores en el ARC, activando las hormonas anorexígenas e inhibiendo las orexígenas. Les informa a los centros de regulación de la CA que tienen que producir saciedad, por eso se la conoció como “la hormona de la saciedad”. Sucede que en la obesidad estas señales pierden su eficacia, se altera el mecanismo y no se produce saciedad.

Neuroinflamación hipotalámica y pérdida de eficacia de las señales periféricas

Numerosos estudios han demostrado que una dieta rica en grasas produce infiltración, liberación de CTQ proinflamatoria y activación de las células de la microglía en el cerebro, principalmente en el hipotálamo. Además se observó que esta inflamación, como respuesta al tipo de alimentación, se desarrolla más rápidamente en el hipotálamo que en los tejidos periféricos. Por lo tanto, la inflamación hipotalámica inducida por una dieta hipercalórica puede preceder la inflamación o las alteraciones metabólicas en los tejidos periféricos.

El estado inflamatorio en el ARC y en el núcleo lateral hipotalámico llevan a un proceso de desensibilización de los receptores de leptina y de insulina, que lleva a un estado de resistencia a insulina/leptina; esto afecta a las neuronas POMC, encargadas de las señales anorexígenas, pero se mantiene la función de la señalización de las neuronas orexígenas, situación que promueve que el sujeto en condiciones de obesidad continúe buscando el consumo de alimento, especialmente aquellos ricos en lípidos y carbohidratos. Más aún, el hipercortisolismo es un gran estimulante del NPY, una de las principales señales orexígenas.

Si el estado de obesidad persiste en el tiempo, la inflamación comienza a expandirse más allá del hipotálamo y se activa la microglía en otras regiones del cerebro como el hipocampo, la amígdala, la corteza orbito-frontal, la corteza prefrontal y el núcleo estriado. La activación de la microglía cerebral y del aumento de citocinas proinflamatorias cerebrales se denomina “neuroinflamación” y tiene un efecto conductual, emocional, anímico y en el sueño.

Estas CTQ impactan sobre el eje HPA estimulando la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo, perpetuando así la desregulación del HPA que el estrés psicosocial inicialmente había provocado.

Otro de los efectos causados por el aumento de las CTQ cerebrales es el que se produce en el hipocampo. El hipocampo tiene un rol central en el *feedback* negativo del cortisol sobre el eje HPA; la neuroinflamación lleva a la desensibilización de los receptores para glucocorticoides GR/MR en el hipocampo, perdiéndose de esta forma parte del freno inhibitorio de los corticoides sobre el HPA.

Estos dos últimos efectos provocados por la neuroinflamación, el estímulo del CRH en el núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico y la falla en el *feedback* negativo del cortisol en el hipocampo, colaboran con la desregulación de la respuesta de estrés, con persistencia del hipercortisolismo y todas las consecuencias mencionadas.

Conclusiones

Es fácil de comprobar que las respuestas adaptativas, protectoras y esenciales para la supervivencia pueden perder su mecanismo de regulación y entonces volverse desadaptativas, y como consecuencia del desajuste, provocar disfunciones y enfermedades. Esto se ve muy claramente en la desregulación de la respuesta de estrés y en la desregulación de la respuesta inmunológica.

Los seres humanos somos propensos al “estrés psicológico, mental o psicosocial”, que se refiere al fenómeno de generar y experimentar como estresantes estímulos psicológicos o físicos internos en ausencia de estímulos u objetos externos. Estos se toman como amenazas a la supervivencia, por lo tanto, se ponen en marcha un conjunto de respuestas destinadas a eliminar la amenaza y reestablecer la homeostasis.

Cuando la respuesta de estrés psicosocial se desregula, se produce un estado de alerta psicológica y conductual prolongado, una hiperactivación del eje HPA, con el hipercortisolismo resultante; una hiperactivación del sistema nervioso autónomo, con predominio de la rama simpática e hiperadrenérgica sobre la parasimpática; un estado de activación de la rama proinflamatoria de la inmunidad que genera un estado proinflamatorio o “inflamación de bajo grado”, que tiene consecuencias importantes y conduce a cambios duraderos sobre el metabolismo y el funcionamiento del cuerpo en general.

Esto crea las condiciones fisiopatológicas e incrementa el riesgo para el desencadenamiento de enfermedades metabólicas. La hipercortisolemia participa en el proceso de insulinoresistencia, obesidad y DM2; altera las señales periféricas y centrales que participan de la conducta alimentaria; perturba la función de los adipocitos y modifica la concentración de leptina y adiponectina. Interviene en el proceso de inflamación hipotalámica, que luego se expande y genera el proceso de neuroinflamación, proceso que finalmente incide en la regulación del circuito del estrés.

Bibliografía de consulta

- Alameda L, Trotta G, Quigley H, Rodriguez V, Gadelrab R, Dwir D, Dempster E, Wong CCY, Forti MD. Can epigenetics shine a light on the biological pathways underlying major mental disorders? *Psychological Medicine* 2022; 52: 1645-65. doi.org/10.1017/S0033291721005559.
- Alexopoulos A, Chrousos G. Stress-related skin disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 295-304.
- Almeida FB, Pinna G, Barros HM. The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (11): 5495. doi: 10.3390/ijms22115495.
- Aspesi D, Pinna G. Could a Blood Test for PTSD and Depression Be on the Horizon? *Expert Rev Proteom* 2018; 15: 983-1006.
- Avitsur R, Levy S, Goren G, Grinshpahet R. Early adversity, immunity and infectious disease. *Stress* 2015; 18 (3): 289-96.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble Neuron 2020; 107 (2): 234-56. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Binder EB, Dissecting the molecular mechanisms of gene x environment interactions: implications for diagnosis and treatment of stress-related psychiatric disorders. *European Journal of Psychotraumatology* 2018; 8: 1412745. doi.org/10.1080/20008198.2017.
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1920-5.
- Binder E, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, et al. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse With Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults. *JAMA* 2008; 299 (11): 1291-305. doi: 10.1001/jama.299.11.1291.
- Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 717-26. doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6.
- Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2 (2): 73-86.
- Branchi I, Poggini S, Capuron L, Benedetti F, Poletti S, et al, the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) ImmunoNeuroPsychiatry Thematic Working Group and Marion Leboyer. Brain-immune crosstalk in the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2021; 45: 89-107.
- Branchi I, Poggini S, Capuron L, Benedetti F, Poletti S, et al. Brain-immune crosstalk in the treatment of major depressive disorder, *Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. European Neuropsychopharmacology* 2021; 45: 89-107.
- Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130 (2): 226-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
- Chaves Filho AJM, Lima CNC, Vasconcelos SMM, de Lucena DF, Maes M, Macedo D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80 (C): 234-49.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267 (9): 1244-52. Errata in: *JAMA* 1992; 268 (2): 200.
- Danese A, MD, Moffitt T, Harrington H, Milne B, Polanczyk G, et al. Adverse Childhood Experiences and Adult Risk Factors for Age-Depression, Inflammation, and Clustering of Metabolic Risk Markers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163 (12): 1135-43. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.214.
- Dantzer R, Heuser I, Sonia Lupien S. Covid-19: An Urgent Need For A Psychoneuroendocrine Perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 116: 10470.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (1): 46-56. doi: 10.1038/nrn2297.

- Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol. Allergy Clin. North Am* 2009; 29: 247-64.
- Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman R, Tawakol A, Osborne M. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2020; 21 (5): 23. doi: 10.1007/s11936-019-0724-5.
- de Kloet R, Marian Joëls, The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Molecular Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-022-01934-8.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 2005; 146 (10): 4192-9.
- Dhabhar FS, Malarkey W, Neri E, McEwen B. Stress-induced redistribution of immune cells -from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37 (9): 1345-68. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.
- Eckerling A, Ricon-Becker Sorski I, Sandbank E, Ben-Eliyahu S, et al. Relationship between stress and coronary artery disease. A comprehensive review. *Medicine* 2024; 103 (5): 37066.
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (8): 875-88.
- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 254-75.
- Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry* 2015; 20: 32-47; doi: 10.1038/mp.2014.163.
- Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci* 2017; 40 (4): 237-53.
- Hakamata Y, Suzuki Y, Kobashikawa H, Hori H. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2022; 65. doi.org/10.1016/j.y.
- Holsboer F, The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression, *Neuropsychopharmacology* 2000; 23 (5).
- Hong Y, Zhang L, Liu N, Xu X, Liu D, Tu J. The Central Nervous Mechanism of Stress-Promoting Cancer Progression. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 12653. doi.org/10.3390/ijms232012653.
- Ironson GH, Hayward H. Do Positive Psychosocial Factors Predict Disease Progression in HIV-1? A Review of the Evidence *Psychosom Med* 2008; 70 (5): 546-54. doi: 10.1097/PSY.0b013e318177216.
- Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1391 (1): 20-34.
- Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35 (1): 2-16.
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320 (3): 375-91.
- Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101 (6): 739-47.
- Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackelford D, Ferrari D, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: A critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 40-7.
- Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19 (1): 10-27.
- Kivimäki M, Steptoe A, Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiology* 2018.
- Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med* 2008; 70: 539-45.
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (3): 220-9.
- Marsland A, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson N. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2017; 64: 208-19. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011
- McEwen B. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev* 2007; 87: 873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006.
- McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1373 (1): 56-64.
- McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Neurobiology of Stress* 1 (2015).
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8 (4): 367-81.
- McGowan P, Sasaki A, C D'Alessio A, Dymov S, Labonté B, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12 (3): 342-8. doi: 10.1038/nn.2270.
- Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019; 24 (1): 18-33.
- Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2014; 42: 10-21.
- Nemeroff CH. The State of Our Understanding of the Pathophysiology and Optimal Treatment of Depression: Glass Half Full or Half Empty? *Am J Psychiatry* 2020; 177: 671-85; doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20060845.
- Palomera X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (10): 388-95.
- Sapolsky R. Por qué las cebras no tienen úlceras. Alianza Editorial, 2008.
- Scott N. Mueller. Neural control of immune cell trafficking. *J Exp Med* 2022; 219 (3): e20211604. doi.org/10.1084/jem.20211604.

- Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: A mechanistic review. *Archives of Pharmacal Research* 2019; 42 (5): 383-92.
- Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 1-12.
- Stephoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 901-12.
- Stephoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 360-70. doi: 10.1038/nrcardio.2012.45.
- Temoshok LR, Wald RL, Synowski S, Garzino-Demo A. Coping as a multisystem construct associated with pathways mediating HIV-relevant immune function and disease progression. *Psychosom Med* 2008; 70: 555-61.
- Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 1487-99.
- Winning A, Glymour M, McCormick M, Gilsanz P, Kubzansky L. Psychological Distress Across the Life Course and Cardiometabolic Risk Findings From the 1958 British Birth Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (14): 1577-86.
- Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 1082. doi.org/10.3390/ijms25021082).
- Zhang H, Wang Mi, Xue Zhao, Wang Y, Chen X, Su J. Role of stress in skin diseases: A neuroendocrine-immune interaction view. *Brain Behavior and Immunity* 2024; 116: 286-302. doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.005.

Tabaquismo y riesgo cardiovascular

Gabriela Senatore • Miriam Di Loretto • Juan Carlos Calderón • Jorge Osvaldo Cáneva

Epidemiología

El tabaquismo es la adicción que se ha convertido en la mayor pandemia del siglo XXI y es uno de los principales factores de riesgo que producen muertes prematuras y discapacidades a nivel mundial. Produce un costo económico de dos billones de dólares para la sociedad cada año, y, de continuar este nivel de consumo, se espera que para el año 2025 la cantidad de decesos anuales alcance los diez millones.

A nivel mundial, 942 000 000 de hombres y 175 000 000 de mujeres de 15 años o más son actualmente fumadores. Recientemente, si bien el consumo mundial general de tabaco ha disminuido ligeramente, se observa que muchos países con poblaciones jóvenes están experimentando una prevalencia creciente a medida que las tácticas de la industria tabacalera socavan continuamente los esfuerzos de salud pública.

En la Argentina, es considerada una enfermedad crónica que produce más de 45 000 muertes por año. Actualmente, las cifras indican que fallecen 123 personas por día y 6000 fumadores pasivos al año y un 14,3% de todas las muertes que se producen en mayores de 35 años podrían ser evitadas. Así las cosas, en nuestro país se viene trabajando para erradicar este mal en forma progresiva a través de los diferentes equipos multidisciplinarios que se han abocado a una nueva disciplina que es la cesación tabáquica.

El tabaquismo es un factor de riesgo modificable y prevenible y es por ello que la implementación de medidas para controlar su consumo es una prioridad de salud pública, ya que tiene el potencial de reducir el aumento de enfermedades en todo el mundo.

El consumo de tabaco no solo afecta a quien lo consume, sino también a quienes están expuestos al humo

de segunda mano. En el año 2016, se estima que una quinta parte de los hombres y un tercio de las mujeres en todo el mundo estuvieron expuestos al humo de segunda mano. La exposición al humo de segunda mano se asocia con numerosos efectos adversos para la salud, incluso entre los niños y los bebés por nacer y causa una mortalidad y morbilidad sustanciales a nivel mundial. Solo en ese año, por ejemplo, causó un estimado de 884 000 muertes. Los años de vida perdidos debido a problemas de salud, discapacidad o muerte prematura debido al humo de segunda mano fueron de 6 400 000 años para infecciones de las vías respiratorias inferiores, 2 500 000 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y más de 200 000 para la infección del oído medio.

En relación con el daño de nuestro medio ambiente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con Organización Panamericana de la Salud (OPS) lanzó como lema para el día mundial sin tabaco del 31 de mayo de 2022, «El tabaco envenena nuestro planeta», haciendo referencia a 600 000 000 de árboles talados para hacer cigarrillos, 84 000 000 de toneladas de emisiones de CO₂ (dióxido de carbono) liberadas a la atmósfera que elevan la temperatura mundial y 22 000 000 de litros de agua para fabricar cigarrillos, lo que aumenta la fragilidad de los ya escasos recursos de nuestro planeta y dañan aún más la salud humana.

En nuestro país, mueren anualmente más de 44 851 personas por enfermedades asociadas al consumo de tabaco y de las cuales 6000 son provocadas por la exposición al humo ambiental del tabaco (HAT). La sumatoria de años de vida perdidos por muerte prematura y por discapacidad suman casi 1 000 000, lo que genera, además, un costo directo anual al sistema

de salud de \$33 000 000 000 (pesos argentinos), lo que equivale al 0,75% de todo el producto bruto interno (PBI) del país y al 7,5% del monto que Argentina gasta en salud cada año.

El mayor peso está dado por las enfermedades cardiovasculares (ECV), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón. Su impacto en la mortalidad y en la calidad de vida es responsable en forma directa de la pérdida de 998 881 años de vida cada año y explica el 14,3 de todas las muertes que se producen en el país en mayores de 35 años que podrían ser evitadas.

El tabaquismo representa una enfermedad adictiva crónica en sí misma que se asocia, además, a una disminución de la productividad y con un impacto importante en el gasto de bolsillo, factores que contribuyen a la pobreza de los individuos.

La 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada en el último trimestre del año 2018 mostró que la prevalencia de consumo de tabaco (cigarrillos) fue del 22,2%, lo que denota un continuo y sostenido descenso desde la ENFR 2005 (29,7%) y un 25% de reducción relativa desde la primera a la cuarta edición. El indicador resultó mayor en varones (26,1%) que en mujeres (18,6%). Constituyen elementos novedosos el hecho de que el 10,3% de los fumadores actuales de cigarrillos manifestó fumar cigarrillos armados y el 1,1% del total de la población consume cigarrillos electrónicos. El indicador de exposición al humo de tabaco ajeno también muestra un descenso continuo a lo largo de la última década. Entre la ENFR 2009 y la ENFR 2018 la exposición en el hogar descendió del 33,9% al 25%; del 34,0% al 21,8% en los lugares de trabajo y del 47,2% al 21,5% en los bares y restaurantes. Acompañando estas tendencias favorables, un 50% de los fumadores intentó dejar de fumar en el último año y prácticamente 8 de cada 10 personas están de acuerdo con el aumento de impuestos al tabaco, la medida más eficaz para desalentar su consumo. Si bien estas cifras son alentadoras, todavía fuma 1 de cada 5 adultos del país; 1 de cada 5 trabajadores permanece expuesto al humo de tabaco en su lugar de trabajo y casi la mitad de la población vio publicidad de tabaco en los puntos de venta de cigarrillos. Es especialmente relevante el hecho de que son los adultos jóvenes (18-24 años) los que están más expuestos al humo de tabaco ajeno, tanto en el hogar como en lugares públicos como bares y restaurantes, y son quienes más expuestos están a la publicidad de tabaco.

En la provincia de Buenos Aires, el 23,1% de la población mayor de 18 años es fumadora; el 27,8% se encuentra expuesto al humo ambiental del tabaco en su hogar y el 24,1 % en su trabajo.

Las políticas de control del tabaco son las principales herramientas que tienen los estados para proteger a los ciudadanos de las consecuencias del tabaquismo. Entre estas, ofrecer ayuda para el abandono del tabaco demostró ser una medida eficaz para contribuir al descenso de la prevalencia del consumo de tabaco.

Afortunadamente, la comunidad mundial está progresando hacia la mejora del control del tabaco. Los esfuerzos de los gobiernos, la sociedad civil y la comunidad internacional, incluso a través del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT), están teniendo efectos que salvan vidas en muchos países. Aunque el consumo sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo, las disminuciones en la prevalencia en los países con esfuerzos activos de control del tabaco demuestran que podemos reducir el tabaquismo con estrategias efectivas.

En este punto, si bien Argentina tiene leyes nacionales y provinciales que contemplan los puntos más importantes incluidos dentro del CMCT, nuestro país lo firmó, pero aún no lo ratificó y quedó afuera de este acuerdo internacional que permite a todos los países generar una política común para lograr luchar mancomunadamente contra esta pandemia.

Fisiopatología del desarrollo de las complicaciones vasculares

El mecanismo por el cual el tabaco afecta al sistema cardiovascular es múltiple y se acepta que los efectos nocivos están mediados por cinco mecanismos fundamentales.

Efectos directos. Hay evidencia que demuestra que el tabaco inhalado produce un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) media de 10 latidos por minuto y de la presión arterial (PA) media, sistólica y diastólica de 10 a 15 mmHg, efectos que están mediados por los niveles plasmáticos de nicotina. La FC y la PA son los mayores determinantes del consumo de oxígeno miocárdico, lo que sumado al monóxido de carbono inhalado producido por el humo del tabaco pueden ser determinantes en mayor o menor grado de isquemia miocárdica.

Efectos vasomotores. Como consecuencia de esos efectos se encuentra alterada la función endotelial y su principal mensajero: el óxido nítrico (NO). Este actúa localmente generando la dilatación del músculo liso de la pared vascular. En general, la vasodilatación dependiente del endotelio está alterada en los fumadores.

Se ha podido documentar que en los fumadores existe disminución del NO exhalado después de aspirar el humo de tan solo un cigarrillo y que en los

fumadores crónicos los niveles de NO exhalado son inversamente proporcionales al número de cigarrillos fumados, lo que genera una disfunción endotelial con respuesta vasoconstrictora predominante, independientemente de la presencia o no de lesiones coronarias ateroscleróticas previas. Entre otros mecanismos involucrados en la respuesta vasoconstrictora que ejerce el tabaco, se propone a la endotelina-1. Esta es una potente hormona vasoconstrictora liberada por las células endoteliales con respuesta a múltiples estímulos, tales como trombina, vasopresina, insulina, glucosa, bradicinina, entre otras, y está implicada en diversas etapas de proceso de enfermedad aterosclerótica, así como en el efecto vasoconstrictor del tabaquismo en pacientes con enfermedad coronaria establecida y fumadores sanos.

Efectos sobre la homeostasis. Las plaquetas son los principales elementos involucrados en este mecanismo dado que es sabido su papel primordial en la aterosclerosis, progresión y crecimiento de la placa, asimismo como su acción directa en síndromes coronarios agudos y accidente cerebrovascular isquémico. En las personas que consumen tabaco, está aumentada la adhesividad y agregación plaquetaria, cambio reversible ante su supresión. Las plaquetas de quienes consumen tabaco son más trombogénicas; este fenómeno está relacionado con posible aumento del tromboxano A2 cuyo mecanismo parece estar mediado por una menor sensibilidad a la prostaciclina, potente inhibidor del tromboxano A2, así como también a la producción de trombina que se muestra mayor en los consumidores activos de tabaco vs. los no consumidores.

Otro mediador involucrado es el fibrinógeno cuyo aumento está muy relacionado con el desarrollo de ECV. El tabaquismo es el determinante más potente y conocido de los niveles de fibrinógeno en individuos sanos y su aumento es uno de los mecanismos implicados en las lesiones cardiovasculares inducidas por tabaco, aumento también reversible con el cese del consumo.

Otros factores relacionados con el consumo de tabaco que influyen con la trombogenicidad son el aumento de la viscosidad sanguínea por un incremento del hematocrito por hipoxia crónica (poliglobulia secundaria) o posible enfermedad pulmonar asociada (p. ej., EPOC) y otros factores, dosis-dependientes, como ser el aumento del factor de von Willebrand y los cambios en el balance profibrinolítico y antifibrinolítico, lo que disminuye de esta manera la fibrinólisis espontánea.

Potenciación otros factores de riesgo. Además del efecto ya comentado sobre la PA, el tabaquismo tiene un efecto sobre el metabolismo de los lípidos a

favor del aumento de la capacidad aterogénica en las personas que combinan ambos factores. El tabaquismo genera aumento del colesterol total, LDL y triglicéridos con niveles más bajos de HDL y apolipoproteína A1 comparados con quienes no consumen tabaco y relacionado en forma directamente proporcional al mayor consumo de tabaco asociado. Otro efecto es la asociación sugerida del tabaquismo con la DBT tipo II con un riesgo mayor para los de consumo más alto y una menor incidencia en los exfumadores vs. los que no cesaban con el consumo. El mecanismo involucrado estaría dado por el efecto de la nicotina sobre la resistencia a la insulina y sus consecuencias.

Otros factores relacionados. Basados en el concepto de la aterosclerosis como enfermedad inflamatoria crónica, y que esta es un factor fundamental en la evolución de la placa desde su inicio hasta la etapa de rotura y fenómeno trombótico arterial agudo, hay amplia evidencia que con la exposición al humo de tabaco se producen la activación de muchos procesos proinflamatorios. El tabaquismo modula el sistema inmune a través de varios mecanismos incluso la inducción de respuesta inflamatoria, la inmunosupresión, la alteración del equilibrio de citocinas, inducción de la apoptosis y daño de ADN, el que tiene como resultado la formación de anticuerpos anti-ADN. Existe leucocitosis como un reactante de fase aguda, más común en los consumidores de tabaco, la que aumenta de acuerdo al nivel de consumo/día de manera directamente proporcional, así como aumento de proteína C reactiva de alta sensibilidad cuyo nivel más alto también está relacionado con el índice paquetes/año. Ambos biomarcadores no descienden a los niveles comparados con las personas que nunca consumieron tabaco, como una posible acción residual debido a daños persistentes.

Actualización en el tratamiento del tabaquismo

Reseña breve de intervenciones disponibles para el tratamiento de la adicción a la nicotina

Sobre la base del concepto del tabaquismo como una enfermedad crónica adictiva, es vasta la evidencia científica disponible que avala las intervenciones en distintos niveles para el diagnóstico y tratamiento del tabaquismo.

De menor a mayor complejidad y de mayor a menor accesibilidad, las intervenciones avaladas son las siguientes.

Registro del estado de fumador. A toda persona que consulta al sistema de atención de la salud, preguntar

sobre su consumo de tabaco y registrarlos sistemáticamente en un lugar visible de la historia clínica ya que esto muy probablemente aumente la tasa de intervención por parte del equipo de salud (OR: 3,1; IC 95%: 2,2-4,2) y la tasa de cesación (OR: 2; IC 95%: 0,8-4,8).

Consejo breve. En todas las consultas, este debe ser claro, firme y personalizado cualquiera sea el motivo de consulta y cualquiera sea la especialidad consultada, ya sea por personal médico (RR: 1,66; IC 95%: 1,42-1,94), personal de enfermería (RR: 1,29; IC 95%: 1,21-1,38), odontólogos (OR: 1,74; IC 95%: 1,33-2,27) y farmacéuticos (RR: 2,30; IC 95%: 1,33-3,97). Es una estrategia asequible, eficaz y que demanda poco tiempo. Debe incluir información sobre los beneficios de dejar de fumar, relacionarlo con las condiciones de salud de cada persona y/o su motivo de consulta actual y dar a conocer que existen tratamientos efectivos para tal efecto.

Intervención breve o de las 5 A. Averiguar el estado tabáquico, Aconsejar la cesación, Asistir y evaluar si la persona está lista para dejar, Ayudar con herramientas conductuales (acordar un día «D») y farmacológicas y Acompañar con el seguimiento. Son intervenciones efectivas para aumentar la tasa de cesación (OR: 1,78; IC 95%: 1,44-2,21) comparado con el cuidado habitual.

Intervención intensiva individual o grupal. Ambas intervenciones aumentan la tasa de éxito cuando se combina tratamiento farmacológico, para el manejo del síndrome de abstinencia, con consejería conductual para el manejo de la dependencia psicosocial. La combinación de ambas, muestra mayor tasa de éxito que la utilización de cada una de ellas individualmente comparada con el cuidado habitual.

Consejería práctica. Para la modificación del comportamiento se recomienda utilizar los componentes psicoterapéuticos con el fin de aumentar la tasa de cesación: desarrollo de habilidades, resolución de problemas y técnicas de afrontamiento del estrés; brindar acompañamiento y estímulo, apoyo social (red de sostén).

Tratamiento farmacológico. Demuestra sus mejores resultados cuando una persona atendida, activa y empoderada, interacciona con un equipo de salud preparado y proactivo. Tiene como principal objetivo disminuir y/o atenuar el síndrome de abstinencia que aparece ante la disminución o supresión brusca de nicotina.

La elección del fármaco dependerá de las preferencias de las personas, los costos, la disponibilidad y de la experiencia del profesional que prescribe.

Los tratamientos farmacológicos de primera línea (seguros y efectivos), utilizados como monoterapia, son los siguientes:

- Terapia de reemplazo nicotínico (TRN), en forma de: parches de nicotina (21 mg, 14 mg y 7 mg),

chicles de nicotina (2 mg y 4 mg), caramelos de nicotina (1 mg y 2 mg), *spray* nasal de nicotina (1 mg cada aplicación). Todas las formas son igualmente efectivas, duplican la tasa de éxito vs. la no utilización. Se emplean de 8 a 12 semanas. La elección de una u otra forma de TRN, dependerá de la disponibilidad, accesibilidad, experiencias previas del paciente, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y costos.

- Bupropión: antidepresivo de acción dual, avalado desde 1997 como la primera terapia no nicotínica, que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina. Su eficacia es independiente de su acción antidepresiva. Duplica la tasa de éxito vs. placebo en dosis de 150 a 300 mg/d por 8 a 12 semanas de tratamiento.
- Vareniclina: es un agonista parcial del receptor nicotínico; medicación de primera línea y de elección que triplica las posibilidades de cesación vs. placebo. Con perfil cardiovascular y neuropsiquiátrico seguro; no aumenta la depresión ni la ideación suicida, con escasos efectos adversos a predominio digestivos (náuseas). Dosis: 0,5 a 2 mg/d por 12 semanas de tratamiento.
- En pacientes con alta dependencia y alta tasa de recaída hay evidencia que sugiere tratamientos más prolongados y de dosis más altas que las habituales para las formas de TRN y vareniclina. No se debe utilizar una dosis mayor de 300 mg en el caso de bupropión (dosis de 450 mg pueden aumentar el umbral convulsivo).
- Los tratamientos combinados: consisten en la utilización de más de una forma farmacéutica, especialmente para aquellos consumidores de tabaco que presentan alta dependencia, considerando siempre costo-beneficio (accesibilidad, costo económico, efectos adversos). Las combinaciones posibles son variadas: TRN (parches) + TRN (chicles, caramelos, *spray* nasal); TRN + bupropión; TRN + vareniclina.
- Los tratamientos de segunda línea son clonidina y nortriptilina, con poco uso en nuestro medio y solo si hay contraindicaciones para el uso de medicación de primera línea. En la práctica clínica, nuestra intervención puede ser más efectiva cuando:
 - Damos instrucciones claras.
 - Focalizamos los esfuerzos en las primeras semanas (manejo de síndrome de abstinencia).
 - No generamos expectativas no realistas.
 - Controlamos errores en el tratamiento: dosis bajas, dejar el tratamiento muy pronto, uso irregular.
 - Utilizamos combinaciones de fármacos.

- Mantenemos la comunicación fluida y empática con el paciente.
- Cambiamos el plan y lo adecuamos toda vez que sea necesario.
- No se recomienda usar el cigarrillo electrónico para dejar de fumar por riesgo de enfermedad pulmonar grave y por no ser efectivo para la cesación total, dado que produce principalmente un mantenimiento de la adicción a la nicotina inhalada. En el año 2011, por disposición de ANMAT 3226, se prohibió la importación, venta y publicidad del cigarrillo electrónico en todo el territorio nacional y en el año 2016 se ratificó. Estos dispositivos podrían significar un obstáculo en el control del tabaco.
- Se desaconseja el uso de benzodiazepinas y otros ansiolíticos (p. ej., diazepam, buspirona), β -bloqueantes, acetato de plata, cannabinoides, antidepressivos (IRSS, IMAO y venlafaxina), naltrexona y mecamilamina, por la incertidumbre respecto a la tasa de cesación.
- Las líneas proactivas (líneas telefónicas con seguimiento) aumentan la tasa de cesación comparadas con intervención mínima o cuidado habitual, con un RR 1,27 (IC 95% 1,20 a 1,36).
- Los materiales de autoayuda son útiles en el marco de los distintos formatos de intervención (presenciales, telefónicas o telemedicina) ya que aumentan la tasa de cesación. Su efectividad es mayor cuando se asocian a otras intervenciones.

Merece una mención especial dentro de las intervenciones la entrevista motivacional como estilo de atención para estimular el abandono y que es fundamental sostener durante todas las etapas del tratamiento. Es un estilo de atención centrado en la persona, manera empática, que utiliza preguntas abiertas, evita la resistencia y ayuda a la persona a que reconozca su propia motivación, genere el cambio hacia la cesación y la sostenga a lo largo del proceso.

En relación con los tipos de intervención

En el contexto de pandemia por COVID-19, aumentó la utilización de teleconsultas individuales o grupales y de programas interactivos basados en páginas web y formatos basados en mensajes de texto, ya sea como intervenciones independientes o en combinación con otros formatos, todo lo cual, por su accesibilidad, incrementa la tasa de cesación y se presenta como una ventaja.

Así, la OMS lanzó un programa interactivo identificado con el nombre "Florence" para dejar de fumar, basado en página web y disponible en español en el contexto de la pandemia en respuesta a la mayor demanda de la población en intentos de cesación durante esta.

También, en los últimos años aumentó el uso de aplicaciones de teléfonos celulares inteligentes validadas ya que aumentarían la tasa de cesación según el diseño y contenido para el cambio conductual en que se basen. Se han evaluado varias aplicaciones, pero no todas las aplicaciones han mostrado efectividad. Una aplicación efectiva es, por ejemplo, iCanQuit, que se basa en el modelo de cambio de aceptación y compromiso, y trabaja a partir de valores, testimonios, ludificación y aceptación de las situaciones.

En relación con los tratamientos farmacológicos

La vareniclina tuvo en junio de 2021 problemas de suministro y se retiraron lotes debido a la presencia de la impureza N-nitroso-vareniclina por encima del límite de ingesta diaria aceptable y, si bien en nuestro país ANMAT autorizó su uso con el compromiso de disminución progresiva del porcentaje de impurezas, no se encuentra a la venta hasta la fecha. En España, en enero de este año, las autoridades sanitarias del gobierno autorizaron el uso de vareniclina después de tres años de desabastecimiento. Esta vez estaría disponible en los próximos tres meses a cargo de los laboratorios Normon SA, en presentaciones de 0,5 y 1 mg (AEMPS, 2024). Como experiencia única hasta la fecha, Costa Rica inició en enero de 2020 la producción de vareniclina genérica a través de un laboratorio nacional llamado Medigray. Esta no se vende en farmacias, se otorga en forma gratuita por 12 semanas en las clínicas de tabaquismo del país y esto es evaluado por un equipo multidisciplinario. Por el momento, no se encuentra disponible a la venta ya que, por un lado, no se conoce con exactitud la capacidad operativa del laboratorio para la producción masiva y, por otro lado, se estaría evaluando que quienes reciban el tratamiento estén en la etapa óptima para recibir tratamiento farmacológico (preparación-acción) para así aumentar la tasa de éxito y, finalmente, para que haya un registro estricto de los posibles efectos adversos presentados con el uso de la vareniclina genérica prescrita. Por el momento, es una experiencia que debe progresar para mostrar eficacia y seguridad.

Se reinstaló y oficializó en muchos países de Europa el uso de citisina, una droga utilizada desde hace más de 50 años como fármaco para ayudar a dejar de fumar en países de Europa Central, del Este y en algunos de Asia Central. Su utilización con evidencia de efectividad y seguridad tiene algunas características que la diferencian del uso de otro tipo de fármacos para el tratamiento del tabaquismo. Entre estas características diferenciales tiene la de su limitada duración de uso, solo 25 días, y específicas características de dosificación. El día D se establece en el 5.º día de tratamiento. No está disponible en

nuestro país. Una última evidencia evaluó, en un ensayo aleatorio a doble ciego, la administración de citisina en un nuevo régimen de dosificación: los participantes fueron aleatorizados (1 : 1: 1) a citisina 3 mg, 3 veces al día durante 12 semanas (n = 270); citisina 3 mg, 3 veces al día durante 6 semanas; y luego placebo 3 veces al día durante 6 semanas (n = 269); o placebo 3 veces al día durante 12 semanas (n = 271). Todos los participantes recibieron apoyo conductual; el estudio demostró eficacia y buena tolerabilidad, y, de este modo, aparece una nueva alternativa farmacológica de uso (Rigotti, 2023).

El camino hacia el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

Los principales agentes dañinos para la salud derivados del cigarrillo son metales de transición, monóxido de carbono (CO), aldehídos, nicotina, n-nitrosaminas, partículas sólidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos y componentes orgánicos volátiles (VOC). En los narguiles, los agentes nocivos son similares, mientras que en los cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) los componentes dañinos son los aldehídos, nicotina, n-nitrosaminas y VOC. Estos componentes en su generalidad son inductores de estrés oxidativo, inflamación y daño en el ADN.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de ECV, así como mortalidad en los fumadores, son de índole multifactorial, los cuales se detallarán a continuación.

Exposición al humo de cigarrillo

Modelos experimentales en animales (ratas) sometidos a exposición crónica del humo del tabaco incrementan la presión arterial (PA), la tasa de caída del óxido nítrico (NO) y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en leucocitos, además de provocar inducción de citocinas (IL 1B, IL 6 y TNF- α), depósito de colágeno, progresión de placas ateroscleróticas y marcadores inflamatorios, como VCAM-1, ICAM-1, MCP-1).

El humo del cigarrillo predispone al individuo a diferentes síndromes ateroscleróticos, incluidos síndrome coronario agudo, angina estable, muerte súbita y accidente cerebrovascular (ACV). Asimismo, la aterosclerosis aórtica y periférica llevan a la claudicación intermitente y aneurisma aórtico abdominal.

Esta noxa es responsable del incremento de hasta el 25% de los leucocitos, que se relaciona *in situ* al incremento en citocinas inflamatorias (IL 6), proteína C reactiva (PCR), TNF- α , VCAM-1 soluble, ICAM-1, E-selectina y fibrinógeno.

La disfunción vasomotora, la biodisponibilidad de NO, inflamación y modificación de lípidos son

componentes integrales para la progresión de aterosclerosis.

La presencia de inductores de peroxidación de lípidos modifica el perfil lipídico hacia un fenotipo proaterosclerótico al incrementar el colesterol sérico total y lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Estos son fagocitados y forman células espumosas, además de una disminución de lipoproteínas de alta densidad.

A pesar del consumo de tan solo un cigarrillo por día, los sujetos incrementan en un 40% a un 50% el riesgo de desarrollar ECV; el riesgo es similar al fumador de 20 cigarrillos/d. Además, fumar un solo cigarrillo incrementa la PA de manera aguda a través de la activación simpática.

El humo de cigarrillo promueve el desarrollo de la fibrilación auricular (FA); la nicotina estimula la neurotransmisión simpática e incrementa la vulnerabilidad para el desarrollo de FA y, además, contribuye al desarrollo de fibrosis auricular. Otras vías indirectas comprenden la enfermedad coronaria isquémica y cambios hemodinámicos.

Otro efecto es la resistencia a la insulina, acumulación de la grasa central, que conduce al desarrollo de síndrome metabólico y diabetes de manera temprana, con el consecuente incremento en el riesgo de ECV.

El estudio INTERHEART demostró un alto riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal (OR: 2,95). El estudio ARIC demostró una relación dosis respuesta en la cantidad de paquetes año y la incidencia de enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria y ACV. En otro estudio, la asociación de humo de cigarrillo con mortalidad cardiovascular encontró un HR 2,07 en fumadores y HR 1,37 en exfumadores; el riesgo de eventos coronarios agudos y de ACV es similar. Un metaanálisis mostró un riesgo 5 veces mayor para aneurisma aórtico abdominal en fumadores actuales y 2 veces mayor para exfumadores. Los fumadores de segunda mano también tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad por ECV. Un metaanálisis ha demostrado un riesgo incrementado del 25%-30% para enfermedad coronaria aguda (CAD) en pacientes fumadores de segunda mano.

Exposición a narguiles

La exposición crónica en ratas disminuyó los niveles de enzimas antioxidantes glutatión reductasa y catalasa, así como ácido ascórbico de bajo peso molecular, mientras aumentaron los marcadores de inflamación (IL-6 y TNF- α). Además, presenta efectos protrombóticos en arteriolas y vénulas, que disminuyen las plaquetas circulantes, pero con mayor actividad del activador de plasminógeno, fibrinógeno, IL-6 y TNF- α . Finalmente

incrementa el peso cardíaco, concentraciones plasmáticas de troponina I, péptido natriurético tipo B, y marcadores oxidativos (incluido el daño en ADN).

Los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α fueron mayores en fumadores de estos dispositivos, similar a lo encontrado en fumadores tradicionales, aun con evidencia de efectos sinérgicos en fumadores de ambos productos.

El cigarrillo y el vapeo se encuentran relacionados con ECV, incluso enfermedad coronaria, infarto de miocardio, ACV, insuficiencia cardíaca y mortalidad relacionada con eventos cardiovasculares. La asociación entre enfermedad coronaria y falla cardíaca con uso de narguile es significativa (OR: 1,67).

Los efectos ECV a largo plazo son comparables con el cigarrillo tradicional. Dado que es difícil estimar el nivel de exposición provenientes de los narguiles por su fabricación no estandarizada, el uso de más de 40 narguiles/año se asocia con incremento de 3 veces la probabilidad de estenosis coronaria.

Cigarrillo electrónico

En ratas, la exposición crónica produce incremento en inflamación sistémica (angiopoietina-1, factor de crecimiento epidérmico, e IL-8) así como fibrosis orgánica, así como lesiones mutagénicas en ADN y alteración en la capacidad de reparación de este en pulmón, vejiga y corazón. Tanto la exposición al humo de cigarrillo electrónico como el tradicional producen incrementos en marcadores de inflamación (ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1) y daño isquémico cerebral después de ACV.

En seres humanos, tanto el cigarrillo tradicional como el electrónico incrementaron los niveles de marcadores de estrés oxidativo, disminución de la biodisponibilidad de NO y vitamina E, lo que causa alteración en la función endotelial y un incremento en la rigidez arterial. Si bien los efectos nocivos en cuanto a las ECV son menores que los del cigarrillo tradicional, las diferencias no fueron significativas, ante lo cual no se aconseja su uso como sustituto del cigarrillo tradicional.

Tabaco calentado no quemado

En modelos animales (ratas) se encontró disminuida la dilatación arterial mediada por flujo, tanto en el grupo expuesto a los aerosoles del dispositivo IQOS durante 15 segundos ($10,6 \pm 2,9\%$ preexposición vs. $4,5 \pm 1,9\%$ posexposición; $p = 0,0009$) así como al cigarrillo tradicional ($10,6 \pm 2,0\%$ preexposición vs. $4,6 \pm 1,3\%$ posexposición; $p = 0,0004$), con similar patrón con exposición por 5 segundos. Respecto de niveles séricos de nicotina, 20 minutos posteriores a la exposición de IQOS fue mayor ($39,7 \pm 18,9$ ng/mL) respecto del grupo expuesto a

cigarrillo ($5,6 \pm 2,5$ ng/mL). Los niveles séricos de cotinina fueron de $4,6 \pm 1,9$ y $6,5 \pm 2,8$ ng/mL en el grupo expuesto a IQOS inmediatamente, así como después de 20 minutos. En el grupo expuesto al cigarrillo, los niveles de cotinina fueron indetectables inmediatamente posterior a la exposición, y de $0,8 \pm 1,4$ ng/mL después de 20 minutos. En este mismo estudio se concluye que los aerosoles del dispositivo IQOS producen alteración endotelial comparable con el humo del cigarrillo tradicional en modelos animales (Nabavizadeh y cols., 2018).

En seres humanos, un reporte realizado a partir de los datos de los estudios Three-month Reduced Exposure in a confined and ambulatory setting demostró que no existen diferencias significativas en 23 de 24 biomarcadores (moléculas de inflamación, estrés oxidativo, colesterol y triglicéridos, mediciones fisiológicas y función pulmonar) entre adultos americanos, y solo hay un resultado positivo en los valores de ICAM (molécula de adhesión intercelular soluble), el cual podría estar relacionado con la probabilidad y no por efectos biológicos (Glantz, 2018); ZRHR-REXA-07-JP y ZRHM-REXA-08-US, de Phillips Morris International. Entre los adultos japoneses se midieron 13 biomarcadores, encontrándose una mejoría positiva en 4 biomarcadores (cuenta leucocitaria, prostaglandina α -F₂, ICAM y colesterol HDL); un efecto positivo puede estar relacionado con la probabilidad y no por efectos biológicos. Ambas cohortes demuestran que si bien los niveles de aerosoles generados por los dispositivos IQOS reportan ser menores que los cigarrillos tradicionales (Philip Morris Products S.A., Modified Risk Tobacco Product (MRTP) Applications, FDA), esto no necesariamente se traduce en menor riesgo al usar estos productos. Además, los hallazgos de este reporte no son concluyentes para establecer de manera categórica que el riesgo es menor al usar IQOS comparado con los cigarrillos tradicionales.

Bibliografía de consulta

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <www.aemps.gob.es/>.
- Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Augustovski F, Pichon-Riviere A. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Argentina y potencial impacto del aumento de precio a través de impuestos. *Pan American Journal of Public Health* 2016; 40: 204-12.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (10): 1731-7.
- Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of Smoking Intensity and Cessation on Inflammatory Markers in a Large Cohort of Active Smokers. *Am Heart J* 2010; 160: 458.
- Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic

- review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 14786.
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684-98.
- Burghuber OC, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 1986; 90: 34-8.
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Un informe de la Dirección General de Servicios de Salud de los Estados Unidos - Resumen ejecutivo. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, Oficina de Tabaquismo y Salud. Atlanta, 2020.
- Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 498-507.
- Drope J, Schluger NW, Cahn Z, Drope J, Hamill S, et al. The tobacco atlas. Atlanta: American Cancer Society, 2018.
- Farber HJ, Leone FT, Cruz-Lopes L, EakiN MN, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e5.
- Fiore M, Jaén CR, Jiménez Ruiz CA, Ruiz Manzano J, Clancy CM. Guía de tratamiento del tabaquismo. US Public Health Services. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica 2010.
- Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control* 2018; 27: 9-12.
- Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007; 93: 1056.
- Gollan D, Ceriani L, Jait A, Crespo S, Rey SV, et al. Situación Epidemiológica del Tabaquismo en la Provincia de Buenos Aires. 2021.
- Haass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 10: 657-65.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Resultados definitivos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INDEC, 2019.
- Khan NA, Lawyer G, McDonough S, Wang Q, Kassem NO, et al. Systemic biomarkers of inflammation, oxidative stress and tissue injury and repair among waterpipe, cigarette and dual tobacco smokers. *Tob Control* 2020; 29 (2): 102-9.
- Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal* 2019; 83 (10): 1980-5.
- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Recomendaciones basadas en la evidencia científica. Buenos Aires, 2021.
- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Buenos Aires, 2011.
- Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual p data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015; 350: 1551.
- Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 2020; 41: 4057-70.
- Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob P, Springer ML. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 2018; 27: 13-9.
- Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam C, et al. Impaired Coronary Tissue Plasminogen Activator Release Is Associated With Coronary Atherosclerosis and Cigarette Smoking. *Circulation* 2001; 103: 1936-41.
- OMS. Florence. 2022 <www.who.int/es/campaigns/Florence> [Consulta: septiembre de 2022].
- Palacios A, Bardach A, Casarini A, Rodríguez Cairoli F, et al. La importancia de aumentar los impuestos al tabaco en Argentina. Buenos Aires: 2020.
- Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) Applications, FDA. <www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/philip-morris-products-sa-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications> [Consulta: enero de 2024].
- Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330 (2): 152-60. doi: 10.1001/jama.2023.10042. PMID: 37432430; PMCID: PMC10336611.
- Sibai AM, Tohme RA, Almedawar MM, Itani T, et al. Lifetime cumulative exposure to waterpipe smoking is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014; 234: 454-60.
- Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 158: 257-67.
- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647-58.
- Videla A, Cassetta B. Guía de lectura rápida para el equipo de salud. Cigarrillo electrónico. 2020. <bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-06/guia-dellectura-rapida-cigarrillo-electronico-2020.pdf>.
- Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and metaanalysis. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 32-43.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 2654-64.
- Winkelmann BR, von Holt K, Unverdorben M. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: Part II: Role of cigarette smoking in cardiovascular disease development. *Biomark Med* 2009; 3 (5): 617-53. doi: [10.2217/bmm.09.51](https://doi.org/10.2217/bmm.09.51).

Sedentarismo

Eliana Filosa • Noelia Vanesa Rodríguez

Epidemiología

Los múltiples beneficios de la actividad física en prevención primaria y en prevención secundaria son ampliamente conocidos. La importancia de implementarla en prevención cardiovascular y en pacientes con trastornos metabólicos como parte de su tratamiento brinda la ventaja de mejora del estado de salud general.

A pesar de contar con una gran cantidad de herramientas para promover y facilitar la práctica de actividad física en la actualidad, no es tan simple lograr una adecuada adherencia de la población.

En la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Argentina (ENFR) 2018, la prevalencia de actividad física baja (64,9%) aumentó significativamente respecto de la ENFR 2013 (54,7%), alcanzó a 6 de cada 10 adultos y mostró un incremento progresivo desde sus inicios en el 2005. Similar a lo evidenciado en los últimos años en América Latina y el Caribe, a medida que los países se desarrollan económicamente, los niveles de inactividad aumentan.

El bajo nivel de actividad física, teniendo en cuenta que más de la mitad de la población no realiza el mínimo de actividad física para tener un hábito saludable, impacta directamente sobre las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), principal causa de morbilidad mundial. Las ECNT constituyen una epidemia global, representan la principal causa de muerte prematura y de discapacidad, y causan el 60% de todas las muertes a nivel mundial. En la Argentina, son responsables del 73,4% de las muertes, del 52% de los años de vida perdidos por muerte prematura, y del 76% de los años de vida ajustados por discapacidad, datos que acompañan la tendencia mundial. Sus factores de riesgo atribuibles explican 3 de cada 4 muertes

por ECNT, y comparten problemáticas y estrategias comunes de prevención y control tanto en el ámbito de los determinantes sociales como en gran parte de las políticas diseñadas para su control, ya sea en el aspecto poblacional como en el ámbito de los servicios y redes de atención.

Si bien en la Argentina no existe un plan estratégico de actividad física (AF) integrado, durante las últimas cuatro décadas se han iniciado políticas para mejorar este indicador, sin lograr resultados contundentes hasta la fecha, por lo que es importante continuar trabajando para garantizar el acceso a la actividad física para toda la población argentina.

Fisiopatología y criterios diagnósticos para considerar sedentarismo

Actividad física

Se considera AF a cualquier movimiento corporal que genere un gasto de energía según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Existen distintos tipos de AF, las que se realizan en la vida cotidiana (caminar, limpiar el hogar, etc.), las que se realizan de forma recreativa y lúdica (jugar, bailar, etc.), como deporte (pádel, fútbol, etc.) y con fines laborales (como parte de federaciones o competencias nacionales/internacionales donde existe un pago o un fin económico).

Insuficiente actividad física

Las recomendaciones de AF de la OMS para mejora y/o mantenimiento de la salud son las siguientes: mínimo 150 minutos semanales de AF de intensidad moderada o 75 minutos semanales de AF de alta intensidad para

adolescentes y adultos. Mayores beneficios se observan con niveles de entrenamiento cercanos a los 300-450 minutos semanales. Se puede recomendar a personas «poco activas» comenzar con 30 minutos de AF diaria o al menos 5 días por semana. Sin embargo, dicha actividad continúa siendo beneficiosa aun si se realiza en fracciones, acumulando minutos a lo largo del día.

En los niños, estas recomendaciones son más exigentes y se deben acumular al menos 60 minutos diarios de AF para alcanzar un desarrollo saludable, con la recomendación de que se implementen a partir de actividades lúdicas.

No llevar una vida mínimamente activa según las recomendaciones descritas nos lleva al concepto de «insuficiente AF».

Sedentarismo

El comportamiento sedentario se refiere a cualquier comportamiento de reposo en estado de vigilia (estar sentado o acostado, medido como tiempo de pantalla, estudio, ocupacional/laboral, ocio) que implica un mínimo gasto energético de 1,5 METS o menos.

El término «sedentarismo» se suele utilizar como sinónimo de insuficiente AF haciendo referencia a los individuos que no realizan lo mínimo recomendable para mantener un estado saludable. Sin embargo, el término debiera utilizarse específicamente en aquellos que pasan la mayor parte del día en sedestación, dado que a pesar de esa conducta puede ser que sí cumplan el tiempo recomendado por la OMS y, por ejemplo, realicen un entrenamiento diario.

Las conductas sedentarias se pueden medir a través de cuestionarios universales que son autoadministrados, y nos permiten diferenciar dichas conductas con el tipo de actividad que se está realizando. Sin embargo, en los últimos años se han incorporado instrumentos de medida objetiva y más precisa, como los acelerómetros. Estos miden el recuento de actividad, el gasto energético, la intensidad de la AF, la posición del cuerpo y la cantidad de sueño, basados en la medición del ritmo y magnitud (aceleración) con el que el centro de gravedad corporal se desplaza durante el movimiento. Pueden ser uniaxiales o triaxiales, según mida las aceleraciones en una sola dirección (vertical) o lo haga en tres direcciones (antero-posterior, medio-lateral y longitudinal).

Se utilizan en mediciones de aceleración gravitacional estática, lo que le permite determinar el ángulo de desviación del objeto medido en vertical, así como en mediciones de aceleración dinámica debido a golpes, movimiento, impacto o vibración. De esta forma, el nivel de AF realizado por la persona se mide

en cuentas por minuto que luego se trasladan a MET o su equivalente metabólico, considerada como la tasa metabólica en reposo estándar (MET). Las mediciones pueden oscilar desde 1 a 18 MET, en función de la intensidad de la AF que puede dividirse en 3 niveles: leve, moderada e intensa.

El sedentarismo es un importante problema de salud pública y considerado como 4º factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, dado que es un comportamiento muy frecuente en la población general y tiene asociaciones negativas en el estado de salud. En algunos datos recopilados a partir de acelerómetros, se muestra que niños y adultos gastan aproximadamente 7,7 horas al día siendo sedentarios (55% del tiempo de monitoreo).

Fisiopatología del sedentarismo

El efecto del comportamiento sedentario y su impacto en la salud fueron investigados por diferentes comités de pautas de AF y de comportamiento sedentario. Por lo tanto, podríamos mencionar patrones de comportamiento asociados entre el comportamiento sedentario y las principales causas de mortalidad, así como su relación con la incidencia de enfermedades crónicas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cáncer, etc.) y principalmente las enfermedades cardiovasculares.

Los efectos fisiológicos de la conducta sedentaria y su impacto negativo son numerosos. Uno de los puntos más relevantes es la disfunción metabólica, que se evidencia con incrementos en los niveles de triglicéridos en sangre, reducción del colesterol HDL y de la sensibilidad a la insulina. Múltiples estudios manifiestan el marcado incremento de dicho riesgo metabólico tras un reposo prolongado en cama en individuos sanos, que parece asociarse a cambios en la actividad de la lipoproteína lipasa y en el metabolismo de los hidratos de carbono (a partir de modificaciones en los transportadores musculares de glucosa).

Otro aspecto de relevancia del impacto del sedentarismo se relaciona con la salud ósea, debido a la reducción en la densidad mineral del hueso. Evaluaciones en personas con lesiones medulares como en voluntarios mantenidos en cama por períodos prolongados se ha confirmado dicho efecto, que parece estar mediado por la pérdida del equilibrio entre formación y resorción del hueso, con un rápido incremento en este último y en el riesgo de padecer osteoporosis. Lo interesante es que para prevenir cambios óseos no es suficiente con la práctica de ejercicio físico y se requiere también de conductas menos sedentarias.

Además, no debemos olvidarnos de las repercusiones negativas sobre la salud vascular. Un interesante estudio conjunto desarrollado por distintas agencias espaciales bajo la denominación de *Women International Space Simulation for Exploration* (WISE) ha explorado los efectos de la microgravedad, manteniendo a las participantes en cama con una inclinación de la cabecera 6° bajo la horizontal. Entre los resultados de mayor interés se ha encontrado que tras 56 días se produce un daño en el endotelio de los vasos sanguíneos, el cual puede prevenirse mediante una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia; estos datos sugieren la posibilidad de un mecanismo común a conducta sedentaria y AF intensa relacionado con la salud vascular. Aunque los hallazgos del estudio WISE podrían atribuirse a la situación postural y a su influencia sobre el volumen de sangre y la distribución del flujo sanguíneo, también es cierto que un reposo en cama de cinco días de duración produce un incremento de la presión sanguínea y una reducción del diámetro de diversas arterias. Por tanto, es probable que el sedentarismo tenga una influencia directa sobre la salud vascular.

Es claro que las conductas sedentarias constituyen un estilo de vida contemporáneo y sus efectos sobre la salud y el impacto en el riesgo es independiente de la práctica de AF aun moderada o intensa. La necesidad de identificar los factores ambientales, sociales y personales que influyen sobre el sedentarismo son fundamentales para una adecuada intervención.

Sistemas establecidos para el abandono del sedentarismo

Según la 4.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo publicada en 2019, la AF baja aumentó en los adultos en la Argentina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone a los países aplicar un enfoque que abarque a toda la comunidad para aumentar los niveles de AF de las personas de todas las edades y capacidades con el objetivo reducir la inAF en un 10% para el 2025 y en un 15% para el 2030, con un plan de acción mundial que fue acordado por los líderes mundiales de la salud en la 71.ª Asamblea Mundial de la Salud en 2018. Proporciona una guía basada en sistemas interconectados que muestran las diferentes oportunidades para promover la AF en todos los ámbitos y establece cuatro objetivos:

1. Crear sociedades activas: con campañas de comunicación para la promoción y el mejoramiento de los conocimientos, la comprensión y la valoración de los múltiples beneficios que otorga la AF

regular, en función de las diferentes capacidades y para todas las edades. Instituir campañas de mercadotecnia social y organizar eventos con gran participación popular.

2. Crear entornos activos: que promuevan y salvaguarden los derechos de todas las personas, de todas las edades, a gozar de un acceso equitativo a lugares y espacios seguros en sus ciudades y comunidades, en los que puedan realizar una AF regular acorde a sus posibilidades. Integrar las políticas de transporte y de planificación urbanística. Mejorar las redes de vías peatonales y ciclistas. Reforzar la seguridad vial. Mejorar el acceso a espacios públicos al aire libre.
3. Fomentar poblaciones activas: crear y promover el acceso a oportunidades y programas en múltiples entornos. Potenciar la educación física y los programas escolares. Integrar la AF en los servicios de salud y sociales. Mejorar la oferta para las personas mayores y otorgar prioridad a los programas para los menos activos.
4. Crear sistemas activos: crear y reforzar el liderazgo, las alianzas multisectoriales, las capacidades del personal y de los sistemas de información en todos los sectores, invertir en tecnología y fomentar actividades de investigación y desarrollo para la utilización de recursos en forma eficiente, y coordinar medidas a nivel internacional, nacional y subnacional dirigidas a aumentar la AF y reducir el sedentarismo.

Las políticas para aumentar la AF deben tener como objetivo garantizar que todas las formas de transporte activo no motorizado, como caminar, andar en bicicleta y otras, sean accesibles y seguras para todos; que, en el lugar de trabajo, se fomenten los desplazamientos activos y se creen oportunidades de realizar AF durante la jornada laboral; que las escuelas y las instituciones de enseñanza superior proporcionen espacios e instalaciones seguros para que todos los estudiantes pasen su tiempo libre activamente y que proporcionen una educación física de calidad; que los programas de base comunitaria y de deporte escolar, las instalaciones deportivas y recreativas ofrezcan oportunidades para todas las edades y capacidades con el fin de participar en diferentes deportes, bailes, ejercicios y actividades recreativas; y que los agentes de salud no solo aconsejen, sino que indiquen a los pacientes realizar AF regularmente.

Por otro lado, la OMS ha redactado un manual con las directrices sobre AF y hábitos sedentarios que ofrece recomendaciones de salud pública basadas en pruebas sobre la cantidad de AF que deben realizar niños,

adolescentes, adultos y personas mayores en términos de frecuencia, intensidad y duración para obtener beneficios en la salud significativos y mitigar los riesgos para la salud. Estas directrices están orientadas a todas las poblaciones y los grupos de edad desde los menores de 5 hasta los 65 años o más, independientemente del sexo, el contexto cultural o la situación socioeconómica y recomendaciones para subpoblaciones específicas, como las mujeres embarazadas y en el puerperio, las personas con enfermedades crónicas y las personas con discapacidad.

Relación del sedentarismo con el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad total y cardiovascular

En las últimas décadas, fue estudiado el bajo nivel de AF como factor de riesgo cardiovascular independiente, pero también es factor de riesgo de entidades como la dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y obesidad. Al incrementarse a 30 minutos diarios el nivel de la AF regular en adultos y a 60 minutos diarios de actividad moderada a vigorosa para niños y jóvenes, se reduce la morbimortalidad en personas sanas, y decrece la incidencia de la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la hipertensión, la obesidad, la depresión y la osteoporosis, como así también la de algunos tipos de cáncer, como el de colon y mama. Es más, estas intervenciones mejoran la evolución de diversas enfermedades, como la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria y cerebrovascular), la insuficiencia cardíaca y la diabetes.

La OMS, en su informe sobre las enfermedades no transmisibles del año 2010, estima que la insuficiente AF es responsable del 30% de la carga de cardiopatía isquémica y que 3 200 000 personas mueren cada año debido a la falta de AF, lo que constituye el cuarto factor de riesgo de muerte más importante en todo el mundo (el 6% de las defunciones).

Actualmente el sedentarismo ya no se ve como parte del espectro de la AF, sino como un comportamiento distintivo. Una persona puede realizar altos niveles de AF, pero pasar muchas horas con conductas sedentarias, como estar sentado o recostado que implican un bajo consumo energético. En un trabajo publicado en 2014 (León-Latre M. y cols.) sobre voluntarios pertenecientes a la cohorte del Aragon Workers' Health Study, observó que los trabajadores varones más sedentarios presentaban peor perfil metabólico, con biomarcadores de resistencia a la insulina e inflamación más altos, independientemente de la AF realizada. Una revisión de estudios prospectivos publicada

en 2012 mostró una relación entre el tiempo frente a una pantalla y estar sentado medidos por encuestas y acelerómetros, con un aumento en la enfermedad cardiovascular fatal y no fatal.

Un estudio publicado por Kim y cols. investigó la relación entre los cambios en la frecuencia del ejercicio y enfermedad cardiovascular en una población coreana de 1 100 000 adultos mayores de 60 años, con una edad media de 66,9 años y con una representación casi igual de hombres (47,2%) y mujeres (52,8%), sin enfermedad cardiovascular manifiesta, que fueron identificadas a partir de la base de datos del Servicio Nacional de Seguros de Salud de Corea que se sometieron a dos evaluaciones de salud consecutivas en 2009-2010 y 2011-2012, respectivamente. El riesgo de enfermedad cardiovascular se evaluó entre 2013 y 2016, en relación con los cambios en la AF de intensidad moderada a intensa, o viceversa, autorreportada entre los dos períodos de selección. La AF moderada se definió como caminar a paso ligero durante 30 minutos o más y la actividad vigorosa se definió como trotar, andar en bicicleta o realizar alguna otra forma de ejercicio aeróbico durante 20 minutos o más entre 1 y 5 veces por semana. Se organizaron en dos grupos: a) aumento en la actividad moderada a vigorosa desde la primera evaluación; b) disminución en la actividad moderada a vigorosa desde la primera evaluación. La mayoría de los individuos se mantuvo físicamente inactivo entre los dos períodos (78%) solo un 21,8% aumentó la AF. Alrededor de la mitad se volvieron físicamente inactivos (54,4%) y solo la quinta parte mantuvo su nivel de AF. Se observó que el aumento de la AF desde un estado de inactividad entre los dos períodos de selección a 1-2, 3-4 o 5 veces o más por semana, se asoció con una reducción de hasta un 15% en los eventos cardiovasculares relacionados con la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. Por el contrario, la disminución de la AF y el regreso a niveles considerados de insuficiente AF se asoció con un aumento de hasta un 20% en los eventos cardiovasculares. La reducción de la AF de 3 a 4 veces por semana para volverse inactivo se asoció con un mayor riesgo cardiovascular, pero el aumento de la AF a 5 o más veces por semana no confirió una protección adicional contra los eventos cardiovasculares. El estudio mostró que incluso caminar durante 30 minutos con una frecuencia de 1 a 2 veces por semana redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con las personas que no lo realizan.

Sobre un total de nueve revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyen un total de veinte estudios, se evidencia una sólida relación entre el comportamiento

sedentario y la mortalidad por todas las causas de forma significativa. El mayor impacto fue medido en relación con el tiempo total de permanecer sentado o de ocio autoinformado (ver televisión o el tiempo frente a una pantalla). Otros estudios evaluaron el tiempo mirando televisión y que cada aumento de 1 hora/día en el tiempo de pantalla se asoció con un mayor riesgo de muerte por todas las causas y cardiovascular.

De los estudios basados en datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) que evalúan el comportamiento sedentario medido objetivamente basado en dispositivos (usando acelerometría) y la mortalidad por todas las causas, utilizaron una variedad de estrategias de análisis, incluidas comparaciones intercuantiles de comportamiento sedentario (que contrastaban el tiempo de sedentarismo por encima y por debajo de la mediana), análisis de variables continuas, análisis de clases latentes y de sustitución isotemporal.

Teniendo en cuenta un período de 24 horas y el tiempo dedicado a las diferentes aspectos de la vida diaria (sueño, comportamiento sedentario y AF liviana, moderada o intensa), se puede concluir definitivamente que hay una reducción en el riesgo de mortalidad cuando el comportamiento sedentario se reemplaza con AF de baja intensidad y aún mayor si se reemplaza por AF de moderada a alta intensidad (utilizando análisis de sustitución isotemporal para modelar los efectos de reemplazar el tiempo dedicado al sedentarismo por el tiempo dedicado a otros comportamientos como estar de pie, y actividades de diferentes intensidades). No se puede determinar con estos modelos si el aumento en el beneficio previsto se debe a la mayor intensidad de la AF *per se* o al mayor volumen de energía gastado.

Existe evidencia sólida que demuestra la existencia de la relación dosis-respuesta entre el comportamiento sedentario y la mortalidad por todas las causas. Así mismo hay estudios que muestran el aumento del tiempo diario sentado en intervalos de 0-3, de 3-7 y más de 7 horas diarias sentadas en total, teniendo este una gráfica dosis-respuesta curvilínea y la pendiente de la relación muestra un aumento más allá de las 7 horas diarias de sedestación.

Teniendo en cuenta que las agencias de salud pública monitorean las causas de muerte así como la incidencia/prevalencia de enfermedades y la prevalencia de conductas relacionadas con la salud como la AF; hoy en día, reconocen la importancia del monitoreo de factores que facilitan o impiden la realización de AF. Hasta hace pocos años, los sistemas de vigilancia de salud pública utilizaban únicamente elementos

de autoinforme/autorreporte. Sin embargo, en la actualidad el uso de dispositivos de precisión permiten un mejor monitoreo de AF que permita realizar cambios de relevancia e instaurar medidas de salud poblacional o pública. Los datos de monitoreo permiten describir la proporción de personas que realizan diferentes cantidades de AF.

En resumen, la mayoría de la población se encuentra en el extremo inferior del rango de AF, esto conlleva a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Un mayor monto de AF entre los individuos inactivos generaría reducciones sustanciales en la morbilidad y mortalidad, principalmente en enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y mortalidad por todas las causas.

El riesgo del comportamiento sedentario va a depender así mismo de la cantidad e intensidad de AF realizada en el tiempo activo, por lo que es posible que una persona físicamente activa tenga una morbimortalidad moderada a elevada por pasar la gran mayoría de su día sentado, a pesar de realizar actividad estructurada.

Las políticas (a nivel público y privado) que incluyen no solo implementar estrategias para la mejora e incremento del nivel de AF de la población, sino también para la reducción del sedentarismo son prioritarias y pueden alcanzarse con bajo costo económico y mínimas intervenciones que fomenten el incremento del gasto energético. Podría utilizarse de este modo, el potencial de la tecnología en teléfonos móviles que a partir de acelerómetros incorporados podrían detectar conductas sedentarias y fomentar su modificación.

Bibliografía de consulta

- 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (9): 498-516.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162 (2): 123-32. doi: 10.7326/M14-1651.
- Chau JY, Grunseit AC, Chey T, et al. Daily sitting time and all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e80000. doi:10.1371/journal.pone.0080000.
- De Rezende LF, Rey-Lopez JP, Matsudo VK, do Carmo Luiz O. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: A systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 333. doi: 10.1186/1471-2458-14-333.

- Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. <apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337004/9789240014817-spa.pdf.>.
- Directrices de la OMS sobre la actividad física, el comportamiento sedentario y el sueño para menores de 5 años. OMS/OPS 2019. <iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51805/9789275321836_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.>.
- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016; 388 (10051): 1302-10. doi:10.1016/S0140-6736(16)30370-1.
- Fishman EI, Steeves JA, Zipunnikov V, et al. Association between objectively measured physical activity and mortality in NHANES. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48 (7): 1303-11. doi:10.1249/MSS.0000000000000885.
- Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *International Journal of Epidemiology* 2012; 41: 1338-53.
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Organización Mundial de la Salud, 2009.
- Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (23): 2448-55. doi:10.1001/jama.2011.812.
- Grøntved A, Hu FB. Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (23): 2448-55.
- Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, et al. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *European Heart Journal* 2020; 41: 1490-9.
- Koster A, Caserotti P, Patel KV, et al. Association of sedentary time with mortality independent of moderate to vigorous physical activity. *PLoS One* 2012; 7 (6): e37696. doi:10.1371/journal.pone.0037696.
- Marshall SJ, Ramirez E. Reducing sedentary behavior: A new paradigm in physical activity promotion. *Am J Lifestyle Med* 2010; 5: 518-30.
- Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 875-81. doi:10.1093/aje/kwm390.
- Matthews CE, Keadle SK, Troiano RP, et al. Accelerometer-measured dose-response for physical activity, sedentary time, and mortality in U.S. adults. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (5): 1424-32.
- Matthews CE, Moore SC, Sampson J, et al. Mortality benefits for replacing sitting time with different physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47 (9): 1833-40. doi:10.1249/MSS.0000000000000621.
- Ministerio de Salud, República Argentina. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Octubre de 2019 <www.argentina.gob.ar/salud.>.
- Montserrat LL. Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67 (6): 449-55.
- Part F. Chapter 2. Sedentary Behavior 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report F2-38. Plan de acción mundial sobre Actividad Física 2018-2030. Organización Mundial de la Salud, 2019.
- Proper KI, Singh AS, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Sedentary behaviors and health outcomes among adults: A systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med* 2011; 40 (2): 174-82. doi:10.1016/j.amepre.2010.10.015.
- Red Nacional de Actividad Física y Desarrollo Humano. Actividad física y desarrollo humano. Aporte Interdisciplinario para una Perspectiva de Derechos. Junio de 2013.
- Rodríguez Ordax J, Terrados N. Métodos para la valoración de la actividad física y el gasto energético en niños y adultos. *Arch med deporte* 2006; 23 (115): 365-77.
- Schmid D, Ricci C, Baumeister SE, Leitzmann MF. Replacing sedentary time with physical activity in relation to mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48 (7): 1312-9. doi:10.1249/MSS.0000000000000913.
- Schmid D, Ricci C, Leitzmann MF. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with all-cause mortality in U.S. adults: The NHANES study. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0119591. doi:10.1371/journal.pone.0119591.
- Stamatakis E, Rogers K, Ding D, et al. All-cause mortality effects of replacing sedentary time with physical activity and sleeping using an isothermal substitution model: A prospective study of 201,129 mid-aged and older adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015; 12 (Sep): 121. doi:10.1186/s12966-015-0280-7.
- Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Association between television viewing time and all-cause mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2015; 182 (11): 908-16. doi:10.1093/aje/kwv164.
- Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *Am J Prev Med* 2011; 41 (2): 207-15. doi:10.1016/j.amepre.2011.05.004.
- Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 35: 725-40.
- Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, et al. Television viewing time independently predicts all-cause and cardiovascular mortality: the EPIC Norfolk Study. *International Journal of Epidemiology* 2011; 40: 150-9.
- Wijndaele K, Sharp SJ, Wareham NJ, Brage S. Mortality risk reductions from substituting screen-time by discretionary activities. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49. doi: 10.1249/MSS.0000000000001206.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012; 55 (11): 2895-905. doi: 10.1007/s00125-012-2677-z.

Factores de riesgo no tradicionales

María Alejandra Preibisch • Adrián Miranda • Agustín Ramírez

El término “factor de riesgo” se utilizó por primera vez en 1961, como una consecuencia del estudio cardíaco de Framingham (iniciado en 1948), en el que se pudo concluir que no hay un factor esencial que se pueda utilizar como uno o unos parámetros para identificar individuos con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y de asociaciones estadísticas entre factores que modulan los procesos aterogénicos en la pared arterial.

Aún hoy continúa la investigación sobre factores de riesgo, ya que entre el 25%-40% de los pacientes con enfermedad cardiovascular incipiente no presentan alteraciones de los factores ya establecidos o clásicos (edad, sexo, historia familiar, tabaquismo, obesidad [OB], hipertensión arterial [HTA], sedentarismo, diabetes mellitus [DM], hipercolesterolemia) y es por esto que en los últimos años se han propuesto nuevos factores que siguen siendo objeto de estudio y se los denomina “factores emergentes”, que incluyen partículas de oxidación, de lipoproteínas, el plasminógeno, el fibrinógeno, el factor VII, las apoproteínas A1 y E, la lipasa hepática, los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por su sigla en inglés) y de muy baja densidad (VLDL, por su sigla en inglés), la homocisteína, la proteína C reactiva ultrasensible, el ácido úrico, etc.). Sin embargo, para establecer la validez de estos últimos se requiere realizar estudios tanto de investigación básica como epidemiológica.

Por otro lado, debemos también considerar las enfermedades no transmisibles (ENT), que incluyen las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes, la obesidad, ciertos tipos de cáncer y enfermedades respiratorias, las cuales producen más del 60% de las muertes en el mundo y su presencia favorece la aparición de los factores emergentes antes mencionados, lo que genera

un fenómeno circular en el que unos favorecen la presencia del otro y, como una cascada, van aumentando el riesgo de morbilidad cardiovascular-metabólica.

Se estima que para el año 2030 el número de defunciones en el mundo, en particular por enfermedades cardiovasculares, ascenderá a 23,3 millones de personas y el 80% se producirán en países de bajos y medianos ingresos según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de junio de 2021 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>).

Si bien los actuales métodos de tamizaje mediante los factores de riesgo tradicionales (diabetes, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo, tabaco, lípidos) permiten identificar a individuos con riesgo absoluto de desarrollar enfermedad cardiovascular, no son suficientes para detectar a personas que se encuentran aparentemente sanas y con posible riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular; de allí la importancia de investigar nuevos posibles predictores para mejorar la salud de la población en general y reducir el riesgo de muerte.

En dicho sentido, como mencionamos anteriormente, hasta el momento fueron estudiados y postulados factores relacionados al metabolismo del ácido úrico, de los lípidos, la inflamación, la coagulación, los mecanismos oxidativos, los organismos intestinales, la función endotelial, la vitamina D, los marcadores genéticos y la disfunción eréctil, y a ellos nos referiremos en este capítulo.

Lípidos plasmáticos

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular mejor caracterizados se encuentran las alteraciones crónicas de la concentración de lípidos plasmáticos

dependientes de la alimentación y del metabolismo de las lipoproteínas condicionado genéticamente.

Si bien se encuentran bien documentados los beneficios en términos de reducción del riesgo cardiovascular, con la reducción del colesterol total (CT), C-LDL y triglicéridos (TG), también se necesita conocer más en detalle otros factores relacionados a los lípidos, para mejorar la predicción de riesgo y establecer nuevas estrategias en la prevención de ECV.

La lipoproteína "a" Lp(a) consiste en una fracción lipoproteica similar al LDL, unida a una glicoproteína, denominada apolipoproteína (a). Niveles elevados de Lp(a) (> 30-50 mg/dL) se consideran un factor de riesgo causal e independiente para las ECV.

Asimismo, se ha mostrado también que la estructura dual de la Lp(a) y sus niveles plasmáticos elevados se asocian con la calcificación de la raíz aórtica, así como también con lesiones vasculares ateroscleróticas, sobre todo a nivel del lecho coronario. Es interesante saber que los niveles plasmáticos de la Lp(a) pueden mostrar diferencias de hasta mil veces entre individuos, lo cual está principalmente determinado por la variación en el gen LPA que codifica el componente apolipoproteína (a) de la partícula Lp(a). Dos metaanálisis que incluyeron un gran número de estudios evidenciaron una asociación independiente y estadísticamente significativa con la enfermedad cardiovascular, y enfatizaron mediante estudios genéticos la relación causal de la Lp(a) con el riesgo de enfermedad coronaria, pero no para el ataque cerebro vascular (ACV).

La variación común en el gen apoE (e2/e3/e4), que es probablemente la más estudiada, ha mostrado que el alelo apoE3 se asocia con niveles normales de colesterol plasmático, el alelo apoE2 se asocia con niveles más bajos de C-LDL y el alelo apoE4 se asocia con niveles plasmáticos más altos de CT, LDL VLDL y TG, en comparación con el alelo apoE3. La variante apoE4 fue asociada con un mayor riesgo de ECV. Con relación a ello, un metaanálisis de 14 estudios observacionales mostró que el riesgo cardiovascular aumentó en un 26% en los portadores de apoE4 en comparación con los portadores de apoE3, sin ningún efecto en los portadores de apoE2. Sin embargo, en un análisis prospectivo del *Northwick Park Heart Study* (NPHS), los portadores de apoE4 aumentaron el riesgo de enfermedad coronaria, pero el efecto se limitó a los fumadores. Más recientemente, se ha demostrado que la variante apoE4 es un factor de riesgo independiente, tanto para ECV como para diabetes tipo 2 (DM2), que estaría relacionado con la grasa corporal.

Es por ello que de acuerdo con la evidencia científica emergente durante los últimos años, se discutió sobre

la importancia de incorporar la información genética a los factores de riesgo tradicionales para mejorar la estimación de riesgo de eventos cardiovasculares y algunos autores propusieron la incorporación de puntuaciones de riesgo genético para la práctica clínica.

Proceso inflamatorio

Por otro lado, en la compleja y multifactorial patogénesis de la ECV, la inflamación juega un papel central. Es así que fueron postuladas como posibles factores de riesgo relacionados con la inflamación distintas moléculas presentes en la circulación frente a una noxa (citocinas secretadas por monocitos y moléculas de adhesión solubles desprendidas de la superficie de las células endoteliales) y que, desde la pared del vaso, una vez volcadas en la circulación en su paso hepático generan la secreción de proteínas de fase aguda, entre las cuales se incluyen la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y el amiloide A sérico. Por lo cual tanto los mediadores inflamatorios (citocinas y moléculas de adhesión solubles) como las proteínas de fase aguda han sido estudiadas como potenciales predictores de riesgo de ECV y enfermedad vascular periférica (EVP). Recientemente también los inflamomas, complejos proteicos multiméricos que se activan en respuesta a una infección o daño tisular de importancia, han sido incorporados en la patogénesis de la aterosclerosis e insuficiencia cardíaca.

Proteína C reactiva

La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado en respuesta a la inflamación, infección o daño tisular. Los niveles plasmáticos pueden elevarse hasta 100 veces o más en respuesta a infecciones bacterianas, trauma físico y otras condiciones inflamatorias. En ausencia de daño o infección, la concentración de PCR puede ser medida en forma precisa como la PCR ultrasensible (PCRus).

Las concentraciones séricas de PCRus se asocian positivamente con una serie de factores de riesgo cardiovascular "clásicos", como la edad, la masa corporal, la resistencia a la insulina, la diabetes, la presión arterial sistólica y el tabaquismo. La relación es inversa frente a la actividad física y los niveles altos de C-HDL.

La pérdida de peso se asocia con una disminución de las concentraciones circulantes de PCR, lo que puede estar relacionado con el hecho de que los adipocitos secretan interleucina-6 (IL-6), un importante regulador de la producción hepática de PCR.

Se debatió si la PCR es simplemente un marcador del proceso inflamatorio asociado con la aterosclerosis

o tiene un papel más directo en el proceso aterogénico. Si bien los estudios genéticos no respaldan un papel causal de la PCR en la patogénesis de la aterosclerosis, hasta el año 2019, más de 50 estudios examinaron las asociaciones entre la PCR sérica y el riesgo de ECV. El primero fue el Ensayo de Intervención de Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT), un estudio epidemiológico prospectivo de prevención primaria que demostró una fuerte asociación entre los niveles de PCR y la mortalidad por enfermedad coronaria en hombres de mediana edad con alto riesgo. El *Physician's Health Study* (PHS) arrojó resultados similares. En el año 2004 se publicó un metaanálisis que evaluó 22 estudios prospectivos y demostró un aumento del 58% en el riesgo de infarto de miocardio (IM) en aquellos en el tercio superior de PCR sérica en comparación con aquellos en el tercio inferior. Un metaanálisis posterior, también basado en 22 estudios, demostró que una concentración de PCR mayor de 3 mg/L se asoció, de forma independiente, con un 60% de exceso de riesgo de enfermedad coronaria incidente en comparación con niveles < 1 mg/L, después del ajuste para todas las variables de riesgo del estudio Framingham. Poco después, la *Emerging Risk Factor Collaboration* (ERFC) revisó 54 estudios prospectivos y demostró asociaciones entre PCR y un mayor riesgo de enfermedad coronaria, ACV isquémico y muerte por causas vasculares y no vasculares.

El estudio JUPITER 23, por otro lado, evidenció que la reducción de la PCR en pacientes tratados con rosuvastatina se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares independientemente de la reducción de los niveles lipídicos, lo que demostraría que la PCR podría considerarse también como un factor de riesgo y no solamente un marcador.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada por el hígado y almacenada en los gránulos α plaquetarios. Entre sus funciones principales se destacan intervenir en la formación del trombo de fibrina y como cofactor en la agregación plaquetaria. Mediante la interacción con el receptor de membrana IIb/IIIa de las plaquetas forma puentes entre ellas y promueve la formación del tapón plaquetario y el daño vascular.

Los niveles plasmáticos promedio de fibrinógeno, en los estudios epidemiológicos, fluctúan considerablemente entre 230 y 350 mg/dL debido básicamente al empleo de distintas metodologías. Con relación a los niveles elevados del fibrinógeno, estos son predictivos y están asociados fuertemente con la ECV. Es así como el riesgo relativo de enfermedad coronaria fue 1,8 veces

mayor en los pacientes con niveles de fibrinógeno ubicados en el límite superior en comparación con los del límite inferior, mediante un metaanálisis que incluyó 185 892 participantes, de 40 estudios prospectivos y aleatorios, con 7475 eventos de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatales y 4546 ACV. Ello fue ratificado por el estudio (ERFC), que mostró un aumento del índice de riesgo de 1,15 por cada aumento de un desvío estándar (0,74 g/L) y un aumento del 95% (1,13-1,17) para ECV de primera aparición, luego del ajuste para varios factores de riesgo tradicionales establecidos (sexo, presión arterial, niveles de lípidos en sangre). No se observaron diferencias significativas para los subgrupos de tabaquismo y diabetes, aunque la asociación fue más fuerte en hombres que en mujeres.

El aumento del nivel de fibrinógeno plasmático en adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria podría ser una expresión de la respuesta de fase aguda que acompaña esta enfermedad y se encuentra asociado con cambios en otros procesos de fase aguda, incluida la PCR. Además, una vez elevado podría contribuir a un estado protrombótico, por su efecto en diversas vías como la viscosidad de la sangre, la agregación plaquetaria, la agregación de los glóbulos rojos y la resistencia del coágulo de fibrina a la fibrinólisis.

No hay estudios aleatorios que demuestren el beneficio de disminuir farmacológicamente los niveles de fibrinógeno, de allí que su medición no debería estar dirigida a modificarlo desde el punto de vista farmacológico, sino a contribuir en la evaluación del riesgo cardiovascular, en particular en pacientes con historia personal o familiar de ECV prematura o con otros factores de riesgo tradicionales normales agregados.

Interleucina-6

La citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) estimula la producción de proteínas de fase aguda incluidas la PCR y el fibrinógeno. Desde hace más de veinte años, estudios epidemiológicos demostraron que los niveles basales de IL-6 son un predictor poderoso de eventos vasculares. Abundantes datos de laboratorio sugirieron durante mucho tiempo múltiples mecanismos que vinculan la IL-6 con la erosión y ruptura de la placa, incluida la activación de metaloproteinasas de la matriz que debilitan la capa fibrosa, la activación de células endoteliales para sobreexpresar moléculas de adhesión e inducción del factor tisular que promueve un estado protrombótico.

En el año 2017, el estudio CANTOS (Estudio de resultados de la trombosis inflamatoria de canakinumab) proporcionó pruebas de que la reducción de la

inflamación en la vía de la IL 1b a-6 reduce las tasas de eventos cardiovasculares. La magnitud del beneficio asociado a la inhibición de la inflamación estuvo relacionada en forma directa con la magnitud de reducción de IL-6 alcanzada. Ensayos recientes con empleo de colchicina demostraron que otras terapias antiinflamatorias seguras y económicas son alternativas para patologías como la aterosclerosis crónica estable.

Proceso inflamatorio

A partir de dicha información se intentaron varias estrategias terapéuticas para actuar sobre esta vía inflamatoria y contribuir a reducir la lesión isquemia/reperfusión en el IAM. El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humanizado anti-receptor de interleucina-6 (IL-6) empleado precozmente, incrementa levemente el rescate miocárdico en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST).

A la vista de la evidencia actual, si bien varios marcadores inflamatorios parecerían ser promisorios para la evaluación de riesgo, en la actualidad la PCRus es la molécula inflamatoria predictora más fuerte empleada con una recomendación conservadora por parte de las sociedades científicas debido a la falta de evidencia en la relación causal independiente con ECV.

Vitamina D

Esta vitamina es una prohormona liposoluble que desempeña amplias funciones en la regulación de múltiples procesos fisiológicos, capaz de incrementar el riesgo cardiovascular en individuos con deficiencia de esta. Además de su conocido rol en el metabolismo fosfocálcico, se describieron efectos antiapoptótico, antioxidante y antiinflamatorio. La asociación de niveles bajos de vitamina D con ECV y factores de riesgo agregados fue investigada en animales y humanos mediante suplementos de vitamina D. Los resultados fueron inconsistentes hasta el momento. Es por ello que resulta necesario la realización de ensayos controlados, de mayor tamaño y buen poder estadístico, para establecer con rigor científico la utilidad de estos suplementos, que de resultar favorables y dado su bajo costo podrían impactar en forma positiva en la salud de la población.

Otra serie de patologías fueron asociadas con un mayor riesgo de ECV, entre las cuales podemos mencionar el hígado graso no alcohólico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de apnea de sueño, el síndrome de superposición o la disfunción eréctil, todas condiciones clínicas que deben atenderse precozmente como estrategia en la prevención de la ECV.

La disfunción eréctil evidencia numerosas condiciones en común asociadas a las ECV y fue demostrado ser un factor de riesgo independiente. Se define por la persistente incapacidad de lograr o mantener una erección suficiente para tener relaciones sexuales.

Aquellas de origen aterogénico representan el subtipo de disfunción causada por insuficiencia arterial del pene y puede representar una manifestación temprana de enfermedad vascular generalizada, de allí la importancia de su detección precoz. Mediciones realizadas con ultrasonido doppler del pene (PDU), como la velocidad sistólica máxima en la arteria cavernosa, el espesor íntima-media de la arteria cavernosa y el hallazgo de calcificación a dicho nivel, son indicadores de enfermedad vascular generalizada. Así, el ultrasonido puede identificar a los hombres con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con disfunción eréctil.

Homocisteína

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado no esencial derivado de la conversión metabólica de la metionina, dependiente de vitaminas (B₆, B₁₂ y ácido fólico). Se ha planteado que la Hcy es un marcador bioquímico o indicador metabólico de consideración. En los últimos años se ha dado una explosión en el número de publicaciones que describen la asociación entre Hcy y la enfermedad cardiovascular. Se ha relacionado la hiperhomocisteinemia (HHcy) con un incremento en el riesgo de los eventos cardíacos tales como muerte súbita, ACV, enfermedad arterial periférica, coronaria y cerebral, así como en tromboembolismo venoso y pulmonar. Dicha hiperhomocisteinemia también está asociada a HTA.

La Hcy es un aminoácido sulfurado que participa en dos vías metabólicas, la remetilación de la metionina (requiere ácido fólico y vitamina B₁₂) y la transulfuración de la cisteína a cistationa (requiere vitamina B₆). Ambas vías requieren de cofactores derivados de vitaminas (cianocobalamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico, entre otros). Una vez en el plasma, la Hcy es rápidamente oxidada y genera varias especies moleculares como los dímeros sulfurados, la tiolactona y la Hcy unida a proteínas, los cuales son determinados como Hcy total por varios métodos que inicialmente fueron muy complejos y costosos, pero que hoy en día ya han sido automatizados. No hay consenso en cuanto a los valores de referencia, pero los más aceptados como HHcy son valores mayores de 15 µmoles/L, aunque pueden considerarse los siguientes valores:

- Normal: entre 5 y 15 µmol/L.
- Leve: 15 a 30 µmol/L.

- Moderada: 31 A 100 $\mu\text{mol/L}$.
- Grave: > 101 $\mu\text{mol/L}$.

Sin embargo, los niveles plasmáticos de Hcy varían con la edad, el sexo y los hábitos de fumar. Los valores son mayores en hombres y en fumadores, pero no parece haber cambios relacionados con la raza.

El reconocimiento de la Hcy plasmática como factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, sea coronaria, cerebral o periférica, ha provocado un aumento significativo del número de publicaciones que hacen referencia a la importancia de su control, como en años anteriores ocurrió con los niveles de colesterol y la HTA.

Con relación al IAM, se han realizado estudios prospectivos que hacen seguimiento de los niveles plasmáticos de Hcy y se ha encontrado una asociación entre los niveles moderados a altos de Hcy con el subsiguiente riesgo de IAM, independiente de otros factores de riesgo. En dos de estos trabajos, los autores sugieren el tratamiento con suplementos vitamínicos, por lo que la HHcy sería un factor de riesgo modificable. Sin embargo, Senaratne y cols., quienes encontraron una elevación de la Hcy durante el IAM cuando se miden los niveles de Hcy dentro de las primeras 48, 72 horas y 6 semanas después del evento cardíaco, proponen que dicho incremento podría estar relacionado con un aumento en las proteínas reactivas durante la fase aguda y es por esto que ellos sugieren que la determinación de Hcy debería hacerse 6 semanas después, con el objeto de así determinar la verdadera línea basal de este aminoácido. También se ha asociado el nivel plasmático de Hcy con el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Vasan y cols. estudiaron esta relación en 2491 adultos con una edad promedio de 72 años, que participaron en el estudio de Framingham, y encontraron una asociación positiva mayor entre la ICC y los niveles de Hcy en mujeres que en hombres. Asimismo, la HHcy es un factor de riesgo importante, independiente y frecuente para aterosclerosis clínica (en particular en la enfermedad vascular aorto-ilíaca, coronaria y cerebro vascular), así como la trombosis venosa y arterial. Para la enfermedad arterial coronaria, la HHcy imparte un riesgo similar al fumar cigarrillos o a la hiperlipidemia.

Con la evaluación tanto de la Hcy plasmática como de la sobrecarga de metionina se ha demostrado HHcy moderada en el 21%-26% de los pacientes jóvenes con enfermedad arterial coronaria, el 24% de los pacientes con enfermedad cerebro vascular y el 32% de los pacientes con enfermedad vascular periférica.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria confirmada por angiografía, los niveles de Hcy plasmáticos

son un fuerte predictor de mortalidad, independiente de factores de riesgo clásicos como la proteína-C reactiva, el genotipo homocigoto para la metilendetrahidrofolato reductasa o los niveles de lipoproteína (a).

Desde los años setenta se han acumulado datos clínicos biológicos y epidemiológicos que han demostrado que los niveles de Hcy moderadamente elevados favorecen el desarrollo de aterogénesis y trombogénesis, y el riesgo de eventos coronarios o cerebrales es de 1,5 a 3 veces mayor en sujetos en ayuno con niveles de Hcy mayores de 15 mmol/L .

En general, se ha demostrado que la Hcy plasmática está alterada en patologías que cursan con cambios ateroscleróticos tales como HTA y DM1, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide e incluso los eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas, entre otro tipo de patologías.

Hackam y Anand señalan que la enfermedad vascular aterosclerótica debe ser considerada como un problema de salud pública en incluyen la Hcy junto con la proteína-C reactiva, la lipoproteína (a) y el fibrinógeno como candidatos emergentes de factores de riesgo. Por su parte, Pasterkamp y cols. acotan que si bien se puede considerar la Hcy como un predictor de eventos cardiovasculares adversos, este factor no es afectado por el estado de la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, la relación entre la Hcy plasmática y las alteraciones ateroscleróticas ha sido confirmada en múltiples estudios epidemiológicos, aunque aún no existe consenso en cuanto a los mecanismos subcelulares involucrados. Para abordar este aspecto, se han realizado tanto estudios *in vivo* como *in vitro*. Estos últimos, sin embargo, deben ser interpretados con cautela y en forma crítica, ya que en algunos casos se han utilizado condiciones que no son comparables con las fisiológicas y fisiopatológicas.

Otro campo de investigación se refiere al efecto de la Hcy sobre el metabolismo del óxido nítrico (ON) por diversas vías: al afectar su síntesis por efecto de las especies reactivas de oxígeno (ROS, por su sigla en inglés) (aumento de los niveles de dismutasa superóxido) que se producen por productos de la peroxidación lipídica, por agotamiento del ON existente o por la formación de S-nitroso-homocisteína, lo cual agrava el daño oxidativo y elimina el efecto vasodilatador del ON.

En resumen, hoy en día se propone que la Hcy actúa sobre el sistema cardiovascular vía dos procesos: el tromboembolismo, en el que estarían involucradas la activación de factores procoagulantes y la unión de la lipoproteína (a) a la fibrina; y la aterosclerosis, que estaría ocasionada por una citotoxicidad endotelial reflejada por el aumento de marcadores del daño endotelial

y por la disminución en la generación de ON, además de la propia capacidad oxidativa de la Hcy.

Existen causas genéticas para la elevación de la Hcy en plasma, pero también se ha encontrado que deficiencias nutricionales, la edad, el sexo, así como algunas patologías, el tabaquismo y el uso de ciertos fármacos también pueden aumentarla.

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone incorporar la medición de rutina de los niveles de Hcy en pacientes con otros factores de riesgo y con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo o trombosis venosa. Sin embargo, debemos tener en cuenta que algunos estudios epidemiológicos, de caso-control o de cohorte, han mostrado divergencia en los resultados; ello ha hecho que algunos autores descarten el posible papel de la Hcy como factor de riesgo, mientras que otros postulan que la Hcy es un factor predictivo potente, como los niveles de colesterol 2,59. Sin embargo, aún no se tiene la respuesta a la siguiente pregunta: al disminuir los valores plasmáticos de Hcy, ¿disminuye también el riesgo de enfermedad cardiovascular? Solo estudios controlados y aleatorios podrían dar una respuesta definitiva.

En conclusión, ahora que se ha visto incrementado el nivel de conocimiento de cómo la HHcy está unida a un aumento en el riesgo de las enfermedades vasculares, especialmente de ICC, y a pesar de las fuertes evidencias que enlazan los niveles elevados de Hcy con los eventos coronarios y la mortalidad, los resultados obtenidos no muestran que el reducir los niveles de Hcy impacte favorablemente sobre el índice de mortalidad. Estas preguntas sin respuestas aún esperan más ensayos y análisis que se dirijan a responder estos hechos. Mientras tanto, el análisis de los niveles de Hcy no es recomendado en todo tipo de pacientes por su alto costo. Este debe llevarse a cabo en pacientes que presenten altos factores de riesgo tradicionales (p. ej. mayores de 40 años, fumadores, diabéticos, con niveles elevados de colesterol o con una fuerte historia familiar de eventos de aterosclerosis prematura). Se recomienda en pacientes con ICC con un riesgo aumentado y niveles de Hcy mayores de 12 mM, y sin un adecuado suplemento de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico.

El objetivo terapéutico es la recomendación: disminuir los niveles de Hcy por debajo de 10 mM y que los pacientes ingieran al menos 5 raciones de frutas y vegetales diariamente.

Ácido úrico y síndrome metabólico

El ácido úrico (AU) representa el producto final del metabolismo de las purinas (Figura 13.1). En los

mamíferos, originalmente, el AU se sintetiza a partir de la depleción del adenosín trifosfato (ATP) de origen endógeno o exógeno, y de productos de la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) que originan a las purinas, que es degradada a hipoxantinas. Esta última es degradada a xantinas y finalmente a AU por la enzima xantina oxidorreductasa. Finalmente, el AU es degradado a alantoína por acción de la enzima urato oxidasa o uricasa. Todo este proceso se realiza, principalmente, en el hígado, los intestinos y otros tejidos, como el músculo y el endotelio vascular. Ello resulta en una concentración plasmática del AU relativamente baja (0,5 a 2,0 mg/dL).

Sin embargo, hace aproximadamente 15 millones de años, en los primates superiores (simios) y en los seres humanos esta última enzima (uricasa) desaparece debido a mutaciones en su gen (nocaout genético). Como consecuencia de ello y a partir de cambios evolutivos, tanto en los simios como en los seres humanos la concentración plasmática del AU es mayor (5-7 mg/mL).

Ácido úrico, fructosa, obesidad y síndrome metabólico

Para explicar la prevalencia de la obesidad y las disglucemias, en 1962 se propuso la Teoría del Gen Conservador, la cual propone, sucintamente, que ciertas poblaciones pueden tener genes que determinan y favorecen el almacenamiento de grasas. Ello representa en tiempos de hambruna una ventaja para la supervivencia, como fuera evaluado en las posguerras, pero

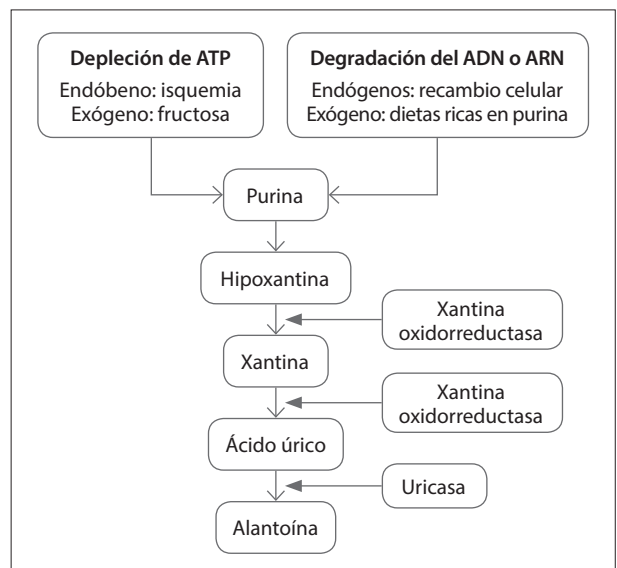


Figura 13.1 Precusores, síntesis y metabolismo del ácido úrico.

en los entornos modernos y debido a las dietas occidentales favorece la obesidad y las disglucemias.

Esta definición del nocaout genético está relacionada con la genómica y se refiere a la inactivación o remoción de uno o más genes específicos en un organismo. Como fuera propuesto hace tiempo, los seres humanos y los simios han sufrido dos importantes mutaciones durante los períodos eocénico y mesocénico, que silenciaron la expresión de 2 genes. La primera es la mutación sobre la enzima L-gulonolactona oxidasa, con lo cual se pierde la capacidad de síntesis de la vitamina C; y la segunda mutación es sobre la uricasa, a partir de lo cual se pierde la capacidad de degradación del AU en alantoína. Ambas mutaciones facilitarían la producción de estrés oxidativo y favorecerían, en presencia de fructosa, el almacenamiento de grasa y el aumento de los niveles sanguíneos de AU (v. Figura 13.1).

Con las dietas nativas, la mutación de la uricasa resultó en un moderado incremento del nivel de AU plasmático en un rango de los 3-4 mg/dL. Esto es similar a lo observado en los simios superiores que tienen la misma mutación. Sin embargo, con las dietas occidentales ricas en alimentos con fructosa, que pueden aumentar el AU, se observó un marcado incremento de los niveles plasmáticos del AU asociado a un dramático aumento de enfermedades cardiovasculares como la HTA, la insuficiencia cardíaca, el ACV, la falla renal, la enfermedad vascular periférica, la OB, el SM y la DM.

En humanos, los valores de referencia de los niveles plasmáticos del AU están entre los 2,5 a 7 mg/dL en varones y entre los 1,5 y 6 mg/dL en mujeres. Cuando los niveles sanguíneos superan los 6,8 mg/dL, se forman cristales de AU.

La hiperuricemia (HUr) es un acompañante del SM que tiene una conexión significativa con el género, la edad, el estilo de vida y los hábitos alimentarios. La ingesta baja de vegetales y alta de carnes y frutos de mar son factores de riesgo independientes para la HUr. Además de esto, recientemente se ha visto que la prevalencia de la HUr se ha elevado con una tendencia a aparecer en edades más jóvenes.

Asimismo, se ha visto que el AU plasmático juega un papel importante en el desarrollo del SM, que incluye la OB, la hiperglucemia, la HTA y la hiperlipidemia con el siguiente perfil: fracción HDL del colesterol baja y TG elevados. Además, los niveles plasmáticos elevados de AU se asocian a una prevalencia elevada de enfermedades cardiovasculares y en la DM, con insuficiencia renal y una variedad interesante de complicaciones.

Fructosa

Con relación al riesgo cardiometabólico, para evitar el daño que producen las comidas chatarra y los malos hábitos de vida, los profesionales médicos recomiendan a sus pacientes incorporar en la dieta habitual los vegetales y las frutas de estación, limitar la ingesta de grasas, azúcares y sal e introducir la actividad física de al menos 30 minutos por día, 6 veces por semana. Sin embargo, no todos los médicos o especialistas en nutrición siguen las últimas guías para enfermedades específicas, lo cual hace que sus esfuerzos no sean del todo efectivos. Un ejemplo de ello sería la recomendación de una dieta baja en purinas para los pacientes con HUr o SM, sin considerar también los alimentos y productos con alto contenido en fructosa. Los especialistas deben prestar una mayor atención al contenido de fructosa en los alimentos y productos de la dieta. Aunque la ingesta diaria de fructosa aún no está completamente definida, se considera segura una ingesta de 25-50 g/día; alta, una ingesta entre los 50-100 g/día; y peligrosa para la salud aquella sobre los 100 g/día.

La fructosa pura o los productos que la contienen (como el azúcar, el jarabe de maíz y los alimentos procesados) están apareciendo más frecuentemente en nuestras mesas y debemos tener en cuenta que juegan un papel significativo en el aumento de la síntesis del AU y sus niveles plasmáticos, crucial para el desarrollo de varias patologías.

Relación entre el ácido úrico y el síndrome metabólico

Aunque el AU originalmente figuraba como uno de los criterios del SM, actualmente no es así pese a que existen muchas evidencias que muestran una estrecha relación entre estas dos condiciones (SM-HUr). Además, pudo notarse que los valores de corte para el AU asociados con el riesgo de SM eran, tanto para hombres como para mujeres, menor que aquellos usados para el diagnóstico de gota. Además, el riesgo de padecer SM es mayor en las mujeres premenopáusicas. Asimismo, se ha visto que los niveles plasmáticos altos del AU están significativamente asociados con desórdenes en los lípidos.

Por otro lado, en sujetos adultos de origen afroamericano o caucásicos, de mediana edad, se observó que aquellos con HTA tenían el doble de posibilidad de tener HUr; siendo la relación entre HTA y gota independiente de aquellos factores de riesgo para gota, incluyendo la función renal. Se ha sugerido también que por cada mg/dL que aumenta el AU plasmático se

contribuye a un incremento del 20% en la prevalencia de la HTA.

Con relación a la HTA hay varios mecanismos por los cuales se produce. Uno de ellos es el mecanismo dependiente de los cristales que involucra:

- La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- El depósito de cristales de urato de calcio en la luz urinaria.
- La disfunción endotelial que se produce.

El segundo es el denominado mecanismo independiente de los cristales que involucra:

- La disfunción endotelial por la reducción de la fosforilación de la enzima óxido nítrico sintetasa (enzima de formación del ON) en condiciones de hipoxia.
- La activación por el AU soluble de la enzima aldosa reductasa en el endotelio y otros tejidos, que resulta en la activación de la vía metabólica de los polioles, en la cual la glucosa es reducida a sorbitol, que *a posteriori* es convertido en fructosa, y el bloqueo de la producción del ON.

Ambos mecanismos tienen un rol deletéreo sobre el endotelio como el bloqueo de la aldosa reductasa o fructocinasa, enzima participante del metabolismo de la fructosa, responsable importante en la patogénesis de la HTA.

También se han evaluado los mecanismos prooxidativos que tiene el AU, que permiten relacionar la HUr con la enfermedad cardiovascular, además de la inhibición de la capacidad de vasodilatación arterial, de la síntesis de adiponectinas, la generación de un proceso inflamatorio crónico y la activación del SRAA, con aumento de la producción de angiotensina o de la rigidez de la pared arterial. Es decir que el aumento de los niveles plasmáticos de AU puede ser la causa o el resultado de diferentes patologías, entre ellas el SM. Esta relación entre el AU y el SM sería bidireccional.

Conclusiones

Una dieta que recomiende para el tratamiento de la gota y la HUr un bajo contenido de purina puede causar una selección incorrecta de alimentos, con una ingesta alta en fructosa, lo cual debido a las características del metabolismo de la fructosa y sus metabolitos puede empeorar en forma significativa los parámetros metabólicos e incrementar los niveles plasmáticos del AU, e iniciar un ciclo vicioso que facilitaría el aumento de la HTA, las disglucemias y el perfil lipídico (SM). A su vez, cada uno de ellos o su conjunto favorecerían

el aumento del AU y, por lo tanto, el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en forma acumulativa.

Desde el punto de vista de su tratamiento, la solución requiere dos vías: un enfoque farmacológico de cada una de las patologías asociadas, incluyendo los niveles del AU; y un enfoque no farmacológico, que implica cambios de hábitos de vida y sugiere la implementación de la dieta mediterránea o DASH, que se caracterizan por la baja ingesta de fructosa y una apropiada selección de alimentos con bajos niveles de purina. Todo ello considerando también la ingesta de calorías y ácidos grasos saturados.

Bibliografía de consulta

- Abbate R, Sofi F, Brogi D, Marcucci R. Emerging risk factors for ischemic stroke. *Neurol Sci* 2013; 24 (1): 11-12.
- Aoun R, Chokor FAZ, Taktouk M, Nasrallah M, et al. Dietary Fructose and Its Association with the Metabolic Syndrome in Lebanese Healthy Adults: A Cross-Sectional Study. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14 (1): 29. doi: 10.1186/s13098-022-00800-5.
- Bellan Osllen M, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, Gullestad L, et al. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *Journal American College Cardiol Basic Trans Science* 2022; 7 (1): 84-98.
- Besiroglu H, Otuncemur A, Ozbek E. The Metabolic Syndrome and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ren Fail* 2015; 37: 1-6.
- Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Willimas RR, et al. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from The NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 2005; 116: 147-51.
- Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients* 2017; 9 (4): 395. doi: 10.3390/nu9040395.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann Med* 2000; 32 (1): 46-52.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids* 2001; 36: 13-26.
- Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3 (3): 208-20.
- Choi HG, Kwon BC, Kwon MJ, Kim JH, et al. Association between Gout and Dyslipidemia: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *J Pers Med* 2022; 12 (4): 605. doi: 10.3390/jpm12040605.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-7.
- Christen P, Peacock WC, Christen AE, Wacker WE. Urate oxidase in primate phylogenesis. *Eur J Biochem* 1970; 12: 3-5.
- Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Metabolic Syndrome in the Elderly in an Analysis of the Brisighella Heart

- Study. *Sci Rep* 2018; 8: 11529. doi.org/10.1038/s41598-018-29955-w.
- Clark CJ, Alonso A, Spencer RA, Pencina M, et al. Predicted long-term cardiovascular risk among young adults in the national longitudinal study of adolescent health. *Am J Public Health* 2014; 104 (12): 108-15.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 2518-28.
- Craig W, Neveux L, Palomaki G, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 2301-6.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
- Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: Analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2007; 22 (12): 839-69.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1387-97.
- Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2470-8.
- Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, Jiménez Sosa A. Homocisteína y enfermedad arterial coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 554-5.
- Douard V, Ferraris RP. Regulation of the Fructose Transporter GLUT5 in Health and Disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 227-37.
- El-Lebedy D, Raslan HM, Mohammed AM. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2016; 15: 12.
- Escalona M. Homocisteína. <www.Lab.nutricion.cl/homocis.htm 2003>.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731-54.
- Falk E, Zhou J and Möller J. Homocysteine and atherothrombosis. *Lipids* 2001; 36: 3-11.
- Giménez Barriga ME, Jimeno Carrúez AJ, Ramírez Martínez IR, et al. Estudio de homocisteína - Hipotiroidismo. <www.socalmi.org/comunicaciones>.
- Global Burden of Disease 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
- Guillard JC, Favler A, Potier de Courcy G, Galan P, Hercberg S. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? 1 Basic data. *Pathol Biol* 2013; 51 (2): 101-10.
- Gupta N, Herati A, Gilbert BR. Penile Doppler Ultrasound Predicting Cardiovascular Disease in Men with Erectile Dysfunction. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 16.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2013; 290 (7): 947-9.
- Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, et al. Tissue plasminogen activator binding to the Annexin II tail domain. *J Biol Chem* 2012; 273 (16): 9987-98.
- Han QX, Zhang D, Zhao YL, et al. Risk factors for hyperuricemia in chinese centenarians and near-centenarians. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 2239-47.
- Heilbronn L, Noakes M, Clifton P. Energy restriction and weight loss on very low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese healthy women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001; 21: 968-70.
- Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk. Tiles in the mosaic. *JAMA* 2020; 277 (17): 1387-90.
- Hopps E, Caimi G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Links Between Pathophysiology and Cardiovascular Complications. *Clin Invest Med* 2015; 38: 362-70.
- Humphries Talmud P, Hawe E, et al. Apo-lipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *The Lancet* 2001; 358: 115-9.
- Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 130-42.
- Iwama M, Kondo Y, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Uric acid levels in tissues and plasma of mice during aging. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 1367-70.
- Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W. The Evolution of Obesity: Insights from the Midmiocene. *Transact Am Clin Climatol Ass* 2010; 121: 295-308.
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius, J, et al. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116.
- Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: ¿could uric acid represent a physiologic alarm signal gone away in western society? *J Comp Physiol* 2009; 179: 67-76.
- Johnson RJ, Titte S, Cade JR, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3-8.
- Kalra DK. Homocysteine and cardiovascular disease. *Current Ather Reports* 2004; 6 (2): 101-6.
- Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99: 759-66.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet* 2010; 375: 132-40.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism* 2016; 65: 1109-23.
- Katsiki N, Perez-Martinez P, Anagnostis P, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 219-27.

- Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens* 2018; 24: 9.
- Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hiperuricemia and its associated factors in the general Korean population: An analysis of a population-based nationally representative sample. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2529-38.
- Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson CAM, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2023; 17: 428-51.
- Knowles JW, Ashley EA. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. *PLoS Med* 2018; 15 (3): 1002546. doi: 10.1371/journal.pmed.1002546.
- Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein. and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 5126-34.
- Kostka-Jeziorny K, Widecka K, Tykarski A. Study of epidemiological aspects of hyperuricemia in Poland. *Cardiol J* 2019; 26: 241-52.
- Kuller L, Tracy R, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: multiple risk factor intervention trial. *American Journal of Epidemiology* 1996; 144: 537-47.
- Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Hypertension among Japanese Individuals Not Treated for Hyperuricemia and Hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 2014; 37: 785-9.
- Lanaspa MA, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric Acid and Hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 2020; 43: 832-4.
- Laraqui A, Bennouar N, Meggouh F, Allami A, et al. Homocysteine, lipoprotein (a): risk factors for coronary heart disease. *Ann Bio Clin* 2002; 60 (5): 549-57.
- Lee JK, Ryo, JH, Choi JM, Park SK. Serum Uric Acid Level and the Incidence of Metabolic Syndrome in Middle-Aged Korean Men: A 5-Year Follow-up Study. *J Prev Med Pub Health* 2014; 47: 317-26.
- Li Y, Chen S, Shao X, Guo J, et al. Association of Uric Acid with Metabolic Syndrome in Men, Premenopausal Women, and Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 2899-910.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology* 2016; 213: 8-14.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnierd M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 3 (41): 1874-2071.
- Martínez-Berriortxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide Arberas MV, et al. Plasma homocysteine levels in systemic lupus erythematosus. *Med Clin* 2013; 120 (18): 681-5.
- McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (10): 675-9.
- Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The Relationship between Uric Acid and Metabolic Syndrome in Normal Glucose Tolerance and Normal Fasting Glucose Subjects. *Acta Diabetol* 2011; 48: 79-88.
- Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Ishihara A, et al. Hyperuricemia Predicts Future Metabolic Syndrome: A 4-Year Follow-up Study of a Large Screened Cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 2014; 37: 232-8.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Human Gen* 1962; 14: 353-62.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 640-53.
- Pasterkamp G, Algra A, Grobee DE, de Jaegere PP, et al. Homocysteine and the stage of atherosclerotic disease: a study in patients suffering from clinically silent and clinically manifest atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* 2012; 32 (5): 309-15.
- Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. *Workplace Health Saf* 2021; 69 (8): 395. doi: 10.1177/21650799211026980.
- Piani F, Johnson RJ. Does Gouty Nephropathy Exist, and Is It More Common than We Think? *Kidney Int* 2021; 99: 31-3.
- Quirós Fallas R. Actualización de los factores de riesgo cardiovascular. *Revista Médica Sinergia* 2017; 2 (1): 3-17.
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev* 2018; 27 (149): 180057.
- Ramirez AJ, Christen AI, Sanchez RA. Serum Uric Acid Elevation is Associated to Arterial Stiffness in Hypertensive Patients with Metabolic Disturbances. *Curr Hypertens Rev* 218; 14 (2): 154-60.
- Rams K, Philipraj SJ, Purwar R, Reddy B. Correlation of Metabolic Syndrome and Urolithiasis: A Prospective Cross-Sectional Study. *Urol Ann* 2020; 12: 144-9.
- Rastrelli G, Corona G, Lotti F, Aversa A, et al. Flaccid penile acceleration as a marker of cardio-vascular risk in men without classical risk factors. *J Sex Med* 2014; 11 (1): 173-86.
- Ridker P. Inhibiting Interleukin-6 to Reduce Cardiovascular Event Rates: A Next Step for Atherothrombosis Treatment and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (15): 1856-8.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 973-9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, et al, for the JUPITER Study Group: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.

- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, et al, for the CANTOS Trial Group: Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-31.
- Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldonn B, Selhub J and Rosenberg IH. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum* 2017; 40: 718-22.
- Sarkar S. Haldane's The causes of evolution and the Modern Synthesis in evolutionary biology *J Genetics* 2017; 96 (5): 753-63.
- Senaratne MP, Griffiths J, Nagendran J. Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2000; 23 (4): 220-6.
- Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus* 2018; 10: 3453.
- Smolders RG, van der Mooren MJ, Sipkema P and Kenemans P. Estrogens, homocysteine, vasodilatation and menopause: basic mechanisms, interactions and clinical implications. *Gynecol Endocrinol* 2013; 17 (4): 339-54.
- Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, Badalamenti S, Dauriz M. Metabolic Syndrome and Uric Acid Nephrolithiasis: Insulin Resistance in Focus. *Metabolism* 2018; 83: 225-33.
- Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D and Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 2003; 91: 308-18.
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcorner LM, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 2002; 268 (7): 877-81.
- Sundström J, Vasan RS. Homocysteine and heart failure: a review of investigations from the Framingham Heart Study. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43 (10): 987-92.
- Tsai WCh, Li YH, Tsai LM, Chao TH, et al. Correlation of homocysteine levels with the extent of Coronary Atherosclerosis in patients with low cardiovascular risk profiles. *Am J Cardiol* 2023; 85: 49-52.
- Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol* 2019; 274 (43): 396-405.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75 (6): 1334-57.
- Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289 (10): 1251-7.
- Wacker WE. Man: sapient but gouty. *New Engl J Med* 1970; 283: 151-2.
- Wan H, Wang Y, Chen Y, et al. Different associations between serum urate and diabetic complications in men and postmenopausal women. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 3. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108005.
- Wang HJ, Shi, LZ, Liu CF, Liu SM, Shi ST. Association between Uric Acid and Metabolic Syndrome in Elderly Women. *Open Med* 2018; 13: 172-7.
- Wei CY, Sun CC, Wei JC, et al. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome: An epidemiological study of a labor force population in Taiwan. *Biomed Res Int* 2015; 369179.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 2021; 338 (15): 1042-50.
- Wierzbicki AS, Lambert-Hammill M, Junadi E, Lunib PJ, Crook MA. Differing relationships of methylene tetrahydrofolate reductase genotypes with cardiovascular risk in familial and polygenic hypercholesterolaemia. *J Cardiovascular Risk* 2018; 7 (6): 341-4.
- Wilson, P., Schaefer, E., Larson, M. et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1996; 16: 1250-5.
- Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol* 2020; 11: 582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680.

Prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer

Mildren Del Sueldo • Gonzalo Miranda • Albertina Ghelfi

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido la principal causa de muerte en la mayor parte del mundo desde la mitad del siglo pasado en adelante. Durante muchos años se la consideró una enfermedad que afectaba predominantemente al hombre. Sin embargo, en la actualidad, la ECV emerge como una preocupación de salud preeminente para las mujeres, y en algunos países ya se están registrando más defunciones femeninas que masculinas debido a esta enfermedad. Según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 18,6 millones de personas fallecen por año debido a ECV. Se estima que alrededor de la mitad de estas víctimas son mujeres, lo que equivale a más de 9 millones de vidas perdidas. Este hecho alarmante cobra aún más relevancia a la luz del reciente relevamiento realizado por la Comisión sobre la Mujer y ECV de la revista *Lancet*. Según este informe, el 35% de todas las defunciones femeninas a nivel global son por ECV, y aproximadamente 275 millones de mujeres fueron diagnosticadas con esta afección en el año 2019. A pesar de esta realidad, solo en las últimas décadas las sociedades científicas han comenzado a reconocer su importancia. En 1993, la *American Heart Association* (AHA) publicó su primera declaración sobre ECV en mujeres. Seis años más tarde, en 1999, se emitieron las primeras guías clínicas para la prevención de ECV en mujeres por parte de la misma asociación, las cuales se actualizaron en 2004, 2007 y finalmente en 2011. También en 2004 se inicia *Go Red for Woman*, un programa enfocado en concientizar sobre la importancia de la salud cardiovascular en las mujeres y abogar por su prevención y tratamiento. Recientemente, en 2022, la AHA lanzó un “Llamado a la Acción”

para reducir la carga y el riesgo de ECV en mujeres. Simultáneamente, en 2005, la *European Society of Cardiology* (ESC) inició el programa *Women at Heart* para fomentar la investigación y educación sobre la ECV en mujeres, acompañado por su primera declaración sobre el tema. Del mismo modo y con el mismo objetivo, en el año 2014 la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) funda el Consejo de ECV en la Mujer y en el año 2022 publica las primeras guías de prevención primaria de ECV en la mujer en habla hispana.

Sin duda alguna, el abordaje de las ECV requiere un enfoque integral que incluya la concientización y la comunicación efectiva, elementos claves para lograr la prevención y la disminución de la morbimortalidad. En este sentido, existe en las mujeres de los países occidentales una identificación inadecuada acerca de cuál es su principal problema de salud, ya que se subestima la ECV como amenaza y se la ve más como un problema del hombre. En Latinoamérica, tres encuestas recientes reportaron que menos del 20% de las mujeres identificaron la ECV como principal afección o primera causa de muerte. En Estados Unidos, un análisis comparativo de encuestas entre 2009 y 2019 reveló una disminución en el nivel de conocimiento, pese a las campañas especialmente diseñadas y dirigidas a la mujer que se vienen realizando desde el año 2000 en adelante.

Por otro lado, es importante destacar que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) pueden ser diferentes entre hombres y mujeres, tanto en términos de prevalencia como en su impacto y tratamiento. Además, en los últimos años se pusieron en evidencia factores que son únicos en la mujer y que contribuyen a

explicar las diferencias en el perfil de riesgo entre ambos sexos. En la actualidad se reconoce la necesidad de adoptar un enfoque individualizado y género-específico para lograr un diagnóstico más preciso y un óptimo tratamiento.

En esta revisión ofreceremos un resumen de las principales diferencias en los FRCV y haremos énfasis en los factores cardiometabólicos y en la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV).

Factores de riesgo cardiovascular: clasificación actual

En la actualidad, estamos conscientes de que hay diferencias en los procesos de salud y enfermedad entre hombres y mujeres. Estas surgen tanto de las diferencias biológicas asociadas al sexo como de las diferencias ligadas al género. A menudo, se emplean los términos “sexo” y “género” de manera indistinta, pero el *Committee del Institute of Medicine* sobre la comprensión de las diferencias biológicas entre sexo y género ha establecido una distinción clara entre ellos. El sexo se define como la clasificación biológica de los seres vivos según sus órganos reproductores y funciones, determinados por su composición cromosómica, siendo un atributo inmutable y pudiendo ser reproducible en modelos animales. Por otro lado, el género se refiere a la percepción individual de ser hombre o mujer y abarca las características socialmente construidas que definen lo masculino y lo femenino en diferentes contextos culturales. Desde el punto de vista práctico, las diferencias sexuales a nivel del sistema cardiovascular (CV) son el resultado de diferencias en la expresión génica de los cromosomas sexuales. Estos cambios están influenciados por las hormonas sexuales y resultan en una función y expresión génica específica para cada sexo. Estas diferencias dan lugar a variaciones en la prevalencia y presentación de ECV. En contraste, las diferencias de género son propias del ser humano y surgen de prácticas socioculturales, como comportamientos distintos, exposición a factores ambientales específicos, hábitos nutricionales, estilos de vida y actitudes hacia la prevención y el tratamiento de enfermedades, que también van a impactar de manera diferente en el RCV de hombres y mujeres. La visión actual reconoce una interacción compleja y constante entre el sexo y el género a lo largo de todas las etapas de la vida humana.

Actualmente, la clasificación de los FRCV en la mujer considera una variedad de elementos que pueden influir en la salud CV y aborda tanto los determinantes sociales relacionados con el género como los

factores biológicos específicos del sexo femenino, abordaje adoptado por las últimas guías de prevención de ECV en la mujer de la SIAC.

Los FRCV tradicionales o convencionales están bien establecidos y son comunes en toda la población, y si bien hombres y mujeres comparten características similares, algunos tienen una mayor preponderancia o generan un riesgo más significativo en las mujeres. Dentro de estos se encuentran los no modificables, como la edad y los antecedentes familiares, y los modificables, como la hipertensión arterial sistémica (HTA), la dislipidemia (DLP), el sobrepeso (SP) y la obesidad (OB), la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo (TAB), la inactividad física (IF) o sedentarismo y el síndrome metabólico (SM).

Por otro lado, existen los FRCV no convencionales o emergentes, que comprenden factores cuyo impacto es mayor en las mujeres, como la depresión, el estrés, las enfermedades autoinmunes y los tratamientos oncológicos.

Finalmente, se encuentran los FRCV únicos en la mujer, como la edad de inicio de la menarca, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), la insuficiencia ovárica prematura, la menopausia (MNP), los tratamientos hormonales y los eventos adversos del embarazo (EAE), tales como los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE), la diabetes mellitus gestacional (DMG), el parto pretérmino (PPT) y el recién nacido de bajo peso (RNBP). Por lo tanto, identificar y evaluar los FRCV en la mujer implica considerar todos los factores mencionados (no solo los tradicionales), entendiendo que puede haber similitudes con el sexo masculino o presentar asociaciones específicas y distintivas en la mujer. Esto destaca la importancia de comprenderlos, identificarlos tempranamente y aplicar intervenciones oportunas, ya sea a través de cambios en el estilo de vida o terapias adecuadas.

Factores de riesgo con impacto cardiometabólico

Sobrepeso-obesidad

La prevalencia mundial de OB casi se ha triplicado desde 1975 a la fecha. En 2016, aproximadamente 1900 millones de adultos de 18 años o más tenían SP; de estos, 650 millones eran obesos. En la región de las Américas el 58% de los habitantes conviven con SP y OB, siendo Chile (63%), México (64%) y Bahamas (69%) los que presentan prevalencias más elevadas. Cabe destacar que el aumento de la obesidad en América Latina y el Caribe impacta de manera

desproporcionada en las mujeres: en más de 20 países, la tasa de obesidad femenina es 10 puntos porcentuales mayor que la de los hombres.

Las diferencias en la composición corporal entre mujeres y hombres se pueden evaluar mediante medidas como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC) y la relación cintura-cadera (RCC). Un IMC ≥ 20 kg/m² está asociado con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica (CI) en ambos sexos, sin diferencias de género significativas en esta relación. Tampoco se observan diferencias entre sexos en la asociación entre la CC y el riesgo de CI. Sin embargo, en un estudio más reciente realizado sobre más de 500 000 individuos, la RCC muestra una asociación más fuerte con la CI en mujeres que en hombres.

Con respecto al riesgo de ataque cerebrovascular (ACV), se han reportado diferencias significativas entre géneros en la asociación con SP, OB y aumento de la CC. En general, el aumento en los tres índices confiere un mayor riesgo de ACV isquémico a la mujer. Contrariamente, con respecto al ACV hemorrágico, el IMC, la CC y la RCC se asocian con un mayor riesgo en hombres que en mujeres.

Las estrategias para manejar el SP/OB se centran en cambios en el estilo de vida, la base de cualquier programa de pérdida de peso. Estos programas deben ser holísticos y adaptados individualmente, con metas iniciales de reducción del 5% al 10% del peso inicial en un período de 6 meses, con un enfoque en la disminución de la ingesta calórica a un rango de 1200-1500 kcal/día para la mujer. Las terapias médicas y quirúrgicas aprobadas para abordar la OB deben ser utilizadas en conjunto con intervenciones que promuevan cambios en el estilo de vida, no como soluciones independientes. El uso de medicamentos debe ser considerado en pacientes con un IMC > 30 kg/m² o > 27 kg/m² con enfermedades relacionadas con la OB. Sin embargo, estos fármacos no deben ser administrados de manera aislada ni ser la primera opción de tratamiento. Además, no deben ser recetados a mujeres en edad fértil sin anticoncepción adecuada, ni durante el embarazo o la lactancia. Por otro lado, la cirugía bariátrica debe ser una opción contemplada para mujeres adultas con un IMC superior a 40 kg/m², o con un IMC superior a 35 kg/m² y comorbilidades. Esto se aplica a pacientes que no han logrado alcanzar sus metas de peso a pesar de los cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos.

Dislipidemias

La prevalencia de DLP reportada por la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) para adultos > 20 años en hombres vs. mujeres

respectivamente es: colesterol total (CT) > 200 mg/dL, 32,8% vs. 36,2%; colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) > 130 mg/dL, 25,6% vs. 25,4%; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) < 40 mg/dL en hombres, 26,6%, y < 50 mg/dL en mujeres, 8,5%; y triglicéridos (TG) > 150 mg/dL, 19,9%, sin informe de género específico. En Latinoamérica, la prevalencia de DLP reportada por diferentes estudios es variable pero, en general, es levemente mayor en mujeres.

Durante las distintas etapas de la vida de la mujer se producen variaciones en los niveles de lípidos y lipoproteínas. En la pubertad, el c-HDL disminuye en los niños; en las niñas no cambia en cantidad, pero las partículas son de mayor tamaño. Por otro lado, las partículas de c-LDL son más grandes en las niñas. Durante la edad fértil, el CT y el c-LDL son, en promedio, menores en las mujeres. En la transición menopáusica, se observan aumentos del 10%-15% en los niveles de c-LDL y TG, junto con cambios en la composición de las partículas de c-LDL, mostrando niveles más altos de partículas pequeñas y densas, consideradas más aterogénicas. Además, se han detectado cambios en el metabolismo del c-HDL, con un aumento del c-HDL-3 (fracción más pequeña) y una disminución del c-HDL-2 (fracción más larga) en mujeres posmenopáusicas, lo que se asocia a un mayor RCV.

Por otro lado, en el *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC), se observó que la asociación entre los triglicéridos y CI era más marcada en mujeres que en hombres. Sin embargo, no se encontraron diferencias de género significativas en cuanto al CT, al c-LDL y c-HDL.

Con respecto al tratamiento, es fundamental evaluar el RCV y establecer objetivos y metas terapéuticas en función del riesgo identificado. El tratamiento no farmacológico debe basarse en medidas generales de cambios en el estilo de vida, sin diferencias en las recomendaciones entre hombres y mujeres. La terapia con estatinas ha demostrado ser efectiva en la prevención de eventos CV mayores tanto en hombres como en mujeres, con un riesgo equivalente de ECV, y su efectividad es similar. Sin embargo, las mujeres que cumplen los criterios para recibir terapia con estatinas tienen menos probabilidades que los hombres de recibir el tratamiento prescrito, ya sea debido a una menor indicación, a la reticencia al tratamiento o a su interrupción. Hay ciertas condiciones que aumentan el riesgo de ECV y que deben recibir especial atención en mujeres, como la MNP precoz y los EAE. En estos casos, además de considerar intervenciones como cambios en el estilo de vida, es importante evaluar el

potencial beneficio del tratamiento con estatinas, sopesando cuidadosamente sus riesgos y beneficios. Las mujeres en edad fértil y bajo tratamiento con estatinas deberían usar un método anticonceptivo y cuando planeen el embarazo, lo ideal sería suspender el tratamiento entre uno a dos meses antes. En el caso de embarazo no planificado se debe suspender el tratamiento con estatinas inmediatamente. En casos seleccionados se puede considerar el uso de resinas o quelantes de ácidos biliares como la colesteramina y la aféresis de c-LDL, generalmente reservado para pacientes con hipercolesterolemia familiar grave.

El ezetimibe puede ser considerado como una alternativa a las estatinas o añadirse a estas últimas para lograr los objetivos terapéuticos y alcanzar una reducción significativa del c-LDL. Es especialmente relevante en casos de intolerancia a las estatinas, situación más común en mujeres, quienes suelen experimentar más mialgias relacionadas con su uso. En un estudio reciente, que incluyó a un 24% de mujeres en prevención secundaria, se observó una reducción aún mayor de eventos en comparación con los hombres.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son recomendados tanto para prevención secundaria como primaria en mujeres con alto riesgo CV, especialmente en aquellas en quienes las metas terapéuticas no se logran con el tratamiento óptimo utilizando estatinas y ezetimibe. Estudios clínicos aleatorios han demostrado que el uso de iPCSK9 logra una reducción de eventos CV similar tanto en hombres como en mujeres.

El enfoque terapéutico para el tratamiento de la hipertrigliceridemia es similar en ambos sexos, y se deben seguir las recomendaciones de las guías clínicas actualizadas para su manejo.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad en aumento en el mundo, considerada una de las principales emergencias sanitarias del siglo XXI. Se estima que actualmente 1 de cada 10 adultos la padecen (537 millones de personas) y se proyecta que para el año 2045 esta cifra aumentará a 783 millones de personas. En mujeres de 20 a 79 años la prevalencia estimada es del 8,4%, siendo ligeramente inferior a la de los hombres (9,1%), pero esta relación puede variar según la región geográfica, la etnia y el grupo etario considerado. En algunos países latinoamericanos, la prevalencia es incluso ligeramente superior en mujeres, especialmente en las mayores de 65 años. En Argentina, la prevalencia de DM2 es del 12,7%, según la última encuesta nacional de factores

de riesgo, siendo mayor en mujeres (13,7%) que en varones (11,6%). Si bien a nivel global la prevalencia de DM es superior en los hombres, la intolerancia a la glucosa (IG) es más común entre las mujeres independientemente de la edad. Es por esto importante tener en cuenta los estadios prediabéticos (pre-DM2) que incluyen glucemia alterada en ayunas (GAA) e IG, para lo cual es necesario realizar una prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) para su diagnóstico. Los hombres tienen más GAA, mientras que las mujeres IG. Si en el diagnóstico no se realiza una POTG, se subestima la prevalencia de pre-DM2 en la mujer. Esta respuesta diferente a la carga de glucosa podría ser debido a la acción de las hormonas sexuales. La terapia hormonal con estrógenos en la MNP disminuye la GAA, pero ocasiona mayor IG.

La resistencia a la insulina (RI) también difiere entre hombres y mujeres, ya que las mujeres tienden a tener menos masa muscular y más tejido adiposo, lo que se traduce en niveles más altos de ácidos grasos libres circulantes y mayor contenido de lípidos intramiocitos. Estos factores contribuyen a la RI. Aunque no se comprende completamente, se cree que los estrógenos endógenos desempeñan un papel en estas diferencias. Además, los estados de pre-DM2 tienen efectos metabólicos perjudiciales, con un perfil de riesgo vascular que se manifiesta de manera más marcada en las mujeres. Varios factores pueden elevar el riesgo de desarrollar DM2, como la edad > 45 años, los antecedentes familiares de DM2, SP u OB, HTA y DLP. Además, el antecedente de DMG aumenta 7 veces el riesgo de desarrollar DM2 en el futuro.

Por otro lado, existe una relación compleja entre género, posición socioeconómica y DM2. Se ha observado que a medida que disminuye el nivel socioeconómico, aumenta la prevalencia de DM2, siendo este efecto más pronunciado en las mujeres. En varios estudios, esta asociación se ha evidenciado únicamente en el sexo femenino.

Las personas con DM2 enfrentan un riesgo de mortalidad CV de 2 a 4 veces mayor que aquellos sin la enfermedad, con una mayor incidencia en mujeres. Además, las mujeres diabéticas tienen una probabilidad significativamente más alta de experimentar un evento CV fatal en comparación con los hombres, con un riesgo relativo un 44% mayor. Este riesgo se extiende también a las mujeres con diabetes tipo 1, quienes tienen el doble de riesgo de sufrir un evento CV fatal o no fatal en comparación con los hombres. Un metaanálisis realizado en población latinoamericana, con una muestra de 416 821 individuos, también respalda

estos hallazgos, especialmente en mujeres con edades más jóvenes.

Además, las mujeres con DM2 enfrentan el doble de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) en comparación con aquellas que no tienen la enfermedad, incluso en etapas pre-DM2. Un extenso metaanálisis que abarcó a más de 12 millones de individuos reveló que tanto la diabetes tipo 1 como la 2 presentaban un mayor riesgo asociado con la IC en mujeres. Se ha sugerido que el mayor desarrollo de la cardiomiopatía diabética puede estar relacionado con un control glucémico deficiente, una mayor exposición a niveles elevados de glucosa durante la etapa de pre-DM2 y la presencia simultánea de otros FRCV.

En cuanto al tratamiento, en general, no se observan diferencias entre sexos. Es crucial realizar un diagnóstico temprano de cualquier trastorno glucémico e implementar medidas de prevención primaria no farmacológicas mediante un estilo de vida saludable y activo, así como controlar todos los FRCV asociados en cualquier etapa de la vida. Sin embargo, en el caso de las mujeres, existen situaciones especiales que requieren una atención particular para identificar el riesgo de desarrollar DM2. Esto incluye mujeres jóvenes con SP u OB, mujeres con SOPQ y mujeres con EAE. Estas mujeres deben ser incluidas en programas de control de RCV tempranamente. En el caso de los EAE, en lo posible desde el puerperio, no solo por el mayor RCV sino por el alto riesgo de transformarse en diabéticas en el corto plazo.

Con respecto al tratamiento farmacológico, no existen diferencias de recomendaciones de género excepto las relacionadas con el embarazo. En mujeres con alto y muy alto RCV es recomendable el uso de fármacos con reducción demostrada del RCV.

Hipertensión arterial

La HTA representa el principal FRCV modificable para mortalidad CV, desarrollo temprano de ECV y un potente FR para CI, IC, enfermedad renal crónica, demencias, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular tanto en hombres como en mujeres.

Aunque las principales guías de diagnóstico y tratamiento de HTA generalmente no hacen distinciones ni ofrecen recomendaciones específicas basadas en el sexo (excepto durante el embarazo), existe un cuerpo sustancial de evidencia, tanto clínica como básica, que revela diferencias entre hombres y mujeres. Estas diferencias se extienden desde la trayectoria de la presión arterial (PA) a lo largo de la vida hasta disparidades en la prevalencia, fisiopatología, daño de órganos blanco (DOB), impacto en el riesgo y enfoques de tratamiento de la HTA.

A nivel global, la prevalencia de HTA ajustada por edad es del 32% en mujeres y del 34% en hombres, según la definición de PAS \geq 140 y PAD \geq 90 mmHg. Esta prevalencia se ha mantenido estable desde 1990 y refleja una disminución en los países de ingresos altos y un aumento en los países de ingresos bajos y medianos. La prevalencia de HTA en mujeres varía a lo largo de su vida, siendo menor en las premenopáusicas en comparación con los hombres de igual edad. Sin embargo, después de la MNP, la prevalencia de HTA aumenta significativamente en las mujeres, especialmente después de los 60 a 65 años, superando las tasas observadas en los hombres. Según datos del NHANES, la prevalencia de HTA en mujeres de 65 a 74 años alcanza el 75,7%, mientras que en hombres es del 67,5%. La HTA sistólica aislada es más común en mujeres a partir de los 50 años. En nuestro país, según el estudio RENATA 2, la prevalencia de HTA fue mayor en hombres que en mujeres (43,7% vs. 30,4% respectivamente). En ambos sexos la prevalencia aumentó con la edad y llegó al 75% en mujeres mayores de 65 años.

La regulación de la PA y la función vascular exhibe diferencias significativas entre hombres y mujeres, especialmente debido a variaciones en el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), las bradiquininas, el óxido nítrico (ON), los péptidos natriuréticos y los mecanismos hormonales y no hormonales. El SNA desempeña un papel crucial en la regulación de la PA, aunque hay diferencias en el equilibrio simpático-vagal y la influencia neuronal central y refleja en el sistema CV. La activación simpática puede aumentar la liberación de renina, interactuando con el SRAA. Las mujeres tienden a mostrar menor sensibilidad del reflejo barorreceptor y variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) en comparación con los hombres. Además, cambios fisiológicos relacionados con la edad, la MNP, la OB y la actividad física influyen en la regulación hemodinámica neuronal. Las mujeres experimentan un mayor aumento en la actividad nerviosa simpática con la edad y la OB, lo que se refleja en las cifras de PA y la prevalencia de la HTA.

Las hormonas sexuales también influyen en la regulación de la PA, con los estrógenos que ejercen efectos beneficiosos a nivel CV al inhibir vías vasoconstrictoras y reducir la actividad del SRAA. Por el contrario, los andrógenos pueden aumentar la PA al activar el SRAA. Los cambios hormonales que ocurren en la transición menopáusica y después de la MNP pueden conducir a una regulación al alza del SRAA y el SNA, disfunción endotelial y estrés oxidativo,

lo que contribuye al desarrollo de HTA. El incremento de la presión arterial sistólica (PAS) con la edad es un proceso multifacético. La reducción de los niveles de estrógenos contribuye a la fragmentación de la elastina y al depósito de colágeno en las arterias, lo que resulta en una mayor rigidez de las paredes arteriales y, por ende, en un aumento de la presión de pulso (PP).

Además de estos cambios, hay al menos dos diferencias hemodinámicas adicionales relevantes en las mujeres que pueden contribuir al desarrollo de HTA. Estas incluyen la FC y la presencia de reflexiones de onda, las cuales se suman a la onda de presión generada por la eyección ventricular en diferentes momentos y con diferentes amplitudes en arterias centrales y periféricas. Se ha observado que las mujeres menores de 40 años tienen una PP más baja, mientras que aquellas mayores de 55 años presentan una PP más alta. Esto podría explicarse por una onda de reflexión más temprana debido a la menor estatura y la mayor FC. En conjunto, estos factores, combinados con la mayor rigidez arterial después de la MNP, resultan en una velocidad de onda de pulso más rápida en las mujeres con el envejecimiento, lo que contribuye al aumento de la PAS. Estas diferencias fisiopatológicas pueden ayudar a comprender por qué el DOB asociado a HTA es mayor en mujeres. Varios estudios han notificado que la HTA produce una mayor hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de aurícula izquierda y rigidez arterial en mujeres que en hombres, con el consabido impacto en el RCV que esto conlleva.

Con respecto al tratamiento, la creencia actual es que no hay pruebas concluyentes sobre diferencias en los efectos de los fármacos antihipertensivos y que tanto hombres como mujeres obtienen beneficios comparables en términos de morbimortalidad CV como resultado de la reducción de la PA. Lo cierto es que ya hay sustancial evidencia de diferencias de sexo en la farmacocinética y farmacodinamia, especialmente en los transportadores de fármacos que afectan la absorción o en las enzimas que afectan el metabolismo y la eliminación de estos, que interactúan con las hormonas sexuales. Las mujeres tienden a reportar más efectos adversos, siendo más comunes la hiponatremia, hipopotasemia y arritmias con diuréticos, edema con bloqueadores de canales de calcio y tos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La falta de estudios específicos en mujeres hipertensas, junto con la subrepresentación en ensayos clínicos pasados y actuales, limita nuestra comprensión de las diferencias de género en la eficacia de los antihipertensivos. Además, la mayoría de los análisis se han realizado de manera dicotómica, sin considerar

subpoblaciones específicas. Por tanto, aún no se puede descartar la existencia de diferencias de género en la respuesta a estos fármacos. En la guía de prevención primaria de ECV en mujeres de la SIAC, tomando en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de la HTA en la MNP, se sugiere la inhibición del SRAA, aunque se reconoce que se necesitan más datos de estudios clínicos para respaldar completamente esta recomendación.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la presencia de tres o más FRCV, que incluyen obesidad abdominal, IR, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, HTA y un perfil lipídico adverso. En Europa, la prevalencia del SM es del 41% en hombres y del 38% en mujeres. En Latinoamérica y el Caribe esta tendencia se invierte, con una mayor prevalencia en mujeres (41,6%) que en hombres (21,7%).

El SM incrementa el riesgo de desarrollar DM2 hasta cinco veces. Su valor como predictor de RCV ha sido objeto de debate, especialmente en relación con las diferencias de género. Un metaanálisis realizado por Mottillo y cols. demostró que el SM aumenta el riesgo de eventos CV y mortalidad global, siendo este incremento más pronunciado en mujeres.

Las mujeres con SM pueden presentar mayor RCV debido a varios factores como la OB abdominal posmenopáusica, que conlleva una mayor inflamación sistémica y disfunción endotelial. Otros factores incluyen una DLP más aterogénica y la hipertrigliceridemia, que confieren un mayor RCV en mujeres. Además, la presencia de SOPQ y DMG puede contribuir al mayor RCV.

En cuanto al tratamiento, si bien la intervención primaria implica cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y actividad física, en casos avanzados se requiere tratamiento farmacológico. No hay un fármaco único para tratar el SM, por lo que el enfoque debe ser individualizado y abordar cada alteración metabólica y su comorbilidad asociada.

Los cambios en el microbioma intestinal, conocidos como disbiosis gastrointestinal, pueden ser un factor contribuyente en el desarrollo de la IR. Es por esto que actualmente se está considerando la inclusión de extractos vegetales, especias, hierbas y aceites esenciales en el tratamiento de pacientes con SM. Entre estos compuestos se encuentran los butiratos, los probióticos y el aceite de coco (rico en ácidos grasos de cadena media), que poseen propiedades antioxidantes y ayudan a reducir el estrés oxidativo. Además, la curcumina, conocida por sus propiedades antioxidantes

y antiinflamatorias, ha demostrado aumentar la producción de ON, lo que disminuiría la rigidez arterial. A pesar de los beneficios documentados, es importante tener en cuenta que estos agentes aún se encuentran en fase de investigación y no pueden considerarse como una alternativa completa a la farmacoterapia.

En cuanto al tratamiento farmacológico, en líneas generales es similar entre los sexos, con algunas excepciones en el uso de ciertos medicamentos en mujeres en edad fértil, debido al riesgo de teratogenicidad, y en aquellas que requieren tratamiento hormonal concomitante. Tal es el caso de la metformina y las tiazolidinedionas en mujeres con SM y SOPQ. La metformina es fundamental para tratar la anovulación en pacientes infértiles con SOPQ y SM, ya que reduce los niveles de insulina y altera su efecto en la síntesis de andrógenos ováricos. Las tiazolidinedionas son otra opción para mejorar la IR y la anovulación, al reducir la producción de andrógenos ováricos y promover la ovulación. Además, se ha observado una correlación positiva entre la expresión de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), la OB abdominal y la inflamación. El sitagliptin, un inhibidor de la DPP-4, ha demostrado reducir la grasa visceral abdominal y la respuesta máxima a una POTG en mujeres con SOPQ.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) también han mostrado mejoras en todos los componentes del SM y se erigen como una

excelente opción terapéutica, independientemente de si padecen o no DM2 o IC.

Otra opción terapéutica son los agonistas del receptor GLP-1, que además de reducir el apetito y retrasar el vaciado gástrico contribuyen con el descenso de peso. Estas dos últimas familias de fármacos tienen el potencial beneficio de disminuir el RCV, por lo que deberían formar parte de la farmacoterapia de las pacientes con SM, teniendo en cuenta que son fármacos contraindicados en embarazo y lactancia, por lo que deben ser usados con precaución en mujeres en edad fértil.

Algoritmo para la determinación del riesgo cardiovascular en la mujer (Figura 14.1)

Mujeres con antecedentes de ECV o evidencia de enfermedad aterosclerótica sin un evento previo deben recibir tratamiento con enfoque en prevención secundaria.

Aquellas sin antecedentes de ECV o sin diagnóstico de enfermedad aterosclerótica deben calcular su RCV considerando los FRCV tradicionales.

La escala de riesgo debería ser validada para la población que se va a analizar. Si no hay una herramienta validada disponible, se pueden emplear el *Interheart Risk Score*, el EuroSCORE 2 o el índice de la OMS, adaptándolos al contexto regional correspondiente.

Si una mujer presenta FRCV únicos o emergentes, debe ser considerada en riesgo y pasar al grupo

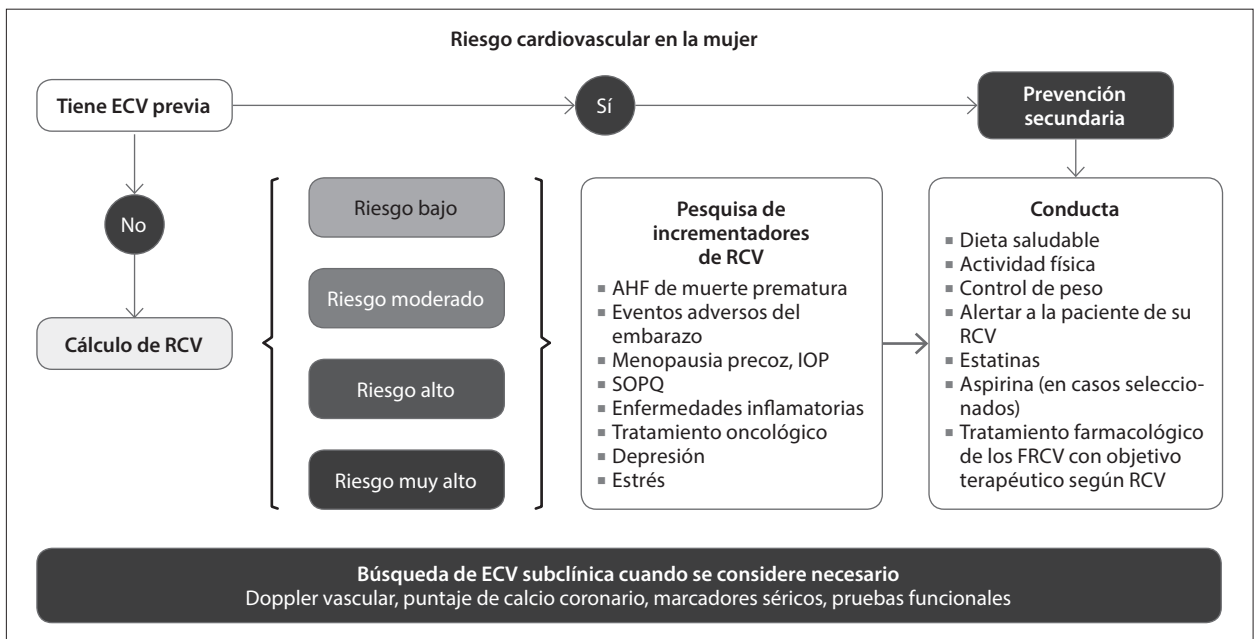


Figura 14.1 Evaluación del riesgo cardiovascular en la mujer. ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; AHF: antecedentes hereditarios; IOP: insuficiencia ovárica prematura; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

de riesgo inmediatamente superior (intermedio, alto o muy alto). En ausencia de estos factores, permanecerá en el grupo de bajo riesgo o en la categoría determinada por la calculadora utilizada. Se sugiere buscar evidencia de ateromatosis subclínica en mujeres con riesgo intermedio o FRCV mayores, utilizando los métodos disponibles.

Algoritmo de manejo género-específico en prevención primaria (Figura 14.2)

Investigar. En la primera consulta, realizar una anamnesis género-específica y abordar antecedentes familiares de ECV, eventos cardiovasculares personales, historial ginecológico y obstétrico. Se debe llevar a cabo una evaluación detallada de los FRCV tradicionales, únicos y emergentes, junto con un examen físico completo, que incluye medidas antropométricas y una adecuada toma de la PA. Se debe solicitar un perfil de laboratorio completo y personalizado, según la evaluación clínica y el criterio médico.

Identificar. Se debe determinar el RCV con el puntaje seleccionado. Para mujeres menores de 40 años con FRCV únicos, se recomienda una búsqueda más frecuente de los FRCV tradicionales (cada 1 a 2 años o según criterio médico) y considerar la estimación del riesgo a largo plazo. En mujeres mayores de 40 años, se debe establecer el RCV con el puntaje seleccionado

y se programan evaluaciones anuales o con mayor frecuencia, según sea necesario.

Actuar. Una vez determinado el RCV, se deben implementar las medidas terapéuticas necesarias para controlar los FRCV, de acuerdo con los objetivos terapéuticos establecidos. Se recomienda planificar visitas de seguimiento para lograr un mejor control y una mayor adherencia al tratamiento.

Conclusiones

La mujer exhibe diferencias notables en varios aspectos de la prevención de las ECV, respaldadas por sólida evidencia. Los FRCV varían en su prevalencia, impacto en el RCV y en su tratamiento. Además, la mujer presenta FRCV únicos asociados tanto a su biología como a su género, los cuales influyen en el RCV y deben tenerse en cuenta al evaluarlo. En este análisis hemos resaltado los factores cardiometabólicos sin profundizar en los factores únicos o emergentes, simplemente mostrando cómo deberían ser considerados en la estimación del RCV. Concluimos al presentar un algoritmo práctico de manejo con la aspiración de que un enfoque metodológico proporcione directrices claras y efectivas para los profesionales de la salud, lo que resultaría en una atención más precisa y personalizada, que contribuye a la prevención de la ECV en la mujer.

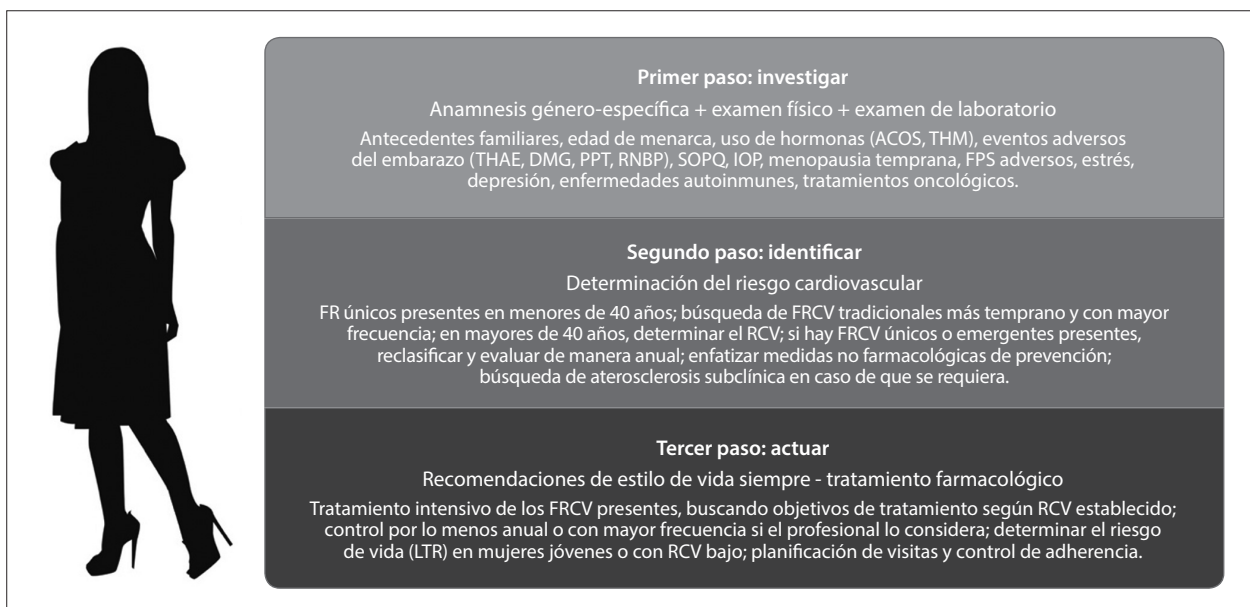


Figura 14.2 Algoritmo de manejo género-específico en prevención primaria. ACOS: anticonceptivos; THM: terapia hormonal de la menopausia; THAE: trastornos hipertensivos asociados al embarazo; DMG: diabetes mellitus gestacional; PPT: parto pretérmino; RNBP: recién nacido de bajo peso; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico; IOP: insuficiencia ovárica prematura; FPS: factores psicosociales; FR: factores de riesgo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; LFT: *life time risk*.

Bibliografía de consulta

- Almeida MC, Castro ML, Espíndola L, Aranha LN, Salim T, Oliveira GMM. One Size Does Not Fit All: The Need to Rethink the Metabolic Syndrome in Women. *Int J Cardiovasc Sci* 2023; 36: e20230101.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías Alad 2019. Asociación Latinoamericana de Diabetes [Consulta: 4 de marzo de 2024]. <www.revistaalad.com/guias/5600AX191 guías alad 2019.pdf>.
- Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28 (11): 1081-91.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1397-405.
- Cífková R, Krajčoviechová A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17 (7): 609.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255-323.
- Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jiménez MC, Lewey J, McSweeney JC, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143 (7): 239-48.
- Del Sueldo MA, Brienza S, Lorenzatti A, Gutierrez N, Brocal L, Ribotta M, y col. Percepción, conocimiento y conductas preventivas sobre enfermedad cardiovascular en mujeres argentinas. *Rev Fed Argent Cardiol* 2022; 51: 68-77.
- Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Clinical Practice Guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Arch Cardiol Mex* 2022; 92 (2): 1-68.
- Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302 (18): 1993-2000.
- Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): 354-9.
- Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (2): 786.
- García M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women clinical perspectives. *Circ Res* 2016; 118 (8): 1273-93.
- Gerdtts E, Izzo R, Mancusi C, Losi MA, Manzi MV, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol* 2018; 258: 257-61.
- Gerdtts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43 (46): 4777-88.
- Giambruno M, Michelis V, Fernández A, Duro I, Murguía E, Artucio C. Enfermedades cardiovasculares: ¿qué perciben las mujeres de Uruguay? *Rev Urug Cardiol* 2022; 37: e201.
- Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: Insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006901.
- Maas AH, Rosano G, Cífkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021; 42 (10): 967-84.
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 heart disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation* 2024; 149 (8): 347-913.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44 (39): 4043-140.
- Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 3-8.
- Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017; 38 (3): 173-88.
- Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF, et al. Metabolic Syndrome: Risk Factors, Diagnosis, Pathogenesis, and Management with Natural Approaches. *Food Chemistry Advances* 2023; 3: 100335.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115 (11): 1481-501.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (11): 1243-62.

- Mosca L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109 (5): 672-93.
- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999; 99 (18): 2480-4.
- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020; 396: 1223-49.
- Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12 (8): 005562.
- Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer Science & Business Media, 2011.
- Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 2019; 62 (9): 1550-60.
- Olagunju A, Yamani N, Kenny D, Mookadam M, Mookadam F, Unzek S. Potential for Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Management of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Cardiol* 2022; 14 (11): 599-616.
- Peters SAE, Bots SH, Woodward M. Sex Differences in the Association Between Measures of General and Central Adiposity and the Risk of Myocardial Infarction: Results from the UK Biobank. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008507.
- Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology* 2020; 95: 2715-26.
- Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 248: 123-31.
- Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, Rodrigues JAL, Tank J, Fares TH, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control-a critical appraisal. *Biol Sex Differ* 2021; 12 (1): 11.
- Ponte-N CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-QS, Pintó X, et al. Dislipidemia aterogénica en Latino América: prevalencia, causas y tratamiento. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2017; 15: 106-29.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143 (21): 984-1010.
- Précoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MC de O, et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol* 2019; 113 (4): 787-891.
- Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: Where we have been and where we are going. *Am J Hypertens* 2018; 31 (12): 1247-54.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2018; 379 (7): 633-44.
- Reckelhoff JF. Sex Differences in Regulation of Blood Pressure. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1065: 139-51
- Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 24-34.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (18): 1713-22.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angeloantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215-22.
- Schargrodsky H, Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Aycaguer LCS, et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008; 121 (1): 58-65.
- Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Cameron AJ, Welborn TA, Shaw JE. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test- the AusDiab study. *Diabetic Med* 2008; 25 (3): 296-302.
- Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet Commission report. *Lancet* 2019; 393 (10173): 791-846.
- Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023; 16: 329-47.
- Tang, M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 381-5.
- Tschiderer L, Seekircher L, Willeit P, Peters SAE. Assessment of Cardiovascular Risk in Women: Progress so Far and Progress to Come. *Int J Womens Health* 2023; 15: 191-212.
- Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Cannon CP, Lee LV, et al. Lower on-treatment low-density lipoprotein cholesterol and major adverse cardiovascular events in women and men: pooled analysis of 10 ODYSSEY phase 3 alicumab trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (18): 009221.
- Varleta P, Acevedo M, Valentino G, Brienza S, Del Sueldo MA. Conciencia de Enfermedad Cardiovascular y Conocimiento sobre Factores de Riesgo y Prevención

- Cardiovascular: Resultados Chilenos de Encuesta SIAC Cono Sur. *Rev Chil Cardiol* 2022; 41: 82-91.
- Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021; 397 (10292): 2385-438.
- Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145 (23): 1059-71.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet* 2021; 398: 957-80.

Enfermedad cardiometabólica en pediatría

Olga Ramos • María Josefina Sánchez

Prevención, diagnóstico y tratamiento en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular

El síndrome metabólico (SM) pediátrico es un conjunto de anormalidades antropométricas, fisiológicas y bioquímicas que se origina en las primeras etapas de la vida y está bien documentado como un factor predisponente de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de las enfermedades cardiovasculares, que constituyen una enorme amenaza para la salud pública.

El debate continúa respecto a cuantos factores de riesgo deberían ser incluidos bajo el SM. Sin embargo, la insulinoresistencia (IR) y la disglucemia siguen siendo considerados como los elementos centrales, acompañados de otros elementos clave como la obesidad abdominal, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP).

El diagnóstico se establece cuando están presentes tres o más de los factores que se mencionan en la

Tabla 15.1. Como se puede observar en dicha tabla, los cinco autores coinciden en los mismos parámetros pero con distintos valores. En todos se deben aceptar tres factores de riesgo para considerar que el paciente presenta SM.

En Argentina, la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) utiliza la clasificación de Cook por su fácil aplicación. Por otro lado, la *International Diabetes Federation* (IDF) propuso por consenso en 2007 para niños mayores de 10 años el SM con dos o más de los siguientes factores de riesgo: circunferencia de cintura (CC) percentil ≥ 90 , glucosa alterada en ayunas (GAA) ≥ 100 mg/dL, triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dL, c-HDL ≤ 40 mg/dL, tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 130 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 85 mmHg. No consideró los niños < 10 años, y para los adolescentes ≥ 16 años adoptó los mismos valores que para los adultos.

Tabla 15.1 Criterios diagnósticos de SM de acuerdo con NCEP-ATPIII

	Adultos	Cook	De Ferranti	Cruz	Weiss	Ford
Cintura (cm)	♂ > 102 ♀ > 88	\geq pC 90 (NHANES III)	\geq pC 75	\geq pC 90 (NHANES III)	≥ 2 Z índice	\geq pC 90 (NHANES III)
TG (mg/dL)	³ 150	≥ 110	\geq	\geq pC 90 (NHANES III)	$>$ pC 95 (NGHS)	≥ 100 (NCEP)
c-HDL (mg/dL)	♂ < 40 ♀ < 50	≤ 40 ≤ 40	≤ 45 ≤ 50	\leq pC 10 \leq pC 10 (NHANES III)	\leq pC 5 \leq pC 5 (NGHS)	< 40 < 40
PA (mmHg)	$\geq 130/85$	³ pC 90 (NHBPEP)	$>$ pC 90	$>$ pC 90 (NHBPEP)	$>$ pC 95 (NHBPEP)	$>$ pC 90 (NHBPEP)
Glucemia en ayunas (mg/dL)	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 100

NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Surveys*. NCEP: *National Cholesterol Education Program*. NHBPEP: *National High Blood Pressure Education Program*. NGHS: *Northeast Georgia Health System*. pC = percentil.

Finalmente, algunas observaciones del *Pediatric Metabolic Syndrome Working Group (PMSWG)*, *NHI Institute* y *ENGB Center Offices* agregaron a los factores de riesgo antedichos la historia familiar de DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV). La historia familiar positiva y el sobrepeso (percentil 85-94) producen más del 50% de probabilidad de tener SM en la adultez. Este número representa un 80% de aumento del riesgo, por encima del predicho por el sobrepeso en los niños. Otros estudios de laboratorio que fueron incluidos entre los factores de riesgo son los marcadores proinflamatorios, antiinflamatorios e IR, proteína C reactiva, adiponectina e interleucina-6.

Aunque la mayor prevalencia de estos factores se reconoce en la adultez, desde hace varias décadas se ha considerado su origen desde la etapa fetal y su manifestación en los primeros años de vida. Debido a la epidemia de obesidad infantil, la alta prevalencia de hipertensión y el riesgo cardiometabólico, la prevención temprana es cada vez más valiosa.

En una reciente revisión sistemática, Noubiap y cols. estimaron que la prevalencia global del SM en 2020 fue de casi el 3% en niños de 6 a 12 años y el 5% en adolescentes de 13 a 18 años, lo que equivale a aproximadamente 26 millones de niños y 36 millones de adolescentes. En la Figura 15.1 se desarrollan los componentes del SM.

Disglucemia

La aparición de disglucemias en edades cada vez más tempranas de la vida constituye un desafío para los médicos pediatras que deben evaluar los riesgos para la DM2. Serán estudiados los niños > 10 años de edad o iniciada la pubertad con un índice de masa corporal (IMC) > 85 para su edad y sexo, antecedentes familiares de DM2, raza/etnicidad, signos de resistencia a la insulina, acantosis *nigricans*, HTA, síndrome de ovario poliquístico (SOP), bajo/alto peso al nacer, antecedentes maternos de DM2 y diabetes gestacional (DMG).

Hace cuatro décadas, la “diabetes juvenil” se refería a la diabetes tipo 1 (DM1) y la “diabetes adulta” era sinónimo de DM2. Hace tres décadas, los casos pediátricos de DM2 comenzaron a surgir de investigaciones clínicas. Hoy en día, la incidencia de la DM2 en adolescentes es el doble que la de DM1 en varios grupos raciales y étnicos no blancos, y solo recientemente se ha reconocido como una enfermedad pediátrica en entornos clínicos. Si bien la DM2 juvenil sigue siendo relativamente rara, cualquier aparición de esta afección en niños y adolescentes es preocupante dado su curso clínico agresivo, su asociación con el riesgo de complicaciones debilitantes en la edad adulta temprana y su alto nivel de diabetes por todas las causas de mortalidad.

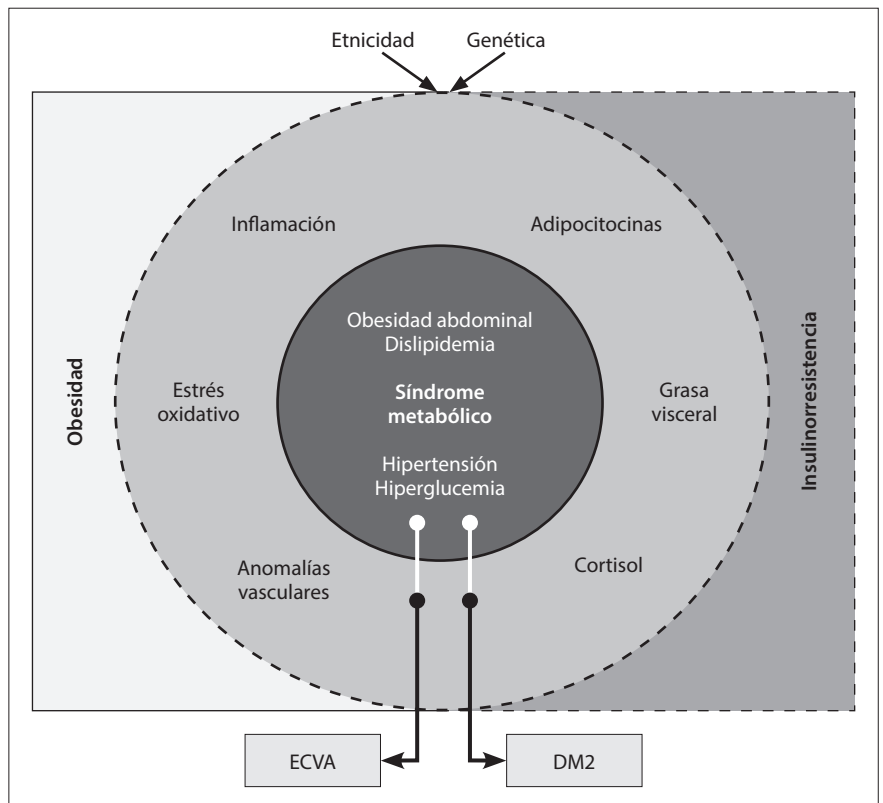


Figura 15.1 Componentes del síndrome metabólico. DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; (Adaptada de: Steinberger J, Daniels SR, EckelRH, Hayman L, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation* 2009; 119 (4): 628-47).

En una revisión sistemática reciente de la bibliografía sobre la incidencia de DM2 entre niños y adolescentes de 25 países, Wu y cols. estimaron aproximadamente 41 600 nuevos casos de DM2 juvenil en el mundo en 2021.

En los adultos, la progresión de la tolerancia normal a la glucosa a la DM2 implica la etapa intermedia de la prediabetes, que comprende la GAA (glucosa plasmática en ayunas de 100 a 126 mg/dL) y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 126 mg/dL, y entre 140 y 199 mg/dL 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa). Tanto para adultos como para niños, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por su sigla en inglés) define la prediabetes como un nivel de GAA, TAG o hemoglobina A1c (HbA1c) entre 5,7% y 6,4%.

Un análisis reciente de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005-2016 estimó una prevalencia de prediabetes del 18% entre adolescentes de 12 a 18 años según los valores de HbA1c. Dentro de la categorización de prediabetes, el 9,2% de los adolescentes tenía GAA, el 2,8% tenía TAG y el 0,7% tenía ambas. Después de tener en cuenta la edad, la raza, el origen étnico y el IMC, la prevalencia de prediabetes fue mayor entre los hombres que entre las mujeres durante la adolescencia (22,5% [19,5%, 25,4%] frente a 13,4% [10,8%, 16,5%]).

En el trayecto desde la disglucemia hasta la DM2, el niño o adolescente pasa por las siguientes etapas: de IR e hiperinsulinemia (GAA); prediabetes (TAG); y finalmente, DM2 por disminución de la función de las células β (Figura 15.2).

Etapa 1: IR e hiperinsulinemia

Clínica. Se manifiesta en niños y adolescentes mayores de 10 años o que hayan iniciado la pubertad, con

antecedentes familiares de DM2, raza/etnicidad y signos clínicos como sobrepeso, acantosis *nigricans*, HTA y DLP.

Laboratorio. Presentan valores de hiperinsulinemia en ayunas o postsobrecarga, con glucemias normales o ligeramente elevadas.

Tratamiento. Se trata de evitar que el niño pase a la etapa siguiente (prediabetes), evitando el sobrepeso y aumentando la actividad física.

Etapa 2: prediabetes o tolerancia alterada a la glucosa

Es un período de duración indefinida que puede extenderse meses o años, en los que existen alteraciones de glucemia e insulinemia.

Clínica. Obesidad, acantosis *nigricans*, SOP, HTA y DLP. Se agregan signos y síntomas característicos de hiperglucemia como glucosuria intermitente, poliuria, polidipsia, micosis genital y pérdida de peso leve.

Laboratorio. La IR se agrava y la hiperinsulinemia se hace más notoria. Se alteran los valores de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

- Ayunas > 100 - < 126 mg/dL (VN ≤ 100 mg/dL).
- 2 horas postsobrecarga > 140 - < 200 mg/dL (VN ≤ 140 mg/dL).

La prueba de tolerancia oral a la glucosa se debe realizar con 1,75 g de glucosa por kilo de peso con un máximo de 75 g diluido al 20% en agua o infusión. Los dosajes de glucemia e insulinemia deben realizarse a los 0 y 120 minutos, con opción a dosajes intermedios a los 30 y 60 minutos.

Tratamiento. En esta etapa se trata de evitar que el niño pase al estadio siguiente (DM2), logrando la disminución de la hiperinsulinemia, la IR y la normalización de la TAG en ayunas y postsobrecarga. El tratamiento

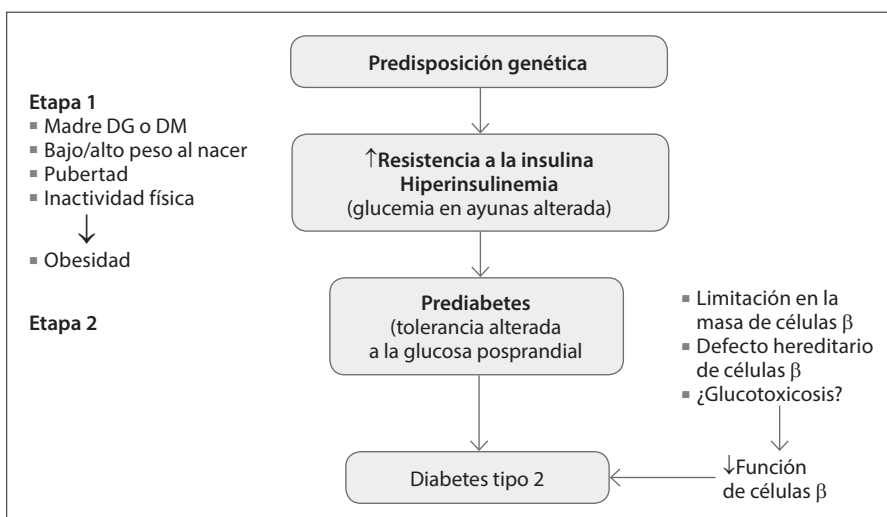


Figura 15.2 Historia natural de la DM2.

incluye un plan de alimentación hipocalórico y aumento de la actividad física. Es importante mencionar que las personas que cumplan con los criterios de GAA podrían manifestar hiperglucemia solo cuando se enfrentan a una carga de glucosa importante y ser normoglucémicos en su vida cotidiana. Tal como lo demuestran los niveles normales $< 5,7\%$ a $< 6,5\%$ de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La HbA1c no debe ser considerada para definir el diagnóstico de diabetes mellitus (DM), pero sí para las distintas etapas de evolución de la enfermedad, especialmente para controlar la efectividad del tratamiento.

En jóvenes con obesidad, una vez superada la pubertad, la resistencia a la insulina disminuye. Si a esto se agrega la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, puede existir una remisión espontánea y temporaria de la enfermedad. Sin embargo, con todos los elementos de educación y apoyo apropiados en el estudio TODAY se ha observado que es difícil un cambio de conducta sostenido en el tiempo. No se recomienda actualmente el uso de metformina o insulina en los jóvenes con prediabetes.

Diabetes mellitus tipo 2

Clínica. En esta etapa se mantienen y agravan los síntomas y signos del estadio anterior, la poliuria y la polidipsia se hacen más marcadas, así como la pérdida de peso. En algunos casos pueden presentarse signos clínicos y bioquímicos de cetosis o cetoacidosis, en general leves, lo que hace necesario el diagnóstico diferencial con la DM1.

Laboratorio. Los valores de glucemia al azar ≥ 200 mg/dL, ≥ 126 mg/dL en ayunas o 2 h post-sobrecarga ≥ 200 mg/dL confirman el diagnóstico de DM, HbA1c $\geq 6,5\%$.

Tratamiento. El objetivo será siempre la normalización metabólica del paciente, ya sea que se encuentre en período de estado o cetoacidosis.

Período de estado. Evitar la descompensación aguda, cetosis o cetoacidosis (insulinopenia) y tratar de normalizar la glucemia; indicar, si es necesario, un agente hipoglucemiante oral, de preferencia metformina.

Cetosis o cetoacidosis. Si el niño, por el contrario, llega descompensado, se lo deberá compensar metabólicamente mediante la hidratación y la insulino-terapia. Este tratamiento será similar al de la DM1 en las mismas circunstancias. Posteriormente a la normalización metabólica del paciente se intentará, si la hiperglucemia no es muy elevada y el estado general del niño lo permite, indicar el tratamiento habitual: cambios en el estilo de vida, dieta hipocalórica (si presenta

sobrepeso u obesidad), ejercicio y control del peso; de lo contrario, si las glucemias no se han normalizado y el paciente no presenta un buen estado general, el tratamiento farmacológico será indispensable.

Tratamiento farmacológico del paciente en período de estado

Insulinas

Si el paciente llega descompensado en cetosis o cetoacidosis muchas veces es difícil asegurar que presente DM2, por lo tanto, el uso de la insulina es imprescindible. Posteriormente, en caso de dudas se solicitará para hacer un diagnóstico preciso un análisis de autoanticuerpos antiislotos para detectar decarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD, por su sigla en inglés), antígeno contraislotos 2 (IA2, por su sigla en inglés), transportador de Zinc (ZnT8) e insulina (anticuerpos antiinsulina, IAA, por su sigla en inglés). Estos autoanticuerpos pueden estar presentes en el 10% al 20% de los jóvenes con diagnóstico clínico de DM2. La presencia de anticuerpos predice habitualmente la DM1, pero pueden estar presentes en caso de DM2, lo que pronostica un desarrollo rápido hacia la necesidad de insulina, así como otros trastornos autoinmunes. El tratamiento inicial del paciente con DM2 debe incluir metformina o insulina, solas o combinadas, lo que se determina según las necesidades que exteriorice el paciente. En aquellos niños que presenten cifras elevadas de glucemia se administrará una dosis de insulina basal (NPH, degludec, glargina 0,25-0,5 U/kg) de acuerdo con los requerimientos, las correcciones pre o posprandiales con insulina ultrarrápida (aspártica, lispro o glulicina), el valor de las glucemias y la alimentación. Posteriormente se puede iniciar la administración de metformina, a la vez que se reduce, si es posible, la dosis de insulina; el objetivo es suspender esta última y dejar la metformina como único tratamiento si los valores de glucemia (< 180 mg/dL) y HbA1c (7%) son los deseables.

Biguanidas (metforminas)

El primer agente hipoglucemiante oral será la metformina. Dicha droga actúa en el hígado, disminuyendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Aumenta la sensibilidad hepática y muscular a la insulina, sin tener un efecto directo sobre el funcionamiento de la célula β , por lo tanto, sin riesgo de hipoglucemia y con bajo costo.

Por otra parte, la metformina actúa sobre el músculo y el tejido adiposo estimulando la captación de la glucosa y reduciendo la IR. También puede estabilizar y reducir el colesterol LDL y los TG.

Está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso pediátrico. Hay que recordar que durante el embarazo no se debe administrar ningún tipo de agente hipoglucemiante, por lo tanto el consejo de anticoncepción debe ser realizado previo a la indicación terapéutica. Finalmente, la metformina puede normalizar la ovulación en jóvenes con SOP. La dosis queda a criterio del médico; puede recomendarse de 500 a 1000 mg/24 h administrados cada 12 horas en el curso o después de las comidas.

La metformina siempre debe ser reemplazada por la insulina cuando los valores glucémicos no se normalicen o no desaparezca la cetosis. Si la monoterapia con metformina no es exitosa después de un período razonable de 3 a 6 semanas, deberá considerarse la necesidad de la aplicación de insulina.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón del tipo 1 (GLP-1)

En el ensayo ELLIPSE se estudió la eficacia de la administración diaria del agonista GLP-1 liraglutida, lo que demostró una disminución de la HbA1c de 1% y 1,5%, eliminando el placebo a las 26 y 52 semanas respectivamente. La liraglutida está aprobada por la FDA para ser usada en los jóvenes entre 12 y 17 años, en dosis de 0,6-1,8 mg/día.

Se desconoce si las reducciones de eventos cardiovasculares y renales a largo plazo, que provocan los agonistas del receptor GLP-1, también se observarán en los jóvenes. La alta prevalencia y la rápida acumulación de comorbilidades y complicaciones en la DM2 de aparición en la juventud hacen que se elijan estos agentes como tratamiento adicional.

Obesidad

La obesidad infantil se define como un índice de masa corporal (IMC) \geq percentil 95. El sobrepeso, por otro lado, se define como un IMC \geq percentil 85-94 para la edad y el sexo, respectivamente. Ambos son factores de riesgo para ECV. Un estudio reciente de casi 2,3 millones de personas seguidas durante más de 40 años encontró que los riesgos de mortalidad por ECV eran de 2 a 3 veces mayores si su IMC en la adolescencia había estado en sobrepeso u obesidad, en comparación con jóvenes con peso normal.

Se ha demostrado que la obesidad es un correlato destacado de la aterosclerosis aórtica y coronaria. La obesidad, o más precisamente la adiposidad aberrante o ectópica que acompaña la obesidad, se considera ampliamente un factor de riesgo independiente, aunque también se asocia con otros factores de riesgo

de ECV resultantes, incluida la dislipidemia (que se manifiesta con mayor frecuencia como niveles altos de TG y niveles bajos de colesterol HDL), HTA, hiperglucemia y resistencia a la insulina, inflamación y estrés oxidativo. Los jóvenes con obesidad grave (IMC \geq 120% del percentil 95 o IMC absoluto \geq 35 kg/m²) generalmente se consideran en el nivel más alto de riesgo de ECV, activación endotelial y aterosclerosis subclínica, y el fuerte seguimiento de la adiposidad desde la niñez hasta la edad adulta.

Según la *American Heart Association* (AHA) de 2013, la obesidad grave es definida como un IMC \geq 120% del percentil 95 o IMC absoluto \geq 35 kg/m², y se estima que aproximadamente el 6% de todos los jóvenes de 2 a 19 años (lo que equivale a > 4000000 de niños y adolescentes) padecen obesidad grave en Estados Unidos. A diferencia de la obesidad o el sobrepeso, las tasas de obesidad grave han aumentado durante la última década.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la SAP recomiendan una evaluación anual de la obesidad mediante la medición de la altura y el peso para calcular el IMC y trazar los resultados en tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Se debe identificar y realizar un seguimiento de la obesidad grave.

Una vez identificada la obesidad, se deben evaluar y detectar los factores de riesgo cardiovascular asociados. La resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión pueden considerarse parte del SOP, que se debe tener en cuenta en niñas con menstruaciones irregulares, particularmente en situaciones de exceso de adiposidad.

La CC es una excelente herramienta de seguimiento clínico para pacientes obesos y para valorar la composición corporal en función de cambios en los hábitos. Si mejora la calidad de la alimentación y aumenta la actividad física, es esperable que la CC mejore, independientemente de los cambios del IMC.

La Tabla 15.2 muestra los puntos de corte correspondiente al percentil 80, y es un valor de alerta de exceso de grasa troncal. Útil para el seguimiento de niños y adolescentes sanos (3-19 años), diferenciada por sexo.

La Tabla 15.3 es de suma utilidad para el seguimiento de niños sanos y para la detección precoz del sobrepeso y la obesidad. Incluye valores de CC correspondientes a los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90, de 2 a 18 años, diferenciadas por sexo.

El percentil 90 es uno de los criterios diagnósticos para el SM sugeridos en las "Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento

Tabla 15.2 Valores de referencia de cintura mínima de Taylor y cols.

Edad ¹ años	Mujeres			Varones		
	Masa grasa			Masa grasa		
	n	Tronco ² kg	CC mínima cm	n	Tronco ² kg	CC mínima ³ cm
3	3	0,94	50,3	5	0,93	53,1
4	10	1,29	53,3	10	1,21	55,6
5	14	1,75	56,3	17	1,56	58,0
6	11	2,32	59,2	17	1,97	60,4
7	12	3,03	62,0	21	2,46	62,9
8	11	3,88	64,7	15	3,02	65,3
9	28	4,87	67,3	13	3,64	67,7
10	14	5,99	69,6	17	4,34	70,1
11	18	7,24	71,8	25	5,08	72,4
12	15	8,59	73,8	25	5,86	74,7
13	29	9,99	75,6	36	6,65	76,9
14	25	11,40	77,0	22	7,43	79,0
15	23	12,76	78,3	27	8,18	81,1
16	26	14,02	79,1	19	8,86	83,1
17	17	15,10	79,8	14	9,45	84,9
18	11	15,97	80,1	6	9,92	86,7
19	11	16,57	80,1	13	10,25	88,4

¹ Los puntos de corte están calculados en el punto medio de la edad (p. ej., 8,5 para 8 años).

² Puntaje Z 1 cada edad y sexo.

³ Mejor punto de corte (percentil 80°).

Adaptada de: Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (2): 490-5.

de la obesidad”, publicadas por el Comité Nacional de Nutrición.

El tratamiento se basa en un enfoque multidisciplinario y gradual, que incorpore reducción de la ingesta calórica, optimización de la dieta, actividad física vigorosa, farmacoterapia y cirugía bariátrica, dependiendo de la gravedad del exceso de adiposidad. Se recomienda la reducción del exceso de adiposidad como objetivo principal del tratamiento, y los factores de riesgo relacionados con la obesidad o las comorbilidades que no se reducen lo suficiente con la pérdida de peso deben tratarse de forma independiente. Se ha demostrado que los programas que combinan nutrición, cambio de comportamiento y actividad física son efectivos. En la etapa de preadolescencia la mayor responsabilidad del cumplimiento del tratamiento depende de la familia. Con la llegada de la pubertad y la adolescencia el control familiar es más difícil; en ese caso se lo debe responsabilizar al joven. En cualquiera de las

dos situaciones se deben identificar y modificar malos hábitos, estimular la realización del recordatorio alimentario, controlar el peso periódicamente, enfatizar la importancia de la actividad física.

Las guías clínicas para la obesidad muestran la necesidad de la reducción de peso con la disminución de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física. La dieta más efectiva a largo plazo consiste en una reducción modesta del aporte calórico, entre 500 y 1000 kcal/día. Un objetivo adecuado es conseguir una reducción del peso entre el 7% y el 10% en un período de 6 a 12 meses. En la mayoría de los pacientes será prudente evitar las dietas de muy bajo valor calórico. Es aconsejable un suministro de al menos 1000-1200 kcal/día para las mujeres y 1200-1500 kcal/día para los varones.

La farmacoterapia para la obesidad pediátrica está relativamente poco estudiada. Solo un medicamento, Orlistat (un inhibidor de la lipasa), está aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad en adolescentes ≥ 12 años. En Argentina, los únicos dos fármacos aprobados para niños > 12 años son el orlistat y la liraglutida, que serán utilizados cuando el IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ o $> 27 \text{ kg/m}^2$, con comorbilidades asociadas como DM2, HTA y DLP, siempre que los cambios en el estilo de vida no hayan sido suficientes para lograr el objetivo de disminuir el peso corporal y las patologías metabólicas. Desafortunadamente, Orlistat se asocia solo con una modesta eficacia en la pérdida de peso ($< 3\%$ de reducción del IMC restada con placebo), sin mejoras en los factores de riesgo cardiovascular y con efectos secundarios indeseables como dolor abdominal, diarrea y flatulencia, lo que disminuye y dificulta la adherencia a su utilización por parte de los adolescentes. La metformina (biguanida), aunque no está aprobada por la FDA como tratamiento de la obesidad, se ha estudiado en varios ensayos pediátricos y se ha comprobado que reduce modestamente el IMC ($\sim 3\%$), con pequeñas mejoras en los factores de riesgo cardiovascular.

La cirugía bariátrica es el único tratamiento para la obesidad pediátrica grave que se asocia consistentemente con una pérdida de peso clínicamente significativa y duradera para la mayoría de los pacientes. Se indica en adolescentes con obesidad grave con IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, complicaciones metabólicas, fracasos múltiples, que no presenten enfermedad psiquiátrica o trastorno de la conducta alimentaria. Raramente se ofrece a niños < 12 años. Un estudio prospectivo multicéntrico de 242 adolescentes sometidos a cirugía bariátrica en Estados Unidos (Teen-LABS [Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery]) concluyó una reducción del IMC a 3 años de $\sim 30\%$ y una

Tabla 15.3 Valores de referencia de cintura suprailíaca de Fernández y cols.

Edad (años)	Varones					Mujeres				
	Percentil					Percentil				
	10°	25°	50°	75°	90°	10°	25°	50°	75°	90°
2	43,2	45,0	47,1	48,8	50,8	43,8	45,0	47,1	49,5	52,2
3	44,9	46,9	49,1	51,3	54,2	45,4	46,7	49,1	51,9	55,3
4	46,6	48,7	51,1	53,9	57,6	46,9	48,4	51,1	54,3	58,3
5	48,4	50,6	53,2	56,4	61,0	48,5	50,1	53,0	56,7	61,4
6	50,1	52,4	55,2	59,0	64,4	50,1	51,8	55,0	59,1	64,4
7	51,8	54,3	57,2	61,5	67,8	51,6	53,5	56,9	61,5	67,5
8	53,5	56,1	59,3	64,1	71,2	53,2	55,2	58,9	63,9	70,5
9	55,3	58,0	61,3	66,6	74,6	54,8	56,9	60,8	66,3	73,6
10	57,0	59,8	63,3	69,2	78,0	56,3	58,6	62,8	68,7	76,6
11	58,7	61,7	65,4	71,7	81,4	57,9	60,3	64,8	71,1	79,7
12	60,5	63,5	67,4	74,3	84,8	59,5	62,0	66,7	73,5	82,7
13	62,2	65,4	69,5	76,8	88,2	61,0	63,7	68,7	75,9	85,8
14	63,9	67,2	71,5	79,4	91,6	62,6	65,4	70,6	78,3	88,8
15	65,6	69,1	73,5	81,9	95,0	64,2	67,1	72,6	80,7	91,9
16	67,4	70,9	75,6	84,5	98,4	65,7	68,8	74,6	83,1	94,9
17	69,1	72,8	77,6	87,0	101,8	67,3	70,5	76,5	85,5	98,0
18	70,8	74,6	79,6	89,6	105,2	68,9	72,2	78,5	87,9	101,0

Adaptada de: Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.

resolución de la HTA, la DLP y la DM2 en la mayoría de los participantes.

Los riesgos incluyen complicaciones relacionadas con el procedimiento, como eventos tromboembólicos, deficiencias de micronutrientes (particularmente hipoferritinemia) y la necesidad de procedimientos quirúrgicos abdominales adicionales. Los datos sobre seguridad y efectividad pediátrica a largo plazo (≥ 5 años) son escasos, pero dos estudios publicados recientemente sugieren una reducción sostenida del IMC y mejoras cardiometabólicas.

Es importante evaluar el riesgo-beneficio de la cirugía bariátrica en pediatría. Cuando se comparan los peligros conocidos de la obesidad grave persistente y sus comorbilidades asociadas, el balance de la

evidencia indica que la cirugía bariátrica es una opción razonable en algunos individuos y un tratamiento eficaz para esta grave e intratable enfermedad.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) en pediatría se define sobre la base de los percentiles de tensión arterial (TA) para el sexo, la edad y la talla según las tablas de referencia (Tabla 15.4). Sea primaria o secundaria, es un factor importante que contribuye a la ECV en adultos y un factor de riesgo conocido para desarrollar distrofia del endotelio, rigidez arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica en los jóvenes con riesgo de padecer o que padecen DM2.

Tabla 15.4 Definiciones de presión arterial normal y anormal en pediatría

Categoría	Edad < 13 años	Edad > 13 años
PA normal	Percentil < 90 para edad, sexo y altura	< 120 / < 80 mmHg
PA elevada	Percentil 90 - < 95 para edad, sexo y altura	≥ 120 / < 80 a 129 / < 80 mmHg
Hipertensión estadio 1	Percentil ≥ 95 - percentil 95 + 11 mmHg	130-139 / 80-89 mmHg
Hipertensión estadio 2	Percentil ≥ 95 + 12 mmHg	≥ 140 / ≥ 90 mmHg

Tabla adaptada de: Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140 (3): 20171904.

El calcio arterial en la edad adulta, un marcador específico de la aterosclerosis coronaria, también se predice por la elevación de la presión arterial en la niñez. Además de ser un factor de riesgo cardiovascular conocido en sí mismo, la HTA es una característica de otras enfermedades de alto riesgo como la insuficiencia renal crónica, las condiciones inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico (LES), DM2, obesidad y SOP.

La prevalencia general de hipertensión en la infancia es del 2% al 5%, y el principal tipo de hipertensión infantil es la hipertensión primaria, especialmente en la adolescencia. La “Guía de práctica clínica para la detección y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes” de la AAP, respaldada por la AHA, recomienda medir la presión arterial en todas las visitas médicas de rutina a partir de los 3 años de edad y antes en los niños con factores de riesgo. En los jóvenes de 13 años en adelante se puede usar una clasificación de presión arterial simplificada independientemente del sexo y la altura.

El tratamiento de la hipertensión pediátrica incluye la modificación terapéutica del estilo de vida y la farmacoterapia para reducir las complicaciones a corto y largo plazo. Ambas tienen como objetivo reducir la presión arterial por debajo del 90% basado en edad, sexo y altura o $< 130/80$ mmHg, lo que sea menor. Las recomendaciones de cambios terapéuticos en el estilo de vida se centran en los Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH, por su sigla en inglés), que es una dieta rica en frutas y verduras, que incorpora lácteos bajos en grasa y sin grasa, cereales integrales y proteínas magras. Se recomienda una dieta baja en sodio y una actividad física moderada a intensa, 60 minutos la mayoría de los días, así como la pérdida de peso necesaria para alcanzar un IMC normal. Las opciones farmacoterapéuticas deben adaptarse a las características del individuo y es necesaria la derivación al nefrólogo infantil.

La modificación del estilo de vida es la piedra angular del tratamiento inicial y debe intentarse durante al menos 6 meses. Si estas modalidades no logran controlar la presión arterial, el tratamiento farmacológico de primera línea en niños y adolescentes incluye bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueantes de los receptores de angiotensina, los bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada o diuréticos tiazídicos. Otros medicamentos antihipertensivos deben reservarse para niños que no logran un control adecuado de la presión arterial con dos o más de estos

agentes preferidos. En la Figura 15.3 se mencionan los factores de riesgo de la presión arterial elevada en niños y adolescentes.

Dislipidemia

Clínicamente, la dislipidemia puede definirse como el aumento plasmático de TG (> 150 mg/L), aumento de apo B-100 (> 120 mg/dL) y disminución de colesterol HDL (< 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres). La preocupación por los eventos clínicos en adultos de mediana edad y mayores ha sido el foco principal en las ECV, pero las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han demostrado claramente que el proceso aterosclerótico tiene sus inicios en la infancia.

La historia natural de la hipercolesterolemia en pediatría tradicionalmente se ha centrado en la identificación de niños y adolescentes con elevación importante de los niveles de colesterol total (CT) y LDL (LDL-C), generalmente hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HF). Este patrón de lípidos ocurre en uno de cada 500 individuos y se hereda de forma autosómica dominante. No está asociado con la obesidad. Los niños con HF tienen niveles de CT y LDL-C muy elevados desde el nacimiento, y tienen un alto riesgo establecido de sufrir enfermedad cardiovascular prematura.

Por otro lado, existe en pediatría la hipercolesterolemia asociada a la obesidad o al SM, y se ha demostrado que está asociada con el desarrollo de aterosclerosis temprana en estudios de autopsia en este grupo de edad. El patrón de dislipidemia asociado con obesidad infantil consiste en una combinación de TG elevados, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) entre normal y ligeramente elevado. Datos recientes de la NHANES indican una prevalencia del 42,9% de los niños con IMC $>$ percentil 95.

La resistencia a la insulina es otra característica común en niños y adolescentes obesos, que contribuye significativamente al desarrollo de la dislipidemia asociada a la obesidad. La AAP ha respaldado las guías para la reducción del riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Estas pautas recomiendan la detección universal de hiperlipidemia en niños de 9 a 11 años y nuevamente en niños de 17 a 21 años. En la Tabla 15.5 se desarrollan los valores deseables de dislipidemia en el SM.

El estudio *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY) incluyó a más de 2000 jóvenes autopsiados de 15 a 34 años de edad y estableció que la aterogénesis comienza en la infancia y no puede considerarse

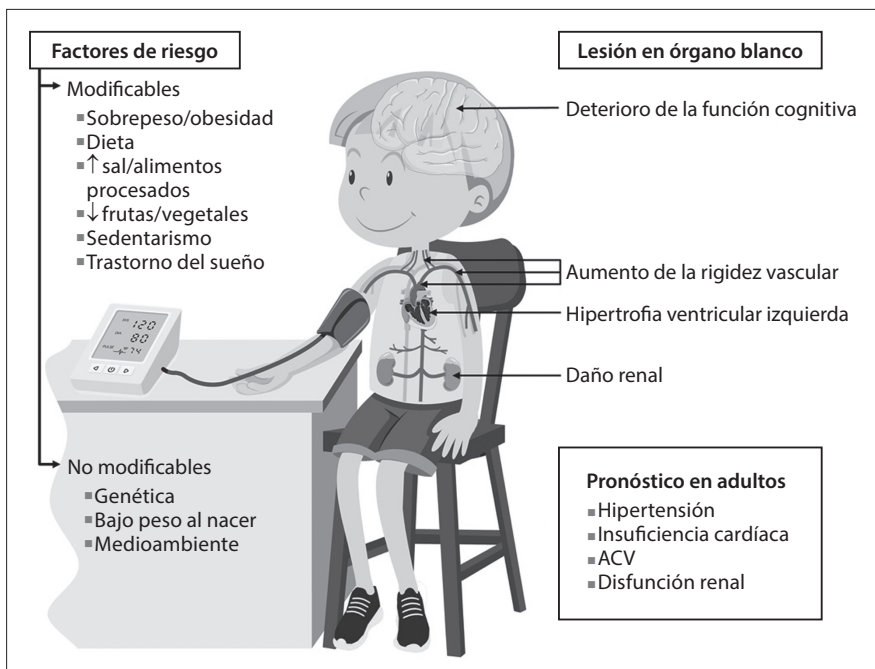


Figura 15.3 Factores de riesgo de presión arterial elevada en niños y adolescentes. (Imagen adaptada de: Pediatric Primary Hypertension: An Underrecognized Condition: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2023; 80 (6): 101-11).

Tabla 15.5 Valores deseables de dislipidemia en el síndrome metabólico

Medición (mg/dL)	Concentración deseable	Límite superior	Valor elevado
Colesterol total	< 170	170-190	≥ 200
c-LDL	< 100	100-129	≥ 130
c-HDL	> 45	35-45	< 35
TG niños < 10 años	< 75	75-99	≥ 100
TG niños 10-19 años	< 90	90-129	≥ 130

Adaptada de: The National Cholesterol Education Panel - ATP IV, 2013.

simplemente una enfermedad del adulto. En adolescentes de 15-19 años se encontró que entre el 10%-30% tenían vetas grasas en la aorta, y entre el 2%-5% tenían vetas grasas en la arteria coronaria derecha. El grado de aterogénesis aórtica predijo fuertemente el desarrollo de aterosclerosis coronaria. También se incluyeron la edad, el sexo, el tabaquismo, el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad, la hipertensión, la obesidad y la hiperglucemia como predictores influyentes. Los hallazgos de este estudio son fundamentales para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular durante la infancia y la adolescencia.

Todas las guías clínicas del abordaje de la dislipidemia infantil en el SM indican como tratamiento de primera elección las modificaciones del estilo de vida, la pérdida de peso y la actividad física. Se ha demostrado que la indicación terapéutica del ejercicio aeróbico de forma regular y moderada, aproximadamente

30 minutos al día, retrasa considerablemente la aparición de DM2 y reduce su incidencia absoluta en un 20%.

La DLP ocupa un lugar central en la fisiopatología del SM y su corrección es un objetivo prioritario para prevenir la ECV en la numerosa población que la presenta. Por otro lado, las estatinas y los fibratos son los fármacos más eficaces para controlar la DLP asociada a la resistencia a la insulina; las primeras por su elevada potencia para disminuir el c-LDL y los segundos por su eficacia para disminuir los TG y la proporción de partículas LDL pequeñas y densas, y al mismo tiempo aumentar el c-HDL.

Las estatinas son los fármacos de primera elección para disminuir el c-LDL y el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas ricas en apo B (colesterol no-HDL). Actúan inhibiendo de forma parcial, reversible y competitiva la HMG CoA-reductasa, enzima limitante del ritmo de síntesis intracelular de colesterol.

Con las dosis máximas de las estatinas más potentes puede disminuirse el c-LDL más de un 50%. El c-HDL aumenta, en general, entre un 5% y un 15%, y los TG disminuyen entre un 10% y un 40%, de forma muy variable en función del fenotipo de la DLP y de su gravedad. En general, es preferible iniciar el tratamiento con dosis bajas o medias y aumentar a la dosis máxima si entonces no se ha alcanzado el objetivo terapéutico del descenso del c-LDL.

La eficacia hipolipemiente de las estatinas en los pacientes con SM se ha demostrado en distintos ensayos clínicos, como el CHES, STELAR y COMETS. Por otra

parte, en estos y también en otros estudios se ha observado que las estatinas inducen una acusada disminución de la proteína C reactiva (PCR), marcador de inflamación y predictor independiente del riesgo cardiovascular, que oscila entre el 20% y el 40%. La seguridad de las estatinas se ha evaluado ampliamente y hoy se consideran unos fármacos extremadamente seguros. Los dos efectos secundarios más importantes son la toxicidad hepática y muscular.

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, los fibratos son los fármacos de elección y están indicados cuando los TG \geq 1000 mg/dL. Los fármacos derivados del ácido fibrótico, el fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo, tienen un efecto favorable sobre los tres principales componentes de la DLP relacionada con el SM, es decir, la hipertrigliceridemia, la disminución del c-HDL y el exceso de partículas LDL pequeñas y densas. Disminuyen también el c-LDL, aunque de forma menos importante que las estatinas, aspecto en el que el fenofibrato y el bezafibrato son más eficaces que el gemfibrozilo.

Prevención primordial y medicina de precisión para mitigar la enfermedad cardiometabólica pediátrica

En conclusión, el SM en niños y adolescentes es una realidad. A pesar de que hay menos investigación básica y clínica sobre la enfermedad cardiometabólica

pediátrica que la disponible en estudios en adultos, está claro que las asociaciones adversas entre los factores de riesgo que componen el SM comienzan en la niñez.

A diferencia de las epidemias infecciosas, como la del COVID-19, las epidemias metabólicas no tienen una única causa identificable contra la cual dirigir medidas y tratamientos. Tienen múltiples factores de riesgo y las intervenciones de un solo componente no son efectivas. El aumento de la obesidad, la DM2, la DLP y la HTA han ido acompañados de un predominio cada vez mayor de actividades sedentarias como el uso de pantallas y dietas poco saludables en las que los alimentos y las bebidas altamente procesadas, pobres en nutrientes y ricas en energía, se han vuelto más disponibles. Se ha establecido que las intervenciones deben ser multifacéticas, multisectoriales y adaptadas a la edad y el contexto cultural y geográfico. Es imperativo ejercer la prevención primordial, la cual antecede a la primaria y se basa en la prevención de los factores de riesgo. Esta nos permite una determinación más precisa del riesgo, ya que podemos establecer el tratamiento adecuado para el paciente específico, en el tiempo y lugar correctos. Son los médicos pediatras y de familia los que deben bregar para que el diagnóstico y el tratamiento se inicien en el niño y su madre desde la vida prenatal. En la Tabla 15.6 se presenta una sinopsis del manejo de pacientes con alto riesgo de ECV.

Tabla 15.6 Sinopsis del manejo de pacientes con alto riesgo de ECV

Comentarios generales	Primer paso	Segundo paso
Estilo de vida		
Evaluación y educación de dieta	Calorías adecuadas para crecimiento Grasas totales 25%-35% de calorías. Grasas saturadas < 7%, grasas trans < 1%, colesterol < 300 mg/d	
IMC percentil 85-95	Mantener IMC durante el crecimiento para reducir IMC < 85. Si IMC > 25 kg/m ² , mantener el peso. Niños de 2-4 años lograrán reducción del IMC si la tasa de aumento de peso es < 1 kg por 2 cm de crecimiento lineal. Niños \geq 4 años lograrán reducción del IMC con mantenimiento del IMC o más rápidamente con mantenimiento del peso durante el crecimiento lineal	
IMC > percentil 95	Niños: mantenimiento del peso; adolescentes: descenso gradual de peso 1-2 kg/mes para reducir IMC	Derivación a nutricionista
IMC \geq percentil 95 + comorbilidad	Descenso gradual de peso (1-2 kg/mes) para adquirir un IMC saludable. Evaluar y tratar comorbilidades	Derivación a nutricionista \pm terapia farmacológica
Actividad física	Evaluar historial de actividad física. Meta: \geq 1 hora de juego activo por día. Pantallas \leq 2 h/día Estimular actividad física en cada visita	



► Tabla 15.6 Sinopsis del manejo de pacientes con alto riesgo de ECV

Comentarios generales	Primer paso	Segundo paso
Presión arterial		
<p>Medir e interpretar la PA según edad, sexo y percentil de altura según pautas de la AAP de 2017. Si la PAS o la PAD inicial es \geq percentil 90, realice 2 mediciones oscilométricas o auscultatorias adicionales en la misma visita, promedie y determine el estadio de la PA. Si es anormal, brinde asesoramiento terapéutico sobre cambios en el estilo de vida y repita dentro de 1 a 2 semanas. Si aún es anormal, obtenga una evaluación diagnóstica, que incluya PA del brazo derecho y pierna, MAPA y ecocardiograma, y trate según la categoría de riesgo, el nivel de elevación de la PA y la evaluación diagnóstica. PA elevada (PAS o PAD percentil 90 a 95, o 120/70 a 130/80 mmHg, lo que sea menor): continuar con el asesoramiento terapéutico sobre cambios en el estilo de vida y reevaluar a los 3 meses y cada 3-6 meses a partir de entonces</p> <p>Estadio 1 (PAS o PAD \geq percentil 95 o $>$ 130/80 mmHg, lo que sea menor, pero $<$ percentil 95 + 12 mmHg y $<$ 140/90 mmHg) e hipertensión en estadio 2 (PAS o PAD $>$ percentil 95 + 12 mmHg o 140/90 mmHg, lo que sea menor): tratar según la categoría de riesgo</p>	<p>Descenso gradual de peso (1-2 kg/mes) para adquirir un IMC saludable</p> <p>Dieta baja en sodio ($<$ 2300 mg/día), rica en frutas y vegetales; evitar bebidas azucaradas</p> <p>Incrementar actividad física moderada a vigorosa \geq 5 h/semana</p>	<p>Derivación a nutricionista y terapia farmacológica de acuerdo con guías de AAP 2017</p>
Lípidos		
<p>Triglicéridos: detección anual de hipertrigliceridemia TG = 150-400 mg/dL</p>	<p>Dieta baja en carbohidratos simples, azúcares añadidos, alta en fibra dietética proveniente de frutas y verduras, cantidades moderadas de carbohidratos complejos, alta en grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, sin restricción específica de grasas saturadas</p> <p>Realizar \geq 5 h/semana de actividad física de moderada a vigorosa.</p> <p>Pérdida de peso según sea necesario</p>	<p>Continuar con cambios en el estilo de vida + iniciar terapia farmacológica con fenofibratos de acuerdo con el nivel de riesgo del paciente</p>
<p>TG $>$ 400-900 mg/dL</p>		
<p>TG \geq 1000 mg/dL</p>	<p>Iniciar terapia farmacológica con fenofibratos</p>	
<p>Coolesterol LDL: detección anual de trastornos lipídicos sin ayuno, seguido de perfil de lípidos en ayunas si CT inicial $>$ 200, HDL $<$ 45 o no HDL $>$ 145 mg/dL. Si el LDL es anormal, considere una evaluación diagnóstica e inicie un cambio terapéutico en el estilo de vida y una terapia con estatinas según la categoría de riesgo</p>	<p>Dieta rica en fibra procedente de frutas y verduras, cereales integrales, rica en grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, baja en grasas saturadas y carente de grasas trans</p> <p>Considere los suplementos de fitoesteroles</p> <p>Realizar \geq 5 h/semana de actividad física de moderada a vigorosa</p>	<p>Continuar con cambios en el estilo de vida + iniciar estatinas de acuerdo con el nivel de riesgo del paciente. En pacientes de alto riesgo si LDL \geq 130 mg/dL, en pacientes de riesgo moderado y bajo si LDL \geq 160 mg/dL</p>
Glucemia		
<p>Glucemia en ayunas = 100-125 mg/dL + sobrepeso</p>	<p>Dieta de bajo índice glucémico que limita la ingesta de azúcar añadido a \leq 5% del total de calorías, rica en frutas y verduras, fomenta la ingesta de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas y sin limitación específica de grasas saturadas en la dieta. Realizar \geq 5 h/sem de actividad física de moderada a vigorosa</p> <p>Pérdida de peso según sea necesario</p>	
<p>Glucemia en ayunas (seguimiento) 100-125 mg/dL</p>	<p>Derivación a diabetólogo</p>	<p>Sensibilizadores a la insulina indicado por diabetólogo</p>
<p>Glucemia al azar \geq 200 mg/dL o glucemia en ayunas \geq 126 mg/dL o HbA1c \geq 6,5%</p>	<p>Derivación a diabetólogo para evaluación y tratamiento de diabetes mellitus</p>	
<p>Objetivo del tratamiento: glucemia en ayunas $<$ 100 mg/dL y HbA1c $<$ 5,7%</p>		

Adaptada de: Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TG: triglicéridos; HbA1c: hemoglobina A1c; AAP: Academia Americana de Pediatría.

Bibliografía de consulta

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (1): 4-36.
- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr* 2020; 174 (2): 194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
- Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLuca P, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146: 862-9.
- Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (4): 164-92. doi: 10.1542/peds.2007-2329C. PMID: 18055651.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths. United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (2): 29-33. Errata en: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (3): 78.
- Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58 (6): 1363-73, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.09.003.
- Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al. Diabetes in America. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
- De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139 (13): 603-34. doi: 10.1161/CIR.0000000000000618.
- Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A. Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children. *J Obes* 2018; 2018: 8626818. doi: 10.1155/2018/8626818.
- Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2725-34
- Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths-selected counties and Indian reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 161-5.
- Falkner B, Gidding SS, Baker-Smith CM, Brady TM, et al; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Pediatric Primary Hypertension: An Underrecognized Condition: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2023; 80 (6): 101-11. doi: 10.1161/HYP.0000000000000228.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140 (3): 20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. Erratas en: *Pediatrics* 2017; *Pediatrics* 2018; 142 (3).
- Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150: 12-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.042.
- Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR. Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. *Pediatrics* 2012; 130 (6): 1136-40. doi: 10.1542/peds.2012-0596.
- Group TS. Rapid raise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes in TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36 (6): 1735-41.
- Grundey SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA, for conference participants. Clinical Management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. The costeffectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323-32.
- Inge TH, Courcoulas AP, Xanthakos SA. Weight loss and health status after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med* 2016; 374: 1989-90. doi: 10.1056/NEJMc1602007.
- Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, Dixon JB, Daniels SR, Zeller MH, Helmrath MA. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 165-73. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30315-1.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
- Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated

- health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128 (15): 1689-712. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3.
- Kelishadi R. Metabolic syndrome burden in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6 (3):138-139. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00401-6.
- Kelsey MM, Heffner ME, Guandalini C, Pyle L, Tamborlane WV, Zeitler PS, et al. Presentation and Effectiveness of Early Treatment of Type 2 Diabetes in Youth: Lessons from the TODAY Study. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 (3): 212-21.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017; 376: 1419-29
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (3): 836-45.
- McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP; and for the PDAY Research Group. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 836-45.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6 (3): 158-70. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00374-6.
- Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, Flodmark CE, Dahlgren J, Bruze G, Ekblom K, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study [correcciones en: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: e3]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 174-83. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30424-7.
- Perng W, Conway R, Mayer-Davis E, Dabelea D; Youth-Onset Type 2 Diabetes: The Epidemiology of an Awakening Epidemic. *Diabetes Care* 2023; 46 (3): 490-9. doi.org/10.2337/dci22-0046.
- Schipper HS, de Ferranti S. Atherosclerotic Cardiovascular Risk as an Emerging Priority in Pediatrics. *Pediatrics* 2022; 150 (5): 2022057956. doi: 10.1542/peds.2022-057956.
- Setton D, Sosa P, Piazza N, Casavalle P, Ferraro M, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109 (3): 256-66.
- Shah AS, Dolan LM, Khoury PR, Gao Z, Kimball TR, Urbina EM. Severe obesity in adolescents and young adults is associated with subclinical cardiac and vascular changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2751-7. doi: 10.1210/jc.2014-4562
- Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ipisch HM, Urbina EM, Daniels SR, et al. The effects of obesity and type 2 Diabetes Mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia* 2011; 54 (4): 722-30.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581-3.
- Stalenhoef AFH, Ballantyne CM, Tuomilehto J, et al. Comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Diabetologia* 2004; 47 (1): 409-10.
- Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S; Hyperlipidemia. *Pediatr Rev* 2020; 41 (8): 393-402. doi.org/10.1542/pir.2019-0053.
- Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 35-42.
- Tamborlane W, Barrientos-Perez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381 (7): 637-46.
- Twig G, Tirosh A, Leiba A, Levine H, Ben-Ami Shor D, Derazne E, Haklai Z, Goldberger N, et al. BMI at age 17 years and diabetes mortality in midlife: a nationwide cohort of 2.3 million adolescents. *Diabetes Care* 2016; 39: 1996-2003. doi: 10.2337/dc16-1203
- Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009; 119: 2913-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830380.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-92.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WT, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2362-74.
- Wu H, Patterson CC, Zhang X, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 185: 109785.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima M, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299-306.

Disfunción endotelial en la enfermedad cardiometabólica

Agustín Ramírez • Alejandra Christen

Endotelio sano

Regulación de la expresión del óxido nítrico y su identificación como órgano diana de lesión vascular

El endotelio está formado por un conjunto de células, denominadas células endoteliales, que forman un epitelio plano que tapiza el sistema cardiovascular y las cavidades serosas, como la pleura y el peritoneo. El epitelio que recubre la cara interna del sistema vascular y forma la capa más interna de la pared vascular se conoce como endotelio vascular (EV).

Típicamente, la pared vascular se describe como formada por tres capas, como se muestra en la Figura 16.1. La capa o túnica externa está formada por una red de tejido conectivo que, en los vasos mayores, contiene los *vasa vasorum* y *vasa nervorum* y forma la denominada capa adventicia.

Bajo ella encontramos la llamada túnica media, formada por músculo liso y es la más prominente en

las arterias musculares y en las grandes venas. La capa más interna se conoce como la túnica íntima y está formada por una capa de células endoteliales que están conectadas entre ellas a través de las denominadas uniones estrechas (*tight junctions*) en la mayor parte del aparato vascular. Los segmentos remanentes presentan fenestraciones o separaciones, especialmente en el ámbito venoso, renal y la red microvascular hepática. Más aún, esta capa contiene solo el espacio subendotelial y la membrana elástica interna.

Con relación al endotelio, aunque se consideraba que era solo una monocapa celular, su importancia es reconocida por sus efectos sobre el tono vascular ya que se vio que es capaz de producir y liberar diferentes moléculas vasoactivas que relajan o contraen el músculo liso vascular, así como es capaz de reaccionar ante la presencia de mediadores vasoactivos, como son las bradiquininas o la trombina. Esta acción reguladora del tono de la pared arterial y su diámetro tiene un efecto directo sobre el balance tisular y la demanda metabólica del oxígeno tisular y es también responsable en el remodelado de la estructura de la pared arterial y la consecuente perfusión de los órganos, a largo plazo. Más aún, por su localización estratégica y su capacidad para responder a señales químicas y físicas, produce diferentes factores vasoactivos que participan, además de la regulación del tono vascular, en la adhesión celular, la formación de trombos, la proliferación del músculo liso vascular y los procesos inflamatorios de la pared vascular. Estos últimos no serán tratados en este trabajo ya que se focalizará la atención en el endotelio y la función de la pared arterial.

Los trabajos pioneros de Furchgott y Zawadzki mostraron la existencia de un factor de relajación derivado

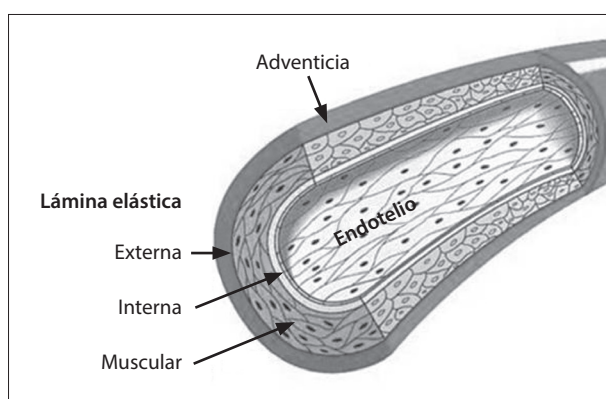


Figura 16.1 Corte de un vaso arterial y sus componentes.

del endotelio (EDRF) que subsecuentemente se demostró era el óxido nítrico (NO). Como se muestra en la Figura 16.2, este factor de relajación se forma a partir de la L-arginina por acción de la enzima endotelial de síntesis del óxido nítrico (eNOS), en presencia cofactores como la tetrahidrobiopteridina y NADPH.

Esta cadena de producción del NO es activada o inhibida por el aumento o disminución de la tensión de cizallamiento (*shear stress*), respectivamente, así como por la pulsatilidad del flujo sanguíneo o mediadores, como la acetilcolina (ACh) o la angiotensina II (AII), entre otras, con lo cual se adapta la perfusión de los órganos a los cambios en el volumen minuto. Asimismo, esta enzima es también activada por moléculas, como las bradiquininas, la adenosina, el factor de crecimiento endotelial (en respuesta a la hipoxia) y la serotonina, que se liberan durante el proceso de agregación plaquetaria.

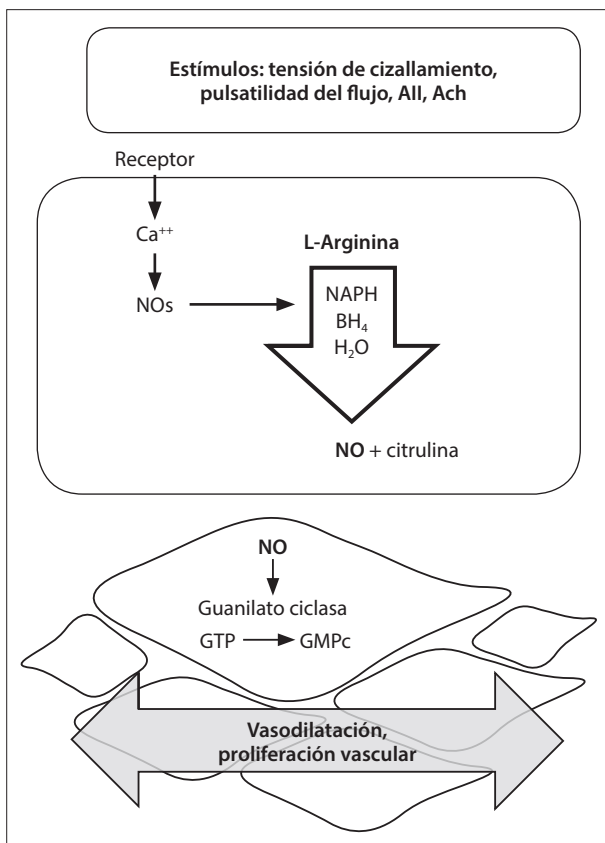


Figura 16.2 Síntesis del óxido nítrico, estímulos y efectos. Se puede observar los responsables de la estimulación, de la producción y liberación del NO, su cadena de síntesis y sus efectos principales. NO: óxido nítrico; AII: angiotensina dos; ACh: acetil colina; Ca^{++} : calcio; Nos: enzima de síntesis del óxido nítrico; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; BH_4 : tetrahidrobiopteridina; GTP: guanosiltrifosfato; GMPc: guanocilmonofosfato cíclico.

Otro elemento que induce o sostiene la vasodilatación es el factor hiperpolarizante de las células musculares lisas, conocido como factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Esta vasodilatación es independiente del NO ya que aumenta la conductancia al potasio con la consecuente despolarización de la célula muscular lisa que mantiene la vasodilatación de la pared arterial. Este factor puede compensar la pérdida del tono vasomotor inducido por el NO sobre todo en las condiciones en las cuales la biodisponibilidad del NO está disminuida, particularmente en la microcirculación.

Otro de los factores vasodilatadores derivados del endotelio es la prostaciclina, una prostaglandina resultante de la acción de la enzima ciclooxigenasa, cuya acción es independiente de la acción del NO. Aunque esta prostaglandina pueda modular la vasodilatación arterial, su rol parecería más limitado en el mantenimiento de la vasodilatación en los humanos.

Por otro lado, el endotelio modula la acción vasomotora de la pared arterial por acciones vasodilatadoras y también mediante la producción de sustancias vasoconstrictoras, que genera endotelinas, y prostanoïdes vasoconstrictores, así como también mediante la conversión de angiotensina I en angiotensina II en la superficie de las células endoteliales. Estos agentes vasoconstrictores que actúan predominantemente en el ámbito local, aunque pueden ejercer algún efecto sistémico, tienen un papel predominante en la regulación de la estructura arterial y su remodelamiento.

Como resumen de esta parte, podemos decir que, aunque es solamente una monocapa celular, el endotelio sano está localizado estratégicamente entre la capa de músculo liso y la sangre circulante. Ello permite que responda a las señales físicas (tensión de cizallamiento) y químicas (angiotensina II, bradiquininas, hipoxia, etc.) mediante la producción y liberación de un amplio margen de factores capaces de regular el tono vascular, la adhesión celular, la proliferación del músculo liso, entre otros. La importancia del endotelio fue, en primera instancia, reconocida por sus efectos sobre el tono vascular mediado por la producción y liberación de moléculas capaces de producir relajación o constricción del vaso.

Endotelio enfermo

El origen de la disfunción endotelial

En forma corriente, hoy en día, se identifica la enfermedad cardiovascular como una de las principales causas de la mortalidad mundial y se considera que

así continuará en los próximos años. Ello será causal, también, de una carga considerable en los recursos de salud a nivel mundial.

Con relación a ello, actualmente se sabe que las dietas inadecuadas, el hábito de fumar, la obesidad y la inactividad física son algunos de los factores de riesgo cardiovascular modificables que favorecen la aparición de un estado proinflamatorio, estado que posibilita la manifestación de disfunción endotelial y, en última instancia, el daño de la pared arterial. Este daño, como se muestra en la Figura 16.3, es la base de la morbilidad cardiovascular.

Esto se sostiene en evidencias que apoyan la función crucial que cumple la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, que conducen a la activación y/o disfunción del endotelio vascular.

Como fuera mencionado anteriormente, los vasos sanguíneos están compuestos por tejido conectivo, fibroblastos, células endoteliales y músculo liso vascular. Como capa más interna de los vasos, el endotelio normal forma una capa semipermeable entre la sangre y la pared arterial que, merced a las uniones estrechas intercelulares, conforman una barrera que limita selectivamente el movimiento de diferentes macromoléculas.

Esta barrera está también relacionada con el tono vascular, la homeostasis de fluidos y las reacciones de defensa del huésped. Es así como la activación del endotelio puede inducir la liberación de diferentes

citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento capaces de promover la proliferación, migración y permeabilidad de la barrera endotelial. Aquellas células endoteliales que presentan un fenotipo del tipo inflamatorio causan inflamación vascular que tiene como resultado disfunción endotelial con la consecuente progresión hacia la enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial, la aterosclerosis, el envejecimiento vascular, el accidente cerebrovascular, la enfermedad cardíaca, la diabetes, la obesidad, la trombosis venosa y la hiperplasia de la íntima vascular.

Disfunción endotelial e inflamación

Como se mencionó anteriormente, la disfunción de las células endoteliales está estrechamente relacionada con la patogénesis de los desórdenes cardiovasculares (v. Figuras 16.1 y 16.3), lo que fue avalado por evidencias previas y demostró que la característica de esta alteración es la disrupción del tono vascular y el balance redox con un aumento del proceso inflamatorio dentro de la pared vascular. Las consecuencias de la disfunción endotelial (v. Figura 16.2) son las consecuentes patologías cardiovasculares asociadas (v. Figura 16.3). Ello actúa como un círculo que, en su girar, interactúa para generar factores de riesgo que conllevan a las patologías cardiovasculares y viceversa.

En general, se considera que la vasodilatación dependiente del endotelio es la alteración distintiva de la disfunción endotelial, la cual es críticamente responsable

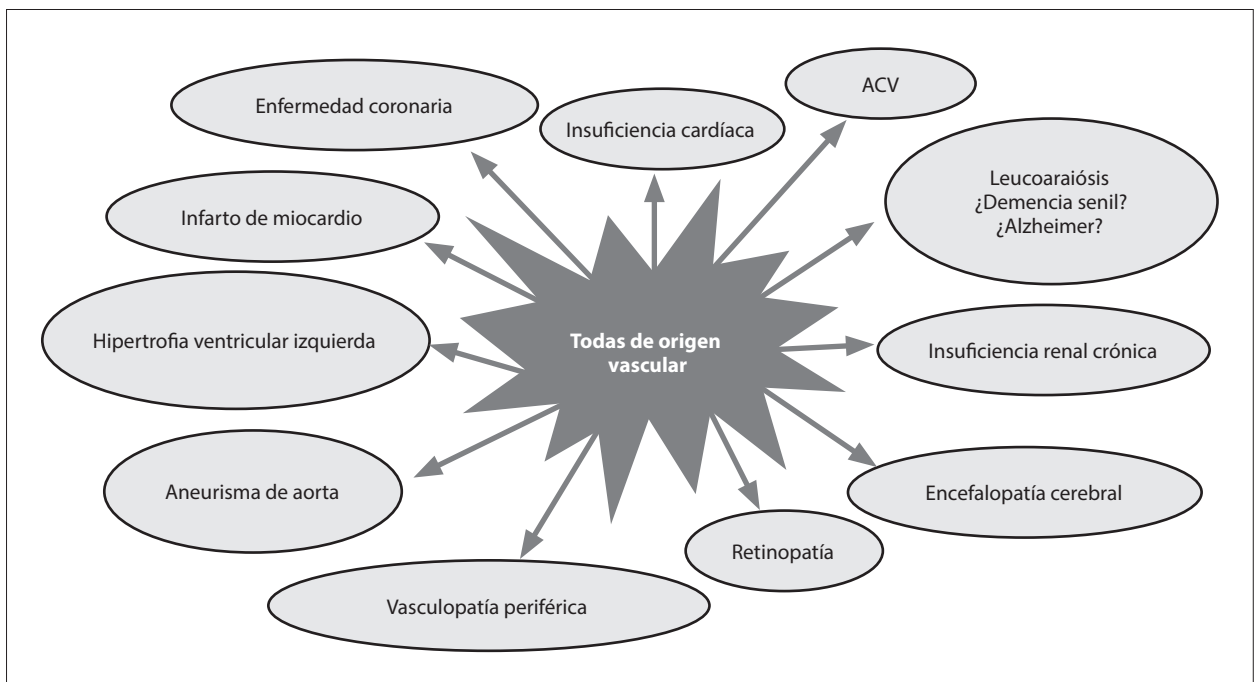


Figura 16.3 Pared vascular y riesgo cardiovascular.

de las diferentes alteraciones cardiovasculares antes mencionadas.

Más recientemente, se ha denominado activación endotelial cuando se observa el fenómeno de sobrerregulación de las quimioquinas, moléculas de adhesión y otras proteínas comprometidas en el proceso de interacción entre células, que favorecen los procesos protrombótico e inflamatorio vascular. Asimismo, en esta condición de sobrerregulación, la expresión de citocinas proinflamatorias, quimioquinas, enzimas y moléculas de adhesión están marcadamente expresadas. Por lo cual, la identificación de aquellos factores inflamatorios derivados del endotelio podría ser un instrumento efectivo para prevenir la progresión de las enfermedades cardiovasculares (Figura 16.4).

Diabetes y endotelio

En la diabetes mellitus, hay varias complicaciones potenciales que tienen origen en diferentes mecanismos. Como la diabetes es una enfermedad metabólica, es también una enfermedad vascular, ya que sus complicaciones son responsables de una proporción relativamente grande de sus complicaciones, como lo son

la retinopatía, la cardiomiopatía, la coronariopatía, la nefropatía y la neuropatía periférica.

La disfunción endotelial sería, por lo tanto, el defecto inicial que se desarrolla en la diabetes, por ello se la reconoce como el predictor independiente de peor pronóstico en aquellos pacientes con complicaciones microvasculares o macro vasculares.

Es así como la disfunción endotelial que se desarrolla en la diabetes y altera la función endotelial hace su aparición, usualmente, antes que las complicaciones relacionadas se manifiesten clínicamente. Esto hace que, si podemos identificar y reducir la disfunción del tejido endotelial, podríamos, mediante su diagnóstico, minimizar el daño del órgano blanco en sujetos asintomáticos. Sin embargo, vale mencionar que, no siempre, las patologías relacionadas con la diabetes requieren de la disfunción endotelial; aunque las células endoteliales, como los podocitos y túbulos renales, pueden ser directamente afectadas. Esto ha permitido que, en los pacientes diabéticos, el riesgo de enfermedad vascular se haya incrementado de dos a cuatro veces, en las últimas décadas. En estas condiciones, las complicaciones microvasculares y macrovasculares, como la enfermedad coronaria, vascular cerebral, renal y

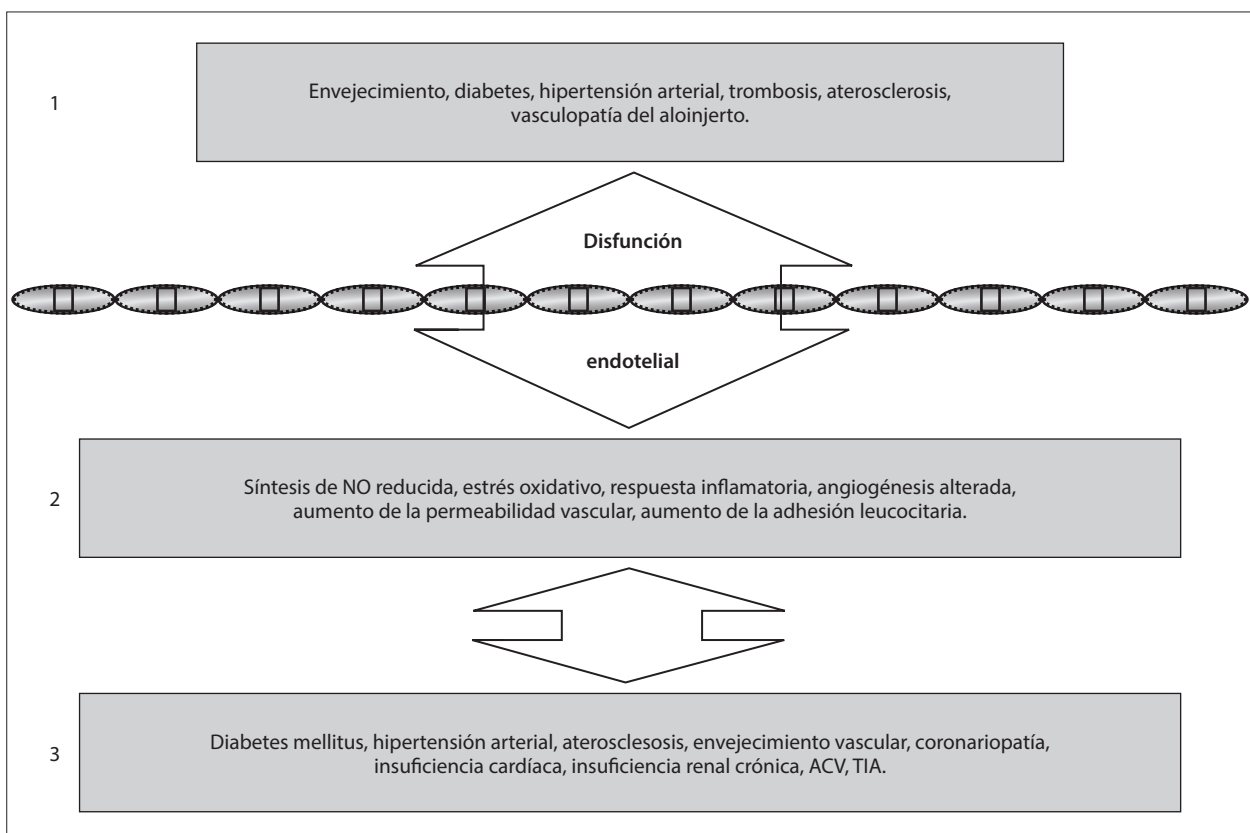


Figura 16.4 Mecanismos claves relacionados con la disfunción endotelial.

retinal, representan las principales causas de la morbilidad y futura mortalidad en la diabetes. Es por ello, que junto con la disfunción endotelial es importante considerar también la incorporación de la protección de la función vascular en el enfoque terapéutico del paciente con diabetes.

Con todo lo precedente, podemos resumir diciendo que, en la enfermedad vascular diabética, el endotelio pierde su capacidad de mantener la homeostasis vascular, situación conocida como disfunción endotelial, que es un estado de disfunción sistémica caracterizado por alteraciones del fenotipo de las células endoteliales que conduce a una menor vasodilatación y favorece los estados proinflamatorios y protrombóticos. Esta disfunción es la respuesta a numerosos factores, como lo son el flujo turbulento, la tensión de cizallamiento (*shear stress*), la hipoxia, el envejecimiento, la hiperglucemia, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial. Esta disfunción es la base de las complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares de la enfermedad diabética.

Sin embargo, debemos considerar dentro de este análisis que el entorno metabólico en que se hallan inmersas las células del organismo y, especialmente en nuestro caso, las células endoteliales, que incluye la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la obesidad, así como los procesos fisiopatológicos, que propician la disfunción endotelial, son el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático, el estrés y el proceso inflamatorio.

Con relación a esto, se ha demostrado que la reducción de la producción del NO juega un importante papel en la disfunción endotelial. Sin embargo, esta disfunción, que se desarrolla junto con la hiperglucemia, no es solo el resultado de la reducción de la producción del NO, por su enzima la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), sino que se asocia a ella, como se mencionó previamente, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio, como se muestra en la Figura 16.5.

Es así como la eNOS, que es la principal fuente de NO endotelial, es crucial para la función endotelial, es directamente afectada en su actividad por la resistencia a la insulina, que se asocia también al compromiso de la producción del NO, la génesis del estrés oxidativo y el proceso inflamatorio.

Es así como en un entorno intracelular alto en glucosa, se desacopla la actividad de la eNOS de la función endotelial. Esto hace que la activación anormal de la eNOS aumente la producción de radicales superóxidos ($O^{\cdot-}$) en lugar de NO, con lo cual, este radical rápidamente se asocia con el NO para formar

en peroxinitrito o peróxido de nitrógeno ($ONOO^-$) el cual es un factor con alta capacidad oxidante. Esta reacción se produce con una velocidad tres veces mayor que la reducción catalizada por la enzima superóxido dismutasa con la resultante reducción de la producción del NO. Esta última enzima mencionada, es responsable del control de los niveles de una variedad de especies reactivas del oxígeno (ROS) o del nitrógeno, con lo que limita de esta forma la toxicidad potencial de estas moléculas sobre un amplio espectro de eventos de la vida celular que estarían regulados por estas funciones de señalamiento. Todo ello implica la importancia que tiene la concentración citoplasmática de los radicales superóxidos para la producción de la disfunción endotelial.

Sumado a todo esto, la oxidación de la tetrahidrobiopteridina (BH4) a dihidrobiopteridina (BH2) inducida por la presencia de $ONOO^-$ y el peróxido de oxígeno (H_2O_2) se agrega a la restricción en la disponibilidad intracelular de los sustratos de la eNOS con la consecuente disminución de la producción del NO. Además, aunque la BH2 no puede actuar como cofactor de la eNOS, puede competir con la BH4 para interferir en la actividad de la eNOS. Esta condición en la actividad de la eNOS es lo que se conoce como el desacople de la eNOS y tiene un papel muy importante en la diabetes con el desarrollo de la disfunción endotelial, así como en el consecuente riesgo de la enfermedad cardiovascular asociada.

Por su lado, la resistencia a la insulina también influencia la actividad de la eNOS y, por lo tanto, la producción y niveles del NO. En condición de normalidad, la insulina en los tejidos involucra a las células endoteliales que regulan el reclutamiento de capilares y la absorción de glucosa. Sin embargo, en la diabetes, la transducción de la señal de la insulina y la captación celular de glucosa está alterada, lo que implica que la producción del NO está relacionada con la transducción de la señal celular que produce la insulina.

Con relación a esto, se ha demostrado que la insulina produce un aumento de la actividad de la NOS de la cual depende de la actividad vascular aumentado de esta forma el flujo sanguíneo muscular y, por lo tanto, el reclutamiento de capilares y vasodilatación.

La resistencia a la insulina sería, en este caso, el defecto clave causal de la disfunción endotelial resultante de la diabetes y que, con la mejoría de la resistencia a la insulina debería, a su vez, mejorar la disfunción endotelial y el daño de órgano blanco. Es así como se ha demostrado en ratas diabéticas que el aumento de la actividad de la eNOS, por la administración exógena de su sustrato, la L-arginina con aumento de la producción del

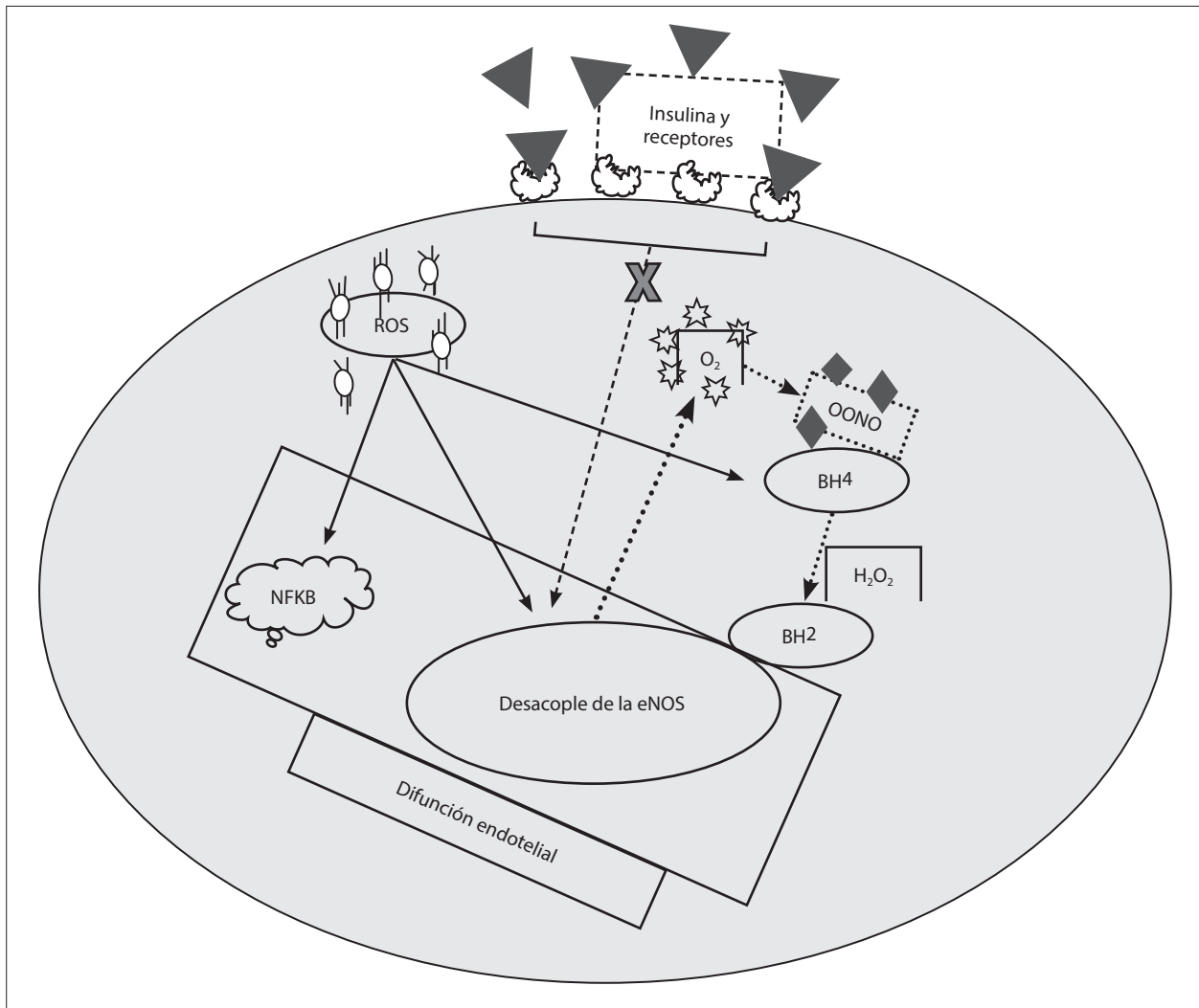


Figura 16.5 Disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Se muestran los mecanismos responsables de la disfunción endotelial en una célula endotelial con niveles de glucosa citoplasmática elevados por la resistencia a la insulina. Como estos factores favorecen el desacople de la enzima de síntesis endotelial de óxido nítrico que motivan el desacople de la enzima de síntesis y como participa el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio. ROS: especies reactivas del oxígeno; OONO: peróxido de nitrógeno; BH4: tetrahidrobiopteridina; BH2: dihidrobiopteridina; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; NFKB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. (Modificado de Meza CA, et al).

NO y mejoría de la función renal. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, aunque el aumento de la actividad de la enzima eNOS mejoraría la función endotelial en la diabetes, el aumento de la glucemia se mantendría, así como los efectos adversos sobre el endotelio. Por lo cual, es evidente que, en la diabetes, el primer elemento que controlar es la hiperglucemia para lograr la mayor protección de la función endotelial.

Medición de la función endotelial

La evaluación de las propiedades vasodilatadoras relacionadas con el NO y otras moléculas podría dar información sobre la integridad y función del endotelio.

Con relación a esto, en los últimos 25 años se han desarrollado diversos métodos de evaluación de la función endotelial en humanos. Sin embargo, aunque la medición de la función endotelial ha estimulado la investigación clínica en este campo, su uso en la práctica clínica no ha sido aún establecido y tampoco ha sido recomendado en las guías clínicas para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad vascular.

Métodos para la evaluación de la función endotelial

La primera demostración de la disfunción endotelial en arterias coronarias con aterosclerosis, mediante

la infusión de acetilcolina intracoronaria durante una angiografía coronaria, data de 1986 y fue realizada por Ludmer y cols.

Sus importantes investigaciones permitieron cambiar el paradigma del estudio de la aterosclerosis que, hasta la fecha, era visto como una enfermedad puramente estructural. Estos trabajos dirigieron la atención sobre las manifestaciones funcionales de esta patología expresadas como una exagerada vasoconstricción y consecuente rigidez de la pared arterial resultante de la disfunción endotelial presente. Posteriormente, técnicas menos invasivas fueron desarrolladas utilizando la circulación del antebrazo como sucedáneo de las arterias coronarias.

Todos estos intentos de medición tienen sus ventajas y desventajas y lo más importante es que también permiten la medición de la respuesta por flujo en diferentes lechos vasculares son estudiados.

El principio básico de esto es que tanto las arterias coronarias o humeral responden con vasodilatación, en respuesta a la hiperemia vascular (vasodilatación mediada por flujo) o luego de un estímulo farmacológico, lo que incluye la infusión intraarterial de vasodilatadores dependientes del endotelio (acetilcolina, bradiquinina o serotonina) que favorecen la liberación de óxido nítrico (NO) u otras sustancias vasoactivas derivadas del endotelio. En situaciones patológicas, esta respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio está reducida o ausente. Sin embargo, independientemente de la técnica de evaluación utilizada, las respuestas vasculares no están determinadas exclusivamente por la condición funcional del árbol vascular, en el sitio de medición, sino también por la condición estructural de las arterias de resistencia en el árbol microvascular. Más aún, para diferenciar las respuestas endotelio-dependientes de aquellas independientes se pueden utilizar fármacos donadores de NO (trinitroglicerina) o dadores directos de NO (adenosina). Con ello se puede diferenciar si la alteración de la función endotelial es pura o está asociada a alteraciones vasculares estructurales y del músculo liso arterial.

Técnicas no invasivas para la evaluación de la función endotelial

Las técnicas antes mencionadas están dirigidas a aquellos pacientes que requieren una angiografía coronaria o evaluación indirecta del estado de sus coronarias. Sin embargo, existen métodos para evaluar la función microvascular o macrovascular de la función endotelial en un paciente asintomático. Por esta razón, debemos mencionar que, mientras estas técnicas pueden ser utilizadas para evaluar la función general

vascular, no proveen información sobre la desregulación local, disfunción de una rama o curvatura expuesta a la tensión de cizallamiento.

Posteriormente, mediante el uso de la pletismografía en el antebrazo, en la que se emplea un lazo de silastic relleno con mercurio, se informa que, en pacientes con hipertensión arterial, la hiperemia endotelio-dependiente, inducida por la administración intraarterial de acetilcolina está reducida, mientras que la vasodilatación endotelio independiente inducida por el nitroprusiato de sodio no lo está, lo que demuestra la presencia de disfunción endotelial en estos pacientes.

En 1992, la medición de la dilatación mediada por flujo en la arteria humeral realizada con ecografía por ultrasonido de alta resolución se utilizó como método para la medición de la función endotelial. Más recientemente, los avances tecnológicos permitieron el seguimiento de los cambios continuos del diámetro de la arteria humeral en forma automática mediante el uso de la ultrasonografía que permite la detección de los bordes arteriales y seguimiento de los movimientos de la pared arterial. Ello ha permitido tener una medición real de los cambios del diámetro arterial durante la hiperemia reactiva.

No solo en antebrazo se ha podido evaluar la función endotelial, también se midió la respuesta del flujo sanguíneo renal a la infusión del sustrato L-arginina, para la síntesis de NO, así como en la circulación en el dedo se ha medido la respuesta a la hiperemia, como indicadores de disfunción endotelial.

Pletismografía por oclusión venosa

El uso de la oclusión venosa para la evaluación por pletismografía en el antebrazo, del flujo sanguíneo fue descrito por primera vez en los inicios del 1900. Actualmente, la medición del flujo sanguíneo en el antebrazo y la resistencia vascular se miden, como se describió previamente. Inicialmente, con el paciente acostado, se coloca el antebrazo en un ángulo de 30°-45° sobre el nivel cardíaco, con relación a la línea axilar media para asegurar el rápido drenaje venoso. Se coloca un sensor de volumen para el antebrazo, a unos 5 cm distales al codo, que no es otra cosa que un lazo formado por un tubo elástico relleno con mercurio y permite medir los cambios de volumen inducidos por la obstrucción del drenaje venos del antebrazo. Posteriormente, se infla un manguito neumático colocado en el antebrazo a una presión mayor que la presión arterial sistólica del sujeto en estudio, durante, al menos, cinco minutos. Al desinflar el manguito y restaurarse el flujo sanguíneo, se produce una hiperemia reactiva generada por el aumento del flujo en la arteria

en estudio que es debido al aumento del NO que produce el endotelio. En estas condiciones, se realiza una medición del flujo sanguíneo en la arteria humeral en condición basal y luego de la hiperemia inducida por la isquemia. La diferencia en la magnitud de los flujos (posisquemia y basal) nos indica si hay o no alteración de la función de la pared arterial.

Ecografía de la arteria humeral

Actualmente, en lugar de medir los flujos por pletismografía, se puede realizar la evaluación de la función arterial, también en la arteria humeral, con ecografía vascular. En la Figura 16.6, se muestra cómo, según se describió en nuestra institución, se realiza la medición por ecografía vascular.

Como puede observarse, al igual que al medirse los flujos por pletismografía, se coloca en el antebrazo del sujeto, posicionado a unos 30°-45° por sobre la línea medio axilar, un manguito oclisor y, *a posteriori*, se posiciona la sonda del ecógrafo sobre el brazo y se identifica el corte longitudinal de la arteria humeral (v. Figura 16.6 a).

Una vez obtenida una buena imagen, esta se digitaliza (v. Figura 16.6 b) para cuantificarse los diámetros en condición basal (v. Figura 16.6 c) y, a los 60 segundos del período de hiperemia (v. Figura 16.6 d), mediante un programa de adquisición y análisis para la medición de los diámetros en las diferentes condiciones mencionadas.

A partir de esto, se calcula la denominada dilatación mediada por flujo (DMF) como fue previamente descrita:

$$\text{DMF (\%)} = [(D_{pi} - D_b) / D_b] \times 100$$

Donde D_{pi} refiere al diámetro posisquemia y D_b al diámetro basal.

Esto permite interpretar que una respuesta vasodilatadora reducida implica que la liberación del vasodilatador endógeno (NO), en respuesta a la isquemia, está alterada y, por lo tanto, que existe una disfunción endotelial.

Sin embargo, la alteración en la dilatación post isquémica podría resultar de una disfunción de algún componente de la pared arterial y no exclusivamente del NO, como se mencionó anteriormente. Para dilucidar esta

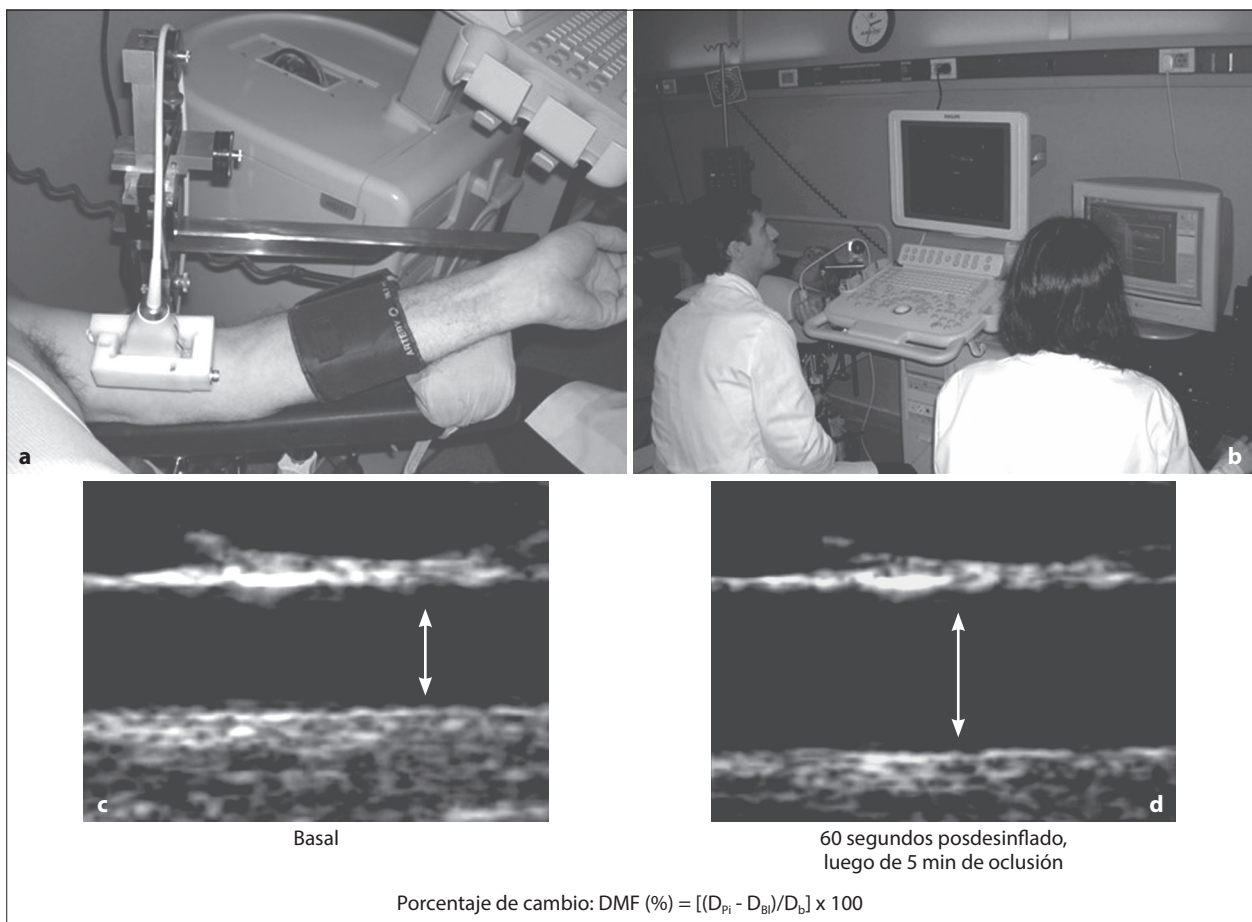


Figura 16.6 a-d Medición por ecografía vascular de la arteria humeral (descripción Fundación Favaloro).

incógnita, se utilizó la inyección intraarterial de vasodilatadores dependientes del endotelio (acetilcolina, bradiquinina o serotonina) que favorecen la liberación de óxido nítrico (NO) u otras sustancias vasoactivas derivadas del endotelio. Con esto se podría dilucidar cuál de los componentes, endotelial o de la pared arterial, estaba alterado.

Infusiones intraarteriales

En el ámbito arterial, existen diferentes métodos para evaluar la disfunción endotelial. Uno de ellos es la infusión en la arteria braquial de acetilcolina, que facilita la producción del NO, que induce una dilatación arterial que puede ser medida por ultrasonido, como se estipuló previamente.

La acetilcolina es el fármaco utilizado más frecuentemente en los modelos experimentales y estudios en humanos ya que, al unirse con los receptores muscarínicos, activa la enzima endotelial de síntesis del NO, a partir de su sustrato, la L-arginina. Con esto se logra cuantificar la respuesta endotelial y, por lo tanto, su disfunción, si la respuesta está alterada.

Sin embargo, debemos considerar que, comparados con otros métodos de estudio actualmente disponibles, este es un método invasivo que demanda un tiempo prolongado de estudio. Por esta razón, para evitar la administración invasiva de los fármacos vasodilatadores con acción esta mediada por el NO, se reemplaza por la aplicación de un *puff* de nitrito de amilo o la nitroglicerina aplicado en forma sublingual.

De esta forma se realiza el estudio de la disfunción endotelial en condición basal para evaluar si la respuesta vasodilatadora posisquémica está alterada y, luego de que el diámetro arterial haya vuelto a la condición basal, se repite la medición basal y la posisquémica, después de la administración sublingual del *puff* de nitrito de amilo o la nitroglicerina. La interpretación del estudio permite saber cuándo la vasodilatación posisquémica está alterada, si está mediada por la disfunción del endotelio (vasodilatación posisquémica alterada y respuesta bajo el vasodilatador normal) o del componente parietal (vasodilatación posisquémica alterada y respuesta bajo el vasodilatador anormal).

Bibliografía de consulta

- Addabbo F, Montagnani M, Goligorsky MS. Mitochondria and reactive oxygen species. *Hypertension* 2009; 53: 885-92.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
- Allende-Vigo MZ. Pathophysiologic mechanisms linking adipose tissue and cardiometabolic risk. *Endocr Pract* 2010; 16: 692-8.
- Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71-4.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41.
- Ardilouze JL, Sotornik R, Dennis LA, Fielding BA, Frayn KN, Karpe F. Failure to increase postprandial blood flow in subcutaneous adipose tissue is associated with tissue resistance to adrenergic stimulation. *Diabetes Metab* 2012; 38: 27-33.
- Arildsen L, Andersen J. V, Waagepetersen, HS, Nissen JBD, Sheykhzade M. Hypermetabolism and impaired endothelium dependent vasodilation in mesenteric arteries of type 2 diabetes mellitus db/db mice. *Diabetes Vasc Dis Res* 2019; 16: 539-48.
- Baghai, TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Hafner S, Schule C, Eser D, et al. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E1740. doi: 10.3390/ijms19061740.
- Basha B, Samuel SM, Triggle CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 481840. doi: 10.1155/2012/481840.
- Bellamkonda K, Williams M, Handa A, Lee T. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 779-87.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2137-41.
- Boulangier CM. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: e26-e31.
- Busse R, Edwards G, Feletou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AH. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 3: 374-80.
- Carter AM. Complement activation: an emerging player in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Scientifica (Cairo)* 2012; 402783. doi: 10.6064/2012/402783.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg* 2018; 46: 380-93.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2379-93.
- Claybaugh T, Decker S, McCall K, Slyvka Y, et al. L-arginine supplementation in type II diabetic rats preserves renal function and improves insulin sensitivity by altering the nitric oxide pathway. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 1-7.

- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
- Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, et al. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984-91.
- Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther* 2008; 15 (4): 340-4.
- Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601-5.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetology* 2018; 17: 83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
- Faraci FM, Didion SP. Vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1367-73.
- Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13122.
- Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6. doi:10.1038/nrendo.2009.266.
- Förstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708-14.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33: 829-37.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495-9.
- Fujimura N, Noma K, Hata T, Soga J, et al. ROCK Study Group. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 289-97.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 902: 230-9; discusión 239-40.
- Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
- Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F193-F206.
- Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circ Res* 2016; 118: 157-72.
- Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 2470-7.
- Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, Davari N, Saki N. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease. *JMol Cell Cardiol* 2019; 132: 110-9.
- Hewlett AW, Van Zwaluwenburg JG. The rate of blood flow in the arm. *Heart* 1909; 1: 631-46.
- Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Watanabe M, et al. Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 898-902.
- Higashi Y, Yoshizumi M. New methods to evaluate endothelial function: method for assessing endothelial function in humans using a strain-gauge plethysmography: nitric oxide-dependent and -independent vasodilation. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 399-404.
- Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239-42.
- Iwamoto Y, Maruhashi Y, Fujii Y, Idei N, et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2295-303.
- Kajikawa M, Nakashima A, Maruhashi T, Iwamoto Y, et al. Poor oral health behavior, decreased frequency of tooth brushing, is associated with endothelial dysfunction. *Circ J* 2014; 78: 950-4.
- Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases. The role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 3579-94.
- Kato T. Which is the best method in clinical practice for assessing improvement in vascular endothelial function after successful smoking cessation Flow-mediated dilation (FMD) or reactive hyperemic peripheral arterial tonometry (RH-PAT)? *Hypertens Res* 2021; 44: 120-1.
- Kim J-a, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 889-91.
- Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 1114-8.
- Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, et al. Podocytopathies. *Nat. Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 68. 10.1038/s41572-020-0196-7.
- Krishnan M, Janardhanan P, Roman L, Reddick RL, et al. Enhancing eNOS activity with simultaneous inhibition of IKK β restores vascular function in Ins2Akita+/- type-1 diabetic mice. *Lab Invest* 95; 2015: 1092-104.
- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RF, Jung F. Vascular Endothelial Cell biology: An Update. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4411; doi:10.3390/ijms20184411.
- Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab* 2011; 13: 294-307.

- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003; 146: 168-74.
- Lavi S, Bae JH, Rihal CS, Prasad A, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart* 2009; 95: 1525-30.
- Legeay S, Fautrat P, Norman JB, Antonova G, et al. Selective deficiency in endothelial PTP1B protects from diabetes and endoplasmic reticulum stress-associated endothelial dysfunction via preventing endothelial cell apoptosis. *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110200. doi:10.1016/j.biopha.2020.110200.
- Lenders J, Janssen GJ, Smits P, Thien T. Role of the wrist cuff in forearm plethysmography. *Clin Sci* 1991; 80: 413-7.
- Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M, et al. Early endothelial dysfunction in type 1 diabetes is accompanied by an impairment of vascular smooth muscle function: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 203. doi:10.3389/fendo.2020.00203.
- Leung SW, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization: age, gender and blood pressure, do they matter? *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 108-23.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
- Liu M, Xiang G, Lu J, Xiang L, et al. TRAIL protects against endothelium injury in diabetes via Akt-eNOS signaling. *Atherosclerosis* 2014; 237: 718-24.
- Lucmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New England J Medicine* 1986; 315: 1046-51.
- Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, et al. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation* 2012; 126: 598-603.
- Mason DT, Braunwald E. The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 1965; 32: 755-66. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006; 3, e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci* 2019; 20. doi:10.3390/ijms20153775.
- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1977; 1: 18-20.
- Mortl AK, Gasim A, Schober FP, Hu Y, et al. Segmental Sclerosis and Extracapillary Hypercellularity Predict Diabetic ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 (2): 694-703.
- Ng HH, Leo CH, Parry LJ, Ritchie RH. Relaxin as a therapeutic target for the cardiovascular complications of diabetes. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 501. doi: 10.3389/fphar.2018.00501.
- Ooi B K, Chan K G, Goh B H, Yap WH. The role of natural products in targeting cardiovascular diseases via Nrf2 pathway: novel molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1308. doi: 10.3389/fphar.2018.01308.
- Pagalunan, ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 342-8.
- Palmer MB, Abedini A, Jackson C, Blady S, et al. The Role of Glomerular Epithelial Injury in Kidney Function Decline in Patients with Diabetic Kidney Disease in the TRIDENT Cohort. *Kidney Int Rep* 2021; 6 (4): 1066-80.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
- Park-Windhol C, D'Amore PA. Disorders of Vascular Permeability. *Ann Rev Pathol* 2016; 11: 251-81.
- Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function. *Front. Immunol* 2017; 8: 1847. doi: 10.3389/fimmu.2017.01847.
- Sanchez RA, Ramos F, Giannone C, Fischer P, et al. Parallel Renal and Extremity Blood Supply Abnormalities in Non-modulation. Responses to ACE Inhibition. *Hypertension* 2003; 41: 919-24.
- Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta. *Hypertension* 1984; 6: 216-221.
- Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003; 348: 1483-5.
- Sun HJ, Hou B, Wang X, Zhu XX, et al. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. *Life Sci* 2016; 167: 6-11.
- Srivastava SP, Zhou H, Setia O, Dardik A, et al. Podocyte Glucocorticoid Receptors Are Essential for Glomerular Endothelial Cell Homeostasis in Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc* 2021; 10 (15): e019437. 10.1161/JAHA.120.019437.
- Srivastava SP, Zhou H, Setia O, Liu B, et al. Loss of Endothelial Glucocorticoid Receptor Accelerates Diabetic Nephropathy. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 2368. 10.1038/s41467-021-22617-y.
- Stuehr D, Pou S, Rosen GM: Oxygen reduction by nitric oxide synthases. *J Biol Chem* 2001; 276: 14533-6.
- Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada, DVL, Ramkumar KM. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols. *Br J Nutr* 2016; 116: 223-46.
- Suryavanshi SV, Kulkarni YA. NF-kappa beta: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front. Pharmacol* 2017; 8: 798. doi: 10.3389/fphar.2017.00798.
- Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1535-9.
- Triggle, CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 245-68.

- Villano A, Mencarelli E, Melita V, Rizzi A, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3215. doi:10.1002/dmrr.3215.
- Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol* 2018; 217 (6): 1915-28.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011; 17: 1410-22.
- Wiggenhauser LM, Kroll J. Vascular damage in obesity and diabetes: Highlighting links between endothelial dysfunction and metabolic disease in zebrafish and man. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17: 476-90.
- Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: 1829-36.
- Yau, J WY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64.
- Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 130. doi: 10.3389/fcvm.2018.00130.
- Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2019; 144: 266-78.

Detección precoz del riesgo cardiometabólico: análisis de la metodología

17.1 • Ecocardiograma doppler, disfunción diastólica y *strain*

Eduardo Guevara

Las imágenes para el diagnóstico de la patología cardiovascular se han convertido en el método complementario al que recurre el médico con mayor frecuencia después del electrocardiograma, introducido en 1903.

En todas sus modalidades (eco-doppler cardiovascular, tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM], angiografía y medicina nuclear), las imágenes son esenciales para fundamentar el diagnóstico clínico, al que no reemplazan. El médico encuentra lo que busca y busca lo que sabe; las imágenes ayudan a confirmar o a corregir la presunción clínica pero, habida cuenta de la finitud de los recursos disponibles en el sistema de salud, es fundamental elegir el método o los métodos más adecuados para llegar a un diagnóstico.

Por la información que brinda, su bajo costo, amplia disponibilidad, posibilidad de realización a la cabecera del enfermo, no emisión de radiación y reproducibilidad, la ecocardiografía doppler es hoy el método más utilizado (Tabla 17.1.1). No obstante, tiene como factores limitantes la ventana ultrasónica del paciente y la experiencia del operador.

La ecocardiografía doppler se basa en la emisión de ultrasonidos y el procesamiento de los ecos generados por las diferentes interfases acústicas que atraviesa el haz ultrasónico, de manera tal que se pueda hacer un análisis pormenorizado de anatomía, función, análisis segmentario del miocardio y flujos.

Hecha esta breve introducción, pasaremos a la valoración ecocardiográfica de los pacientes.

Tabla 17.1.1 Ventajas y desventajas de diferentes métodos de imagen

	ECO	TC	RM	Medicina nuclear
Estructura	++/+++	+++	+++	-
Función	++/+++	+++	+++	+++
Disponibilidad	+++	++	+	++
Costo	+	++	+++	++/+++
Complejidad	+	++	+++	++
Reproducibilidad	++	+++	+++	+++
Radiación	-	++	-	++/+++

Ventrículo izquierdo

La evaluación anatómica del ventrículo izquierdo (VI) se hace con modo M (MM), eco bidimensional (2D) o eco tridimensional (3D). El MM tiene una gran resolución temporal, pero su mayor limitación es que el haz ultrasónico se limita a una sección casi puntual y no permite evaluar correctamente alteraciones regionales del miocardio circundante, objetivo que sí se logra con el eco 2D (Figura 17.1.1). No obstante, en la mayoría de los laboratorios de ecocardiografía se calcula la masa del VI a partir del MM mediante la ecuación de Penn:

$$\text{Masa del VI (g)} = [(DDVI + SIVd + PPVI d)^3 - DDVI^3] \times 1,04 - 13,6$$

Los valores normales son 115 g/m² para varones y 95 g/m² para mujeres. Un cálculo algo más exacto de la masa del VI puede hacerse con eco 3D.

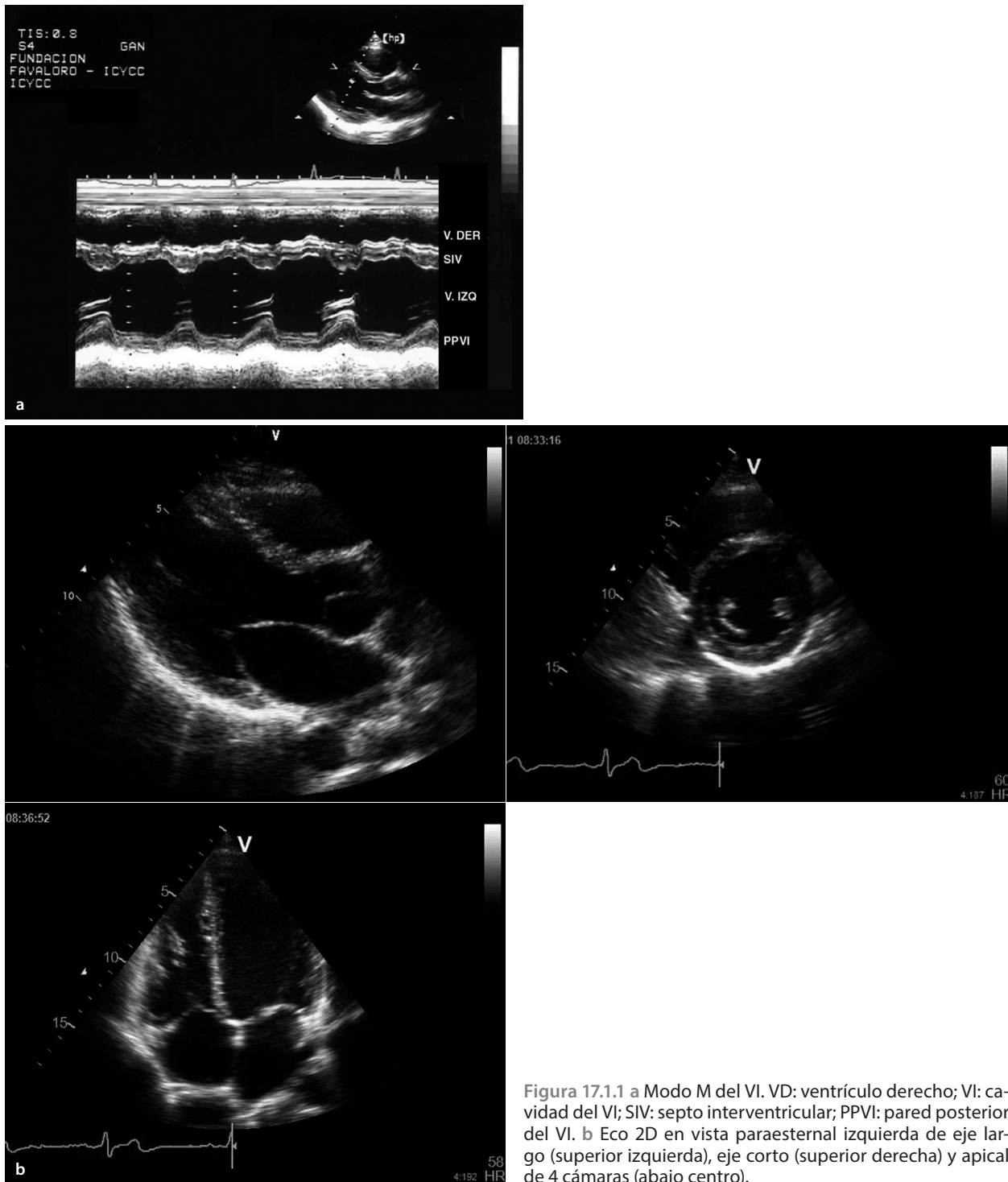


Figura 17.1.1 a Modo M del VI. VD: ventrículo derecho; VI: cavidad del VI; SIV: septo interventricular; PPVI: pared posterior del VI. b Eco 2D en vista paraesternal izquierda de eje largo (superior izquierda), eje corto (superior derecha) y apical de 4 cámaras (abajo centro).

Cuando la masa del VI está aumentada se diagnostica hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La masa puede incrementarse por diferentes condiciones de carga, patologías y hábitos del paciente. Para precisar más las condiciones geométricas del VI, al cálculo de masa debe agregarse el cálculo del espesor parietal relativo con la finalidad de establecer qué tipo de HVI tiene el paciente:

$$\text{Espesor parietal relativo del VI} = (\text{SIVd} + \text{PPVI d}) / \text{DDVI}$$

Es clásico clasificar los cambios morfológicos del VI en la HTA como se ve en la Figura 17.1.2. El remodelamiento concéntrico y la HVI concéntrica son consecuencia del aumento de la poscarga por razones mecánicas (p. ej., estenosis aórtica) o sobrecargas de

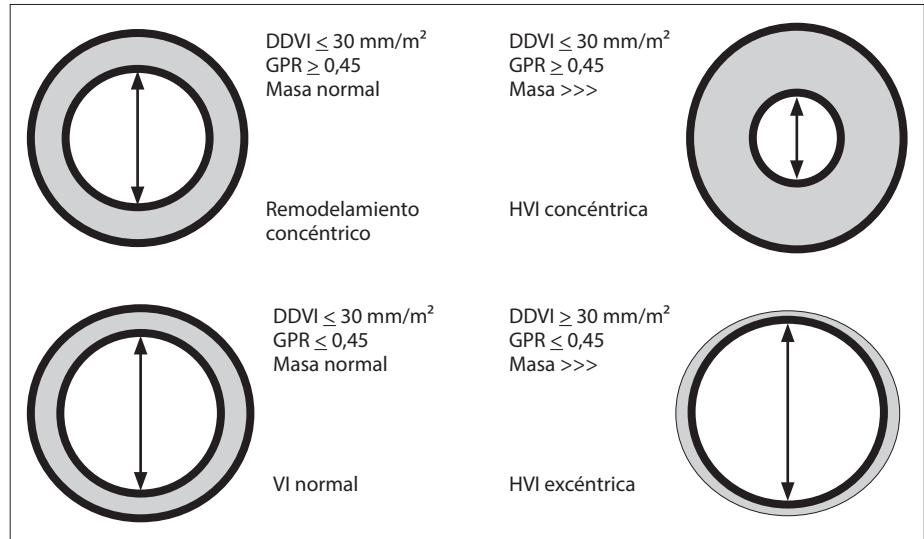


Figura 17.1.2 Cambios estructurales del VI en pacientes hipertensos. DDVI: diámetro diastólico del VI; GPR: grosor parietal relativo.

presión. La HVI excéntrica, por su parte, suele obedecer a sobrecargas de volumen del VI.

Estas modificaciones geométricas tienen implicancias en la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes hipertensos ya que a mayor masa y grosor parietal relativo, mayor morbimortalidad (Tabla 17.1.2).

El VI funciona como una bomba expelente-impeleante con un período de expulsión (sístole) y uno de llenado (diástole), que dan lugar al mantenimiento del flujo sanguíneo destinado a sostener los requerimientos metabólicos de los tejidos. La valoración de las funciones sistólica y diastólica del VI son uno de los principales objetivos del examen ecocardiográfico.

Función sistólica

La fracción de eyección del VI (FEVI) es un concepto introducido en 1966 a partir de la ventriculografía y aunque hay condiciones en las que no refleja el estado inotrópico del miocardio (ya que varía en función de las condiciones de carga) es el parámetro de función sistólica más empleado en la práctica diaria.

Es la resultante de:

$$FEVI = \frac{[(\text{volumen diastólico} - \text{volumen sistólico}) / \text{volumen diastólico}] \times 100}{}$$

y se expresa como porcentaje.

En los métodos contrastados el valor absoluto es mayor que con la ecocardiografía convencional, ya que en los primeros el límite del endocardio en diástole está dado por el contorno del contraste, mientras que en la ecocardiografía está dado por la interfase sangre-miocardio que ve el operador o detecta el equipo. Esto determina que en ecocardiografía con agentes de contraste ultrasónico (no disponibles en nuestro país), TC, RM, medicina nuclear y angiografía el volumen de fin de diástole sea algo mayor que con el eco, mientras que el volumen de fin de sístole no presenta tanta diferencia entre los métodos.

La FEVI puede estimarse por diferentes métodos ecocardiográficos basados en ecos 2D y 3D. Estos van desde la simple cuantificación subjetiva por parte del operador hasta los métodos basados en la detección automática de bordes. Con el eco 2D habitualmente se emplean las vistas apicales en 4 y 2 cámaras, y en eco 3D

Tabla 17.1.2 Influencia de la geometría del VI en la morbimortalidad

	Relación morbimortalidad / geometría del VI				p
	Masa de VI normal		Masa de VI aumentada (HVI)		
	EPR < 0,45 (n= 150)	EPR ≥ 0,45 (n= 34)	EPR < 0,45 (n= 40)	EPR ≥ 0,45 (n= 29)	
Muertes CV (%)	0	3	10	21	< 0,001
Eventos CV (%)	11	15	23	31	0,03
Todas las muertes (%)	1	6	10	24	< 0,01

Tomado de: Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.

se hace la reconstrucción del volumen completo del VI; el seguimiento de los bordes se hace a lo largo de todo el ciclo cardíaco y el equipo hace el cálculo de la FEVI en forma automática (Figuras 17.1.3 y 17.1.4). El objetivo de la cuantificación automática es disminuir la variabilidad interobservador. Obviamente, en casos en que la ventana ultrasónica es subóptima, el operador puede editar los bordes detectados por el equipo. La FEVI normal es 52%-72% en el varón y 54%-74% en la mujer.

La arquitectura miocárdica es un importante determinante de la capacidad funcional y la eficiencia del VI. El sarcómero varía su longitud, acortándose entre

5% y 15% en cada sístole; no obstante, la fracción de eyección normal del VI cuantificada por ecocardiografía es $\geq 52\%$. La particular disposición helicoidal de las fibras miocárdicas, descrita magistralmente por Torrent-Guasp, determina que durante el ciclo cardíaco la base y el ápex del VI roten en sentido opuesto, generando un movimiento de torsión ventricular que constituye un aspecto fundamental de la dinámica ventricular, ya que permite generar elevadas presiones y mantener una FEVI adecuada (Figura 17.1.5).

Aunque por muchos años la torsión ventricular solo podía evaluarse mediante RM, en la actualidad

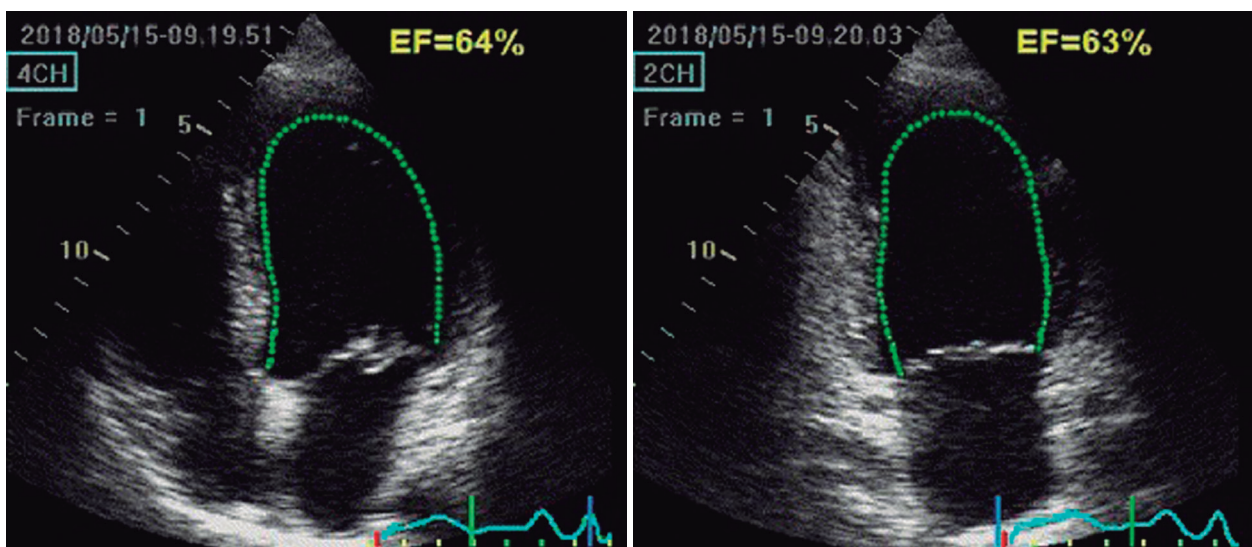


Figura 17.1.3 Cálculo automático de la FEVI a partir de las vistas apicales de 4 (4CH) y 2 (2CH) cámaras.

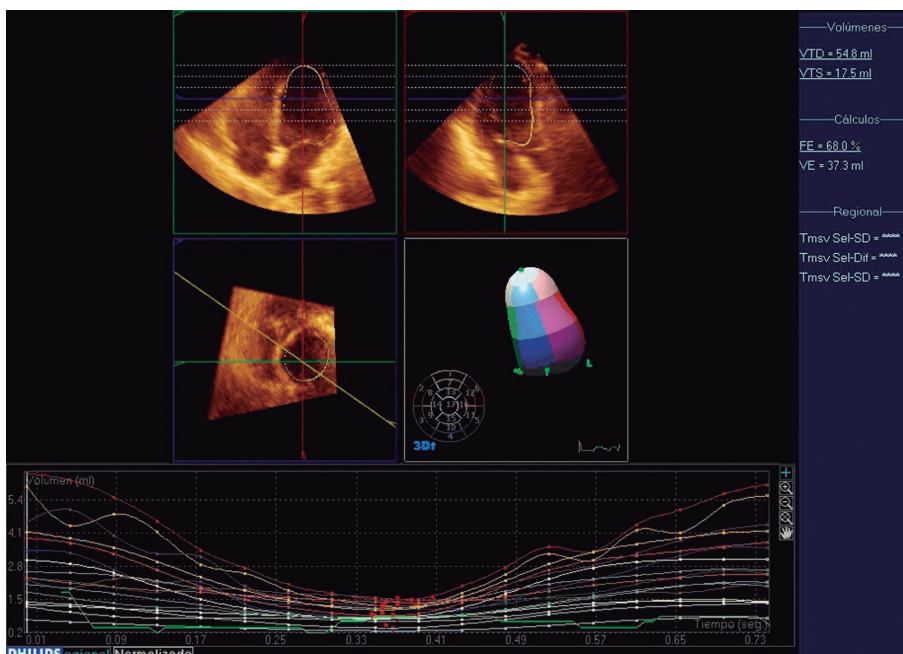


Figura 17.1.4 Reconstrucción 3D del volumen del VI para calcular la FEVI.

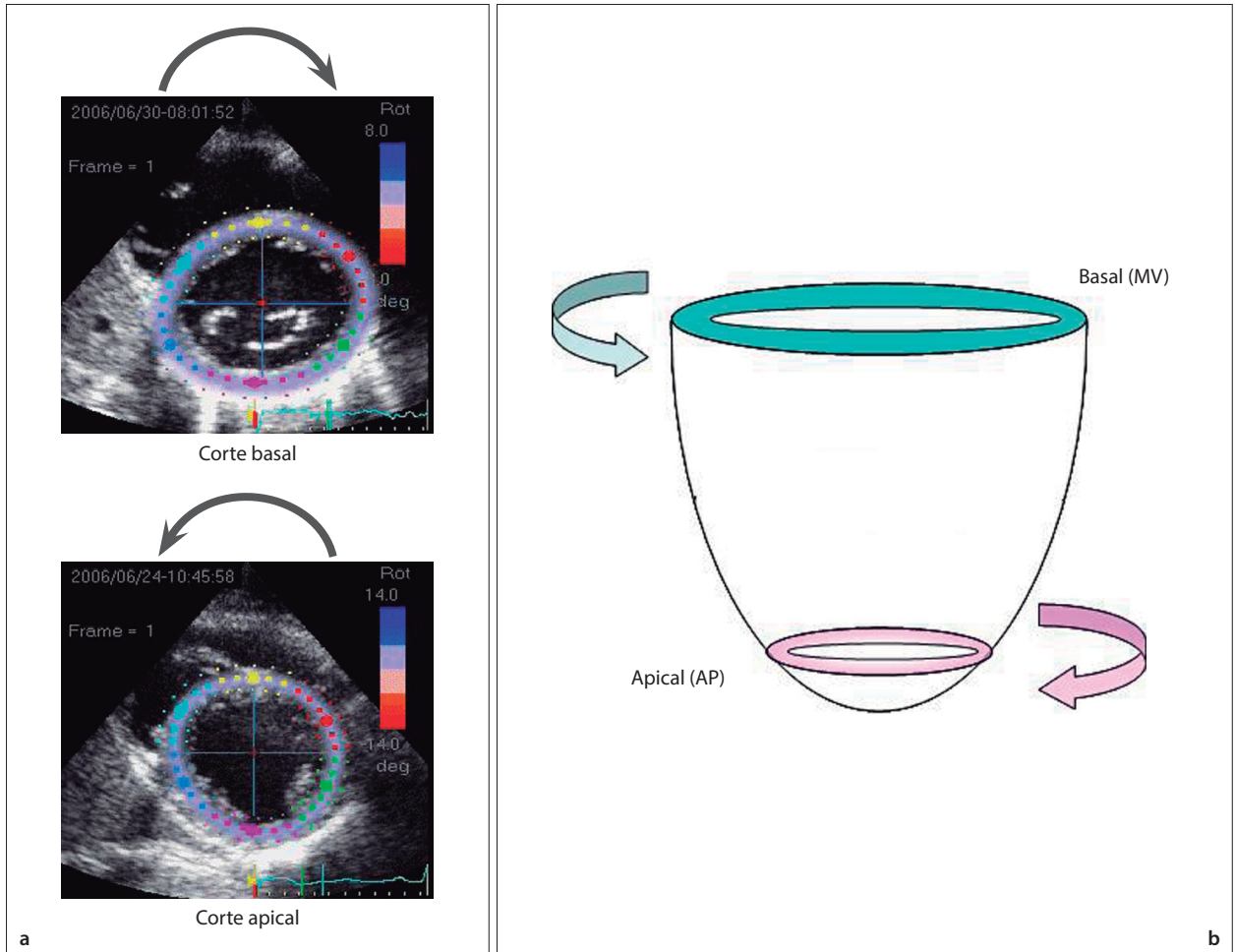


Figura 17.1.5 a Vistas basal y apical del VI con su sentido de rotación (flechas). b Esquema de torsión del VI.

puede cuantificarse mediante el análisis ecocardiográfico de *speckle tracking* y es un importante indicador precoz de disfunción ventricular. El análisis pormenorizado de esta técnica excede el tenor de este tratado.

Los valores normales de rotación, torsión y la relación torsión/cm de longitud punta-base del VI varían con la edad y se expresan en la Tabla 17.1.3. Además de cuantificar torsión y rotación del VI, el análisis del miocardio mediante *speckle tracking* hace posible evaluar la tasa de deformación (*strain*) de cada segmento, una cantidad adimensional que representa el cambio porcentual de la longitud original, como sustituto no invasivo de la contractilidad miocárdica; también permite valorar el *strain* longitudinal global (SLG) como una medida de función ventricular.

Deformación = $\frac{(\text{longitud final} - \text{longitud 0})}{\text{longitud 0}} \times 100$

donde longitud final es la longitud a fin de sístole y longitud 0 es la longitud inicial o a fin de diástole.

Tabla 17.1.3 Valores normales de rotación y torsión del VI en pacientes de 40 a > 60 años

Edad	40-49 años	50-59 años	> 60 años
Rotación (°) basal	-2,44 ± 1,52	-2,22 ± 2,23	-1,70 ± 2,14
Rotación (°) apical	10,02 ± 6,35	11,22 ± 5,30	12,79 ± 4,28
Torsión (°)	10,63 ± 5,39	11,45 ± 5,64	12,70 ± 4,80
Torsión (°/cm)	1,34 ± 0,72	1,46 ± 0,76	1,75 ± 0,66

Modificado de: Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, et al: Age-Related Normal Range of Left Ventricular Strain and Torsion Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014; 27: 55-64.

El valor que se considera normal del SLG del VI es menor a -16%. En individuos normales lo común es encontrarlo entre -20% y -22%. El SLG sistólico es de signo negativo, toda vez que los segmentos se contraen. Si un segmento tuviera *strain* sistólico positivo, estaría alargándose en sístole y por lo tanto estaría disquinético.

El uso del SLG a partir de las vistas apicales de 2, 4 y 3 cámaras ha crecido rápidamente en la práctica

clínica al proporcionar información incremental y única sobre la función del VI y datos pronósticos adicionales en diversas afecciones cardiovasculares (Figura 17.1.6).

En los pacientes con HVI, sin lesiones importantes de las arterias coronarias epicárdicas, las alteraciones regionales del *strain* se correlacionan con áreas de fibrosis intersticial detectadas por RM.

El SLG muestra cambios más precoces que la FEVI en lo que respecta al deterioro de la función sistólica, como bien se ve en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica con drogas potencialmente cardiotoxicas.

Cuando se relaciona el SLG con la presión sistólica del VI, puede construirse una curva o rulo presión/*strain* que se expresa en mmHg/% y representa al trabajo ventricular (Figura 17.1.7). Es otra forma de evaluar la función sistólica del VI. Todos los segmentos que disminuyen su longitud durante la sístole hacen un trabajo miocárdico constructivo (TMC). Si un segmento se elongara durante la sístole o se acortara durante la diástole, haría un trabajo miocárdico “basura” (TMB) y le quitaría eficiencia al miocardio.

El trabajo ventricular total (TVT) es:

$$TV = TMC + TMB$$

La relación TMC/TVT es la eficiencia del trabajo miocárdico (ETM).

El TMT normal es de 1896 ± 308 mmHg/%, el TMC es de $2232 + 331$ mmHg/% y la ETM es de 94% a 97%. El rulo (*loop*) del trabajo miocárdico de un paciente normal y un paciente con hipertensión arterial (HTA) en el momento del estudio son diferentes (Figura 17.1.8).

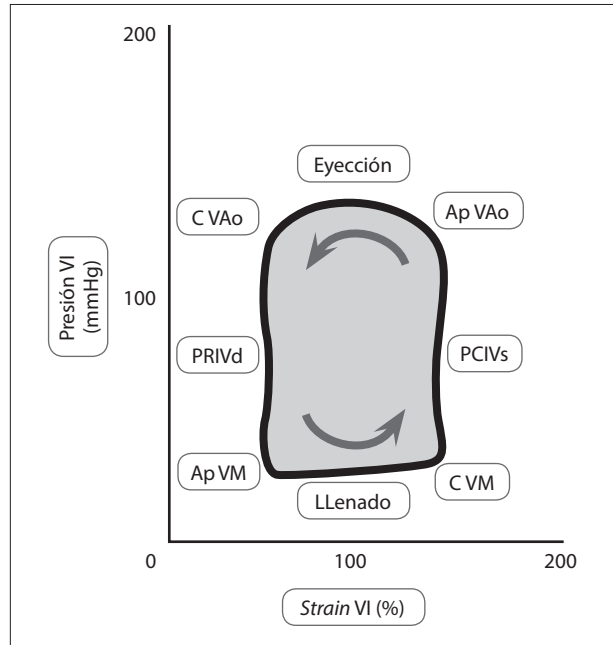


Figura 17.1.7 Esquema del rulo presión/*strain* (deformación) para cuantificar el trabajo ventricular. CMV: cierre de válvula mitral; PCIVs: período de contracción isovolumétrica sistólica; Ap. Vao.: apertura de válvula aórtica; C. Vao.: cierre de válvula aórtica; PRIVd: período de relajación isovolumétrica diastólica; Ap. VM: apertura de válvula mitral.

Función diastólica

El estudio de la diástole surgió a partir de reconocer, mediante ecocardiografía, que entre el 30% (en 1982) y el 50% (actualmente, como consecuencia de la mayor longevidad) de los pacientes con síndrome clínico de insuficiencia cardíaca presentan función sistólica “preservada”, con FEVI $\geq 50\%$. No obstante, debe reconocerse que pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI

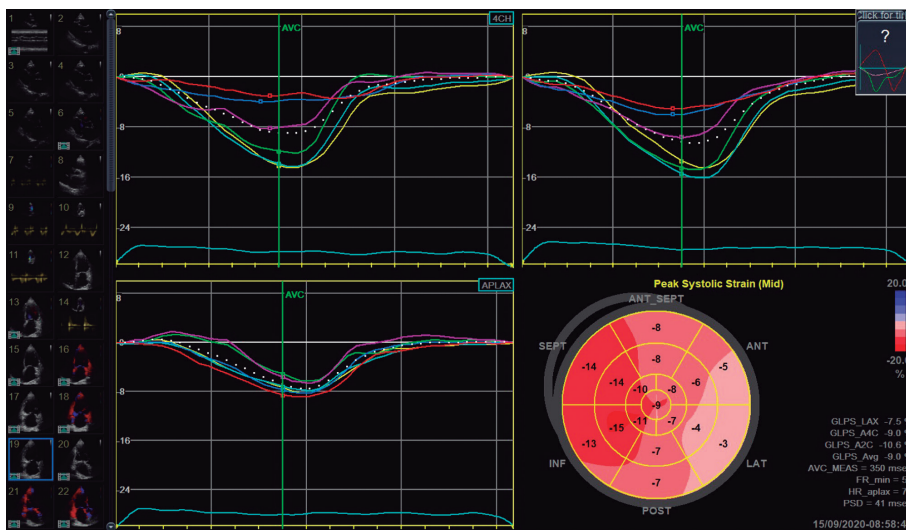


Figura 17.1.6 Curvas de SLG de 3, 4 y 2 cámaras apicales del VI junto a un ojo de buey en el que están representados los diferentes segmentos del VI. La heterogeneidad del color en el ojo de buey se debe a que el paciente presenta áreas de necrosis miocárdica.

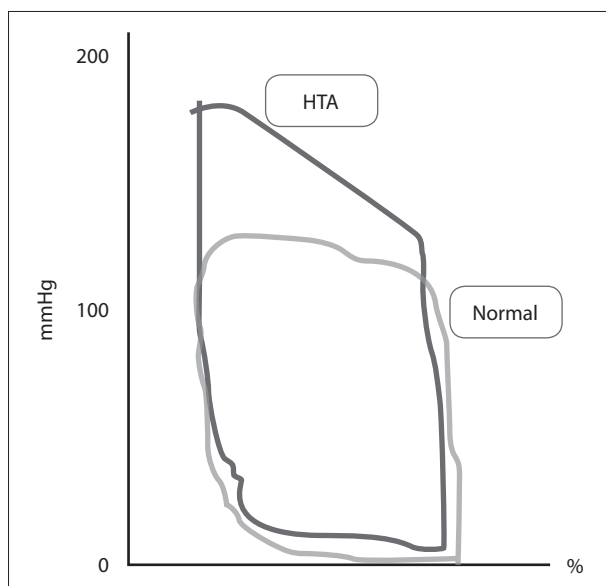


Figura 17.1.8 Esquema de rulos presión/strain en pacientes con HTA y en pacientes normales.

“preservada” presentan deterioro precoz del *strain* longitudinal global del VI, y que la FEVI normal es >52% en la mujer y >54% en el hombre, lo que ya nos habla de una sutil alteración de la función sistólica.

La evaluación de la función diastólica (FD) es una parte esencial del estudio ecocardiográfico, sobre todo en pacientes con HTA, diabetes mellitus (DM), disnea o síndrome de insuficiencia cardíaca.

La FD normal resulta de la combinación de una serie de fenómenos que hacen posible el llenado ventricular, con un volumen adecuado para mantener el gasto cardíaco, bajo una presión auricular normal. Por el contrario, se dice que hay disfunción diastólica (DisfD) ante la imposibilidad de los ventrículos de llenarse adecuadamente sin un aumento compensador de la presión media de la aurícula homolateral. Normalmente, la diástole ocupa el 60% del ciclo cardíaco, por lo que la presión diastólica elevada se transmite al lecho venoso, a partir de la aurícula, durante la mayor parte del tiempo y, en el caso de la disfunción diastólica del VI (DisfD), puede ser causa de hipertensión pulmonar secundaria. La FD depende de numerosos factores entre los que se encuentran la distensibilidad del miocardio, su capacidad de relajarse (lusitropismo) y la sístole o “patada” auricular.

Desde un punto de vista puramente mecánico, considerando el corazón *in toto*, la diástole del VI transcurre entre el cierre de la válvula aórtica y el cierre de la válvula mitral. Podría pensarse, entonces, que la diástole mecánica tiene lugar porque los miocitos se relajan en conjunto, entre los dos fenómenos mencionados,

pero debe recordarse que desde el momento en que la presión sistólica ventricular comienza a declinar porque hay fibras que se relajan, hay otras que aún se contraen luego del cierre de la válvula aórtica (lazada ascendente de Torrent Guasp).

La diástole tiene cuatro fases:

- Relajación isovolumétrica (comprende el período entre el cierre valvular aórtico y la apertura mitral). Durante la “destorsión” (*untwisting*) o “contratorción” ventricular que se inicia entonces, se produce el alargamiento longitudinal de la cavidad sin cambios en el volumen, lo que genera un gradiente negativo de presión entre la base y el ápex, de hasta 5 mmHg, que junto con el efecto eréctil que brinda el llenado del árbol coronario tienen un efecto de succión que desencadena la siguiente fase.
- Llenado rápido, que se inicia al abrirse la válvula mitral y aporta el 80% del llenado diastólico.
- Llenado lento o diástasis, con cierto equilibrio de presiones entre las cavidades. Aporta el 5% del llenado.
- Sístole auricular (en condiciones normales aporta el 15% del llenado) y cierre de la válvula mitral.

Es bien conocido que la relajación ventricular es un proceso metabólicamente activo y requiere de la disponibilidad de ATP y calcio citoplasmático, de manera tal que la disfunción diastólica es una de las primeras manifestaciones de la cardiopatía isquémica, en ausencia de HTA y estenosis aórtica.

La manifestación clínica primordial de la DisfDVI es la disnea y, en la ecocardiografía (en ausencia de patología mitral), la dilatación de la aurícula izquierda. Se ha dicho que la dilatación de la AI es un marcador de la DisfDVI como la HbA1C glicosilada es a la diabetes mellitus (DM). El aumento de las dimensiones y volúmenes de la AI, en ausencia de valvulopatías mitral o de arritmias auriculares, delata la presencia de DisfDVI y se comporta como un elemento predictor de eventos. En efecto, el índice de volumen de AI es una variable independiente que se relaciona directamente con los factores de riesgo cardiovascular, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), ataques isquémicos transitorios cerebrales o ataques cerebro vasculares (ACV).

La AI tiene sectores que son intrapericárdicos, mientras que otros no están cubiertos por la serosa, motivo por el cual es necesario calcular los volúmenes, ya que en el agrandamiento de la cavidad pueden predominar cualesquiera de sus diámetros. Actualmente, la ecocardiografía 3D permite evaluar los cambios de volumen de la AI durante el ciclo cardíaco y cuantificar la contribución de la AI al llenado del VI a partir de la fracción de eyección de la AI. Si se carece de eco 3D, el volumen de la AI puede

cuantificarse a partir de las vistas apicales de 2 y 4 cámaras de las ecos 3D y 2D (Figuras 17.1.9 y 17.1.10). El índice de volumen máximo de la AI considerado normal en nuestro laboratorio es de 34 mL/m². Si se aplica el análisis de la deformación longitudinal (*strain*) de la AI mediante *speckle tracking*, se cuenta con un parámetro útil para evaluar la función de la AI en todos sus aspectos (reservorio, conducción y contracción) (Figura 17.1.11).

Casi todas las formas de enfermedad cardíaca orgánica adquirida están asociadas con algún grado de DisfDVI. Como ya se mencionó previamente, en las miocardiopatías hipertrófica y restrictiva, la HTA, la DM y la enfermedad coronaria, la DisfDVI puede ser

una obriedad, pero también forma parte de las alteraciones que se encuentran en miocardiopatías dilatadas con deterioro grave de la FEVI y en valvulopatías.

La FDVI se estudia mediante el eco-doppler cardíaco al analizar la velocidad y las características de los flujos sanguíneos, toda vez que el haz ultrasónico se refleja en la masa eritrocitaria circulante.

El objetivo primario de la evaluación de la FDVI es considerar qué presiones de llenado maneja el VI, estimar la presión media de la AI y, por ende, la presión capilar pulmonar que está manejando el paciente.

Las características del flujo transvalvular mitral permiten inferir las condiciones del llenado del VI,

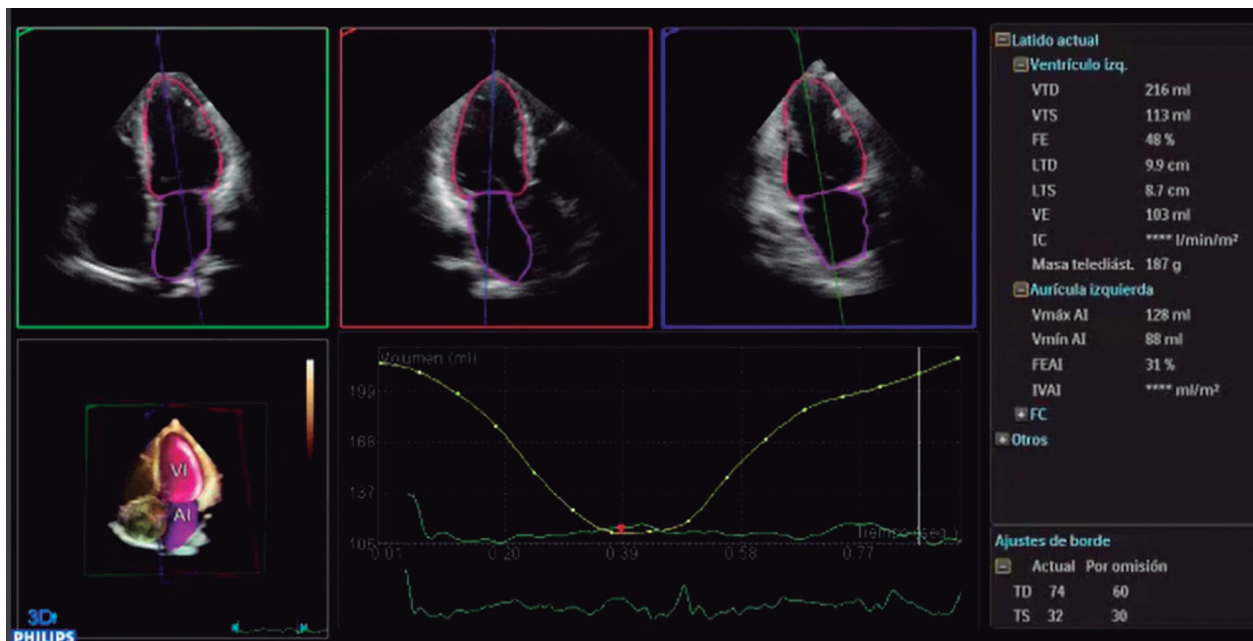


Figura 17.1.9 Reconstrucción 3D de los volúmenes de la AI y del VI.

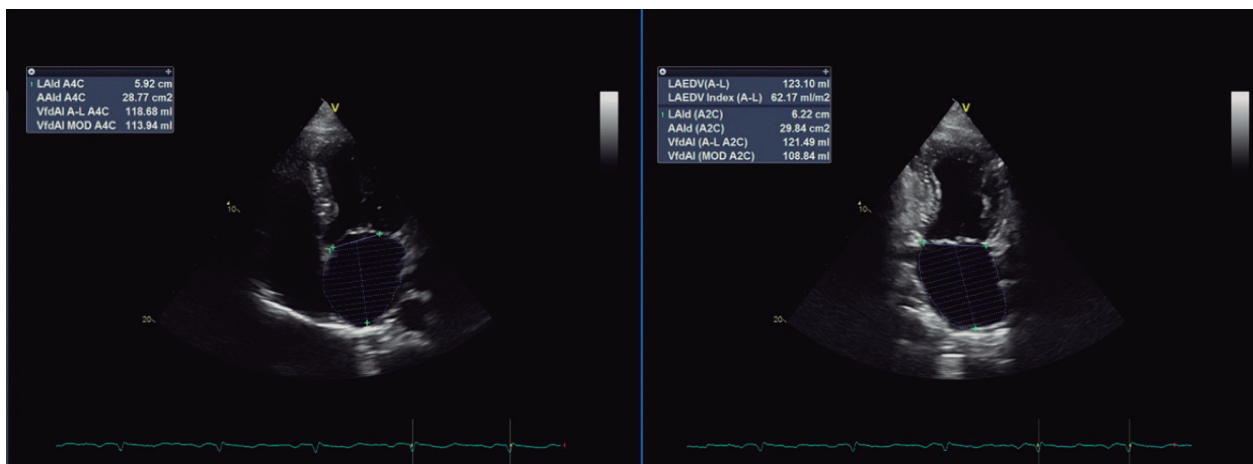


Figura 17.1.10 Cálculo del volumen auricular con eco 2D desde las vistas apicales de 4 y 2 cámaras.

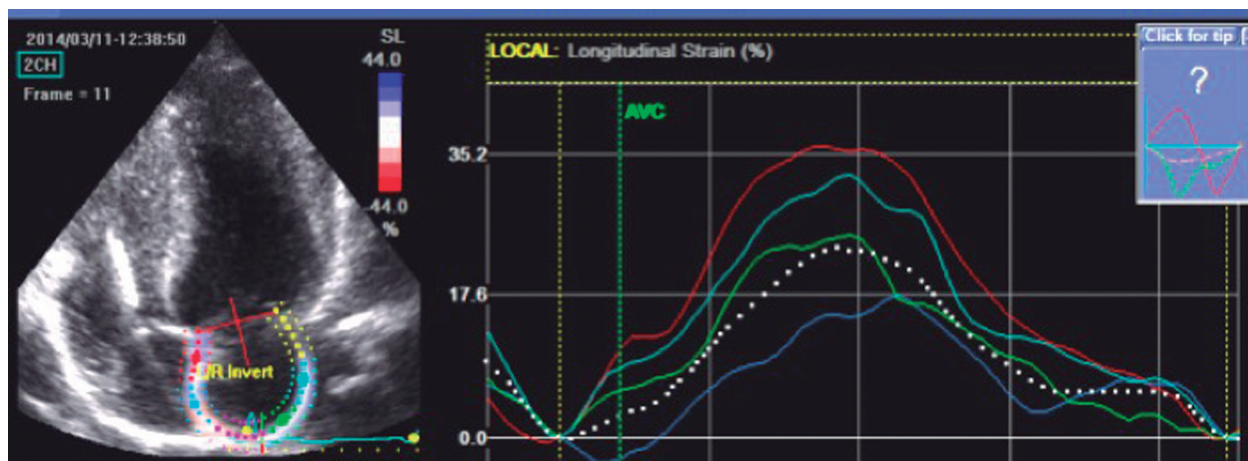


Figura 17.1.11 Imagen de la curva de deformación longitudinal (*strain*) de la AI. La línea punteada representa el promedio de todos los segmentos.

pero es el análisis integral de los hallazgos surgidos de las diferentes técnicas y maniobras lo que va a conformar el panorama definitivo de la estimación de las presiones de llenado del VI.

Durante el ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca menor o igual de 90 latidos por minuto, el flujo transmitral consta de una onda E que corresponde al llenado rápido, una onda A que es consecuencia de la contracción auricular y, entre ambas, un flujo anterógrado de muy baja velocidad que corresponde a la diástasis o llenado lento (Figura 17.1.12).

De este registro debe obtenerse:

- Velocidad de E (m/s): la velocidad de E está en función del volumen de fin de sístole del VI, de la velocidad de relajación del VI, del gradiente de

presiones AI-VI en la protodiástole, de la rigidez de cámara y de la succión ventricular.

- Tiempo de desaceleración de E (ms): la pendiente de desaceleración de la onda E refleja la velocidad con que decae el gradiente de presión AI-VI y entre sus principales determinantes se encuentran la velocidad de relajación del VI y su complacencia. El tiempo de desaceleración normal es de 180 ± 31 ms.
- Velocidad de A (m/s): la onda A tiene su origen en la sístole auricular y su velocidad expresa el gradiente AI-VI en este momento del ciclo cardíaco. A medida que se incrementa la edad de los pacientes, la velocidad de la onda A tiende a ser mayor como consecuencia de una mayor rigidez ventricular y un menor llenado protodiastólico. Se debe tener en cuenta que cuando la presión diastólica del VI está muy elevada, el gradiente AI-VI disminuye y una buena parte del volumen "eyectado" por la AI va hacia las venas pulmonares. El análisis cualicuantitativo del flujo de las venas pulmonares, asociado con el del flujo transvalvular mitral, es otro de los elementos de los que puede valerse el operador para estimar la presión diastólica del VI. Es por este motivo que se hace necesario medir la velocidad y duración de la onda A reversa del flujo de las venas pulmonares. Habitualmente puede registrarse desde la vista apical de 4 cámaras con doppler pulsado, ubicando el volumen de muestreo 0,5 cm dentro de la vena pulmonar inferior derecha, guiado por el flujo color proveniente de esta. Cuando la duración de A de las venas pulmonares excede en más de 30 ms la A del flujo anterógrado mitral, debe

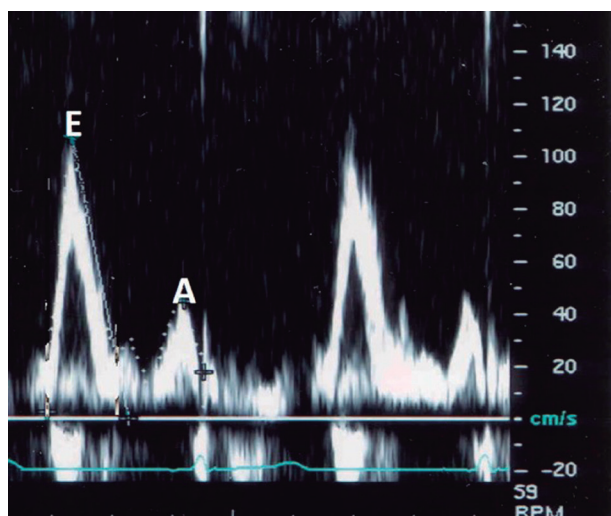


Figura 17.1.12 Flujo transvalvular mitral. A: sístole auricular; E: llenado rápido. Entre ambas, diástasis o llenado lento.

concluirse que la presión telediastólica del VI está incrementada.

- Relación E/A: la relación E/A permite individualizar diferentes tipos de DisfDVI. En condiciones normales, en pacientes con ritmo sinusal estable y frecuencia cardíaca menor de 90 latidos por minuto, la relación E/A es mayor de 1 y disminuye con la edad, de manera que una relación < 1 en mayores de 60 años no implica necesariamente DisfDVI (Figura 17.1.13).

Al respecto hay tres patrones diferentes de DisfDVI:

- Grado I (leve): implica relajación ventricular disminuida y presión diastólica levemente elevada. El patrón de alteración de relajación o tipo I es frecuente en pacientes mayores de 60 años o con HTA, enfermedad coronaria y estenosis aórtica

como causas más frecuentes. Se caracteriza por una relación E/A menor de 1, tiempo de desaceleración de la onda E prolongado ($> 180-200$ ms) y un período isovolumétrico diastólico también prolongado (> 100 ms)

- Grado II (moderada o pseudonormal): refleja un mayor incremento de las presiones diastólicas y el flujo transmitral adopta un espectro cuasinormal (seudonormal). Este patrón tipo II es virtualmente indistinguible del normal excepto por: a) las características clínicas del paciente; b) el flujo anterógrado de las venas pulmonares con onda sistólica menor que la diastólica; y c) la mayor duración de la onda A reversa del flujo venoso pulmonar que el de la onda A del espectro transmitral.

Otra forma de diferenciarlos es generar alguna situación que disminuya la precarga del VI, por ejemplo, con la fase presora de la maniobra de Valsalva, en cuyo caso pasa a adoptar un patrón tipo I.

- Grado III (grave): con llenado ventricular restrictivo y presión diastólica gravemente aumentada. El grado III puede subdividirse a su vez en: a) reversible por maniobras que disminuyan el llenado del VI (fase presora de la maniobra de Valsalva); y b) irreversible. Este último implica peor pronóstico (Figura 17.1.14). El flujo con características restrictivas se reconoce por una relación E/A > 2 , tiempo de desaceleración mitral ≤ 140 ms, onda A pequeña y período isovolumétrico diastólico acortado, es decir, menor de 80 ms en el adulto. La contribución auricular al llenado del VI puede disminuir por el aumento de la presión diastólica de un VI que completa su llenado en la protodiástole, por disfunción de la AI o por ambas causas.

Aunque los patrones III A y B son característicos de las etapas avanzadas de las miocardiopatías restrictivas, la fisiopatología restrictiva del flujo transvalvular mitral también se observa en la ICC descompensada y en miocardiopatías dilatadas en fase final.

El doppler tisular pulsado (DTI) en el anillo mitral es otra herramienta útil para caracterizar la DisfDVI. Las ondas que muestran el espectro obtenido en el anillo mitral, tanto en la pared lateral como en el septo interventricular, son (Figura 17.1.15)

- Onda e' (diastólica temprana): la onda e' se origina en la relajación miocárdica y, en gran medida, depende la presión diastólica del VI.
- Onda a': es consecuencia de la contracción auricular.
- Onda S (onda sistólica): se altera significativamente en miocardiopatías infiltrativas e hipertóxicas.

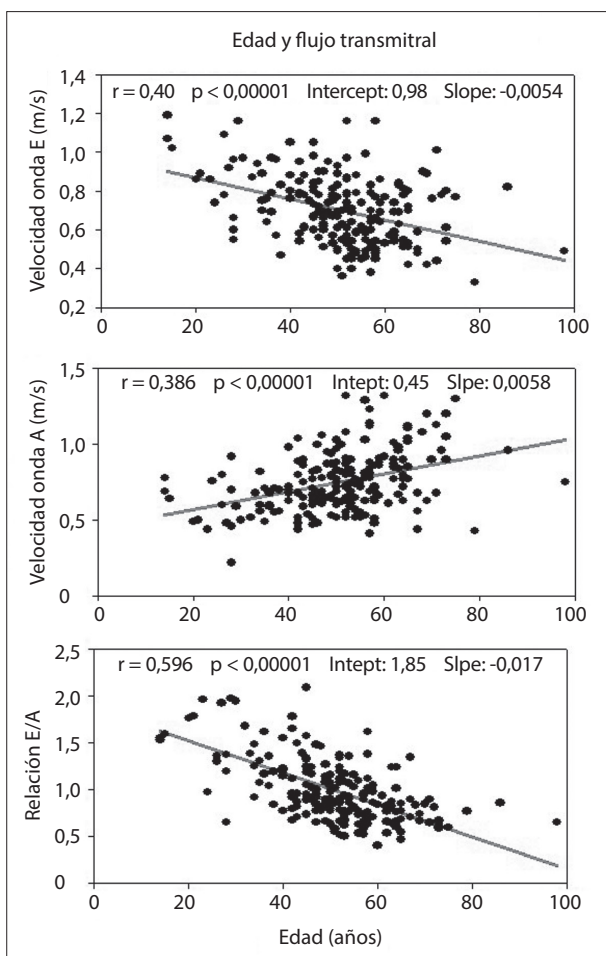


Figura 17.1.13 Relación de la edad con velocidad de ondas E y A, y variación de la relación E/A con la edad (datos del Laboratorio de Ecocardiografía doppler HUFF). Slope (vx, vy): permite devolver la pendiente de la línea que mejor se ajuste a los datos vx y vy; Intercept: permite devolver la intersección de la línea que mejor se ajuste a los datos vx y vy.

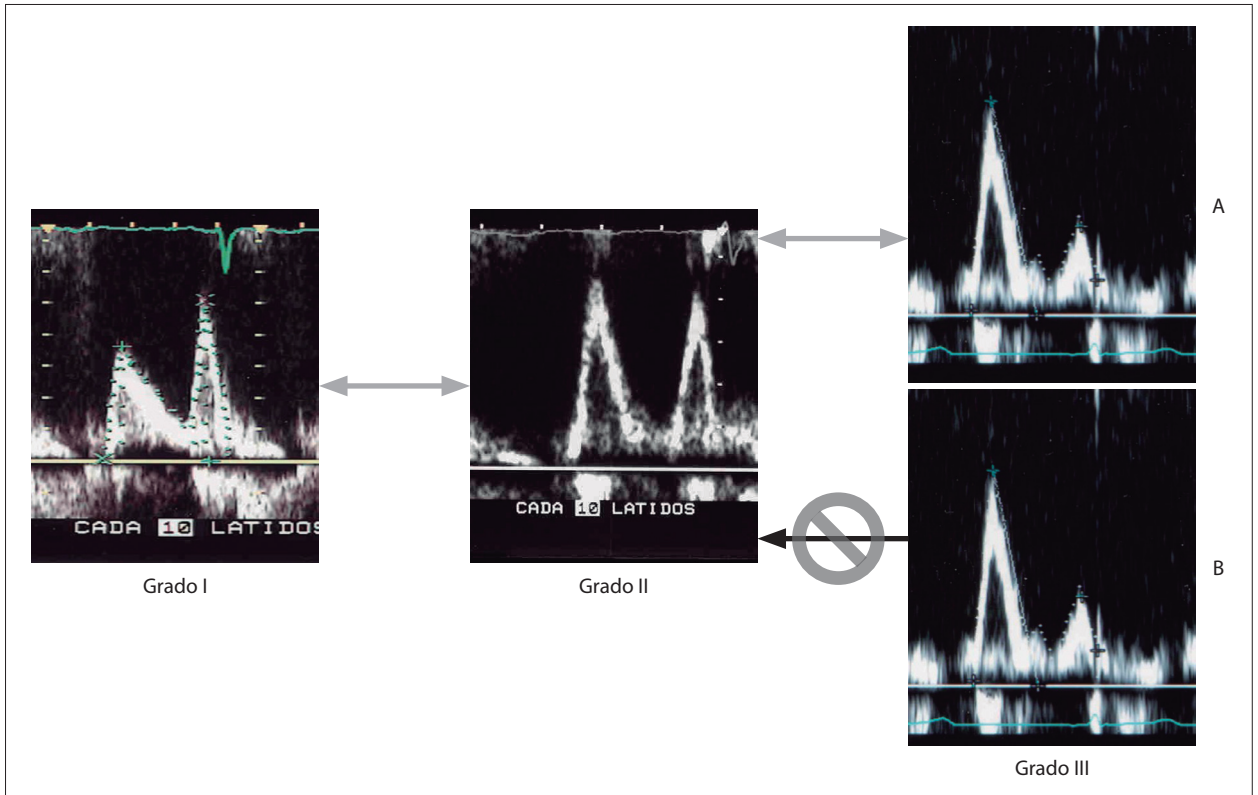


Figura 17.1.14 Diferentes grados de disfunción diastólica. La flecha bidireccional implica paso de uno a otro grado durante la fase presora de la maniobra de Valsalva. El grado IIIB es irreversible.

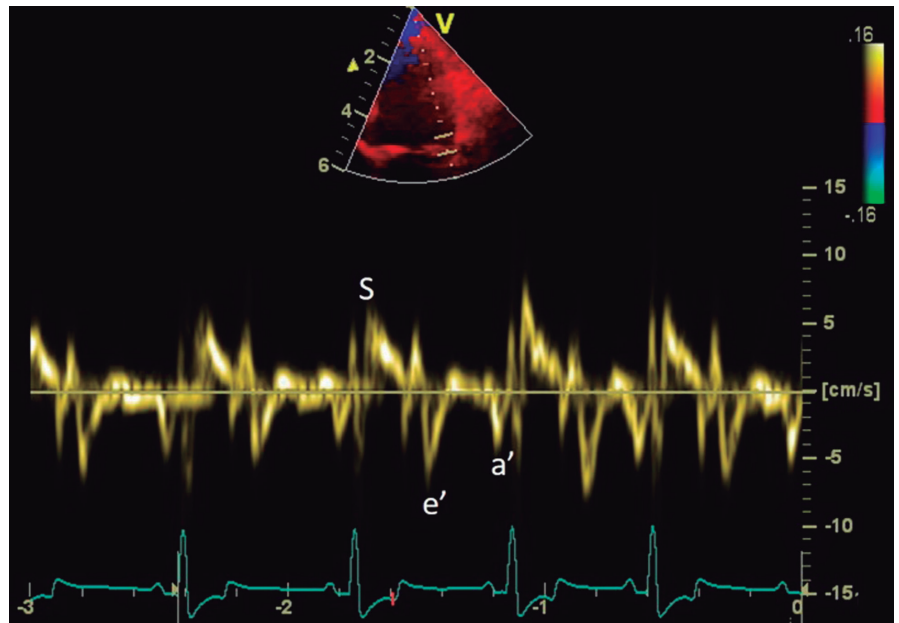


Figura 17.1.15 Registro de doppler tisular pulsado en el aspecto lateral del anillo mitral. Se observan las ondas e', a' y S.

El DTI puede desenmascarar una DisfDVI en pacientes con flujo transvalvular seudonormalizado o restrictivo. Se ha planteado que el DTI es más independiente de las condiciones de carga pero esto no

es así, ya que se modifica significativamente durante la fase presora de la maniobra de Valsalva, aunque es cierto que estas modificaciones son de menor magnitud en pacientes VI normales.

La relación E/e' (E flujo transmitral; e' del DTI) tiene correlación con la presión capilar pulmonar cuantificada mediante cateterismo derecho. Dado que las velocidades del DTI son diferentes en la pared lateral y el septo interventricular, se considera que una relación E/e' superior a 15 o 12 respectivamente son marcadores de presión capilar pulmonar elevada. Habitualmente se promedian las velocidades de ambas e' y, en ese caso, una relación E/e' > 14 se considera un subrogante de presión capilar pulmonar elevada. Los valores de corte anormales son la velocidad e' anillo mitral septal < 7 cm/s, e' lateral < 10 cm/s, la relación E/e' promedio > 14, el índice de volumen de LA > 34 mL/m² y la velocidad máxima de TR > 2,8 m/s. Estos cocientes tienen correlación con los niveles de proBNP circulante en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI "preservada", así como con los niveles de filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En los casos de fibrilación auricular (FA), la evaluación de la presión diastólica del VI está limitada por la variabilidad en la duración del ciclo cardíaco y la ausencia de una actividad mecánica organizada de la AI. Para realizar esta evaluación de manera adecuada se hace necesario promediar 10 latidos; otra opción es promediar 5 latidos con intervalos R-R semejantes que representen una frecuencia cardíaca de 70 a 80 latidos por minuto. Con una función sistólica deprimida, el tiempo de desaceleración de E menor de 150 ms es heraldo de una PFDVI elevada y augura mal pronóstico. El período isovolumétrico diastólico menor de 65 ms y la relación E/e' mayor de 11 son otros de los marcadores más útiles para detectar presiones diastólicas elevadas. Por último, debe recordarse que con presión diastólica del VI elevada, la variabilidad que se detecta habitualmente durante la fibrilación auricular en la velocidad de E se atenúa.

Como conclusión, la evaluación de la DisfDVI y de las presiones de llenado del VI aportan a la comprensión integral del cuadro clínico del paciente y no deben estar ausentes de todo informe ecocardiográfico completo. Por último, es preciso recordar que aunque nos hemos referido en forma exclusiva a la evaluación de la diástole del VI, la del VD también puede ser evaluada.

Bibliografía de consulta

- Azzam M, Wasef M, Khalaf H, Al-Habbaa A. 3D-based strain analysis and cardiotoxicity detection in cancer patients received chemotherapy. *BMC Cancer* 2023; 23: 760.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
- Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol* 2007; 23: 983-9.
- Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks C, Godstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-82.
- Einthoven W. Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurtheilung der Anwendung des Kapillar-Elektrometers in der Physiologie, *Pflüger's Arch. Ges Physiol* 1903; 99: 472.
- Gaibazzi N, Tuttolomondo D, Rabia G, Lorenzoni V, Benatti G, De Rosa F. Standard echocardiography versus very-low mechanical index contrast-imaging: left ventricle volumes and ejection fraction multi-reader variability and reference values in a subgroup with no risk factors or cardiac disease. *Heart Vessels* 2020; 35: 544-54.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
- Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, et al. Age-Related Normal Range of Left Ventricular Strain and Torsion Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014; 27: 55-64.
- Kennedy JW, Baxley WA, Figley MM, Dodge HT, Blackmon JR. Quantitative angiocardiology. I. The normal left ventricle in man. *Circulation* 1966; 34: 272-8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
- Kuznetsova T, Daels Y, Ntalianis E, Santana EJ, Sabovčik F, Haddad F, et al. Clinical and biochemical predictors of longitudinal changes in left atrial structure and function: A general population study. *Echocardiography* 2024; 41: e15780.
- Lang RM, Badano LP, Mor Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-70.
- Le TT, Huang W, Singh GK, Toh DF, Ewe SH, Tang HC, et al. Echocardiographic global longitudinal strain is associated with myocardial fibrosis and predicts outcomes in aortic stenosis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 750016.
- Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 582-90.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-60.

- Niu J, Zeng M, Wang Y, Liu J, Li H, Wang S, et al. Sensitive marker for evaluation of hypertensive heart disease: extracellular volume and myocardial strain. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 292.
- Pawar SG, Saravanan PB, Gulati S, Pati S, Joshi M, Salam A, et al. Study the relationship between left atrial (LA) volume and left ventricular (LV) diastolic dysfunction and LV hypertrophy: Correlate LA volume with cardiovascular risk factors. *Dis Mon* 2024; 70: 101675.
- Phillips AA, Cote AT, Bredin SS, Warburton DE. Heart disease and left ventricular rotation - a systematic review and quantitative summary. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 24: 46.
- Piraino M, Salmo FJ, Segovia A. Perez de la Isla L, Vaisbuj F, Ganum G, et al. ¿El Doppler pulsado tisular es independiente de las condiciones de carga del ventrículo izquierdo? XXXVI Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, 2010 (abstract).
- Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 307-13.
- Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 91-102.
- Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol* 1980; 33: 265-87.
- Tsang TSM, Barnes MB, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
- Wu PC, Sung KT, Lin JL, Hung TC, Lai YH, Su CH, et al. Relation of early-stage renal insufficiency and cardiac structure and function in a large population of asymptomatic Asians: a cross-sectional cohort analysis. *Front Nephrol* 2023; 3: 1071900.
- Zhang N, Tang L, Zhang L, Wang Q, Zhao L, Liu X, et al. Evaluation of left ventricular stiffness with echocardiography. *Echocardiography* 2024; 41: 15737.
- Zócalo Y, Guevara E, Bia D, Giacche E, Pessana F, Peidro R, et al. A reduction in the magnitude and velocity of left ventricular torsion may be associated with increased left ventricular efficiency: evaluation by speckle-tracking echocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (7): 705-13.

17.2 • Ecocardiograma de estrés

José Fabián Salmo

El ecoestrés (EE) es un estudio ecocardiográfico que evalúa principalmente la motilidad parietal regional y la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en condiciones basales y ante un apremio físico o farmacológico. El estudio basal permite además valorar el tamaño de las cavidades cardíacas, los espesores parietales, las valvulopatías, el ventrículo derecho (VD) y el pericardio. A las imágenes se adiciona un electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones para evaluar la frecuencia cardíaca (FC), las arritmias, el desplazamiento del segmento ST y además se controla la presión arterial (PA). Los cambios isquémicos del ECG añaden valor pronóstico en pacientes con movimiento normal de la pared durante el EE e identifican un subconjunto de pacientes con un riesgo ligeramente mayor de infarto de miocardio.

Metodología

Las vistas estándar del estudio son el eje largo y corto paraesternal y la vista apical de 4 y 2 cámaras; adicionalmente se puede adquirir el eje largo apical (para evaluar parámetros de deformación miocárdica como el *Strain Longitudinal Global* [SLG]). Mediante el *software* de cada ecógrafo se adquieren imágenes digitalizadas en el estudio basal y se comparan con las imágenes adquiridas

luego del apremio (Figura 17.2.1). En la valoración de la cardiopatía isquémica el objetivo principal de la prueba es encontrar nuevos trastornos de la motilidad parietal (TMP) regional y global en el posapremio inmediato.

En cuanto al apremio tenemos dos modalidades:

- El ejercicio es el estudio de preferencia para valorar la capacidad funcional, los síntomas y la respuesta hemodinámica en el esfuerzo; es fisiológico y seguro, y se puede realizar con cinta deslizante (*treadmil*), bicicleta ergométrica fija (en ambos se puede evaluar la motilidad en el posefuerzo) o bicicleta semisupina (permite evaluar la motilidad en forma continua). Si bien el ejercicio semisupino es la modalidad preferida en el laboratorio de EE, todas las formas de ejercicio pueden adoptarse en función de la infraestructura disponible y la experiencia del centro.
- El apremio farmacológico se puede realizar con una droga inodilatadora como la dobutamina (DBT) a dosis crecientes de 10 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para valorar isquemia miocárdica o a bajas dosis de 2,5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para valorar viabilidad o reserva miocárdica en el contexto de estenosis aórtica de bajo flujo o bajo gradiente. La otra opción es utilizar una droga vasodilatadora como el dipiridamol (DIPI) a una dosis de 0,84 mg/kg

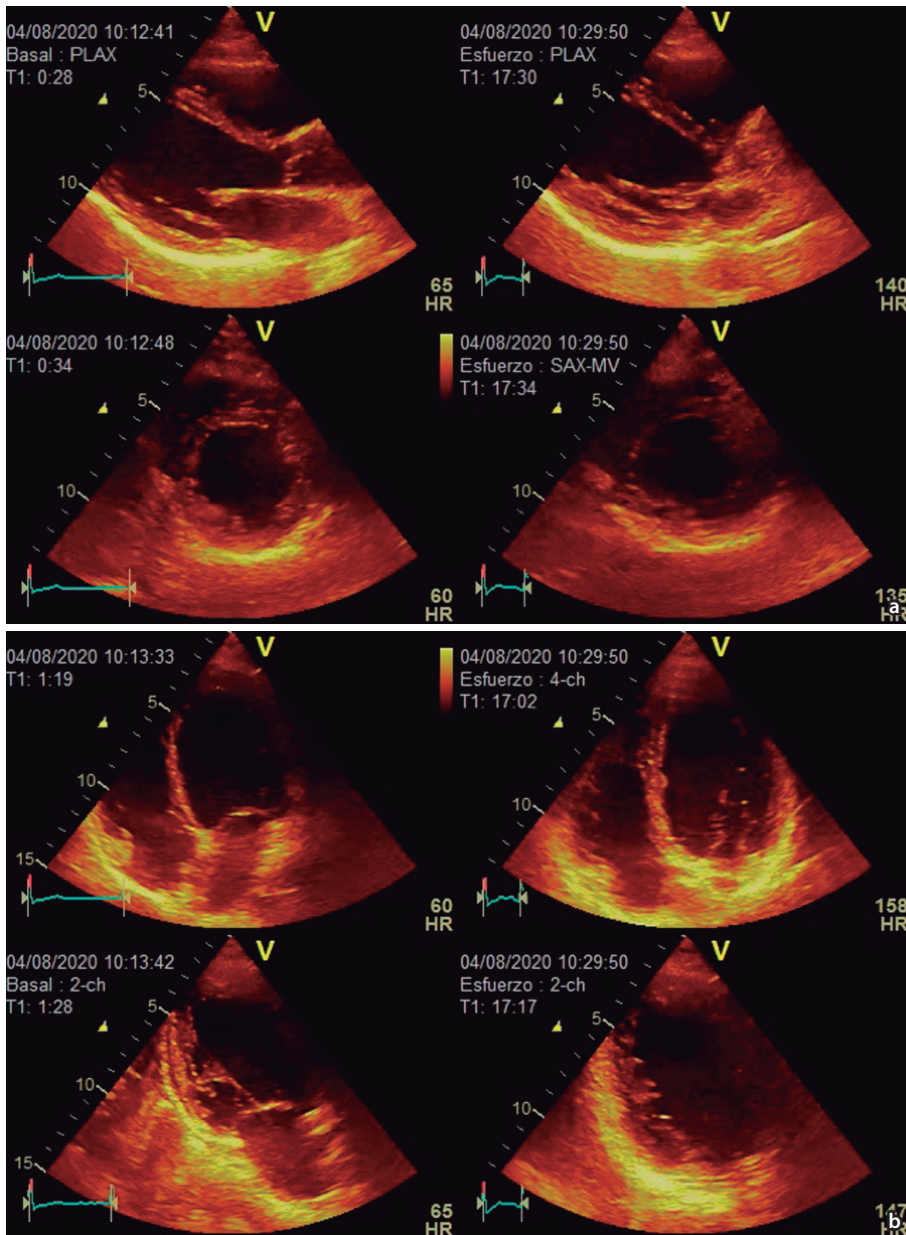


Figura 17.2.1 Ecoestrés apical con ejercicio, imágenes en eje largo y corto parasternal, de 4 y 2 cámaras, en condiciones basales y posesfuerzo.

en 4-6 min que permite detectar isquemia miocárdica por fenómeno de “robo coronario” y, cuando es técnicamente factible, valorar la reserva de flujo coronario (RFC); la sensibilidad de la prueba a esa dosis es muy similar al EE con dobutamina o el máximo ejercicio.

El objetivo de las pruebas evocadoras de isquemia es incrementar el doble producto ($FC \times PA$), que es un índice del consumo de oxígeno alcanzado al menos el 85% de la FC prevista según la edad.

Se requieren tres parámetros para que una prueba se considere positiva:

- Clínicamente: angina de pecho, disnea desproporcionada, síncope o presíncope.

- Electrocardiográfico: cambios en el segmento ST (infradesnivel horizontal o descendente, cualquier supradesnivel), arritmias ventriculares asociadas a isquemia.

- Imágenes con la ecocardiografía: principalmente, el hallazgo de un nuevo trastorno o empeoramiento de la motilidad parietal (valorando excursión endocárdica [$> 50\%$] y engrosamiento parietal) con respecto al estudio basal utilizando un modelo estándar de 16 o 17 segmentos y una nomenclatura predefinida (Tabla 17.2.1). En muchos casos se debe detener la prueba antes de lograr el objetivo predefinido por agotamiento muscular, hipertensión grave (220/120 mmHg), hipotensión

Tabla 17.2.1 Valoración de la motilidad parietal

		Engrosamiento	Excursión endocárdica
1	Hipercinesia	Aumentado	Aumentado
1	Normocinesia	10%-80% (> 50%)	4-10 mm (6 mm)
2	Hipocinesia	Reducido (< 40%)	Reducido
3	Acinesia	Ausente (< 10%)	Ausente
4	Discinesia	Adelgazamiento sistólico	Expansión

sintomática y arritmias (taquicardia paroxística supraventricular, fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares frecuentes complejas).

Indicaciones

Existen indicaciones para valorar cardiopatía isquémica (Tabla 17.2.2) e indicaciones más allá de la cardiopatía isquémica. Las guías de la *American Heart Association* (AHA) y de la *American College of Cardiology* (ACC) recomiendan realizar un EE por año después de una prueba de esfuerzo funcional normal en ausencia de cambios en los síntomas.

Exactitud de la prueba

El EE tiene una exactitud (especificidad) del 80%-90% en detectar enfermedad coronaria epicárdica obstructiva, sobre todo con enfermedad de tronco de la coronaria izquierda o de tres vasos coronarios, basado en la presencia de TMP, similar a los estudios de perfusión. La sensibilidad es de un 70%-80%; los “falsos negativos” se deben a pruebas submáximas, tratamiento antiisquémico (β -bloqueantes o bloqueantes cálcicos), enfermedad de un vaso (sobre todo la arteria circunfleja) o en el contexto de bloqueo de rama izquierda; el uso de agentes de contraste ultrasónico (no están disponibles en nuestro medio) podría incrementar la sensibilidad de la prueba.

Si consideramos la enfermedad coronaria epicárdica obstructiva como el método de referencia, existen también respuestas no isquémicas que le quitan especificidad a la prueba. Entre las principales causas de un “falso positivo” se encuentra una miocardiopatía oculta o una cicatriz regional; la enfermedad miocárdica incipiente puede no ser manifiesta en reposo, pero el estrés puede desenmascarar una verdadera disfunción miocárdica global o regional. Otras causas más infrecuentes son el vasoespasmo, la enfermedad microvascular, la isquemia sin enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA, por su sigla en inglés) en

Tabla 17.2.2 Indicaciones del ecoestrés en la evaluación de la cardiopatía isquémica

Indicaciones	NE
SCC sintomáticos de moderado a alto riesgo como test inicial	I
SCC con MSTC con estenosis no bien definida o CAD con angina a pesar del tratamiento médico óptimo	I
SCC como estratificación de riesgo en pacientes con sospecha de CAD	I
SCC sintomáticos luego de CRM	Ila
Antes de la cirugía no cardíaca electiva de alto riesgo en pacientes con escasa capacidad funcional y alta probabilidad de CAD o alto riesgo clínico	I
Antes de la cirugía no cardíaca electiva de alto riesgo en pacientes asintomáticos con baja capacidad funcional y ATC o CRM previa	Ila
Antes de la cirugía no cardíaca de riesgo intermedio, electivo, en pacientes asintomáticos cuando se sospecha isquemia en pacientes con factores de riesgo clínico y escasa capacidad funcional	Ilb
Insuficiencia cardíaca con FE reducida y CAD para la evaluación de la isquemia y la viabilidad en pacientes aptos para revascularización	Ilb
Sospecha de rechazo en pacientes transplantados cardíacos	Ila
Anomalías coronarias, TGA, operación postswitch	I
Enfermedad de Kawasaki	Ila
Hipercolesterolemia familiar	I
Posradioterapia torácica para el cáncer	Ila
Elegibilidad deportiva	IIB
Ante la falta de pruebas convincentes de que mejore el riesgo de CAD, en prevención primaria no se recomienda la ecocardiografía para mejorar la predicción del riesgo CV ¹⁵	III

NE: nivel de evidencia, SCC: síndrome coronario crónico, MSTC: tomografía cardíaca multicorte, CAD: enfermedad coronaria, CRM: cirugía revascularización miocárdica, ATC: angioplastia coronaria, TGA: transposición de grandes arterias, CV: cardiovascular.

pacientes diabéticos o el abalnamiento apical (patrones Tako-tsubo *like*) por vasoconstricción de pequeños vasos. Estos pacientes no necesariamente son de menor riesgo y deben seguir siendo estudiados.

Pronóstico

Históricamente, numerosos estudios han demostrado que un EE normal es de buen pronóstico, con un riesgo de 0,9% eventos/año (similar a la población general), al igual que en las pruebas de perfusión.

Se ha identificado que el mayor número de segmentos comprometidos, mediante el índice de motilidad parietal (IMP), y la fracción de eyección (FE) en el análisis multivariado son los mejores predictores de eventos cardíacos. En un estudio de 1500 pacientes sometidos a EE (34% banda deslizante, 66% DBT) con un seguimiento de $2,7 \pm 1$ años, se produjeron infartos de miocardio no mortales y muerte cardíaca en

31 y 44 pacientes, respectivamente. Lo que llevo a identificar tres subgrupos:

- Bajo riesgo (0,9% eventos/año) con IMP de 1 en el posesfuerzo.
- Riesgo intermedio (3,1% eventos/año) con IMP de 1,1-1,7.
- Alto riesgo (5,2% eventos/año) con IMP > 1,7 y FE ≤ 45%.

A mayor extensión y gravedad de las anomalías de la motilidad, crece el número de eventos debido a que son áreas de mayor riesgo y pueden llegar a un número de 6,7% eventos/año.

Dilatación transitoria del VI. Si la relación de volumen del VI esfuerzo/reposo es > 1,7, es el mejor predictor para definir dilatación transitoria por isquemia del VI; esta evaluación en la práctica se hace en forma subjetiva. Estos pacientes tienen mayor extensión de los trastornos de la motilidad, peor IMP, enfermedad de múltiples vasos y alta tasa de eventos (1,7% vs. 2,7% con isquemia sin dilatación).

Disnea. Los pacientes que consultan por disnea duplican el riesgo de los que consultan por angina como expresión de enfermedad coronaria. En comparación con otras modalidades de apremio y pruebas no invasivas de imágenes cardíacas, el EE con ejercicio ofrece la ventaja de evaluar otras etiologías cardíacas de la disnea. La disfunción diastólica se ha demostrado que se asocia con un empeoramiento de la capacidad de ejercicio. En pacientes con función sistólica normal y ausencia de ejercicio, inducidas anomalías en el movimiento de la pared, el incremento de la relación E/e' (> 15) ha demostrado que se asocia a mayor número de eventos durante el seguimiento a largo plazo.

Nuevas modalidades

Hay razones para un cambio oportuno en la práctica habitual del EE que van más allá de la evaluación cualitativa/visual tradicional de la motilidad regional y global en reposo y estrés máximo, por disminución de la tasa de positividad, incapacidad para capturar las múltiples fuentes de vulnerabilidad isquémica del paciente y simplicidad de los nuevos parámetros.

En los últimos 40 años, la tasa de positividad ha descendido del > 60% en los años ochenta al < 10% actual, con una disminución del valor predictivo negativo para el resultado. Si bien el hallazgo de TMP es un marcador sensible y específico de enfermedad coronaria obstructiva epicárdica significativa, su principal debilidad es la incapacidad para detectar la placas coronarias no obstructivas, ausentes en algunos pacientes (p. ej., en el contexto de la enfermedad

microvascular coronaria asociada a INOCA). La integración de los TMP, la RFC, la función diastólica, los cambios en el ECG y los índices de la función global del VI tiene un mayor potencial para capturar todo el espectro de fenotipos de isquemia, debido a que la vulnerabilidad del paciente a eventos adversos posteriores es más compleja que una estenosis de la arteria coronaria obstructiva epicárdica que induce TMP durante el EE. Por todo esto se promueve el prisma del protocolo ABCDE, que permitiría impulsar estrategias terapéuticas específicas dirigidas, aunque dicho protocolo en forma completa es de difícil aplicación en la práctica diaria, ya que no aplica a todos los estudios ni a todas las modalidades de apremio. Esto incluye evaluar:

- La isquemia, mediante la motilidad parietal regional.
- La congestión pulmonar y la disfunción diastólica mediante la ecografía pulmonar y el doppler transmitral y tisular.
- Reserva contráctil del VI, valorando los volúmenes ventriculares, si es posible con eco 3D.
- Disfunción microvascular coronaria mediante la RFC.
- La disfunción autonómica cardíaca, mediante la relación FC entre el esfuerzo/reposo.

También el uso de parámetros de deformación como el SLG son útiles sobre todo en las pruebas farmacológicas (DIPI), ya que la elevada FC en la adquisición de las imágenes posesfuerzo limitan la capacidad de evaluar en forma confiable dicho parámetro.

Conclusiones

El EE es un estudio preciso y versátil, extendido universalmente, no invasivo y sin exposición a radiación ionizante. La flexibilidad insuperable de la ecografía permite estudiar prácticamente a todos los pacientes de forma diferente. Además, tiene características únicas de bajo costo, lo que permite explorar las vulnerabilidades del paciente más allá de la estenosis coronaria, por lo que sería una opción razonable de primera línea para las pruebas funcionales cardiovasculares en la era de la sostenibilidad.

Bibliografía de consulta

- Aaron MF, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully R. Characteristics and Outcomes of Patients With Abnormal Stress Echocardiograms and Angiographically Mild Coronary Artery Disease (< 50% Stenoses) or Normal Coronary Arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (2): 207-14.

- Daubert MA, Sivak J, Dunning A, Douglas PS, Coyne B, Wang TY, et al. Implications of abnormal exercise electrocardiography with normal stress echocardiography. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 494-502.
- Gharacholou SM, Scott CG, Takahashi PY, Nkomo VT, McCully RB, Fine NM, et al. Left ventricular diastolic function and long-term outcomes in patients with normal exercise echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 2013; 112: 200-7.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 187-285.
- Lancellotti P, Pellikka PA, Budts P, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru D. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30 (2): 101-38.
- Marwick TH. Abnormal contractile reserve to exercise: a stress echocardiographic abnormality that may be associated with myocardial rather than coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 106-7.
- McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 144-9.
- Mordi I, Stanton T, Carrick D, McClure J, Oldroyd K, Berry C et al. Comprehensive dobutamine stress CMR versus echocardiography in LBBB and suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 490-8.
- Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the ASE. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33:1-41.
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Estevez R, Pazos P, Piñeiro M, Castro-Beiras A. Head-to-head comparison of peak supine bicycle exercise echocardiography and treadmill exercise echocardiography at peak and post-exercise for the detection of CAD. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 319-26.
- Picano E, Pierard L, Peteiro J. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024; 25 (2): 65-90.
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement-executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278-89.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Beack M, Benetos A, Alessandro BA et al., ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-33.
- Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1084-90.
- Yao SS, Qureshi E, Syed A, Chaudhry FA. Novel stress echocardiographic model incorporating the extent and severity of wall motion abnormality for risk stratification and prognosis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 715-9.

17.3 • Valor del empleo de aterosclerosis y enfermedad coronaria: técnicas diagnósticas no invasivas

Florencia López Aramburu

Doppler de vasos de cuello y doppler vascular femoral

La aterosclerosis y la enfermedad coronaria son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La detección temprana de estas patologías es fundamental para la prevención y el manejo adecuado de los pacientes.

En este contexto, las técnicas diagnósticas no invasivas como el eco-doppler de vasos de cuello y el doppler vascular femoral desempeñan un papel fundamental como método de primera línea, dado que ofrecen

información detallada sobre la estructura y función vascular, hacen posible una identificación temprana de la enfermedad vascular (aterosclerosis subclínica), a la vez que permiten la estratificación del riesgo cardiovascular y la planificación del tratamiento.

Eco-doppler de vasos de cuello

El eco-doppler de vasos de cuello es el método de primera línea para el diagnóstico de enfermedad carotídea, ya que aporta información estructural y hemodinámica de los vasos explorados.

Está indicado en poblaciones de riesgo vascular intermedio en prevención primaria, así como también en pacientes con soplos en el cuello para confirmar o descartar la presencia de estenosis carotídea, para seguimiento de placas carotídeas asintomáticas y en todos los pacientes con síntomas de ataque cerebro vascular (ACV) y ataque isquémico transitorio (AIT). No se recomienda, sin embargo, como estudio de rutina en pacientes asintomáticos sin manifestaciones o factores de riesgo para aterosclerosis.

El estudio puede dividirse en dos técnicas: 1) ecografía bidimensional de la arteria; y 2) medición de las velocidades en el sitio de lesión y en las proximidades para evaluar el grado de repercusión hemodinámica de las placas.

El primer cambio estructural que se produce en el desarrollo del proceso aterosclerótico es el incremento del espesor íntima-media. Su medición está ampliamente difundida y ha sido utilizada con marcador de riesgo cardiovascular. Sin embargo, por su variación con la edad, el sexo, la raza, el medio en que se evalúa y su errática reproducibilidad intraobservador e interobservador, el uso sistemático de su medición en la evaluación del riesgo cardiovascular ya no está recomendado por diversas sociedades científicas. El eco-doppler de vasos de cuello permite, por lo tanto, detectar la presencia de placas ateroscleróticas, su localización, caracterización y repercusión hemodinámica.

Se define como placa aterosclerótica a una estructura focal que protruye hacia la luz arterial al menos 0,5 mm o 50% comparado con el espesor de la pared adyacente, o > 1,5 mm medido desde las interfases íntima-lumen a media-adventicia. Para su caracterización evaluamos la ecogenicidad de la placa: podemos clasificarlas como uniformemente anecoica o ecolúcida (placa tipo I), predominantemente hipoecoica (placa tipo II), predominantemente hiperecoica (placa tipo III), uniformemente isoecogénica o hiperecogénica (placa tipo IV) y no clasificable (placa tipo V) debido a extensa calcificación (Figura 17.3.1). Evaluamos también su textura, homogénea o heterogénea; y su superficie, lisa o regular, irregular y ulcerada. Esta información podría tener valor pronóstico dado, las placas más hipoecogénicas estarían relacionadas con mayor riesgo de ACV/AIT dado que presentan mayor contenido lipídico, necrosis o hemorragia intraplaca; del mismo modo, las placas con superficie irregular podrían corresponder a una placa inestable.

Por último, debemos evaluar el grado de estenosis que genera, es decir, la repercusión hemodinámica. Utilizamos para esto los valores obtenidos por doppler pulsado: velocidad pico sistólica en la estenosis (VPS), velocidad de fin de diástole (VFD) y relación entre

la VPS en la estenosis y en el segmento preestenosis (Tabla 17.3.1 y Figura 17.3.2).

A estos criterios podría agregarse la determinación de la valoración de la VPS posestenosis con el fin de determinar el grado de estenosis en obstrucciones mayores del 70%. De esta forma, una velocidad posestenosis < 30 cm/s, como resultado de la reducción del volumen de flujo, permite identificar las lesiones > 90%.

En los pacientes que presentan además enfermedad coronaria, sería correcto extender el estudio de vasos de cuello hacia las arterias subclavias para evaluar la presencia de patología en este nivel, principalmente del lado izquierdo, considerando que puede ser necesario el uso de la arteria mamaria interna en caso de necesidad de eventual revascularización quirúrgica.

Eco-doppler de arterias femorales

Del mismo modo que con el doppler de vasos de cuello, el doppler de arterias femorales nos permite identificar la presencia de placas ateroscleróticas y su repercusión hemodinámica. A diferencia del doppler de vasos de cuello, la evaluación de la morfología de la placa no es una parte relevante del examen ecográfico.

Está indicado en los pacientes con sospecha de enfermedad arterial de miembros inferiores. Consideramos que sería también adecuado realizarlo en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio en prevención primaria. Con respecto a esto último, algunos estudios han demostrado que los cambios ateroscleróticos ocurren de manera más precoz en las arterias femorales que en otros lechos vasculares, sin embargo, las últimas guías de prevención cardiovascular no hacen mención al eco-doppler de arterias femorales como herramienta para diagnosticar la ateromatosis subclínica.

Los parámetros para valorar el grado de estenosis son: VPS en el sitio de estenosis, la relación entre la VPS en el sitio de estenosis con respecto al segmento previo (criterios directos) y flujo distal a la estenosis (criterios indirectos). Como muchos factores pueden afectar la VPS, el parámetro más utilizado es la relación entre VPS estenosis/preestenosis para determinar el grado de obstrucción; de esta forma, una relación < 2 corresponde a una estenosis leve y una relación > 4 a una grave. En esta última puede observarse un flujo posestenótico alterado, con onda monofásica de baja pulsatilidad y con retardo en el tiempo al pico sistólico (≥ 100 m/s) (Figura 17.3.3).

De esta forma, tanto el eco-doppler de vasos de cuello como el doppler de vasos femorales son estudios no invasivos, seguros y de bajo costo, que aportan información detallada sobre el desarrollo del proceso aterosclerótico.

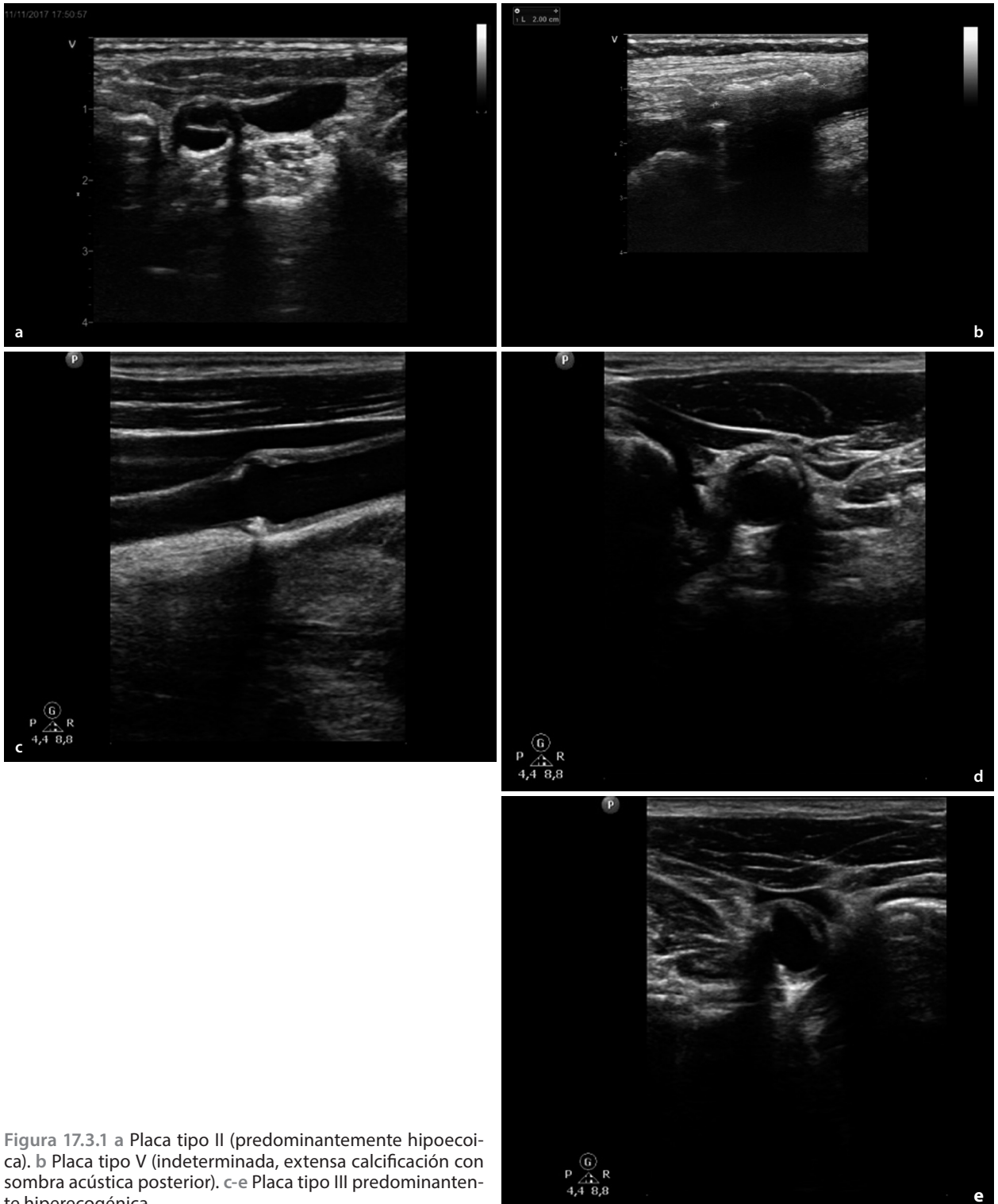


Figura 17.3.1 a Placa tipo II (predominantemente hipoecoica). b Placa tipo V (indeterminada, extensa calcificación con sombra acústica posterior). c-e Placa tipo III predominantemente hiperecogénica.

Además, permiten la detección de ateromatosis subclínica en los distintos territorios vasculares, pueden reestratificar el riesgo en pacientes asintomáticos que tienen un riesgo cardiovascular bajo o moderado e identificar a aquellos que se beneficiarán con una intervención

más agresiva; en segunda instancia, permiten evaluar el grado de repercusión hemodinámica de la enfermedad aterosclerótica ya establecida, siendo uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular.

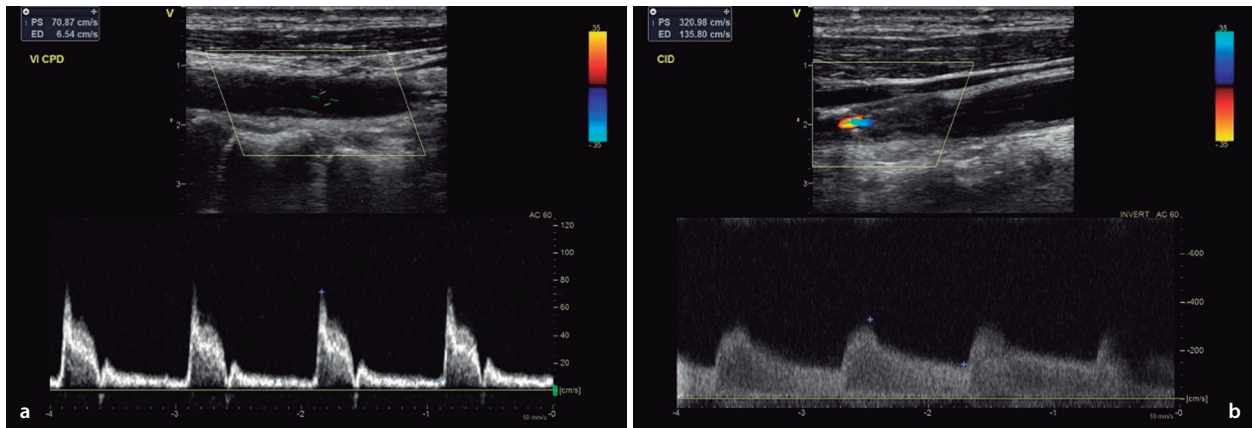


Figura 17.3.2 a Flujo en arteria carótida común. b Flujo en arteria carótida interna que evidencia una estenosis grave. VPS 3,28 m/s, VFD 1,35 m/s, relación VPS CC/CI > 4.

Tabla 17.3.1 Criterios para determinar los grados de estenosis en la carótida interna nativa

% de obstrucción	VPS (cm/s)	VFD (cm/s)	Índice VP/CI
< 50% (leve)	< 130	< 40	< 2
50%-70% (moderada)	130-230	40-100	2-4
> 70% (grave)	> 230	> 100	> 4
Crítica o suboclusión	Variable	Variable	Variable
100% (oclusión)	-	-	-

Modificado del Consenso de enfermedad vascular periférica de la Sociedad Argentina de Cardiología.

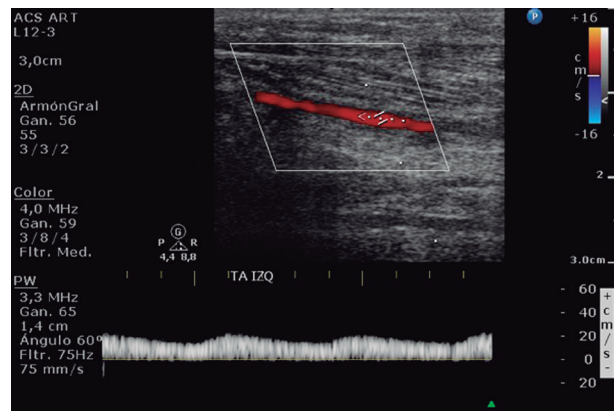


Figura 17.3.3 Flujo postestenótico en arteria tibial anterior, de baja velocidad, baja resistencia y baja pulsatilidad.

Bibliografía de consulta

Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1263-82.

Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low-risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.

Johri Am, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 917-33.

Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction basic concepts, current status and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768-77.

Sillescu H, Fuster V. Predicting Coronary Heart Disease: From Framingham Risk Score to Ultrasound Biomaging. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2012; 79: 654-63.

Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Ecografía Doppler Vascular. *Revista Argentina de Cardiología* 2020; 88 (4).

Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de enfermedad vascular periférica. *Revista Argentina de Cardiología* 2015; 83 (3).

Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de prevención cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología* 2023; 91 (3).

Stein JH, Horvath CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.

Titivsky LC, Mosso GF, García Mallea G, Naya J, Kupelián A, et al. Guías de práctica de Eco Doppler Vascular 2022 de la Federación Argentina de Cardiología. Comité de Enfermedades Vasculares Periféricas y Stroke de FAC. *Rev Fed Arg Cardiol* 2022; 51 (4): 7-62.

Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, et al. ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.

17.4 • Puntaje de calcio coronario

Guillermo Ganum

El puntaje de calcio coronario es una herramienta ampliamente validada para el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos, a través de la cuantificación del calcio depositado en las arterias coronarias. Consiste en la realización de una tomografía axial computarizada con cortes axiales de 3 mm de espesor sincronizada con el electrocardiograma (ECG) mediante el gatillado prospectivo, sin utilización de contraste yodado.

La detección de la presencia de calcio se realiza mediante la medición de la densidad de tejidos, cuyo umbral es superior a 130 unidades Hounsfield (HU). La cuantificación del calcio coronario se expresa en unidades Agatston (UA) y en volumen. Para ello se cuenta con un *software* que en forma automática detecta y colorea los tejidos que superan las 130 HU, para luego marcar con el calíper su presencia en las arterias coronarias en forma individual. El resultado positivo debe ajustarse a la edad, el sexo, la raza y los percentiles (Figura 17.4.1).

En líneas generales, un resultado entre 0 y menor a 100 UA corresponde a un grupo de menor riesgo, mientras que un resultado positivo mayor a 400 UA corresponde a un valor de calcio alto e implica una alta probabilidad de enfermedad obstructiva grave de al menos un vaso y

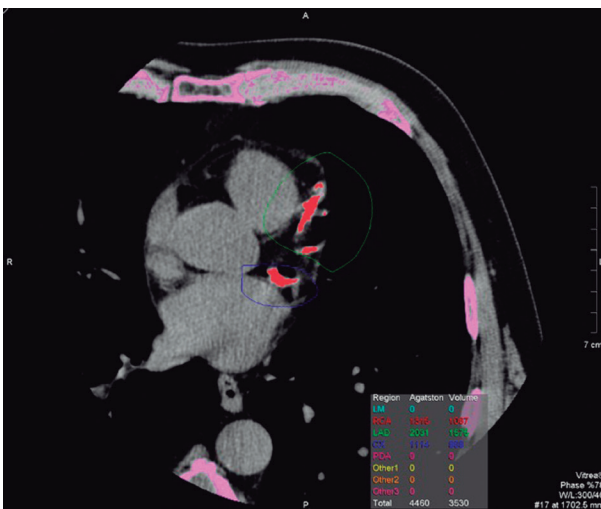


Figura 17.4.1 La figura muestra el puntaje de calcio coronario en un corte tomográfico axial en donde se marcan las calcificaciones en las arterias coronarias y de acuerdo al volumen y la extensión de cada vaso se le asigna un puntaje en unidades Agatston. Nótese que el puntaje, en este caso, arroja un valor muy elevado (4450 unidades Agatston) correlacionándose con enfermedad ateromatosa extensa de las tres arterias.

predice además una tasa de eventos cardiovasculares alta en los próximos cinco años (Figura 17.4.2).

De esta manera, los pacientes asintomáticos con riesgo intermedio por puntaje de Framingham, con índice de calcio de 0 UA, pueden ser reclasificados como de bajo riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, la sola presencia de calcio es diagnóstico de enfermedad coronaria y un valor alto de calcio coronario puede reestratificar a un paciente de riesgo intermedio como de alto riesgo (Figura 17.4.3).

Es importante destacar que por cada placa calcificada detectada mediante el puntaje de calcio puede existir una placa lipídica no diagnosticada por este método. Es por ello que en los pacientes jóvenes que son evaluados por dolor precordial no debe tomarse como única esta herramienta para la exclusión de enfermedad coronaria, debido a que podrían subdiagnosticarse placas lipídicas de alto riesgo que no pueden ser cuantificadas por este método.

Las guías sobre determinación de riesgo cardiovascular y el manejo de colesterol sugieren la prevención primaria en pacientes con niveles de colesterol moderadamente elevados (< de 55 años y puntaje de calcio entre 0 y < 100 UA), y si la medición está entre el percentil 75%-100%, estaría indicada la medicación con estatinas.

Angiotomografía coronaria

La angiotomografía coronaria multicorte es una tomografía helicoidal de alta resolución sincronizada con

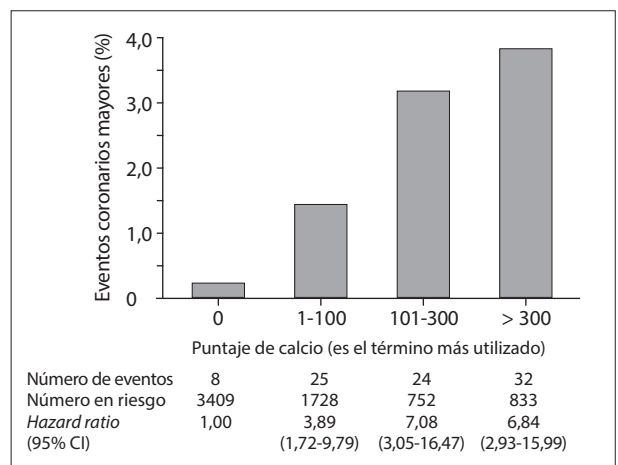


Figura 17.4.2 Eventos coronarios en relación a puntaje de calcio. Fuente: Detrano et al. N Engl J Med 2008; 358: 1336-45.

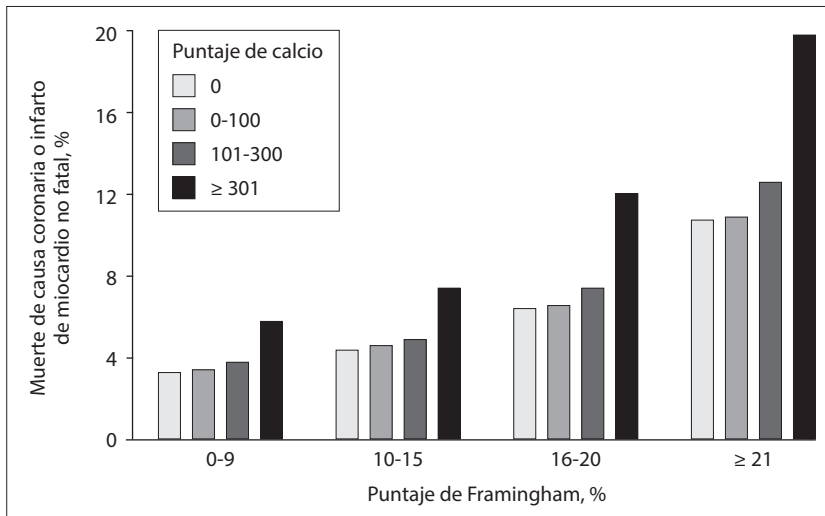


Figura 17.4.3 Valor pronóstico aditivo al puntaje de Framingham. Se muestra que en una población de riesgo bajo a intermedio un puntaje bajo se correlaciona con una baja tasa de eventos adversos en el seguimiento mientras que un puntaje alto > de 300 UA se asocia un riesgo hasta 6 veces mayor de padecer eventos cardiovasculares.

ECG y utilización de contraste yodado. En la actualidad hay disponibles equipos de 64, 128, 256 y hasta 320 filas de detectores que permiten una mayor cobertura por rotación del tubo emisor de rayos X de la región de interés, con tiempos de adquisición muy cortos que van de 5 a 10 segundos.

De esta manera, se obtienen imágenes tridimensionales isovolumétricas de alta resolución espacial y temporal del corazón y todas sus estructuras, y en especial del árbol coronario, lo que permite realizar un análisis estructural pormenorizado en todos los planos, lo que hace atractiva la utilización de esta herramienta diagnóstica como método no invasivo para la evaluación exhaustiva de las arterias coronarias el corazón y los grandes vasos.

En los últimos veinte años se han llevado a cabo numerosas publicaciones que validan la utilización de este método como una herramienta diagnóstica de primera línea, dada su alta sensibilidad y especificidad, tanto para la detección de enfermedad coronaria como para su exclusión en pacientes de mediano y bajo riesgo, y sobre todo su alto valor predictivo negativo.

Se sabe que la sola presencia de una placa de aterosclerosis, y su localización y extensión en el árbol coronario, independientemente del grado de obstrucción, implica un peor pronóstico comparado con su ausencia.

La composición de la placa de aterosclerosis (Figura 17.4.4) y el grado de obstrucción son las variables más poderosas para predecir el riesgo de eventos. En cuanto a la composición, se definen como cálcicas las que tienen densidad cálcica (> 130 HU), no cálcicas o hipodensas las que tienen mayor componente lipídico (< 40 HU) y mixtas las que tienen ambos componentes de densidad intermedia (< de 40 HU y < 130 HU).

Placa vulnerable (Figura 17.4.5)

Motoyama y cols., en un estudio publicado en 2007, analizaron las características de las placas de ateromas en el vaso culpable en pacientes con dolor precordial; estas tenían muy baja densidad (< 40 HU), core lipídico remodelado parietal positivo, presencia de microcalcificación y halo hiperdenso (*napkin ring*).

Un dato interesante de este estudio fue que estas lesiones se encontraban también presentes en las arterias no culpables y que en el seguimiento a 2 años presentaron una tasa de eventos del 22% similar a los sujetos que habían tenido un evento coronario previo.

En un análisis del estudio ROMICAT II, la presencia de una de las características de vulnerabilidad aumentaba en forma significativa el riesgo relativo de eventos y si estaban presentes todas, igualaba o superaba el riesgo relativo de la estenosis por sí sola. Este concepto es muy interesante por el hecho de que plantearía un nuevo paradigma en la estratificación y guía terapéutica, como así también en la decisión de revascularización en las lesiones coronarias.

Ahmadi y cols., en un estudio publicado en 2016, propusieron una clasificación para estratificar las lesiones coronarias teniendo en cuenta el grado de estenosis y la presencia de isquemia. Agregando las características de vulnerabilidad, de esta manera se obtienen 7 tipos de placas. Las lesiones englobadas en los números 1, 2, 3 y 4 corresponden a las de mayor riesgo de eventos y son aquellas que comparten las características de vulnerabilidad; las englobadas en los números 5, 6 y 7 son aquellas que no comparten las características de vulnerabilidad e implican menor o bajo riesgo de eventos (Figura 17.4.6). Este concepto podría reflejarse en un cambio profundo e innovador en el tratamiento médico y en la decisión de revascularización.

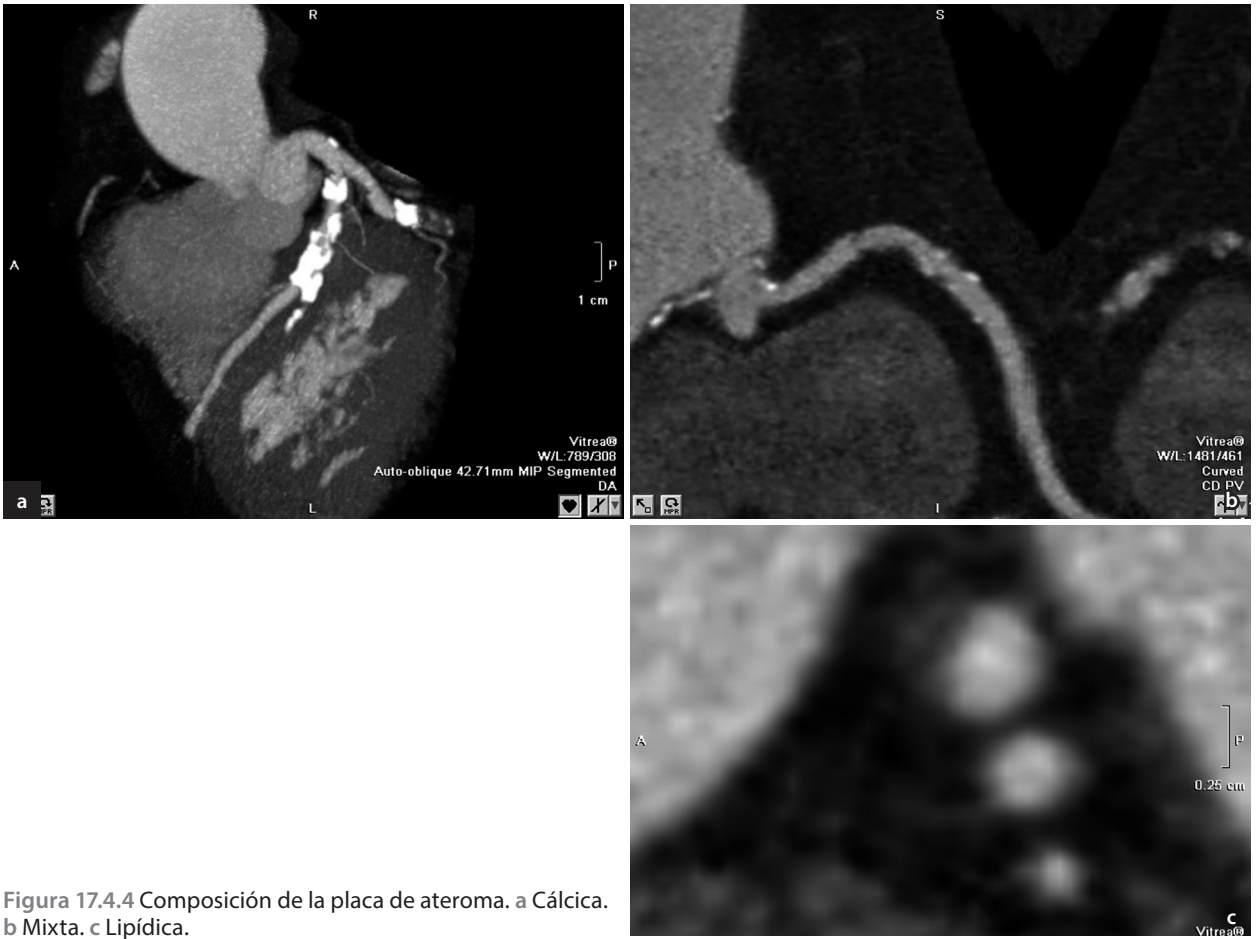


Figura 17.4.4 Composición de la placa de ateroma. a Cálctica. b Mixta. c Lipídica.

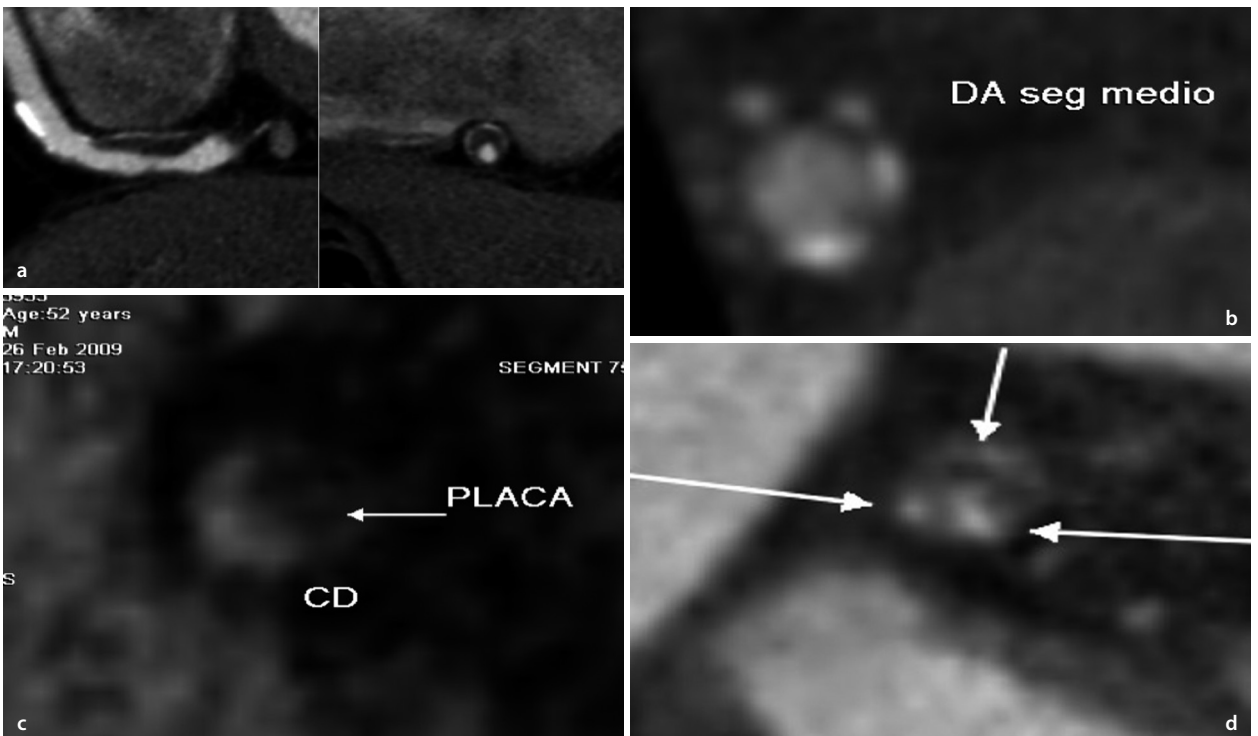


Figura 17.4.5 Placa vulnerable. a *Napkin ring*. b Microcalcificación. c Hipodensidad < 40 HU. d Placa vulnerable con estenosis grave, área luminal < 4 mm².

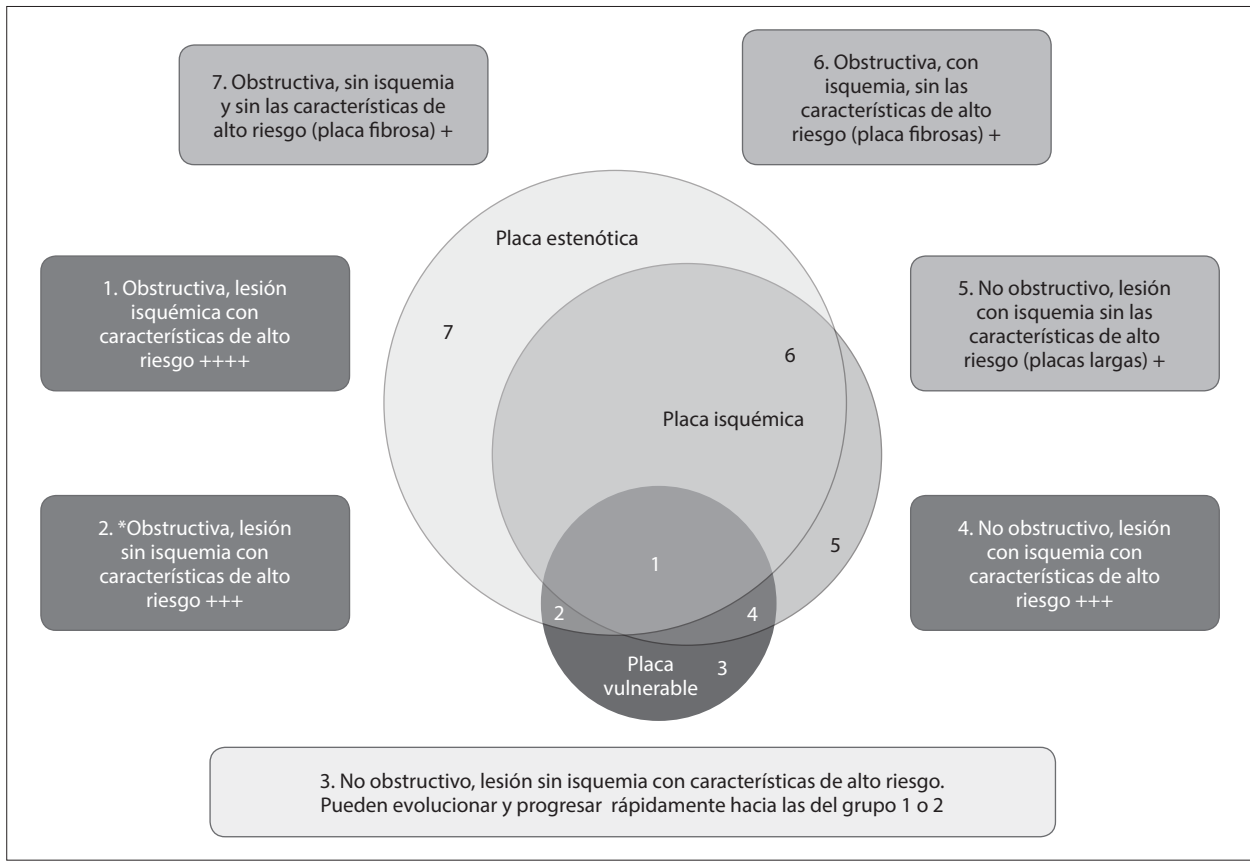


Figura 17.4.6 Lesión coronaria: categorización de las placas (Fuente: Ahmadi, et al. *Circ Res* 2016; 119: 317-29).

Bibliografía de consulta

- Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Tsioufis K, Antoniadis C, Tousoulis D. Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: current state-of-the-art. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022; 29 (4): 608-24.
- Serruys PW, Kotoku N, Nørgaard BL, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention* 2023; 18 (16): 1307-27.
- Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, et al. Prognostic determinants of coronary atherosclerosis in stable ischemic heart disease: anatomy, physiology, or morphology? *Circ Res* 2016; 119 (2): 317-29.
- Grandhi GR, Mszar R, Cainzos-Achirica M, et al. Coronary calcium to rule out obstructive coronary artery disease in patients with acute chest pain. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022; 15 (2): 271-80.
- Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating coronary calcification into pre-test assessment of the

- likelihood of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76 (21): 2421-32.
- Alshahrani AM, Mahmood H, Wells GA, et al. Point of care clinical risk score to improve the negative diagnostic utility of an agatston score of zero: averting the need for coronary computed tomography angiography. *Circ: Cardiovascular Imaging* 2019; 12 (9): 008737.
- How to quantify coronary atherosclerotic plaque using computed tomography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2022; 23 (12): 1573-5.
- Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the promise and scot-heart. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11 (9): 1301-10.
- Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72 (25): 3233-42.

17.5 • Estudio de perfusión miocárdica evaluada por medicina nuclear y utilidad del PET en pacientes con diabetes

Claudia Cortés

Las imágenes no invasivas, entre las que se encuentra la perfusión miocárdica, juegan un rol importante en el diagnóstico de la enfermedad coronaria. La isquemia miocárdica se produce por un inadecuado aporte de sangre al miocardio, cuya etiología más frecuente es la enfermedad aterosclerótica de la arteria epicárdica. En la actualidad, han tomado relevancia otros mecanismos fisiopatológicos entre los que se encuentran la enfermedad aterosclerótica epicárdica difusa, la disfunción endotelial o la disfunción microvascular, en las que la cinecoronariografía presenta dificultades en el diagnóstico.

El estudio de perfusión miocárdica con tomografía por emisión de fotones simples (SPECT, por su sigla en inglés) y por tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) son técnicas de medicina nuclear que permiten valorar el corazón en forma anatómica y funcional. Este estudio consiste en la obtención de imágenes que visualizan la distribución de un radiofármaco que se inyecta por vía endovenosa, proporcional al flujo coronario y atrapado en los miocitos. Los radiofármacos que se utilizan para estudios de diagnóstico emiten radiación electromagnética que puede registrarse en el exterior del organismo, como los rayos gamma y más recientemente los positrones. Estos últimos producen dos rayos gamma de muy alta energía (511 KeV). Los radiofármacos utilizados para la evaluación de la perfusión miocárdica difieren si se utiliza la técnica SPECT (talio²⁰¹ y más recientemente con radiofármacos marcados con Tc^{99m}) o la técnica PET (N¹³ amonio, rubidio⁸² y O¹⁵ H₂O).

En cuanto a la metodología de detección de la radiación gamma, desde la construcción de la cámara gamma en la década del sesenta por Hal Anger, la medicina nuclear ha evolucionado con el avance tecnológico, con la consecuente mejoría en la calidad de la imagen y su precisión diagnóstica. El SPECT se incorporó en la década del setenta y permitió adquirir imágenes tomográficas, con su reconstrucción en tres dimensiones, cortes transversales, coronales y sagitales del órgano en estudio. Y más recientemente contamos con equipos dedicados a cardiología con detectores de cadmio-zinc-telurio (CZT) que confieren una mayor sensibilidad de detección, con la posibilidad de disminuir significativamente la dosis de radiación a los pacientes. El PET está conformado por un anillo con bloques de detectores constituidos por cristales, que son más eficientes para detectar fotones gamma, que surgen de los radioisótopos

que emiten positrones. Además, con el PET se pueden adquirir imágenes dinámicas que permiten la cuantificación de flujo absoluto en cada territorio vascular. Más recientemente son prometedores los resultados de la capacidad de los nuevos equipos SPECT CZT sobre la cuantificación absoluta de flujo.

Además, las imágenes SPECT y PET pueden adquirirse en modo gatillado, es decir, sincronizadas con el ritmo cardíaco del paciente, y obtener imágenes tridimensionales en modo cine. Los parámetros que se pueden analizar son el volumen de fin de diástole y fin de sístole, la fracción de eyección, la función diastólica (a través del análisis de la curva de actividad en función del tiempo), la motilidad parietal, el engrosamiento sistólico regional y la sincronía de contracción ventricular.

En la actualidad, la posibilidad de obtener imágenes moleculares fusionadas (SPECT o PET con tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM]) podrán aumentar la información obtenida a través de una mejor visualización y entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las enfermedades cardiovasculares, y de esta manera ayudar al clínico para proveer tratamientos personalizados a sus pacientes.

Estudio de perfusión miocárdica

Desde hace más de cuarenta años se utiliza mundialmente el estudio de perfusión miocárdica para el diagnóstico, establecer el pronóstico y evaluar la efectividad del tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria. El SPECT se ha instalado como una herramienta ampliamente disponible, confiable y muy útil para el cardiólogo clínico. Durante mucho tiempo, la evaluación de la perfusión miocárdica por PET fue utilizada solo como una herramienta de investigación debido a su limitada disponibilidad, metodología más compleja y su alto costo. Sin embargo, en los últimos años con la tecnología PET/TC impulsada por su éxito en oncología clínica, la evaluación cardíaca ha tenido un uso más generalizado y de una implementación rutinaria en la práctica clínica.

El estudio con SPECT o PET consiste en la comparación de las imágenes de perfusión miocárdica en dos condiciones: en reposo y ante la realización de un apremio, que puede ser ejercicio físico o estrés farmacológico.

El ejercicio físico es la modalidad más frecuentemente utilizada para el estudio con SPECT gatillado. Entre las contraindicaciones absolutas del test de ejercicio se destacan la angina inestable de alto riesgo, la insuficiencia cardíaca descompensada, la hipertensión arterial no controlada (TA > 200/110 mmHg), las arritmias cardíacas no controladas, la estenosis aórtica grave sintomática, el embolismo agudo de pulmón, la miocarditis o pericarditis aguda, la disección aórtica, la hipertensión pulmonar grave o el infarto agudo de miocardio (< 4 días).

El estrés farmacológico es una alternativa ya establecida la prueba de ejercicio y es utilizada cuando se usa el PET como método de evaluación. Los agentes farmacológicos que se utilizan para este fin se pueden clasificar en vasodilatadores y catecolaminas.

Los agentes vasodilatadores más utilizados en la actualidad son el dipiridamol y la adenosina. Recientemente se ha incorporado el regadenosón, el cual presenta menos efectos adversos. Este tipo de estrés se encuentra indicado cuando el paciente presenta impedimentos para la realización de un ejercicio adecuado o cuando en su electrocardiograma aparece bloqueo completo de rama izquierda o ritmo de marcapasos, ya que de esta manera se reduce la posibilidad de artificios de técnica en la imagen de perfusión comparada con el ejercicio, o cuando se desea realizar la estratificación de riesgo en forma temprana (\geq a 1 día) en pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo. La adenosina o dipiridamol presentan contraindicaciones absolutas en pacientes asmáticos o con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor sin marcapasos, o si su presión arterial sistólica es menor de 90 mmHg. Si la arteria se encuentra sana, aumenta el flujo coronario de tres a cinco veces con respecto al basal (reserva de flujo miocárdico [RFM]). Por el contrario, cuando la arteria coronaria presenta lesiones fijas o por vasoconstricción, el flujo hiperémico es menor. Esta heterogeneidad en el flujo se detecta en las imágenes de perfusión como defectos y la RFM se puede obtener con imágenes PET y, más recientemente, con las nuevas cámaras gamma CZT.

La catecolamina utilizada como agente de estrés es la dobutamina. Al igual que el ejercicio, estimula los receptores β_1 y β_2 que producen aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la contractilidad miocárdica, e incrementan el consumo de oxígeno del miocárdico. Se encuentra indicado en pacientes que no pueden realizar ejercicio y tienen contraindicaciones para realizar estrés farmacológico con vasodilatadores. También se encuentran contraindicados en pacientes con infarto de miocardio dentro

de la primera semana, angina inestable, obstrucción hemodinámicamente significativa al tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica, etc.), taquiarritmias auriculares sin control de la respuesta ventricular, historia de taquicardia ventricular, hipertensión arterial (> 200/110 mmHg), disección de aorta o gran aneurisma aórtico.

Interpretación de las imágenes de perfusión miocárdica

Cuando se observa una captación homogénea del radiotrazador en las imágenes de perfusión miocárdica en estrés y reposo, se interpreta que son normales. Para que el estudio sea interpretado como normal se debe integrar la información aportada por los datos ocurridos en la prueba de estrés, la perfusión miocárdica y la función ventricular que nos aporta la imagen gatillada. Y un estudio de perfusión miocárdica normal implica que ese paciente tiene una baja probabilidad de padecer un infarto de miocardio o morir al año (menos del 1% al año).

El estudio de perfusión miocárdica puede ser anormal cuando presenta defecto de perfusión miocárdica en estrés que revierte en las imágenes de reposo (isquemia miocárdica); presenta un defecto de perfusión miocárdica en estrés y reposo (necrosis o hibernación miocárdica); presenta defecto de perfusión miocárdica en estrés que revierte parcialmente en el reposo (necrosis asociada a isquemia); aumento del volumen del ventrículo izquierdo en el posestrés con respecto al reposo generalmente asociado a captación pulmonar del radiotrazador, signos indirectos de isquemia grave y extensa (isquemia balanceada); disminución de la función ventricular en condiciones de reposo o cuando disminuye la función ventricular en el posestrés.

Los defectos de perfusión miocárdica pueden ser cuantificados en forma visual o a través de un *software* utilizando un modelo de 17 segmentos (Figura 17.5.1), por lo que podemos saber la gravedad, la extensión de la isquemia o escara y qué vaso coronario sería el involucrado, así como cuál es el pronóstico del paciente, y con ello orientar al cardiólogo clínico a establecer el tratamiento y el control en el seguimiento.

El SPECT presenta sensibilidad del 80% (75%-85%) y una especificidad del 68% (61%-74%) para la detección de isquemia miocárdica. Por otra parte, el PET posee una mayor precisión diagnóstica que el SPECT (sensibilidad 84%-93% y especificidad 81%-88%). Entre los pacientes que se beneficiarían de una evaluación con PET se encuentran aquellos con compromiso de

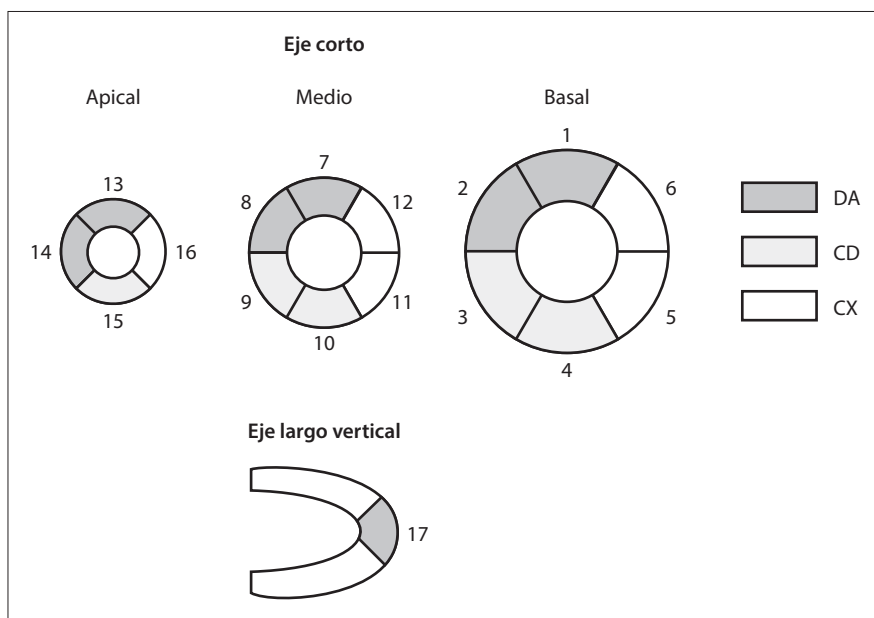


Figura 17.5.1 Modelo de 17 segmentos. DA: descendente anterior; CD: coronaria derecha; CX: circunfleja (Adaptado de: Cerqueira y cols.).

múltiples vasos (es decir, isquemia balanceada), pacientes con deterioro del flujo sanguíneo en etapa temprana y con enfermedad microvascular. Además, con el PET puede cuantificarse en forma automática el flujo miocárdico (FM) en forma absoluta por territorio vascular. Los valores normales de FM en el pico del estrés varían entre 2 y 5 mL/g de tejido/minuto, que es atribuible a la variabilidad en la resistencia microvascular mínima que depende de la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, por lo que se acepta como forma de medición la reserva de flujo miocárdico (RFM), que es la razón entre el flujo en el pico del estrés farmacológico y el flujo de reposo. Una RFM inferior a dos se considera anormal, mientras que superior a 2,5 se considera normal, con una zona de transición ambigua entre 2 y 2,5. Además, es importante destacar que las imágenes de perfusión miocárdica reflejan la composición del lecho epicárdico y microvascular. Esto significa que los valores de flujo disminuidos pueden deberse a una enfermedad epicárdica o microvascular, o ambas.

Los estudios de perfusión miocárdica con PET también han mostrado información pronóstica sólida más allá de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, lo que permite reclasificar en forma correcta las diferentes categorías de riesgo de los pacientes. La RFM permite no solo reclasificar el riesgo en pacientes con perfusión miocárdica relativa normal, sino también en aquellos sin enfermedad coronaria obstructiva. Por otra parte, con el PET/TC o PET/RM se pueden obtener imágenes moleculares del metabolismo de la glucosa (F^{18} FDG), que son útiles en la evaluación de la viabilidad miocárdica, infección o inflamación.

Utilidad del PET en pacientes con diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica compleja, cuya presencia se asocia a duplicar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo. Esto es válido tanto para la diabetes tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2). Ya desde hace muchos años se ha observado que en pacientes diabéticos la perfusión miocárdica, tanto con SPECT como con PET, no refleja el verdadero riesgo del paciente. La cuantificación del FM absoluto y el cálculo de la RFM podrían ser un marcador más potente para estimar el riesgo en estos pacientes. Murphy y cols. encontraron que cuando la RFM estaba alterada, tanto los pacientes diabéticos como los no diabéticos tenían una mayor tasa de riesgo de padecer muerte cardíaca independientemente de la presencia de isquemia, escara o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, la RFM les permitió estimar diferentes riesgos de padecer muerte cardiovascular en diferentes subgrupos de pacientes. En el caso de pacientes diabéticos con perfusión normal y RFM preservada presentaron una tasa muy baja de eventos, mientras que aquellos pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida y con RFM alterada presentaron una tasa similar que los no diabéticos con enfermedad coronaria conocida.

Además, la DM suele tener compromiso de la función renal. Los pacientes con DM2 sin enfermedad coronaria conocida presentan una prevalencia mayor de RFM disminuido comparado con sujetos normales, y esto es aún mayor en pacientes diabéticos con albuminuria, lo que se asociaría a un peor pronóstico.

Por otra parte, la utilidad de las imágenes moleculares con PET/TC o PET/RM en esta enfermedad en un futuro podría expandirse. A continuación, se detallan algunas de las posibles aplicaciones:

- Evaluar la presencia de inflamación de las placas ateroscleróticas. La F¹⁸ FDG puede evidenciar la presencia de macrófagos en las placas ateroscleróticas en diferentes territorios vasculares que pueden asociarse a eventos.
- Mejorar la precisión en el diagnóstico de la infección en el pie diabético.
- Diagnóstico precoz de la DM1. Se ha desarrollado el radiofármaco ¹⁸F-interleucina-2, que es capaz de marcar específicamente células CD25 positivas. Este trazador puede obtener imágenes de insulinitis en el páncreas que precede a las manifestaciones clínicas, y ya ha sido probado en ratas con tendencia diabética con buenos resultados en términos de localización y cuantificación de la insulinitis.

Bibliografía de consulta

- Al-Mallah MH, Bateman TM, Branch KR, et al. ASNC/AAPM/SCCT/SNMMI guideline for the use of CT in hybrid nuclear/CT cardiac imaging. *J Nucl Cardiol* 2022; 29 (6): 3491-535. doi: 10.1007/s12350-022-03089-z.
- Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (7): 1125-33. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00085-8.
- Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol* 2004; 11 (1): 3-11. doi: 10.1016/j.nucard.2003.11.003.
- Casali M, Lauri C, Altini C, et al. State of the art of ¹⁸F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging* 2021; 9 (4): 299-339. doi: 10.1007/s40336-021-00445-w.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105 (4): 539-42. doi: 10.1161/hc0402.102975.
- Cortés CM, Aramayo G EN, Barboza PE, et al. Impact of early post-stress ^{99m}Tc sestamibi ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging on the detection of ischemic LV dyssynchrony: an early step in the stunning cascade. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; 37 (5): 1789-98. doi: 10.1007/s10554-020-02145-4.
- Danad I, Rajmakers PG, Appelman YE, et al. Coronary risk factors and myocardial blood flow in patients evaluated for coronary artery disease: a quantitative [¹⁵O] H₂O PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 102-12.
- Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 176-84.
- Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol* 2028; 25: 1784-846 doi: org/10.1007/s12350-018-1283-y.
- Giorgetti A, Kusch A, Casagrande M, et al. Myocardial imaging with ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Influence of post-stress acquisition time, regional radiotracer uptake, and wall motion abnormalities on the clinical result. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 276-85.
- Glaudemans AW, Quintero AM, Signore A. PET/MRI in infectious and inflammatory diseases: will it be a useful improvement? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 (5): 745-9. doi: 10.1007/s00259-012-2060-9.
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1639-53.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43. Errata en: *Circulation* 1998; 98: 190.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 200-8.
- Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, et al. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC* 2009; 2: 751-8.
- Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 606-39. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x.
- Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1719-28.
- Joseph P, Tawakol A. Imaging atherosclerosis with positron emission tomography. *Eur Heart J* 2016; 37: 2974-80.
- Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic

- coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* 2020; 106 (5): 387-98. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314661.
- Laaksonen MS, Kalliokoski KK, Luotolahti M, et al. Myocardial perfusion during exercise in endurance-trained and untrained humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: 837-43.
- Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, et al. Safety of Regadenoson an adenosine A2a receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 329-36.
- Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1158-69.
- Mc Ardle BA, Dowsley TF, de Kemp RA, et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1828-37.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011; 124: 2215-24.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; 126 (15): 1858-68. doi: 10.1161/circulationaha.112.120402.
- Mut F, Giubbini R, Vitola J, et al. Detection of post-exercise stunning by early gated SPECT myocardial perfusion imaging: Results from the IAEA multi-center study. *Nucl Cardiol* 2014; 21: 1168-76.
- Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, et al. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2022; 29 (4): 1686-97. doi: 10.1007/s12350-021-02721-8.
- Potier L, Chequer R, Roussel R, et al. Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium-PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 11. doi: 10.1186/s12933-017-0652-1.
- Renaud JM, Poitrasson-Rivière A, Hago T, et al. Myocardial flow reserve estimation with contemporary CZT-SPECT and 99mTc-tracers lacks precision for routine clinical application. *J Nucl Cardiol* 2022; 29 (5): 2078-89. doi: 10.1007/s12350-021-02761-0.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, et al. A novel clinical risk prediction model for myocardial infarction, coronary revascularization, and cardiac death according to clinical, exercise, and gated SPECT variables (VH-RS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21 (2): 210-21.
- Rozanski A1, Gransar H, Min JK, et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2014; 21 (2): 341-50.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
- Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC* 2010; 3: 623-40.
- Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC* 2010; 3: 623-40.
- Sdringola S, Johnson NP, Kirkeeide RL, et al. Impact of unexpected factors on quantitative myocardial perfusion and coronary flow reserve in young, asymptomatic volunteers. *JACC* 2011; 4: 402-12.
- Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, et al. Myoview Multicenter Registry. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 134-9. Errata in: *J Nucl Med* 2003; 44: 648.
- Takx RA, Blomberg BA, El AH, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circulation* 2015; 8: 002666.
- Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131: 528-35.
- Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015; 131: 19-27.
- Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1818-24.
- von Scholten BJ, Hasbak P, Christensen TE, et al. Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59 (2): 371-8. doi: 10.1007/s00125-015-3799-x.
- Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1029-39.
- Zaret BL and Beller G. *Clinical nuclear cardiology: state of the art and future directions*. Filadelfia: Mosby/Elsevier, 2010.
- Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 670-80.
- Ziadi MC, deKemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 740-8.

Abordaje del tratamiento con la mejora del estilo de vida

18.1 • Alimentación saludable: importancia de la adherencia terapéutica

María Inés Somoza

Una dieta saludable, el ejercicio regular y la cesación tabáquica constituyen los pilares de la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Estos componentes son las medidas fundamentales del estilo de vida que pueden retrasar el envejecimiento cardiovascular y promover la longevidad.

La dieta puede contribuir al riesgo de enfermedad mediante la modulación de las vías metabólicas y la homeostasis; por lo tanto, las diferencias en las respuestas metabólicas a la dieta pueden explicar algunas variaciones individuales en las asociaciones entre dieta y enfermedad. Sin embargo, las evaluaciones sistemáticas de la adherencia y las respuestas metabólicas a patrones dietéticos complejos han sido un desafío.

Los principales componentes de la terapia médico-nutricional para la prevención de las enfermedades cardiovasculares incluyen la composición cualitativa de la dieta, el contenido energético y el momento del consumo de alimentos.

La estrategia dietética más saludable incorpora patrones de nutrición y alimentación basados en evidencia. Se han propuesto muchos modelos dietéticos para beneficiar la salud cardiovascular; en la mayoría de ellos se recomienda promover el consumo de verduras, frutas frescas estacionales y locales, frutos secos, semillas, legumbres, cereales integrales y pescado fresco frente a las carnes rojas procesadas, los hidratos de carbono refinados y los alimentos ultraprocesados, recomendaciones que son el común denominador de las dietas más populares.

En comparación con los alimentos/nutrientes individuales, los patrones dietéticos reflejan la dieta habitual de una persona e incorporan los efectos sinérgicos y acumulativos de varios componentes dietéticos, minimizando así la confusión causada por factores dietéticos individuales. Entre ellos la dieta mediterránea, la dieta DASH (Enfoque Dietario para detener la Hipertensión) y otros patrones dietarios más o menos identificables como orientación general para la promoción de la salud y de la longevidad.

Aunque la oferta dietética es amplia y comprende muchos enfoques, la mayoría de los cuales han sido ampliamente estudiados, todavía existen brechas en la evidencia. De hecho, falta una orientación dietética específica para subpoblaciones (con algunas excepciones, como la dieta DASH para pacientes hipertensos). Sin embargo, incluso en estas poblaciones, muchos aspectos dietéticos están bajo la mirada científica. Además, la importancia pronóstica de la suplementación con micronutrientes y vitaminas es controversial.

Un balance calórico positivo y el aumento de grasa corporal aumentan el riesgo de ECV. Uno de los objetivos de una nutrición balanceada es lograr un peso corporal saludable. Esto podría lograrse mediante una terapia médico-nutricional que incorpore una ingesta dietética cualitativa (p. ej., evitando los alimentos procesados, incluidos los alimentos endulzados con azúcar), una restricción calórica cuantitativa (p. ej., evitando alimentos ricos en energía) y, posiblemente, la restricción temporal de los alimentos.

Más aún, el consumo habitual de los mencionados alimentos puede afectar el microbioma.

Una menor diversidad de microbiota se asocia con un mayor riesgo de ECV. La microbiota intestinal puede generar ácidos grasos de cadena corta, afectar el metabolismo de la bilis y dar como resultado la exposición a lipopolisacáridos intestinales que pueden estimular la señalización proinflamatoria, lo que potencialmente promueve la obesidad y las enfermedades metabólicas. La microbiota intestinal potencialmente patógena puede generar N-óxido de trimetilamina (TMAO), que es un biomarcador de metabolitos asociado con un aumento de la aterosclerosis y la trombosis. Los niveles de TMAO pueden reducirse potencialmente reemplazando las carnes animales con alimentos de origen vegetal.

Adicionalmente, el microbioma puede afectar los fármacos para las ECV a través del metabolismo, la activación, la desactivación, la producción de metabolitos tóxicos, la modulación del transporte y la alteración de la excreción biliar, con efectos sobre el potencial de efecto terapéutico y la toxicidad de los fármacos. A la fecha, ningún ensayo prospectivo ha demostrado todavía que la alteración del microbioma en humanos reduzca el riesgo o los eventos de ECV.

Patrones alimentarios y salud cardiovascular

Entre varios patrones dietéticos, la dieta mediterránea (DM) es la más investigada y su valor pronóstico es inequívoco. Hace casi medio siglo, el histórico estudio epidemiológico “Estudio de los siete países”, de Ancel Keys y cols., demostró por primera vez los efectos beneficiosos de una dieta prevalente en el Mediterráneo sobre la enfermedad arterial coronaria y la mortalidad. De hecho, la población rural de Creta, la isla de Grecia incluida en el estudio, tenía las tasas de mortalidad por enfermedad de las arterias coronarias más bajas en comparación con los europeos del norte y los norteamericanos, un hallazgo que se atribuyó al consumo de verduras, legumbres y aceite de oliva, alimentos que definieron la dieta cretense durante muchos años. Se demostraron resultados similares para la cohorte italiana del estudio. Unos años más tarde, se cuantificó la adherencia a la dieta mediterránea con una puntuación que se asoció significativamente con la mortalidad cardiovascular (CV) y total.

Recientemente, un metaanálisis de 40 ensayos aleatorios con más de 35 000 participantes demostró la superioridad de la dieta mediterránea para la reducción de la CV y la mortalidad total.

La dieta mediterránea ha demostrado efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular, mejorando la

presión arterial, la función endotelial y los perfiles de lípidos, al tiempo que reduce las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo. Estos beneficios se han observado consistentemente en metaanálisis, estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorios.

Además, se demostró que la dieta mediterránea es superior a las dietas bajas en grasas para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo de frutas, verduras, pescados y mariscos frescos, frutos secos, legumbres, cereales integrales, semillas y aceite de oliva, una ingesta moderada de vino principalmente dentro de las comidas y una menor ingesta de carnes rojas/procesadas, grasas saturadas, postres y bebidas azucaradas.

El perfil de consumo diario de bebidas alcohólicas fermentadas en pequeñas o moderadas cantidades durante las comidas en el marco de una dieta saludable como la dieta mediterránea es el más recomendable. En ningún caso puede aceptarse su consumo compulsivo ocasional (fines de semana), que va ligado a un aumento de accidentes y a una mayor incidencia de episodios de pancreatitis.

Además de los efectos cardioprotectores establecidos de la dieta mediterránea a través de varios mecanismos, como las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de sus componentes, solos o en combinación, se han propuesto nuevas vías de acción. De hecho, en un estudio de cohorte grande de mujeres una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con telómeros más largos, un marcador genético de salud cardiovascular y longevidad. Además, un estudio reciente identificó un perfil metabólico que refleja la adherencia a la dieta mediterránea y predice la enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo clásicos.

Efectos similares fueron observados con otros patrones dietéticos que toman elementos de la dieta mediterránea como la dieta Portfolio, la dieta DASH o dietas con incrementos de frutas y verduras, frutos secos o fibra.

Los patrones alimentarios basados en plantas pueden ser ovolactovegetarianos (incluye huevos y lácteos), veganos (excluye todo alimento animal), flexitarianos (incluye carnes en baja cantidad y frecuencia) o pescetariana (incluye pescado).

Según una declaración científica reciente de la *American Heart Association* (AHA), la dieta mediterránea, la dieta estilo DASH, la dieta pescetariana y la dieta ovolactovegetariana se alinean mejor con la guía dietética de la AHA 2021.

La dieta DASH es uno de los patrones alimentarios con más evidencia científica en prevención

cardiovascular, recomendada por diversos consensos y guías de práctica clínica en el mundo. El patrón alimentario DASH se originó en la década de 1990, cuando el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos comenzó a financiar proyectos para identificar patrones alimentarios que mejoren el control de la hipertensión arterial (HTA). A partir de la observación de que las personas vegetarianas tenían niveles de presión arterial (PA) más bajos, se diseñó una dieta rica en fibra, potasio, calcio, magnesio y baja en grasas saturadas.

Este patrón alimentario demostró no solo reducir significativamente los valores de PA, sino tener beneficios en otras condiciones como diabetes, obesidad y una asociación con menor mortalidad por todas las causas.

La dieta DASH promueve un consumo alto de verduras, frutas, granos y cereales integrales, y moderado de carnes magras (especialmente aves y pescado) y lácteos descremados, mientras que desalienta el consumo de carnes rojas y procesadas, dulces y bebidas azucaradas. Al igual que la dieta mediterránea, consiste en un patrón con alimentos de origen vegetal mínimamente procesados pero, mientras que la dieta mediterránea incentiva el consumo de pescado graso, aceite de oliva y frutos secos (lo cual la hace más alta en grasas insaturadas), la dieta DASH original es baja en grasas y más alta en carbohidratos, y enfatiza un alto consumo de granos integrales y un consumo moderado de lácteos. No se trata de una dieta hiposódica tradicional; en ella se incluyen alimentos con un elevado contenido de potasio, calcio y magnesio, cuya combinación contribuye a reducir la presión sanguínea. También contiene bajas cantidades de grasa total, saturada y colesterol, y de azúcares simples y de hidratos de carbono refinados. Suma además cereales integrales y derivados, legumbres y pescados.

Las dietas vegetarianas, ya sea las que excluyen carnes y aves o las que permiten pescado (pesce-), productos lácteos (lacto-) o huevos (ovo-), se asocian con un riesgo reducido de ECV. Las proteínas se aportan en una proporción de 1 g/kg de peso ideal (entre 15% y 20% del valor calórico total). Se deben seleccionar proteínas con mínima asociación con grasas saturadas y preferentemente unidas a fibras.

Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares promueven la sustitución de las grasas saturadas por grasas insaturadas para reducir el riesgo cardiovascular.

Los ácidos grasos saturados se encuentran sobre todo en productos de origen animal: grasas lácteas y carnes (vacuna, cerdo, cordero, piel de pollo) y

productos elaborados con estas grasas (manteca, crema doble, fiambres, embutidos). Algunos aceites vegetales como el de coco y palma contienen una elevada proporción de grasas saturadas.

El manejo de las grasas de la dieta ha mostrado tener efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Una dieta baja en ácidos grasos saturados (menos del 7% del valor calórico total) disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente cuando son sustituidos por ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y 6, o por ácidos grasos monoinsaturados. La proporción de grasas trans debería ser menor del 1% del valor calórico total.

Los ácidos grasos trans (AGT) se encuentran de forma natural en la carne y la leche de animales rumiantes, pero el procesamiento industrial de aceites vegetales es la principal fuente de la dieta. Se encuentran en alimentos de origen industrial y en productos elaborados con estas grasas como margarinas, panificados, galletería, masas preelaboradas de empanadas y tartas, bizcochería y golosinas. El consumo de AGT se asocia a un aumento del 21% de la incidencia de enfermedad coronaria, del 34% de mortalidad por todas las causas y del 28% de muerte por cardiopatía isquémica.

Una revisión reciente de la bibliografía cuestiona el efecto nocivo de las grasas saturadas en la salud cardiovascular y concluye que las grasas saturadas que se encuentran naturalmente en alimentos ricos en nutrientes pueden incluirse de manera segura en la dieta.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, tales como el ácido eicosapentanoico (EPA, por su sigla en inglés) y el ácido docosahexaenoico (DHA, por su sigla en inglés), presentes en pescados grasos y mariscos, presentan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Varios estudios indican que estos ácidos grasos ejercen efectos cardioprotectores, reducen el riesgo de muerte cardíaca y disminuyen la incidencia de fibrilación auricular.

La evidencia proveniente de estudios observacionales indica que el consumo de pescado (al menos 2 veces por semana) y de alimentos ricos en ácido α -linolénico (presentes en nueces, algunos vegetales y semillas) se asocia con menor riesgo de ECV y ataque cerebrovascular (ACV), pero sin mayores efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas.

Un metaanálisis demostró que un incremento de dos raciones semanales de cualquier tipo de pescado se relaciona con una reducción del riesgo de ACV por cualquier causa, observándose una mayor disminución del riesgo de ACV isquémico. Otros datos redundan

en el efecto protector cardiovascular del consumo de pescado, que aparece relacionado con la reducción de muerte súbita.

Las recomendaciones de 2018 de la AHA enfatizan la importancia de consumir pescado y señalan que parece haber un efecto umbral con aproximadamente un 50% de reducción en el riesgo de muerte súbita cardíaca con una o dos raciones de pescado azul por semana frente a ningún consumo de pescado. Un análisis de 8 estudios prospectivos muestra una disminución del 5% del riesgo de infarto agudo de miocardio por cada ingesta semanal adicional de una ración de 100 g de pescado, y corrobora la importancia de su consumo en la prevención de la cardiopatía isquémica.

Recientemente, los investigadores del estudio PURE sugirieron una dieta compuesta por mayores cantidades de frutas, verduras, frutos secos, legumbres, pescado y lácteos enteros como una dieta saludable asociada con menores enfermedades cardiovasculares y mortalidad, especialmente en países con menores ingresos.

Una mayor ingesta de fibra no solo es una estrategia eficaz para reducir factores de riesgo cardiovascular, sino que se asocia a una reducción de entre 15% y 30% de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, enfermedad coronaria, ACV, DM2 y cáncer colorrectal. La fibra se halla presente en alimentos de origen vegetal, principalmente en granos integrales, frutas, vegetales, legumbres y semillas.

Se recomienda consumir entre 20-30 g de fibra dietaria por día, como mínimo 15 g, predominantemente β -glucanos de la avena y la cebada. Se puede utilizar un aporte de fibra extra en forma de salvado de avena y de otros cereales, semillas y legumbres.

Las mencionadas directrices, asimismo, recomiendan la restricción del consumo libre de azúcares añadidos hasta un máximo del 10% de ingesta energética diaria. Los azúcares añadidos se agregan a las comidas y bebidas durante su proceso de elaboración, como por ejemplo azúcar (sacarosa), miel, dextrosa, jarabe de maíz de alta fructosa, sirope, entre otras denominaciones.

Está bien documentada la asociación de una mayor incidencia de DM2 y ECV con una alta ingesta de carbohidratos. En un estudio reciente se encontró que el riesgo CV aumenta después del consumo sistemático de alimentos con un índice glucémico alto.

El índice glucémico (IG) es definido por la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por su sigla en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el incremento del área bajo la curva de respuesta glucémica (RG) que produce la ingesta de 50 g de hidratos de carbono (HC) del alimento

testado, expresado como un porcentaje de la respuesta de la misma cantidad de HC de un alimento estándar (glucosa o pan blanco), tomados por el mismo sujeto. El valor de IG se obtiene luego de administrar una porción de alimento con 50 g de HC y comparar a los 120 minutos posteriores a la ingesta las sumatorias de los valores de glucemia o el área bajo la curva. El valor obtenido para el alimento de referencia es 100 y el del alimento analizado se expresa como porcentaje de esta referencia.

Los alimentos con HC digeribles, absorbidos y metabolizados rápidamente se consideran de alto IG (valores con referencia a la glucosa mayores o iguales de 70), los alimentos con IG medio son aquellos cuyos valores son mayores de 55 y menores de 70, en tanto que los alimentos con HC cuyos mecanismos fisiológicos son más lentos y de menor impacto en los niveles de glucemia e insulinemia se consideran de bajo IG (valores de IG menores o iguales de 55).

Los patrones alimentarios poblacionales presentan significativas diferencias regionales, como variedad, cantidad y procedimientos de cocción. Numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos intentaron esclarecer el rol de los diferentes tipos de HC en la prevalencia de ECV e infarto. Un primer abordaje podría realizarse según las evidencias disponibles que evaluaron el rol en la salud de la ingesta de granos enteros, frutas, verduras y azúcares.

Con relación a los granos enteros, desde principios de este milenio varias revisiones sistemáticas coinciden en su efecto cardioprotector, independientemente de otros factores como el estilo de vida, los componentes alimentarios y el nivel de adiposidad. En cuanto a las verduras y frutas frescas, la OMS sugiere un consumo diario mayor de 400 g por el efecto sobre la disminución del riesgo de cardiopatía coronaria, ACV y HTA, debido a su alto contenido en fibra, potasio y fitonutrientes.

Los fitonutrientes son componentes alimentarios bioactivos que desempeñan un papel importante en la salud humana al mantener y modular la función inmune para prevenir enfermedades específicas. Algunos de los fitonutrientes bioactivos importantes incluyen polifenoles, terpenoides, resveratrol, flavonoides, iso-flavonoides, carotenoides, limonoides, glucosinolatos, fitoestrógenos, fitoesteroles y antocianinas.

Más de 10000 compuestos han sido identificados en plantas y alimentos, como por ejemplo frutas, verduras, té, plantas medicinales, microalgas, hierbas, semillas y cereales, y también en bebidas como café, té, cacao y vino. Se sabe que en diversas frutas silvestres como la uva, la aceituna, el arándano, el mango y las frutas cítricas se encuentran altos contenidos de polifenoles, como

por ejemplo las catequinas, los flavonoles, las isoflavonas, las antocianinas y los ácidos fenólicos.

El consumo de fitonutrientes es beneficioso para la microbiota intestinal debido a que aumenta la población de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* que elevan la producción de ácidos grasos de cadena corta y, por lo tanto, mejoran el metabolismo general del individuo.

La relación entre ingesta de azúcares y riesgo de ECV e infarto es más débil y debe interpretarse independientemente del efecto sobre el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como HTA, sobrepeso o diabetes.

El impacto del consumo de bebidas azucaradas sobre la salud cardiovascular ha sido evaluado en numerosos estudios epidemiológicos, la mayoría de los cuales concluyen que su consumo frecuente altera la sensibilidad a la insulina y contribuye a la aparición de obesidad, síndrome metabólico y DM2. También existen evidencias de su relación con la HTA, especialmente cuando el endulzante es el jarabe de maíz de alta fructosa.

La hiperinsulinemia es uno de los principales mecanismos que pueden explicar parte del mayor riesgo CV asociado con la ingesta elevada de carbohidratos refinados. Un consejo más restrictivo sobre los azúcares puede ser útil para aquellos que necesitan perder peso o tienen altos valores plasmáticos de triglicéridos (TG). Las bebidas gaseosas y jugos deben ser utilizadas con moderación por la población en general y deben limitarse drásticamente en aquellas personas con valores elevados de TG o adiposidad visceral.

El consumo excesivo de fructosa se asocia a hiperuricemia y esteatosis hepática. Por ello, el uso de fructosa añadida a los productos procesados no es recomendable. Los individuos con hipertrigliceridemia deberían limitar o evitar el consumo de bebidas endulzadas con jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) y sacarosa, con el fin de reducir la ganancia de peso, reducir el riesgo de ECV y de esteatosis hepática.

El consumo elevado de alcohol se asocia con niveles elevados de TG, especialmente cuando hay obesidad. Se debe recomendar a los pacientes con hipertrigliceridemia que reduzcan o eliminen el consumo de alcohol. En aquellos que ya consumen alcohol y no tienen contraindicaciones, restringirlo a un consumo de bajo riesgo ≤ 10 g/día (una medida al día para los hombres adultos o menos para las mujeres adultas). Una medida equivale a 330 mL de cerveza, 120 mL de vino o 25 mL de bebidas destiladas.

La hiperlipidemia aterogénica (definida como niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y niveles normales de colesterol LDL, que se compone de partículas pequeñas y densas), frecuente

en pacientes con sobrepeso y obesos con metabolismo anormal de la glucosa, también se asocia con un mayor riesgo CV y puede explicar parte del riesgo residual, más allá del colesterol LDL. Los investigadores han descubierto que el colesterol remanente es el que se asocia con alta incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con alto riesgo, incluidos los pacientes diabéticos.

En resumen, la evidencia actual y las recomendaciones internacionales respaldan el papel beneficioso de ciertos patrones dietéticos para promover la salud cardiovascular global. El consenso sigue estando a favor de la dieta mediterránea tanto en guías y directrices científicas europeas y americanas. También se recomiendan otras dietas similares. Las carnes rojas procesadas, los alimentos procesados y los carbohidratos refinados deben restringirse o evitarse.

En el futuro, las orientaciones dietéticas óptimas para una vida sana y libre de las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas se individualizarán en función del riesgo CV inicial, considerando los antecedentes genéticos y las modificaciones epigenéticas y ambientales.

Los micronutrientes y la salud cardiovascular

Los micronutrientes, particularmente las vitaminas y los minerales, son esenciales para varias funciones celulares y procesos biológicos moleculares en el cuerpo humano. Componentes como el sodio, el potasio y el magnesio son elementos principales para la función normal del miocardio, y desequilibrios entre la absorción, el metabolismo y la excreción de estos elementos pueden tener efectos perjudiciales para la salud cardiovascular.

El consumo excesivo de sodio se asocia con presión arterial alta y el consiguiente aumento del riesgo CV. Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial (ESH, por su sigla en inglés) recomiendan la restricción de la ingesta de sodio a < 2 g, correspondientes a 5 g de sal (cloruro de sodio), para pacientes con HTA. Además, en adultos con hipertensión y que consumen una dieta rica en sodio son preferibles los sustitutos que reemplazan parte de la sal con sales de cloruro de potasio.

En la prevención primaria de ECV se recomienda una ingesta inferior a 5 g de sal (cloruro de sodio) por día para la prevención primaria de ECV, según las actuales directrices de la SEC.

Para lograr una reducción del aporte dietético de sodio hay que vigilar la cantidad de sal añadida a la comida durante la elaboración, la cocción y el servicio,

y restringir los alimentos procesados, en conserva, sazonados, embutidos y bebidas glucocarbonatadas, que se caracterizan por su riqueza sódica. Hay que considerar que durante el procesado de muchos alimentos pueden añadirse conservantes ricos en sodio (citrato sódico, propionato sódico, nitrato sódico, glutamato sódico, ascorbato sódico, etc.) con el objeto de mejorar su sabor y ayudar a su conservación. Otros productos con un alto contenido en sodio son snacks, aderezos, salsas envasadas, productos de bollería, helados, panificados, galletitas, quesos, fiambres, embutidos, productos congelados y en conserva, comidas rápidas, caldos y sopas envasadas. Para la elaboración culinaria de los alimentos y mejorar su palatabilidad existen condimentos que pueden suplir la sal: especias, jugo de limón, hierbas aromáticas y ajo.

En cuanto al magnesio, el bloqueador fisiológico del calcio natural, es fundamental para la función del miocardio y la salud cardiovascular. El magnesio ha sido implicado en la fisiopatología de varias enfermedades, incluidas la HTA, la diabetes y la fibrilación auricular, mientras que su déficit puede acelerar el envejecimiento cardiovascular a través del estrés oxidativo y de la activación de la inflamación. Aunque se recomienda la ingesta de potasio para reducir la presión arterial, no existen recomendaciones para la suplementación con magnesio.

Las vitaminas, especialmente aquellas con propiedades antioxidantes como las vitaminas C, E y D, están asociadas con la salud cardiovascular. Sin embargo, la importancia pronóstica de la suplementación con vitaminas es discutible. En el pasado, varios estudios de cohortes prospectivos que investigan el efecto de la suplementación con vitamina C y vitamina E sobre el riesgo CV arrojaron resultados contradictorios, que van desde una asociación inversa para la vitamina C y una asociación positiva para la vitamina E, o ninguna asociación entre la suplementación con vitamina C y el riesgo CV y la mortalidad.

La vitamina D, una vitamina con efectos pleiotrópicos, es beneficiosa para la salud cardiometabólica. De hecho, la deficiencia de vitamina D se asocia con una alta incidencia de HTA, diabetes y niveles alterados de lípidos, y se relaciona con un mal pronóstico cardiovascular. A pesar de su importante valor pronóstico, los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D siguen siendo difíciles de alcanzar.

Importancia de la adherencia terapéutica

La adherencia es uno de los principales determinantes para lograr los beneficios del cambio de hábitos en la alimentación. Los cambios de estilo de vida duraderos

son difíciles de lograr y aunque las motivaciones de salud pueden ayudar al cumplimiento a corto plazo, el placer sigue siendo un determinante importante de cualquier cambio dietético que pretenda sostenerse en el tiempo. Además, entre los factores relevantes que influyen en la intención de cambiar la elección de alimentos los más importantes son la motivación, el tiempo, el acceso y el conocimiento, por ello es necesario detectar en la consulta posibles barreras que puedan estar impidiendo esta adherencia, tales como el alto costo de los alimentos, las intolerancias individuales, la presencia de alergias alimentarias, los efectos gastrointestinales e incluso barreras culinarias, culturales y religiosas.

Las terapias médico-nutricionales más efectivas para reducir las ECV son aquellas que están basadas en evidencia, promueven una ingesta dietética cualitativa y cuantitativa saludable y conducen a la adherencia del paciente a largo plazo. Los estudios futuros deberán explorar las interrelaciones mencionadas y mejorar las orientaciones dietéticas para la salud cardiovascular hacia enfoques dietéticos óptimos y personalizados.

Bibliografía de consulta

- Appel L, Brands M, Daniels S, Karanja N, Elmer P, Sacks F. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296-308.
- Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values. *Diabetes Care* 2008; 31 (12): 2281-3.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, et al. Pirámide de la dieta mediterránea en la actualidad. *Actualizaciones científicas y culturales. Nutrición de Salud Pública* 2011; 14: 2274-84.
- Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140-205.
- Cabo R, Mattson MP. Efectos del ayuno intermitente sobre la salud, el envejecimiento y la enfermedad. *N Engl J Med* 2019; 381: 2541-51.
- Crimarco A, Springfield S, Petlura C, Streaty T, Cunanan K, Lee J, et al. Un ensayo cruzado aleatorio sobre el efecto de la carne de origen vegetal en comparación con la carne de origen animal sobre el N-óxido de trimetilamina y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos generalmente sanos: estudio con un ensayo alternativo de consumo de carne y alimentos vegetales apetitosos (SWAP-MEAT). *Soy J Clin Nutr* 2020.
- Crous-Bou M, Fung T, Prescott J, Julin B, Du M, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study. *BMJ* 2014; 349: 6674.
- Delgado-Lista J, Alcaraz-Díaz J, Torres-Péna J, Navarro-Quintana GM, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a

- low-fat diet (CARDIOPREV): A randomized controlled trial. *Lancet* 2022; 399: 1876-85.
- Dybvik JS, Svendsen M, Aune D. Vegetarian and vegan diets and the risk of cardiovascular disease, ischemic heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2023; 62: 51-69.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; Investigadores del estudio PREDIMED. Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares con una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos. *N Engl J Med* 2018; 378: 34.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, et al. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con la dieta mediterránea. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
- Freeman AM, Morris PB, Aspary K, Gordon NF, Barnard ND, Esselstyn CB, et al. Una guía para médicos sobre las controversias actuales sobre nutrición cardiovascular: parte II. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 553-68.
- Gardner CD, Vadiveloo MK, Petersen KS, Anderson CA, et al. Popular Dietary Patterns: Alignment with American Heart Association 2021 Dietary Guidance: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023; 147: 1715-30.
- Iseri L, French J. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108: 188-93.
- Jenkins DJ, Dehghan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, et al. Glycemic index, glycemic load and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med* 2021; 384: 1312-22.
- Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, Senthong V. N-óxido de trimetilamina y riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad. *Informes Curr Nutr* 2018; 7: 207-13.
- Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, JalinkM, Hitchcock C, et al. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023; 380: e072003.
- Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30: 503-10.
- Kubota Y, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, et al. JACC Study Group Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: The Japan Collaborative Cohort Study (JACC) Study. *Stroke* 2011; 42: 1665-72.
- Larsson S, Traylor M, Burgess S, Boncoraglio G, Jern C, et al. MEGASTROKE project of the International Stroke Genetics Consortium. Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke. *Neurology* 2019; 92: 944-50.
- Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Med* 2014; 127: 848-57.
- Li J, Guasch-Ferré M, Chung W, Ruiz-Canela M, et al. The Mediterranean diet, plasma metabolome, and cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 2545-656.
- Malik V, Hu F. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 205-18.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, et al. 2023 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2023; 41.
- Mann J, Cummings JH, Englyst HN, et al. FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (1): 132-7.
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, et al. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: Cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 507-15.
- Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, O'Donnell M, Hu W, et al. Diet, cardiovascular disease and mortality in 80 countries. *Eur Heart J* 2023; 44: 2560-79.
- Michos E, Cainzos-Achirica M, Heravi A, Appel L. Vitamin, D. Calcium supplements and implications for cardiovascular health: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 437-49.
- Pietri P, Stefanadis, C. Cardiovascular aging and longevity. State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 189-204.
- Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434-45.
- Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, Kris-Etherton PM, et al. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138: 35-47.
- Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scalfaferrri F, Pulcini G, et al. Componentes alimentarios y hábitos dietéticos: claves para una composición saludable de la microbiota intestinal. *Nutrientes* 2019.
- Ros E. Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población. *Nutr Hosp* 2015; 2: 435-77.
- Rubinstein A, Elorriaga N, Garay OU, Poggio R, Caporale J, Matta MG, et al. Eliminating artificial trans fatty acids in Argentina: estimated effects on the burden of coronary heart disease and costs. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 614-22.
- Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, Appel L, Bray G, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015; 101 (6): 1144-54.

- Tappy L, Le KA. Health Effects of Fructose and Fructose-Containing Caloric Sweeteners: Where Do We Stand 10 Years After the Initial Whistle Blowings? *Curr Diab Rep* 2015; 15: 54-68.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
- Tuteja S, Ferguson JF. Microbioma intestinal y respuesta a fármacos cardiovasculares. *Circ Genom Precis Med* 2019; 12: 421-9.
- Valk R, Hammill J, Grip J. Saturated fat: Villain and bogeyman in the development of cardiovascular disease? *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 2312-21.
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Microbiota intestinal en la hipertensión y la aterosclerosis: una revisión. *Nutrientes* 2020; 12.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-37.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas KC, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.
- Wan Y, Tabung F, Lee DH, Fung T, Willett W, Giovannucci E. Dietary insulinemic potential and risk of total and cause specific mortality in the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-up Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 451-9.
- Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. La dieta mediterránea, sus componentes y las enfermedades cardiovasculares. *Am J Med* 2015; 128: 229-38.
- Wood AM, Kaptoge S, Butterworth A, Willett P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 391: 1513-23.
- World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition. Capítulo 4. The role of the glycemic index in food choice. *FAO Food and Nutrition Paper* 66. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome 1997; 14-18.
- World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Ginebra: WHO, 2003.
- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes* 2016; 65: 1767-78.
- Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: Accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1199-207.
- Ye Z, Song H. Antioxidant vitamin intake and the risk of coronary heart disease: Meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 26-34.

18.2 • El aceite de coco y su impacto en la salud cardiometabólica

Micaela Chávez • Micaela Mirada

En la actualidad, el uso de aceite de coco ha tomado popularidad por sus posibles efectos positivos o negativos sobre la salud, siendo su composición la cuestión del problema, ya que el 90%-92% del aceite de coco está conformado por ácidos grasos saturados (AGS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llegado a considerar la mantequilla de cacao, el aceite de palma y las grasas animales unas grasas que deberían ser de bajo consumo en la dieta.

Asimismo, el consumo de AGS aumenta los niveles totales de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por su sigla en inglés), lo cual contribuye a la aterosclerosis y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por ello, la OMS ha recomendado hasta el 10% del consumo de grasas saturadas dentro de una alimentación saludable y la Asociación Americana del Corazón (AHA, por su sigla en inglés) recomienda que no se consuma más de un 6% de grasa saturada como parte de las calorías diarias para aquellos que necesiten bajar sus niveles de colesterol. Las fuentes

comunes de grasa saturada incluyen las carnes rojas, la leche entera y otros alimentos lácteos como el queso, el aceite de coco y el aceite de palma.

En controversia, ante la demanda de productos saludables, las sociedades y grandes industrias han puesto la mirada en diferentes alimentos, los cuales contribuirían a la disminución de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), y entre ellos se encuentra el aceite de coco extra virgen. Este producto ha llamado la atención en medios de comunicación y sociedades de todo el mundo, por ello se ha comenzado a evaluar su utilización como medio de cocción y su uso como acompañante en alimentos como el café y los batidos vitamínicos, como muchas celebridades, comunidades de influencia y algunos médicos sugieren. Posiblemente, esto se debe a la difusión de propiedades benéficas para la salud y supuestos efectos cardioprotectores del aceite de coco extra virgen (ACEV). Este se diferencia del aceite de coco refinado (ACR) al no pasar por un proceso de blanqueado y desodorizado,

que permite conservar sus propiedades antioxidantes en forma de vitamina E, esteroides y polifenoles.

Entre los AGS del coco se encuentra el ácido láurico, que representa el 50% de su contenido, siendo este AG al que se le presume la mayoría de sus beneficios. Dado que el AG de cadena media se considera que tiene una mayor eficiencia en su absorción, solubilidad, metabolismo y oxidación, proporciona energía de manera rápida; esto propone la mejora del perfil lipídico, el control del peso y de la salud. Por todo esto, la comunidad científica ha realizado estudios con ACEV para evaluar si en realidad tiene propiedades cardioprotectoras y efectos positivos en la salud.

Aceite de coco

El aceite de coco es un aceite de origen natural, utilizado para fines alimentarios e industriales, y tiene una amplia importancia comercial. Existen de dos tipos, que difieren por sus métodos de obtención, que se basan en procesos secos y húmedos. Por un lado, se encuentra el aceite de copra (refinado) y por el otro el aceite de coco extra virgen. A su vez, este es una mezcla de ácidos grasos y glicerol, y los ácidos grasos varían desde cadenas de átomos de carbono C6-C18. Es rico en ácidos grasos de cadena media y tiene características de ser biodegradable y altamente resistente al deterioro oxidativo, lo cual aumenta su potencial para la utilización en altas temperaturas.

Este aceite está compuesto predominantemente por ácidos grasos saturados, que corresponden aproximadamente al 90% de su composición total. Asimismo, una cucharada de aceite de coco (13 g) contiene, en promedio, 120 kcal, 12 g de grasas totales, 11,2 g de ácidos grasos saturados, 0,7 g de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA, por su sigla en inglés) y 0,2 g de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por su sigla en inglés). Los principales ácidos grasos que se encuentran en el aceite de coco son los ácidos láurico (12:0), mirístico (14:0) y palmítico (16:0), que representan el 45%, 17% y 9% del ácido graso, respectivamente.

Además, contiene varios compuestos bioactivos, entre ellos los ácidos fenólicos, tocoferoles, tocotrienoles y fitoesteroides, a los que junto con los AG de cadena media serían los responsables de los efectos benéficos para la salud. A los compuestos fenólicos se les atribuye la propiedad de reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y mejorar la salud, por ello se recomienda tener una dieta rica en estos. Esto se debe a su capacidad de actuar en diferentes procesos enzimáticos, lo que les permite participar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción,

eliminar radicales libres e inhibir la peroxidación. Por otra parte, los tocoferoles son compuestos orgánicos que actúan como antioxidantes liposolubles, los cuales presentan varios fenoles metilados que actúan como la vitamina E. Asimismo, los tocotrienoles son la forma insaturada de los tocoferoles y todos son isoformas de la vitamina E. Estos tienen propiedades neuroprotectoras, antioxidantes, anticancerígenas y reductoras del colesterol. Por último, los fitoesteroides son esteroides de origen vegetal, que reducen la absorción de colesterol debido a la similitud de sus estructuras químicas; además, compiten con el colesterol al mezclarse con las micelas, lo que reduce la absorción de colesterol en el intestino delgado.

Usos del aceite de coco

El aceite de coco tiene diferentes usos, entre ellos como fuente de energía en nutrición clínica, tanto en nutrición oral como enteral, cuando la digestión, la absorción, el transporte o el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga se encuentra disminuido. Además, se utiliza en alimentación parenteral cuando es necesaria una fuente rápida de energía, y en estados catabólicos como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el cáncer. También, se utiliza en personas con insuficiencia pancreática, malabsorción de grasas, deficiencia en el transporte linfático de quilomicrones e hiperquilocriemia grave. Por otra parte, es de utilidad como componente dietético en el tratamiento de la epilepsia infantil. También se utiliza en fórmulas infantiles para prematuros y como suplemento para deportistas por la rápida absorción de ácidos grasos de cadena media. Es de gran importancia detallar su uso en productos de pastelería, bollería y heladería, ya que son de gran consumo especialmente por la población infantil. Debido a su alto porcentaje de grasas saturadas se pone a la población en riesgo de padecer un aumento del colesterol y de enfermedades ateroscleróticas.

Aceite de coco, obesidad y efectos en los niveles de lipoproteínas

Para la obesidad, se buscó formular dietas con ácidos grasos de cadena media que puedan contribuir al control del peso y reducir su efecto negativo en diversas patologías, debido a que los triglicéridos de cadena media se metabolizan de diferente forma a los de cadena larga.

Estos ácidos grasos pueden pasar directamente a la vía portal debido a su polaridad y su menor tamaño, lo que les confiere una mayor hidrosolubilidad y mejora su capacidad de absorción. En cambio, los ácidos grasos de cadena larga serán transportados en los quilomicrones

del enterocito a la linfa y, de esta, a la circulación venosa, por lo que los ácidos grasos de cadena media presentan una facilidad en su metabolización porque pasan directamente de la luz intestinal a la vena porta que los conducirá hasta el hígado, mientras que los ácidos grasos de cadena larga necesitan transportadores para llegar a los capilares linfáticos antes de llegar a la circulación venosa. Por ello se le ha atribuido al aceite de coco aportes positivos para la pérdida de peso, ya que podría ser absorbido y metabolizado más rápido y podría mejorar la saciedad. Asimismo, diversos estudios concluyeron que la suplementación dietética con este aceite tuvo un efecto en la reducción de la circunferencia abdominal. A pesar de todos los posibles efectos beneficiosos del aceite de coco, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos *in vitro* y en animales, y la bibliografía es escasa sobre estudios en seres humanos.

Los efectos del aceite de coco sobre el metabolismo lipoproteico son controvertidos; algunos estudios encontraron un aumento significativo en los niveles de HDL-C y otros estudios sugieren que parece disminuir la respuesta de trigliceridemia y colesterolemia posprandial, pero los resultados que hay hasta la actualidad no son uniformes.

Tampoco los datos arrojados son suficiente evidencia para evaluar el efecto del aceite de coco en enfermedades crónicas no transmisibles, por lo cual se requieren más estudios que logren dar soporte a estos resultados y puedan verse de forma sistemática en diferentes partes del mundo.

Por su parte, la AHA repasó todos los datos existentes acerca de las grasas saturadas y demostró que el aceite de coco aumenta el colesterol LDL. Los investigadores no encontraron diferencia entre el aceite de coco y otros aceites altos en grasas saturadas como la manteca, la grasa de res y el aceite de palma. De hecho, un 82% de la grasa del aceite de coco es saturada, mucho más que en la manteca (60%), la grasa de res (50%) y la manteca de puerco (39%).

Conclusiones y sugerencias

El aceite de coco es una grasa saturada, su composición es del 90% y predominan los ácidos grasos de cadena media. Su consumo en exceso se asocia con el resto de grasas saturadas, con el riesgo de enfermedad cardiovascular y las causas del síndrome metabólico. Para sus posibles efectos cardioprotectores la información disponible es escasa y los estudios en humanos son controversiales y poco concluyentes, por lo cual se reafirma que el aceite de coco se debe consumir de manera limitada hasta no obtener más resultados.

Son necesarios estudios a largo plazo para garantizar la utilidad del consumo de estos compuestos, particularmente en el tratamiento y la prevención de obesidad, y el resto de enfermedades cardiovasculares.

La AHA ha estudiado el reemplazo de las grasas saturadas por aceites poliinsaturados; estos redujeron la enfermedad cardiovascular al 30%, un resultado similar con las estatinas. Una dieta con menos grasas saturadas y más aceites monoinsaturados y poliinsaturados se asocia con tasas más bajas de enfermedades cardiovasculares y otras de causas de muerte. A su vez, reducir grasas saturadas y reemplazarlas por hidratos de carbono y azúcares refinados no se asocia con la reducción de dichas enfermedades. Pero, reemplazar las grasas saturadas por las poliinsaturadas sí reduce la incidencia de la enfermedad cardiovascular.

Por todo esto, se recomienda seguir el patrón dietético de la dieta DASH o la dieta mediterránea, que consideran las grasas poliinsaturadas como cardioprotectoras y buenas para la salud. Además, se sugiere que la dieta se acompañe de la realización de actividad física por lo menos 5 veces a la semana durante 30 minutos. Asimismo, el consumo de este aceite debe estar en el marco de un plan de alimentación y estilo de vida saludable, y su consumo debe ser moderado, ya que como todo lípido puede generar efectos adversos si se excede su ingesta. Por ello, su consumo se debe limitar a solo el 10% del valor calórico total con el resto de grasas saturadas hasta no tener datos más concluyentes sobre el efecto en el perfil lipídico.

En cuanto a los efectos de los compuestos bioactivos como los fitoesteroles, los antioxidantes y las vitaminas, se sugiere su uso teniendo en cuenta la calidad del aceite elegido según el proceso de extracción para su consumo y aporte nutricional, aunque se debe recordar que el mayor efecto antioxidante de la dieta está asociado a un alto consumo de frutas y verduras (por lo menos cinco porciones al día). Por último, se debe tener en cuenta su amplio uso en la elaboración de productos de pastelería, heladería y bollería, que afecta en mayor parte a la población infantil. Se debe exigir una indicación clara en el etiquetado del producto comercial ya que se señala como "aceite vegetal", lo que provoca que el consumidor asocie la grasa del producto con la procedencia de otras fuentes vegetales, siendo la naturaleza del producto completamente distinta a la grasa de coco.

Bibliografía de consulta

Bach AC, Frey A, Luth O. Clinical and experimental effects on medium chain-triglyceride-based fat emulsions. A review. *Clin Nutr* 1989; 1 (8): 223-35.

- Boemeke L, Marcadenti A, Michelin Busnello F, et al. Efectos del aceite de coco en la salud humana. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. Scientific Research Publishing Inc 2015; 5 (7): 1-3.
- Cárdenas Lopez LC. Efectos del consumo del aceite de coco extra virgen sobre los niveles de lípidos y lipoproteína plasmáticas en individuos adultos. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Bogotá, 2021.
- Cardoso DA, Moreira ASB, Oliveira de GMM, Ronir Raggio L, Glorimar R. A coconut extra virgin oil-rich diet increases HDL cholesterol and decreases waist circumference and body mass in coronary artery disease patients. *Nutrición (Hosp. Madrid)* 2015; 5 (32): 2144-52.
- Dayrit FM. The Properties of Lauric Acid and Their Significance in Coconut Oil. *J Am Oil Chem Soc* 2015; 1 (92): 1-15.
- Estudio FAO alimentación y nutrición. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de experto. FAO y FINUT. Granada, España, 2012.
- Ettinger S. Macronutrientes: carbohidratos, proteínas y lípidos. En: Mahan LK, Escote-Stump S (eds.). *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México D. F.: McGraw-Hill Interamericana, 2001; p. 32-71.
- Forsyth JS. Lipids and infant formulas. *Nutr Res Rev* 1998; 11 (1): 255-78.
- Granados Sánchez D, López Ríos GF. Manejo de la palma de coco (cocos nucifera L.) en México. *Revista Chapingo, Serie Ciencias Forestales y del Ambiente, Universidad Autónoma Chapingo*. Chapingo, 2002; 1 (8): 39-48.
- Hartman AL, Vining EPG. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48 (1): 31-42.
- Lima R da S, Block JM. Coconut oil: what do we really know about it so far? *Food Quality and Safety* 2019; 3 (2): 61-72. doi.org/10.1093/FQSAFE/FYZ004.
- Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food. Nutrition and Diet Therapy*. Washington D. C.: Saunders, 2003.
- Marina AM, Che Man YB, Amin I. Virgin coconut oil: emerging functional food oil. *Science Direct, Elsevier (Malasia)* 2009; 10 (20): 481-7.
- Mateux Verdú J. *Tratado de Nutrición y Alimentación. Nutrientes y alimentos*. Barcelona: Océano Ergon, 2009.
- Mc-Currach CJ. *Palms of the world*. Nueva York: Harper & Brothers, 1970.
- Quero HJ. *Flora de Veracruz*. PALMAE. Instituto de Ecología (A.C. Xalapa, Veracruz) 1994; 81 (1): 118.
- Respreto Fernandez MC, Zabalo Toro LN, Guiot Morales L. Aceite de coco: características nutricionales y posibles aportes a la salud. Corporación Universitaria Lasallista, Facultad de Ingenierías. Caldas, junio de 2020.
- Sacks FM, Lichtenstein AL, Wu J, Appel LJ, Creager MA, Etherton P, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136 (3): 1-23.
- Sáyago Ayerdi SG, Vaquero MP, SchultzMoreira A, Bastida S, Sánchez Muniz FG. Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp Madrid* 2008; 3 (23).
- Senevirathne KN, Dissanayake DMS. Effect of Method of Extraction on the Quality of Coconut Oil. *Journal of Science, University of Kelaniya* 2005; 2 (1): 63-71.
- Organización Mundial de la Salud. Alimentación sana. <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> [Consulta: febrero de 2024].

18.3 • Beneficios de la actividad física en el control global del riesgo cardiometabólico

Noelia Vanesa Rodríguez

A pesar de los beneficios de la actividad física en relación con la salud cardiovascular, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1 de cada 4 adultos y más del 80% de los adolescentes (entre 11 y 17 años) no alcanzan a realizar el nivel de actividad física recomendado en el mundo. En Argentina, el 44% de la población no realiza actividad física suficiente según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (2019) del Ministerio de Salud de la Nación. Según esta, la insuficiente actividad física constituye el 4º factor de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) luego de la hipertensión, el tabaco y la diabetes. Esta condición aumenta con la edad.

Hay fuerte evidencia que demuestra que la inactividad física aumenta el riesgo de muchas afecciones adversas para la salud, incluidas las principales ENT del mundo como la enfermedad coronaria, la diabetes tipo 2 (DM2) y los cánceres de mama y colon, y que acorta la esperanza de vida. Se ha calculado que cumplir con las mínimas recomendaciones de actividad física disminuiría entre el 6% y el 10% de las principales ENT y aumentaría la esperanza de vida.

Actualmente se habla de riesgo cardiometabólico (RCM) en referencia al riesgo general de desarrollar enfermedad cardiovascular y DM2, asociado a otros

factores de riesgo tradicionales y emergentes como obesidad abdominal y resistencia a la insulina.

El ejercicio físico tiene un rol fundamental en la prevención y el tratamiento de la enfermedad y los trastornos cardiometabólicos. Antes de hacer referencia al tema central de este capítulo, es necesario realizar una breve descripción en cuanto a definiciones, tipos e intensidades de actividad física.

Definiciones

Cabe destacar que los términos actividad física (AF) y ejercicio físico (EF) no son lo mismo, aunque muchas veces se usen de manera indistinta. Actividad física es cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que genera un gasto de energía. Ejercicio físico es un tipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como finalidad el mantenimiento o la mejora de uno o más componentes de la forma física. La aptitud física es la capacidad de desempeñar una actividad física de intensidad ligera-moderada sin fatiga excesiva. Dentro de sus componentes se incluyen la aptitud cardiorrespiratoria, la composición corporal, la fuerza, la resistencia muscular y la flexibilidad. El deporte comprende el juego organizado con reglas formales, en el cual se lleva a cabo un esfuerzo físico solo o en equipo, cuya finalidad es vencer a un adversario o mejorar marcas establecidas.

Tipos de ejercicio

- **Isométrico o estático:** involucra contracciones musculares sin movimiento articular (mantener un peso en altura, *hand grip*). Genera mayores sobrecargas de presión sobre el músculo cardíaco.
- **Isotónico o dinámico:** implica movimientos articulares debido a contracciones concéntricas y excéntricas (caminar, trotar, correr). Se generan

mayores sobrecargas de volumen que de presión a nivel cardíaco.

- **Continuo:** movimientos uniformes y repetitivos, con niveles sostenidos y similares de intensidad, que persisten durante un tiempo programado.
- **Intervalado:** implica esfuerzos que se modifican en las cargas en función de su duración e intensidad, con pausas, por lo tanto son discontinuos. Este tipo de esfuerzos se suelen aplicar durante el entrenamiento a fin de incrementar el volumen total y la intensidad relativa de la carga, por lo que generan mayor estrés cardiovascular y metabólico.
- **De contrarresistencia:** está específicamente diseñado para incrementar la fuerza (es la intensidad máxima de fuerza que un músculo o grupo muscular puede generar), la potencia (es el producto de la fuerza y la velocidad del movimiento) y la resistencia muscular (es la capacidad que tienen nuestros músculos para mantener unas acciones musculares repetidas o una sola acción estática). Dentro de los grupos musculares que se desean trabajar para cada ejercicio, las sesiones se descomponen en series, repeticiones y sobrecarga.

Las distintas intensidades de ejercicio y sus diferentes formas de expresión, las cuales van a determinar el tipo de metabolismo energético utilizado predominantemente para llevar a cabo la actividad (ATP-CP, glucolítico, oxidativo), se resumen en la Tabla 18.3.1. En relación con el ejercicio de contrarresistencia muscular, se mide la intensidad de acuerdo con el porcentaje de una repetición máxima (1 RM).

Beneficios de la actividad física en el riesgo cardiovascular y metabólico

Son numerosos los beneficios de la actividad física a nivel cardiovascular (Tabla 18.3.2); por un lado, genera efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular y el endotelio vascular, además de adaptaciones a

Tabla 18.3.1 Distintas intensidades de ejercicio y sus diferentes formas de expresión

Intensidad	Ejercicio cardiorrespiratorio					Ejercicio de contrarresistencia muscular
	%FCR	%FCM	%VO ₂ Máx.	PE (0-20)	METS	% 1RM
Muy ligero	< 30	< 57	< 37	< 9	< 2	< 30
Ligero	30-39	57-63	37-45	9-11	2-2,9	30-49
Moderado	40-59	64-76	46-63	12-13	3-5,9	50-69
Vigoroso	60-89	77-95	64-90	14-17	6-8,7	70-84
Casi máximo a máximo	≥ 90	≥ 96	≥ 91	≥ 18	≥ 8,8	≥ 85

FCR: frecuencia cardíaca de reserva (frecuencia cardíaca máxima – frecuencia cardíaca basal), FCMáx.: frecuencia cardíaca máxima. VO₂Máx.: consumo de oxígeno máximo, PE: percepción de esfuerzo según escala de 0-20), MET: equivalente metabólico. RM: repetición máxima. Valores según guías ACSM 2011.

Tabla 18.3.2 Beneficios de la actividad/ejercicio físico

- Reducción en los factores de riesgo cardiovascular
- Disminución de la presión arterial sistólica y diastólica de reposo
- Aumento de HDL, disminución de triglicéridos y LDL
- Disminución de la grasa corporal total e intraabdominal
- Aumento de la sensibilidad a la insulina, mejora de la tolerancia a la glucosa y disminución del riesgo de diabetes tipo 2
- Disminución de la adhesividad y agregación plaquetaria
- Disminución de la inflamación
- Mejora de la función endotelial
- Disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y por todas las causas
- Mejora la aptitud física

nivel cardíaco-respiratorio y en el metabolismo celular, lo cual disminuye el riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Existe una relación dosis-respuesta entre el nivel de actividad física y los beneficios en cuanto al riesgo de enfermedad cardiovascular, mortalidad cardiovascular y desarrollo de DM2. Tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza muscular favorecen adaptaciones prolongadas del músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado, asociadas con la acción aumentada de la insulina.

El ejercicio aumenta el consumo de glucosa por el músculo; además de mejorar la sensibilidad a la insulina, facilita la captación y utilización de la glucosa a través de mecanismos insulino-independientes. Induce efectos indirectos en proteínas de la señal de la insulina, moléculas de señalización que intervienen en la captación de glucosa estimulada por la contracción muscular. Por otro lado, se produce una aceleración en el transporte intracelular de glucosa a partir del incremento de la actividad de sus transportadores específicos (GLUT-4).

En pacientes con prediabetes o síndrome metabólico, el ejercicio aeróbico y de fuerza puede prevenir la evolución a diabetes. Si bien los beneficios se observan con cualquier intensidad de ejercicio, las personas que hacen ejercicio de intensidad moderada o alta tienen menos riesgo de desarrollar síndrome metabólico que quienes tienen un gasto energético similar a menor intensidad.

En cuanto a la hipertensión arterial (HTA), es una enfermedad relacionada con un riesgo aumentado de sufrir infarto de miocardio, ataque cerebro vascular e insuficiencia cardíaca. El ejercicio reduce la presión arterial sistólica y diastólica, lo que se explica mediante la reducción de la actividad simpática, del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el aumento del tono vagal, una mejor respuesta vascular, un aumento de la capilarización y en el diámetro de la luz arterial, con disminución de resistencia vascular periférica.

Si bien hasta hace poco la recomendación continuaba siendo la de priorizar el ejercicio aeróbico para

el control de la presión arterial, se ha demostrado que tanto este como el de fuerza muscular generan beneficios. En un metaanálisis reciente se demostró que cualquier tipo de ejercicio, el entrenamiento aeróbico, de resistencia dinámica, el combinado, en intervalos de alta intensidad y los ejercicios isométricos, son significativamente efectivos para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en reposo. En general, se observó que el entrenamiento con ejercicios isométricos es el modo más eficaz para reducir la presión arterial tanto sistólica como diastólica.

El ejercicio puede favorecer el descenso del peso corporal y prevenir la ganancia de peso, pero principalmente mejora la composición corporal y facilita la reducción del porcentaje de grasa, con aumentos de la masa magra. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico combinado con entrenamiento de resistencia muscular produce los mayores beneficios en forma significativa en cuanto a la composición corporal, sobre todo en reducción de masa grasa y ganancia de masa magra, y la mejora de los parámetros del síndrome metabólico.

El ejercicio físico genera una serie de adaptaciones a nivel cardiovascular que mejoran la aptitud cardiorespiratoria; se ha observado que el nivel cardiorespiratorio se correlaciona con una disminución en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Es más, una disminución en la capacidad física medida por el consumo de oxígeno máximo (VO_2 máx) se considera como un predictor independiente de muerte cardiovascular y por todas las causas de muertes por ENT. Se ha observado que los individuos obesos que realizan actividad física tienen 30% menos de morbimortalidad con respecto a sus pares sedentarios y sedentarios delgados. Los altos niveles de aptitud física eliminan o atenúan en forma significativa el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en personas con sobrepeso u obesidad, tanto en la población general como en aquellos con dislipidemia y DM2.

El ejercicio dinámico y de resistencia muscular induce adaptaciones morfológicas y funcionales cardiovasculares, entre ellas la disminución de la frecuencia cardíaca de reposo y en ejercicio submáximo, el aumento del volumen de las cavidades y del grosor de los espesores parietales, el incremento del volumen sistólico y de la contractilidad, el aumento de la densidad capilar miocárdica (número de capilares por miofibrilla) y de su capacidad de vasodilatación. Esto se traduce en una mejoría de la función sistólica y diastólica ventricular. A nivel de la célula muscular se produce un aumento de la actividad mitocondrial con mayor capacidad de síntesis de ATP. Mejora la función endotelial mediante el aumento del flujo sanguíneo y la fuerza de rozamiento de la sangre en el endotelio, lo

que estimula a los precursores de la producción del óxido nítrico y de la actividad de la enzima óxido-nítrico-sintetasa, con su consiguiente aumento. Esto favorece la vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos, y disminuye el riesgo de formación de placa aterosclerótica y trombosis. Esto se ha demostrado mediante correlaciones entre ejercicio físico regular y el aumento del diámetro de las arterias coronarias en modelos animales; además, genera una reducción del estrés oxidativo, un aumento de células progenitoras de endotelio circulantes (las cuales pueden ser movilizadas hacia la zona de lesión endotelial, activando diferentes mecanismos de reparación o regeneración del endotelio), inhibición de las citocinas proinflamatorias y regulación de la expresión de mediadores con efecto protector del endotelio y de angiogénesis.

La insulina tiene una acción vasodilatadora específica en el músculo esquelético, dada sobre todo por su acción sobre la expresión de la enzima óxido-nítrico-sintetasa. Esta respuesta vasodilatadora a la insulina está disminuida en personas con insulinoresistencia, lo cual es contrarrestado por el ejercicio físico.

La destrucción del óxido nítrico producida por el estrés oxidativo contribuye a la disfunción endotelial que se observa en relación con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares, incluidas la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia cardíaca crónica y la aterosclerosis.

Al mejorar la función endotelial, mejora el flujo sanguíneo y la capacidad de ejercicio, por consiguiente, una disminución en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, como se hizo referencia previamente.

Se ha demostrado una correlación entre la intensidad y duración del ejercicio y el incremento en la vasodilatación mediada por flujo (VMF), con una mejora significativa con una intensidad de ejercicio aeróbico moderado a vigoroso y con una duración mayor de 12 semanas; se observó también mayor beneficio a edad más avanzada, índice de masa corporal (IMC) basal más elevado y peor VMF basal.

Se ha observado en un estudio de cohorte transversal que el tiempo sedentario y la actividad física de moderada a vigorosa se asociaron con biomarcadores aumentados y disminuidos de disfunción endotelial e inflamación de bajo grado, respectivamente, independientemente del estado glucémico. Y que las asociaciones de actividad física (de cualquier intensidad) y biomarcadores de disfunción endotelial fueron consistentemente más fuertes entre los pacientes con DM2 y prediabetes que entre los pacientes euglucémicos.

Con respecto al perfil lipídico, el ejercicio actúa sobre el metabolismo lipídico a través del incremento

de la enzima lipoproteínlipasa por disminución de la estimulación simpática en reposo y aumento de la sensibilidad a la insulina, lo cual desciende los niveles de triglicéridos. También se produce un descenso en los valores del LDL. Se ha demostrado que el ejercicio físico realizado por un período mayor de 8 semanas es capaz de aumentar significativamente los valores de c-HDL en adultos mayores de 18 años. Se ha evaluado también que el EF por un período de 3 semanas, además de mejorar el perfil metabólico, disminuyó la presión arterial y el estrés oxidativo.

Recomendaciones de actividad física en adultos mayores de 18 años

Según la OMS, las sociedades americanas y europeas de cardiología y el Colegio Americano de Medicina del Deporte, los adultos:

- Deberían realizar actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos o actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana.
- También deberían realizar actividades de fortalecimiento muscular moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales durante dos o más días a la semana, ya que tales actividades aportan beneficios adicionales para la salud.
- Pueden prolongar la actividad física aeróbica moderada más allá de 300 minutos o realizar actividades físicas aeróbicas intensas durante más de 150 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana para obtener beneficios adicionales para la salud.
- Deberían limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias. Esto es sustituir las actividades sedentarias por actividades físicas de cualquier intensidad (incluidas las de baja intensidad).
- Todos los adultos y los adultos mayores deberían tratar de incrementar su actividad física moderada a intensa por encima del nivel recomendado, para contrarrestar los efectos perjudiciales del sedentarismo.

Sobre la base de los estudios publicados en los últimos años, la recomendación de actividad física incluye ejercicio aeróbico combinado con ejercicio de resistencia muscular, ya que como se hizo referencia previamente, se observan mayores beneficios en cuanto a la composición corporal, nivel de aptitud física, mejora en los parámetros del síndrome metabólico y mejora en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

Para poder lograr estos objetivos es importante que en la consulta el profesional de la salud prescriba la

actividad física como parte del tratamiento, indicando frecuencia, intensidad y tipo de actividad, teniendo en cuenta la condición física del paciente, el nivel socioeconómico y las posibilidades del entorno, con metas reales y alcanzables, para incentivar, aumentar la adherencia y disminuir las deserciones.

Bibliografía de consulta

- 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos, octubre de 2019. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.
- ACSM Guidelines for Exercise Testing and prescription. 10ª ed.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 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* 2019; 140 (11): 596-646. Barrya V, Baruthb M, Beets MW, Durstine JL, et al. Fitness vs. Fatness on All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Progress in cardiovascular diseases* 2014; 56: 382-90. Batrakoulis, Jamurtas AZ, Metsios GS, Perivoliotis K, et al. Comparative Efficacy of 5 Exercise Types on Cardiometabolic Health in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 81 Randomized Controlled Trials *Alexios. Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022; 15: 008243.
- Després JP, Cartier A, Côté M, Benoit J. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Annals of Medicine* 2008; 40 (7): 514-23.
- Earnest CP, Johannsen NM, Swift DL, Gillison FB, et al. Aerobic and Strength Training in Concomitant Metabolic Syndrome and Type 2. *Diabetes Sci Sports Exerc* 2014; 46 (7): 1293-301.
- Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, et al. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2023; 57: 1317-26.
- Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Transl Res* 2022; 15: 604-20.
- Hidalgo-Santamaria M, Fernandez Moreno A, Martínez González MA, et al. Exercise intensity and incidence of metabolic syndrome: the SUN Project. *Am J Prev Med* 2017; 52: 95-101.
- Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL2-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2006; 184: 207-15.
- Kodama Satoru, Saito K, Tanaka S, Maki M, et al. Cardio-respiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301 (19): 2024-35.
- Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BN, et al. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *New England Journal of Medicine* 1981; 305: 1483-9.
- Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-29.
- Momma H, Kawakami R, Honda T, Sawada S. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med* 2022; 56: 755-63.
- Roberts CK, Vaziri ND, Barnard J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2.
- Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of Different Training Modalities on Anthropometric and Metabolic Characteristics in Overweight/Obese Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8 (12): 82853.
- Tao X, Chen Y, Zhen K, Ren S, Lv Y, Yu L. Effect of continuous aerobic exercise on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Physiol* 2023; 14: 1043108.
- Vandercappellen EJ, Koster A, Savelberg HH, et al. Sedentary behaviour and physical activity are associated with biomarkers of endothelial dysfunction and low-grade inflammation-relevance for (pre)diabetes: The Maastricht Study. *Diabetologia* 2022; 65: 777-89.
- Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Staessen J, Amery A. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 358-63.
- Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 754-61.
- Zhang X, Devlin HM, Smith B, Imperatore G, Thomas W, Lobelo F, et al. Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: 0176436.

18.4 • Técnica Mayr para el tratamiento metabólico

Cecilia Mirenda

En el presente capítulo se aborda la importancia de comprender la integralidad del estado de salud de los pacientes, ya que los eventos que acontecen en la microbiota impactan de manera significativa en la totalidad del organismo y se manifiestan en diversas patologías que requieren una identificación y correlación adecuadas por parte de los profesionales médicos.

Esta premisa, concebida hace más de un siglo, fue puesta en perspectiva por el médico austríaco Dr. Franz Xavier Mayr (1875-1965), cuyas observaciones en animales dieron origen a la teoría que hoy se conoce como medicina Mayr. El Dr. Mayr identificó una entidad patológica novedosa, la enteropatía, una inflamación sistémica del intestino que, debido a diversas causas, desencadenaba una variedad de trastornos y abarcaba desde el ámbito intestinal hasta afectaciones cardíacas, cerebrales, respiratorias, entre otras.

Para abordar la enteropatía, Mayr desarrolló una terapia específica: la terapia *Mayr Kur Prevent*, que se fundamenta en el reposo intestinal a través de una dieta cuidadosamente diseñada para preservar la mucosa digestiva, la práctica regular de ejercicio físico y un entrenamiento meticuloso de la masticación. Esta intervención terapéutica propicia, tras 21 días de tratamiento, una regeneración celular completa, que incluso continúa durante 6 meses posteriores, y conduce a la recuperación del estado de salud del paciente gracias a los procesos de inmunomodulación que durante este proceso se generan.

Hoy en día, los avances en los instrumentos de diagnóstico médico han revelado una nueva dimensión del intestino: la microbiota intestinal. Esta entidad emerge como un órgano funcional clave, encargado de salvaguardar la salud a través de su estrecha interacción con el sistema inmunológico. Cualquier alteración en esta microbiota repercute significativamente en el funcionamiento global del organismo y lo predispone a la enfermedad. Es por ello que el objeto actual de estudio de la medicina Mayr es la microbiota y su relación con los procesos de inmunomodulación, y cómo se pueden estimular dichos procesos a través de la terapia *Mayr Kur Prevent*.

La síntesis de los conocimientos y descubrimientos de la Asociación Internacional de Médicos Mayr, junto con los últimos hallazgos en la investigación de la microbiota intestinal, constituyen una contribución invaluable para ofrecer a los pacientes una visión holística en el marco de la medicina Mayr. Esta aproximación

integral enfatiza la importancia de adoptar un estilo de vida saludable como pilar fundamental para la recuperación y el mantenimiento del estado de salud.

Medicina Mayr

Orígenes

La medicina Mayr, como la conocemos en nuestros días, nace en 1906 cuando el Dr. Mayr, fundador de esta nueva forma de concebir la salud integral del ser humano, comienza a realizar curas con internación en la meca de las enfermedades digestivas, Karlovy Vary, desarrollando su investigación a través de una observación y terapias minuciosas.

El tratamiento que el Dr. Mayr le brinda a los pacientes se basa en una alimentación liviana, con una depuración intestinal con sales minerales de las fuentes de Karlsbad, y una tonificación y estimulación intestinal con el tratamiento médico y manual del abdomen. A cada paciente le mide el abdomen y va observando el cambio paulatino y la mejoría; utiliza su mano y un centímetro como utensilio de medida. Observa que, a medida que se va depurando, van disminuyendo los dolores y se va recuperando el estado de salud.

Desarrolla así los primeros fundamentos de su diagnóstico y define los tres pilares que van a ser la base de su técnica: “cuidado, depuración y educación o ejercitación”. Con el correr de los años se adicionará la “suplementación”, ya que se observaban múltiples carencias de vitaminas y oligoelementos. Es importante destacar que en esa época las personas tenían mucho tiempo para realizar curas de varias semanas o meses.

El incansable maestro e investigador

Desde el comienzo de su actividad médica, el Dr. Mayr buscó científicos tanto en su patria como en el extranjero. Gracias a pacientes que llegaban de todas partes del mundo, realizó muchas conferencias ante científicos y diversas sociedades médicas, incluso en la Clínica Mayo; estuvo en Londres, Filadelfia y Nueva York, y hasta Henry Ford lo consultó alguna vez.

Orígenes de la moderna medicina Mayr: períodos preguerra, guerra y posguerra

Tal como lo comentamos en el apartado anterior, podemos reconocer los orígenes de la medicina Mayr al comienzo del siglo XX, en el período de las guerras

mundiales, ya que el Dr. Mayr participó en ellas y allí pudo observar cómo se mejoraron los soldados de sus diferentes enfermedades gracias a que tenían muchas horas de ayuno.

Antes de la primera guerra, ya en Karlovy Vary hizo sus curas y les pedía a sus pacientes que caminaran de fuente a fuente en las termas y que bebieran de esas sales, ya que eran muy depurativas. Además, los motivaba a mantenerse en movimiento.

Discípulos del Dr. Mayr

Después de la segunda guerra, el Dr. Kojer, médico del Hospital Ginecológico de Viena, conoció al Dr. Mayr gracias al contacto del Dr. Schniedercker, y allí se fascina con la terapia ya que observaba que las pacientes se recuperaban de la incontinencia urinaria gracias al tratamiento médico manual del abdomen.

Una anécdota interesante es cuando el Dr. Kojer conoció al Dr. Mayr; este le tomó el trofismo de la piel de su rostro y le dijo a Kojer: “¡Su sistema digestivo no anda nada bien!”. Luego, lo invitó a realizar una cura de 4 semanas y, desde ese momento, Kojer no se separó más del Dr. Mayr hasta casi el final de sus días.

A pedido del Dr. Mayr, Kojer y Schniedercker comenzaron a reunir a algunos médicos y allí se unió el Dr. Rauch, a quien le agradecemos el legado de la extensa bibliografía en alemán. Esto ocurrió alrededor de 1949. Otros médicos que comenzaron en esa época a trabajar junto con Kojer, Schniedercker y Rauch son la Dra. Collier, el Dr. Milz y el Dr. Drumbel, entre otros.

En 1949 se formó la Sociedad de Médicos Mayr, un grupo de trabajo e investigación. El Dr. Mayr continuó desarrollando el Tratamiento médico manual abdominal (TMMA) y su relación con el sistema respiratorio, mejorando la técnica hasta su fallecimiento en 1965.

Siguió compartiendo sus conocimientos con los médicos que se interesaron y siempre les aconsejó dar buenos ejemplos. Estaba convencido de que si el médico vive de forma sana, puede motivar a sus pacientes con el testimonio de su vida.

Definición de la medicina Mayr

Para comprender la filosofía de la medicina Mayr es necesario estudiar el intestino y su relación con el estado de bienestar de los pacientes. Esta medicina actualmente puede definirse como la regeneración integral de alma, cuerpo, espíritu e intelecto que, partiendo desde una dieta de cuidado de la mucosa digestiva y el aprendizaje del estilo de vida saludable, busca recuperar el estado de salud de los pacientes afectados

por la autointoxicación intestinal. Al ser una medicina integrativa, sus efectos se van a producir en todos los niveles del cuerpo humano; por eso podemos también llamarla “terapia detox profunda”.

Esta medicina busca la modificación de hábitos cotidianos y sencillos, ya que se reflexiona acerca de eventos comunes de todos los días como la forma en que masticamos, el horario en que lo hacemos, la relación con el descanso, la hidratación y la actividad física. Sobre la base de todo lo anterior, se la puede definir entonces como una activa medicina preventiva, integrativa y regenerativa, que a través de una dieta de cuidado de la mucosa digestiva y el aprendizaje de hábitos saludables actúa en la microbiota del paciente y mejora su estado de salud.

Su objeto de estudio está centrado en el sistema digestivo, más concretamente en el eje intestino-cerebro y su relación con la enteropatía y las enfermedades del intestino, así como también con las patologías extraintestinales.

La medicina Mayr se caracteriza por tener un alto grado de especificidad, que se aplica en la mirada sobre el paciente y sobre todo en el rol del médico como un conductor durante el tratamiento. Como ya se mencionó anteriormente, la terapia utilizada es la *Mayr Kur Prevent*. A continuación, analizaremos en qué consiste dicha terapia.

Terapia *Mayr Kur Prevent*

A causa de la autointoxicación intestinal, se genera lo que en la medicina Mayr se conoce como la enteropatía. La terapia Mayr es un conjunto de intervenciones donde se aplican los pilares de la medicina Mayr, con el objetivo de disminuir el grado de enteropatía y recuperar el estado de salud de los pacientes.

Como puede observarse en la Figura 18.4.1, la terapia Mayr utiliza una serie de elementos a través de los cuales se trabajan los cuatro pilares que conforman la medicina Mayr, con un único objetivo: recuperar el estado de salud de los pacientes a partir de mejorar su microbiota intestinal.

Antes de comenzar a profundizar sobre los tratamientos en general y en forma particular, es necesario repasar el lugar que ocupa la terapia Mayr dentro de la medicina, y la relación que existe entre ambas y la microbiota intestinal. Todo esto se detalla en la Figura 18.4.2.

Analicemos ahora, a modo de conclusión, luego de haber comprendido el funcionamiento de la terapia, su definición: es un conjunto de prácticas médicas que en forma activa procura prevenir enfermedades por la

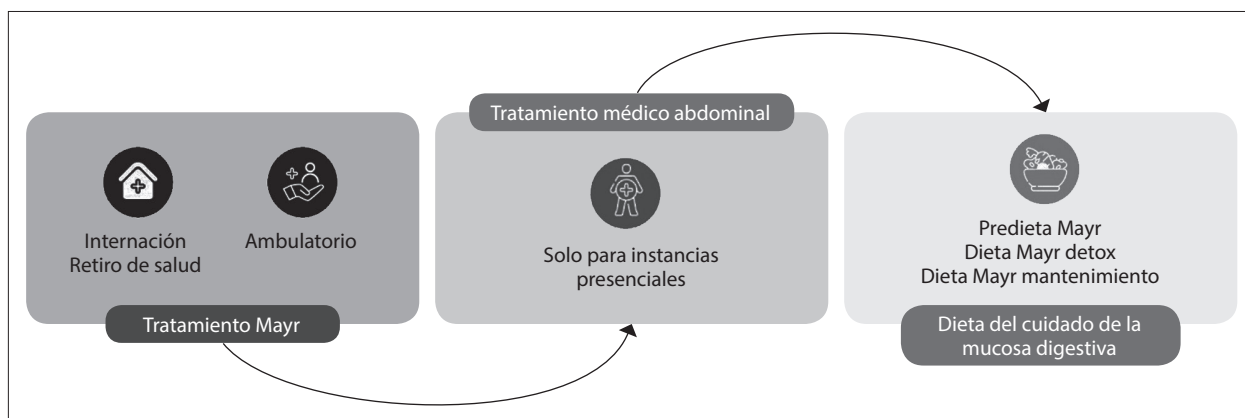


Figura 18.4.1 Terapia *Mayr Kur Prevent*.

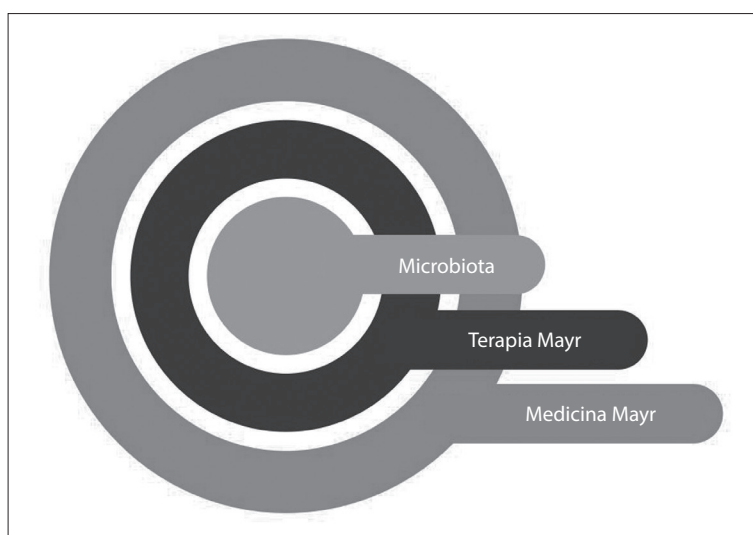


Figura 18.4.2 Relación entre la medicina Mayr, la terapia Mayr y la microbiota intestinal.

recomposición integrativa y la regeneración de los distintos aparatos y sistemas orgánicos. Se basa en una dieta de cuidado de la mucosa digestiva, acompañada del aprendizaje de un estilo de vida saludable. Entre otros efectos, esto genera un equilibrio de la microbiota del paciente y mejora su estado de salud.

Elementos de la terapia *Mayr Kur Prevent*

Los elementos de los cuales se vale la terapia para recuperar el estado de salud de los pacientes son el acompañamiento Mayr, el tratamiento médico abdominal, las charlas educativas Mayr y la dieta de cuidado de la mucosa digestiva (Figura 18.4.3). A continuación, analizaremos cada uno de los elementos.

Acompañamiento Mayr

Consiste en desarrollar una serie de estrategias de intervención con cada uno de los pacientes, con el

objetivo de mantener su motivación y aplicar en forma individual los cuatro pilares de la medicina Mayr.

Independientemente del tipo de tratamiento que se aplique, el acompañamiento médico es fundamental, ya que la terapia se diseña en forma individual para cada paciente. Por ello se hace necesario el seguimiento personalizado, con el objetivo de monitorear la evolución de dicho tratamiento. Asimismo, es importante destacar que el médico cumple un rol facilitador para que los pacientes aprendan la aplicación de los pilares de la medicina en el día a día.

Tratamiento médico abdominal

Dicho tratamiento es exclusivo de esta terapia y es realizado por el médico Mayr certificado. Sus funciones son:

- Tonificar las asas intestinales.
- Oxigenar la circulación sanguínea, venosa y linfática.



Figura 18.4.3 Elementos del tratamiento de internación Mayr. TMMA: tratamiento médico manual abdominal.

- Estimular la secreción de neurotransmisores y neurohormonas.
- Movilizar las sustancias fermentativas del sistema digestivo.
- Disminuir la inflamación intestinal.
- Eliminar las toxinas por los diferentes emuntorios de los sistemas respiratorios, urinario, la piel, las mucosas y por supuesto por la evacuación intestinal.

Charlas educativas Mayr

Estas charlas educativas se realizan siempre en los centros F. X. Mayr, ya que son un gran soporte para el desarrollo de la terapia. Consiste en el abordaje de temáticas asociadas con los pilares de la medicina Mayr, así como también la repercusión de la enteropatía en los diferentes sistemas del organismo.

Los centros F. X. Mayr son un espacio de aprendizaje compartido, donde los pacientes pueden comprender la relación que se presenta entre el sistema digestivo y las diferentes patologías crónicas con las cuales ingresaron.

Durante estas charlas, los pacientes aprenderán la función y el cuidado que la microbiota necesita para lograr la recuperación del estado de salud. Además, es otra forma de acompañar a los pacientes, más distendida y en otro lugar.

Dieta de cuidado de la mucosa digestiva

La dieta de cuidado de la mucosa digestiva inicia en el ayuno total y finaliza con una dieta de tipo liviana. En la Figura 18.4.4 se presenta la estructura de la dieta central de la medicina Mayr.

Tipos de tratamiento de la terapia *Mayr Kur Prevent*

Según la forma en que se administre la terapia *Mayr Kur Prevent* y el tiempo que tengan disponible los pacientes, se han desarrollado dos tipos de tratamientos que diferirán en si el paciente se retira de su rutina diaria o no.

Tratamiento médico ambulatorio

Este tipo de tratamiento puede realizarse en forma presencial o virtual, dependiendo de cómo el médico Mayr certificado haya decidido abordar el contacto con el paciente. Si bien existen algunas limitaciones al realizarlo en forma virtual, es una opción para aquellos pacientes que no residan cerca del consultorio.

Se puede brindar exactamente el mismo tratamiento que si fuera presencial, solo difiere en la cantidad de medidas que podemos tomarle al paciente y el tratamiento médico del abdomen, específico y exclusivo de esta terapia.

Tratamiento médico con retiro

En esta instancia el paciente se aleja de su rutina diaria e ingresa a un centro Mayr certificado o a un

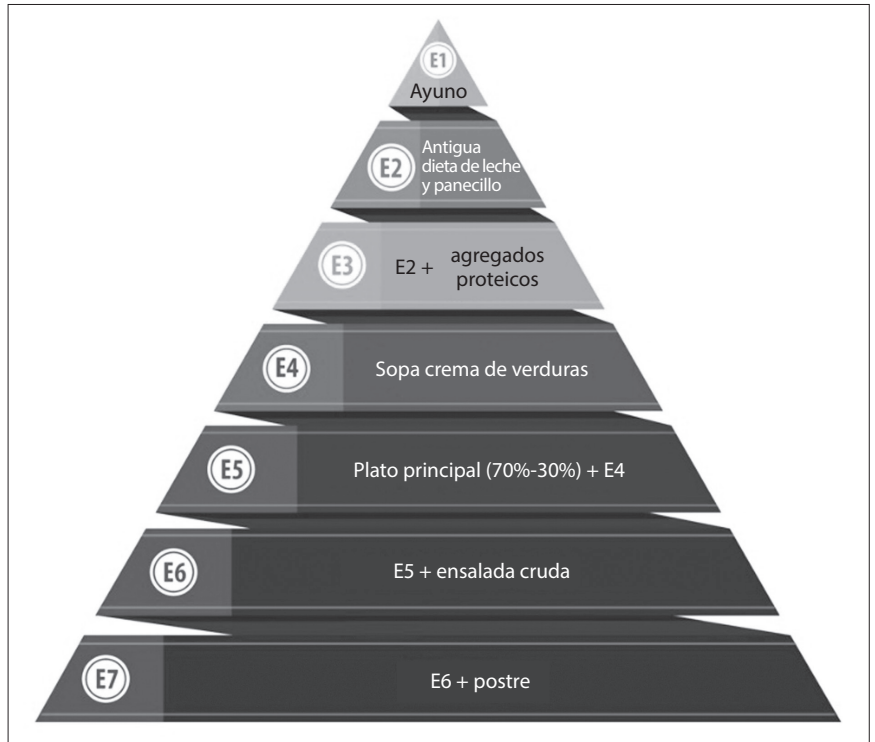


Figura 18.4.4 Dieta escalonada Mayr Kur Prevent.

espacio como un hotel, durante 10 a 14 días (lo ideal son 21 días), dependiendo de su disponibilidad.

Esta es, sin dudas, la mejor forma de administrar la terapia, puesto que el paciente se encuentra totalmente entregado a la recuperación de su estado de salud, lo que permite el acompañamiento del especialista Mayr y la aplicación de diferentes medidas y suplementos que forman parte del proceso. Se incluye la Figura 18.4.5 con el fin de facilitar la comprensión de las diferentes modalidades de aplicación de la terapia Mayr Kur Prevent.

Pilares de la medicina Mayr

Los pilares de la medicina Mayr son el corazón y la guía para la aplicación de la terapia Mayr Kur Prevent.

Estos pilares o fundamentos han ido evolucionando con el tiempo gracias al aporte de todos los colegas que seguimos trabajando día a día para ayudar a las personas a recuperar su estado de salud.

Se los conoce internacionalmente con las “4S” por su denominación en alemán y se los puede definir como el conjunto de acciones que debe proponer el médico Mayr al paciente para que este último recupere su estado de salud. Están organizados en cuatro secciones que se vinculan con la visión integral del paciente (Figura 18.4.6). Analizaremos ahora en detalle cada uno de estos pilares.

Pilar del cuidado

Este pilar tiene como objetivo el reposo integral del paciente. Por ello, se trabaja con especial énfasis en el

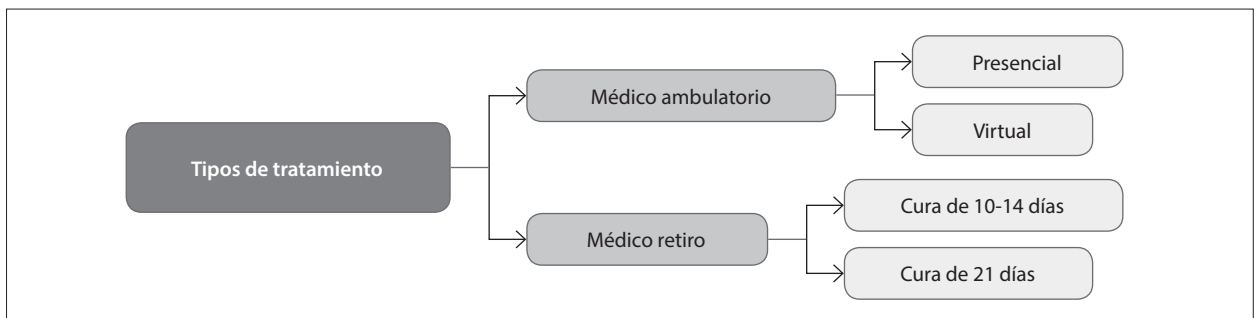


Figura 18.4.5 Tipos de tratamiento de la terapia Mayr Kur Prevent.



Figura 18.4.6 Las "4S" de la medicina Mayr.

reposo de la mucosa digestiva a través de la denominada "Dieta de cuidado de la mucosa digestiva", como así también en el reposo psicofísico para eliminar todos los estresores posibles del entorno.

El reposo psicofísico es uno de los elementos que cobran importancia para la medicina Mayr, ya que debemos "desconectar" al paciente de todo aquello que estimula el aumento de los niveles de estrés corporal y psicológico.

Es importante trabajar también sobre el ritmo circadiano; por eso, se hace de vital importancia que el paciente (Kur huésped) se encuentre de vacaciones, con una disponibilidad a tiempo completo que puede rondar de 2 a 3 semanas. Se le otorga muchísima importancia a las horas de descanso nocturno para recuperar el ciclo biológico alterado por el distrés y las múltiples obligaciones.

En el tratamiento ambulatorio, el reposo integral se realiza de una forma personalizada según las actividades que posea el paciente y la disponibilidad para reorganizarlas. Por otro lado, el ayuno solo se puede experimentar en un tratamiento con internación y bajo la supervisión estricta del médico Mayr certificado.

Independientemente del tipo de tratamiento que realicemos, es importante ayudar a los pacientes a identificar y desarrollar actividades que colaboren en reducir los estresores que poseen en sus rutinas diarias, ya que siempre son estos factores los que alteran la mucosa digestiva y su microbiota.

Depuración y desacidificación

Este eje se aplica más intensamente durante el tratamiento con internación, ya que el objetivo es lograr una depuración y la desacidificación total del paciente a través del incremento de la ingesta de agua, sales y suplementos que ayudarán a la eliminación de las sustancias tóxicas instaladas en todo el organismo.

Aquí necesitamos realizar una desintoxicación profunda para que se vayan eliminando los depósitos de toxinas adheridas a las paredes internas de los diferentes niveles de la mucosa digestiva y de los órganos de nuestro cuerpo, ya sea como celulitis, manchas en la piel, inflamaciones crónicas, alergias o molestias en las articulaciones.

En el tratamiento ambulatorio se aplican los mismos parámetros, aunque teniendo en cuenta un tipo de dieta menos restrictiva, así como la cantidad de la ingesta líquida durante la jornada. Es decir, indicamos sales depuradoras, alcalinas y suplementos para minimizar las reacciones del comienzo de la terapia y colaborar con el confort del paciente en este período en que continua con sus tareas habituales.

Ejercitación y educación

Este pilar tiene como objetivo recuperar las funciones corporales que estaban alteradas, realizando diferentes ejercitaciones y entrenamientos para educarlos en un estilo de vida saludable desde dos perspectivas

claves: la primera tiene que ver con la incorporación de la actividad física a la rutina diaria de la persona y la segunda se refiere a la “masticación consciente”.

Recuperar el ritmo biológico o circadiano sol-luna

El ritmo biológico o circadiano, o ritmo del cortisol, es el que tiene que ver con nuestro día/noche, por eso se suele llamar sol/luna. En la madrugada comienzan a segregarse las hormonas en un 100% y durante las horas de la tarde, antes de que descienda totalmente el sol, la segregación se reduce en un 50%. Por este motivo, hay que tener presente estas proporciones para colaborar con nuestro sistema digestivo, para que la segunda parte del día ingiera la menor cantidad de alimentos, acostumbrándose a realizar dos comidas por día, y por la tarde algo muy pequeño, lo que actualmente llamamos un ayuno intermitente.

Suplementación

La suplementación tiene como objetivo la neutralización de las toxinas ácidas que pueden presentar los pacientes debido a la autointoxicación intestinal. Esta suplementación se realiza durante la terapia Mayr en cualquiera de sus dos modalidades (internación o ambulatoria), con oligoelementos y minerales.

Este pilar ha ido cobrando mayor relevancia en los últimos tiempos del desarrollo de la terapia debido a que con el estilo de vida apurado y las ingestas de comida tipo chatarra, desordenadas en horarios,

se ha producido la carencia de estos minerales. En la Figura 18.4.7 se mencionan los elementos que podemos utilizar en la suplementación.

Autointoxicación intestinal: la causa de la alteración en la microbiota

Intestino enfermo-sangre enferma-hombre enfermo

En 1887, el francés Charles J. Bouchard planteó por primera vez el tema de la autointoxicación intestinal. Desde ese entonces, muchos colegas han confirmado su descubrimiento y lo han relacionado con nuevas patologías.

Bouchard planteó que cuando los alimentos ingeridos no se digieren ni se eliminan en el tiempo adecuado, se producen en el intestino toxinas causadas por la fermentación bacteriana. Se entiende por autointoxicación intestinal el aumento de las sustancias fermentativas y putrefactivas que se producen en el intestino debido a la mala o deficiente forma de alimentarse.

Dentro del intestino se producen aminoácidos esenciales, pero también toxinas putrefactivas como aminas biógenas, indol, fenol, cresol y escatol; estos alcoholes se hacen presentes en la materia fecal y se pueden confirmar tanto en orina y como en sangre.

El Dr. Pirlet realizó un estudio para detectar la presencia de la autointoxicación a través de los alcoholes

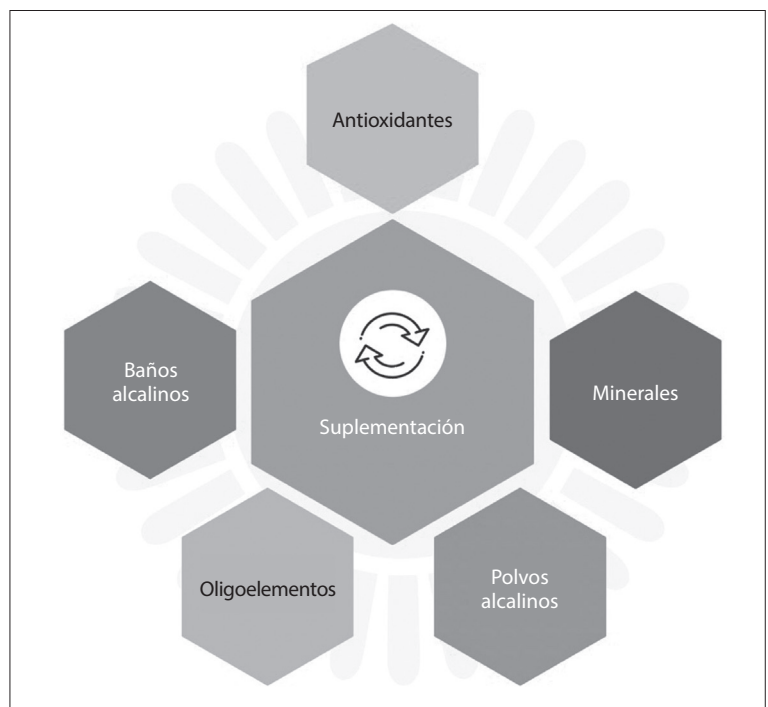


Figura 18.4.7 Elementos de la suplementación.

endógenos. Los resultados de dicho estudio se pueden observar en el análisis estadístico que se presenta en la Figura 18.4.8. En este esquema se puede analizar la eliminación diaria de los alcoholes en las distintas formas de dieta. A medida que hay mayor mezcla de alimentos como hidratos de carbono, integrales, crudos y proteínas, aumentan los diferentes alcoholes en las heces.

Proceso de la autointoxicación intestinal

Partiendo de la definición de autointoxicación, veamos ahora cómo se produce el proceso dentro del intestino a través del trabajo realizado por el Dr. Pirlet.

En la Figura 18.4.9 observamos cómo el sistema inmunológico está asociado a la mucosa digestiva y cómo las aminos biógenas o los alcoholes penetran por la mucosa e influyen en la inmunomodulación junto con los linfocitos T y B, y cómo se dirigen al hígado y posteriormente hacia la circulación general por el conducto torácico. Esto nos comprueba que, sin ninguna duda, las noxas nombradas no permanecen solas en la luz intestinal, sino que también penetran en la sangre y en la corriente linfática con la consecuente presencia en todo el organismo.

Causas de la autointoxicación intestinal

Varios son los factores que generan la autointoxicación intestinal, muchos de ellos asociados a los nuevos estilos de vida que conllevan sin duda un círculo vicioso de la mala alimentación. Entre los factores que podemos mencionar encontramos los que se detallan en la Figura 18.4.10.

Un ritmo de vida con apuros y comidas rápidas, junto con la deficiente masticación y una buena dosis de sedentarismo, o también cenas copiosas y tarde, que posteriormente nos producen reflujo y apneas de sueño con ronquidos patológicos, son el mejor caldo de cultivo para una nutrición defectuosa y enfermedades agudas y crónicas por la autointoxicación.

Consecuencias de la autointoxicación

El Dr. Witasek nos explica en forma gráfica cómo a medida que los alimentos no llegan bien digeridos al estómago, el duodeno se inflama y le cuesta permitir el paso del bolo alimenticio por el píloro, el cual recién va a abrirse si el bolo tiene un volumen de un milímetro.

Después de que el bolo alimenticio pasó por todo el intestino delgado y la válvula ileocecal se abrió, dándole paso, allí y a lo largo del recorrido por el colon

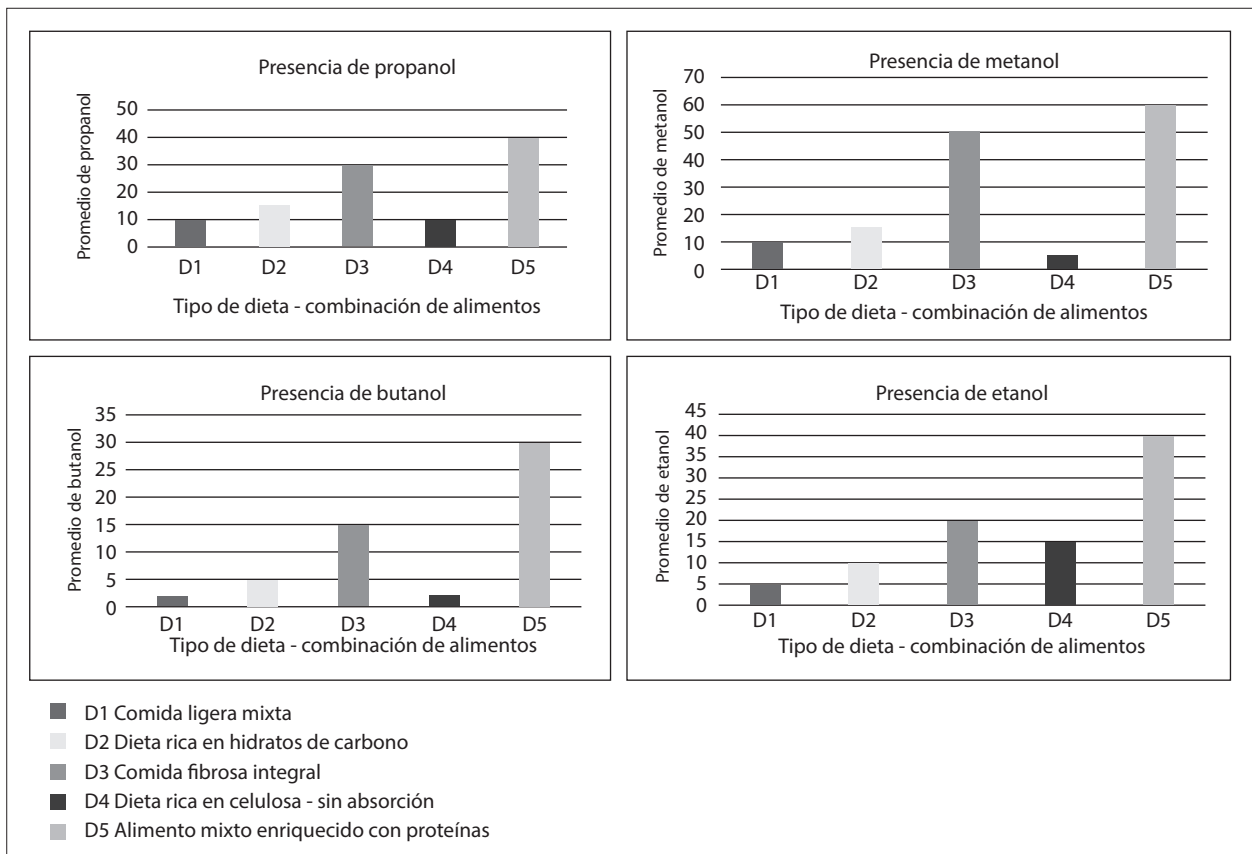


Figura 18.4.8 Repercusión de la mezcla de alimentos.

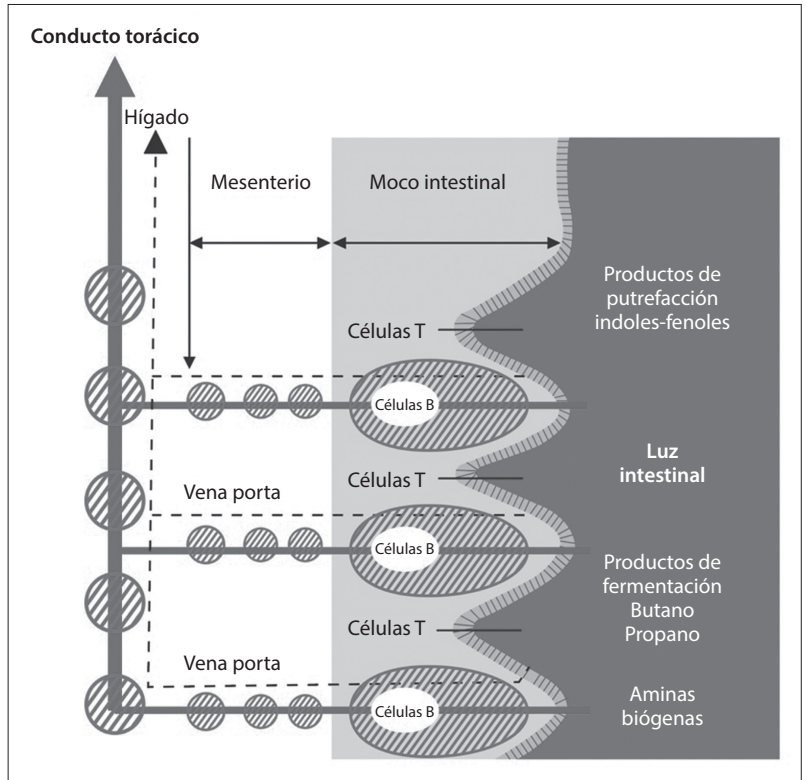


Figura 18.4.9 Tóxicos fermentativos y putrefactivos que fluyen por el sistema linfático a la circulación general (Fuente: Dr. Witasek, basado en el trabajo del Dr. Prof. Pirlet).

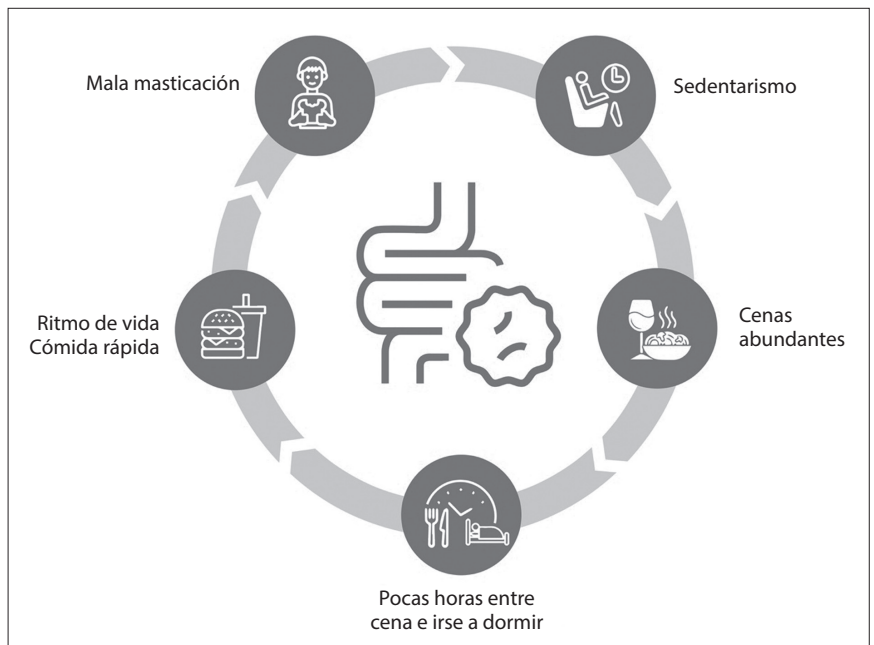


Figura 18.4.10 Factores de la autointoxicación intestinal.

pueden aparecer síntomas que nos hablan de procesos inflamatorios crónicos que, posteriormente, se pueden transformar en cánceres en las zonas del colon, en el ciego, el colon ascendente, en el transverso a nivel del ángulo esplénico y en el recto. En este último es donde

se encuentra la mayoría de los pólipos y generalmente el paciente consulta por rectorragia.

En el ángulo esplénico pueden aparecer síntomas de una obstrucción intestinal; en el ciego, generalmente, el cáncer es oligosintomático, y recién se puede

sospechar ante un cuadro de anemia de larga data, pues no se producen hemorragias al defecar como ocurre en los cánceres rectales. En la Figura 18.4.11 se observan las zonas de cáncer colónico por autointoxicación intestinal crónica.

Enteropatía: la enfermedad de la microbiota

Como vimos anteriormente, ya el Dr. Pirlet, de la Universidad de Frankfurt Mainz, pudo comprobar que la inflamación del intestino delgado es producida por la fermentación de los alimentos, y que esta repercusión mucho en la salud integral de las personas. Todas estas sustancias fermentativas son las que producen la enteropatía Mayr con sus consecuencias locales y a distancia, digestivas y extradigestivas.

La enteropatía es la enfermedad del tracto digestivo, producida por un estilo de vida y una alimentación desordenados, y que se caracteriza por síntomas vagos o importantes, desde ligeras molestias o molestias subjetivas hasta enfermedades manifiestas. Es decir que se trata del resultado de un estrés oxidativo crónico que va alterando la microbiota por el aumento de la permeabilidad intestinal.

Tipos de enteropatías

En la Figura 18.4.12 se presentan los diferentes estadios de la enteropatía según los síntomas y signos que se hacen evidentes en los pacientes.

Estadio 1. Ninguna molestia subjetiva ligera en la alteración del intestino; como vemos en la figura, en el primero no hay ninguna molestia subjetiva, solo

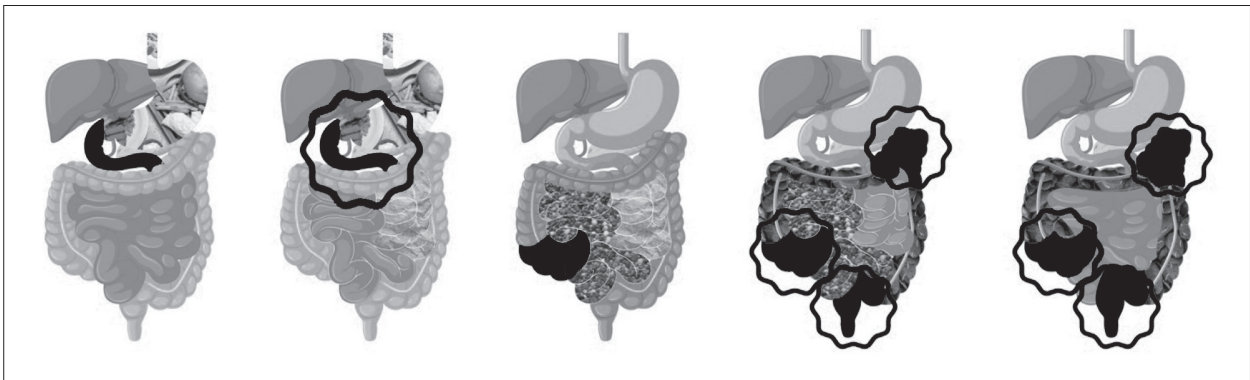


Figura 18.4.11 Zonas de cáncer colónico por autointoxicación intestinal crónica.

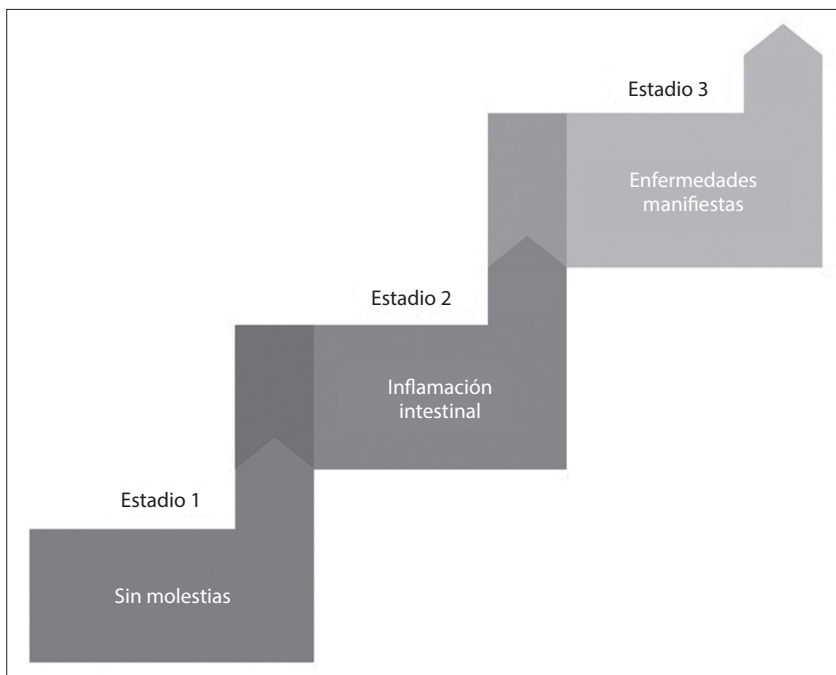


Figura 18.4.12 Estadios de la enteropatía.

una ligera alteración del intestino evidenciada en la forma abdominal.

Estadio 2. Enteroptosis, inflamación intestinal, edema radix o mesentérico, hepatomegalia, meteorismo, cambios posturales, signos de fluidos; vamos a percibir la distensión abdominal por la inflamación, con edema de radix o mesentérico, hepatomegalia, alteración en la forma abdominal con su consecuente repercusión en la forma de la postura y en la superficie de la piel, como manchas y fragilidad en las uñas y el cabello. Síntomas molestos como flatulencias, eructos y sensación nauseosa.

Estadio 3. Enfermedades manifiestas como úlcera duodenal, esofagitis, gastritis, diverticulitis, esteatosis hepática, hígado graso, malignomas, reuma, artrosis, artritis, patologías autoinmunes y síndrome metabólico.

Efectos de la enteropatía

Aumento del estrés oxidativo

Al aumentar la inflamación intestinal debido a la enteropatía se produce un aumento en el estrés oxidativo que se evidencia en lo que se desarrolla a continuación.

Producción de especies reactivas de oxígeno (ERO)

Durante la inflamación intestinal, las células del sistema inmunológico, como los leucocitos, son reclutadas al intestino inflamado en respuesta a estímulos como patógenos o daños tisulares. Estas células activadas liberan enzimas, como la NADPH oxidasa, que catalizan la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) tales como superóxido y peróxido de hidrógeno. Estas ERO tienen la capacidad de aceptar electrones y, por lo tanto, pueden desencadenar el estrés oxidativo al interactuar con las biomoléculas celulares, lo que genera daño oxidativo.

Activación de radicales libres

En condiciones inflamatorias, los procesos metabólicos y la activación celular pueden dar lugar a la generación de radicales libres, incluyendo hidroxilos y peroxilos. Estos radicales libres son moléculas altamente reactivas con electrones no apareados, lo que las hace propensas a reaccionar con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Este proceso puede conducir a la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y la alteración del material genético, lo que contribuye al estrés oxidativo y al daño celular.

Desregulación de enzimas antioxidantes

La inflamación puede afectar negativamente la actividad de enzimas antioxidantes, como el superóxido

dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa. Estas enzimas forman parte del sistema antioxidante endógeno del cuerpo y tienen como función neutralizar las ERO para mantener el equilibrio redox. Sin embargo, durante la inflamación, la expresión y la actividad de estas enzimas pueden ser insuficientes para contrarrestar la producción elevada de ERO, lo que contribuye al estrés oxidativo y al desequilibrio redox.

Activación de vías de señalización prooxidantes

La inflamación induce la activación de vías de señalización prooxidantes en las células, como la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB). La activación de NF-κB puede aumentar la expresión de genes relacionados con la producción de ERO y la inflamación. Este fenómeno crea un círculo vicioso en el que la inflamación continua activa vías de señalización que promueven la generación de ERO, perpetuando así el estrés oxidativo y la inflamación crónica.

Lesión de la barrera intestinal

Durante la inflamación, la barrera intestinal puede sufrir lesiones estructurales y funcionales. Esta perturbación permite la entrada de bacterias y sus productos derivados al tejido circundante. La presencia de estos elementos activa respuestas inmunitarias adicionales, lo que amplifica la liberación de ERO por las células inflamatorias locales y contribuye aún más al estrés oxidativo en el entorno intestinal. La lesión de la barrera intestinal también puede facilitar la translocación de bacterias y sus componentes hacia otros órganos, exacerbando el impacto sistémico del estrés.

Alteraciones en los sistemas extradigestivos

Sistema cardiovascular

El estrés oxidativo, proceso intrínseco al sistema cardiovascular, desempeña un rol fundamental en la instigación y progresión de la aterosclerosis. Este fenómeno se caracteriza por la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por su sigla en inglés), evento que inicia respuestas inflamatorias locales que culminan en la formación de placas ateroscleróticas. La aterosclerosis, al promover la obstrucción arterial, constituye un factor determinante en el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Además, el estrés oxidativo compromete la homeostasis vascular al afectar las células endoteliales, lo que promueve la disfunción endotelial, un fenómeno intrínsecamente vinculado a la hipertensión arterial.

Sistema nervioso

En el sistema nervioso, el estrés oxidativo ejerce un impacto significativo, especialmente en el cerebro, dada su elevada demanda metabólica de oxígeno y la presencia de lípidos susceptibles a la oxidación. Este fenómeno contribuye al envejecimiento cerebral y a la susceptibilidad aumentada a trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson. La mielina, estructura esencial para la transmisión eficiente de señales nerviosas, se encuentra vulnerable al daño oxidativo, afecta la integridad de las fibras nerviosas y contribuye a disfunciones neurológicas.

Sistema respiratorio

En el ámbito del sistema respiratorio, el estrés oxidativo desempeña un papel destacado en la patogénesis de enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La oxidación de biomoléculas celulares, junto con la generación de inflamación, contribuye de manera significativa a la progresión de estas condiciones patológicas. La exposición a sustancias irritantes induce la producción de ERO y desencadena respuestas inflamatorias pulmonares, lo que contribuye a la patología respiratoria.

Sistema inmunológico

El estrés oxidativo compromete la funcionalidad de células clave del sistema inmunológico, como los leucocitos, con consecuencias adversas en la respuesta inmune. Este fenómeno favorece la susceptibilidad a infecciones y se asocia con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La inflamación crónica, intrínseca al estrés oxidativo, exacerba la disfunción inmunológica y perpetúa un estado propicio para la patología autoinmune.

Sistema endocrino

En el sistema endocrino, el estrés oxidativo ejerce un impacto significativo en la homeostasis glucémica al afectar las células β -pancreáticas, lo que contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2 (DM2). Además, este fenómeno puede influir en la regulación hormonal y desencadenar desequilibrios en el sistema endocrino, con implicaciones en diversas funciones metabólicas.

Sistema muscular y esquelético

A nivel muscular, el estrés oxidativo contribuye al daño muscular posejercicio intenso y afecta la capacidad de recuperación y adaptación del tejido muscular. En el sistema esquelético, el estrés oxidativo se asocia estrechamente con el envejecimiento y la pérdida de densidad ósea, y participa activamente en la patogénesis de condiciones como la osteoporosis.

Conclusiones

Como hemos podido analizar durante el presente capítulo, la medicina Mayr, concebida a principios del siglo XX por el Dr. Franz Xavier Mayr, se alza como una filosofía de salud integral que no solo trata los síntomas de las enfermedades, sino que busca abordar sus raíces profundas. Este enfoque holístico comprende tanto el aspecto físico como el mental y emocional, y reconoce la interconexión entre cuerpo y mente en el mantenimiento del bienestar.

Fundamentada en una observación meticulosa de la naturaleza y el cuerpo humano, desde la medicina Mayr postulamos que muchas enfermedades encuentran su origen en el intestino y en la autointoxicación que este puede experimentar. Este concepto, que data del trabajo pionero del médico francés Charles J. Bouchard en 1887, ha sido ampliado y confirmado por numerosos investigadores hasta la actualidad. Recordemos que la autointoxicación intestinal se produce cuando la fermentación bacteriana de alimentos mal digeridos genera toxinas putrefactivas y aminos biógenas, que pueden ser detectadas en las heces, la sangre y la orina. Estas toxinas, al penetrar en la sangre y la corriente linfática, ejercen un impacto en todo el organismo y contribuyen a la inflamación crónica del intestino y al desarrollo de enfermedades arterioescleróticas graves, pólipos y cáncer colónico.

Ante esta realidad, desde la medicina Mayr proponemos un enfoque preventivo y restaurativo, enfocado en cuatro pilares básicos que son el cuidado, la depuración, la ejercitación y la suplementación. Estos pilares se aplican a través de la terapia *Mayr Kur Prevent*, que puede llevarse a cabo de manera ambulatoria o en forma de retiro de salud. Durante esta terapia se trabaja en la restauración de la mucosa digestiva, la desacidificación del organismo, la recuperación del ritmo biológico natural y el estilo de vida, junto con la corrección de carencias nutricionales a través de la suplementación.

Es esencial comprender que la medicina Mayr no solo busca tratar los síntomas de las enfermedades, sino abordar sus causas subyacentes y promover un cambio profundo en el estilo de vida del paciente. A través de la educación, el acompañamiento médico y la aplicación de técnicas específicas, aspiramos a restablecer el equilibrio del cuerpo y la mente, con el objetivo de que el paciente alcance un estado óptimo de salud y bienestar.

En un mundo donde los hábitos de vida poco saludables y el estrés oxidativo crónico son cada vez más comunes, abordar la autointoxicación intestinal y la enteropatía se vuelve esencial para prevenir una amplia gama de condiciones médicas y promover la salud general del paciente. Es por ello que la medicina Mayr

se posiciona como una respuesta integral y efectiva, que ofrece un camino hacia el bienestar mediante un enfoque preventivo y restaurativo centrado en la regeneración completa del individuo.

Bibliografía de consulta

- Aguirre PC. El cilio primario y su disfunción en el desarrollo de las osteocondrodisplasias. Universidad de Zaragoza, mayo de 2022. <zaguan.unizar.es/record/70503/files/TAZ-TFG-2017-925.pdf>.
- Barbosa C. Mastigacao. Río de Janeiro: Editorial Ottoni-Lapinha, 2009.
- Bello R. Microbiota y Microbioma Humano. Abril de 2022 <www.researchgate.net/publication/269989614_MICROBIOTA_Y_MICROBIOMA_HUMANO>.
- Benarroch E. Implicancias clínicas de la investigación neurocientíficas. Junio de 2022. <n.neurology.org/content/neurology/suppl/2019/12/30/WNL.0000000000006942.DC1/Benarroch_377.pdf>DÍAZ, D. R.>
- Gherson M. The Second Brain. Nueva York: Univ. Columbia, 1999.
- Gómez-Eguílaz JL, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Marzo de 2022. <www.neurologia.com/articulo/2018223>.
- Helion P. O Cerebro Desconhecido. Río de Janeiro: Editorial Objetiva, 2002.
- Juchheim JK, Posche J. Immun. Das Ernährungsprogramm zur Stärkung des Immunsystems. Munich: Editorial B. L. V., 1989.
- Mirenda C. Apuntes. Diplomatura Mayr Kur Prevent. 2023.
- Navarro X. Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo. Esi Academy. Mayo de 2022. <www.esi.academy/wp-content/uploads/Fisiologia_del_sistema_nervioso_autonomo.pdf>.
- Rauch E. La Cura Mayr. Barcelona: Editorial Océano, 2005.
- Rauch E. Lehrbuch der Diagnostik und Therapie nach F. X. Mayr. Verlag: Editorial Haug, 1994.
- Witasek A. Lehrbuch der F.X.Mayr Medizin. E-Book. 2019.

Complicaciones cardiovasculares

19.1 • Enfermedad coronaria en la enfermedad cardiometabólica

Ernesto A. Duronto

Fisiopatología

La aterosclerosis coronaria es un proceso que se inicia en la infancia, con la fagocitosis de esteres de colesterol por parte de los macrófagos, y su depósito en la pared arterial, lo que da lugar a la formación de la estría grasa. La enfermedad cardiometabólica acelera este proceso, porque se asocia a insulinoresistencia, inflamación, dislipemia e hipertensión arterial; estos últimos están frecuentemente asociados a obesidad. La resistencia a la insulina tiene fuerte asociación a la enfermedad cardiovascular, aun en ausencia de hiperglucemia. Promueve un estado proinflamatorio y genera dislipemia, además de alterar la función de las células endoteliales, musculares y macrófagos, lo que provoca progresión de la aterosclerosis.

La adiposidad central, representada por un panículo abdominal grueso, tiene un papel fundamental en este proceso. La adiposidad visceral genera inflamación sistémica y vascular, que es la génesis del proceso aterosclerótico, desde la estría grasa hasta el fenómeno aterotrombótico. La obesidad genera, además, disfunción endotelial, lo que disminuye la producción de óxido nítrico, lo que genera progresión de la aterosclerosis.

Varios estudios epidemiológicos muestran que la obesidad se asocia a alto riesgo de tener enfermedad coronaria. En un metaanálisis de más de 300 000 adultos, con 18 000 eventos coronarios, se demostró que un índice de masa corporal en rango de sobrepeso u obesidad se asocia a riesgo elevado de enfermedad coronaria, pero,

además, el grado y el tiempo de exposición a la obesidad, son predictores más fuertes del desarrollo de enfermedad coronaria, que solo el índice de masa corporal. Pero ¿es solo la obesidad la causante de la enfermedad coronaria o las alteraciones metabólicas que provoca son la razón? Otro metaanálisis de 21 estudios, con más de 1 800 000 individuos, muestra que aproximadamente la mitad de las asociaciones entre obesidad y enfermedad coronaria se explican por los niveles de glucemia, presión arterial y colesterol. Finalmente, la localización de la grasa visceral puede jugar un papel en la aterosclerosis coronaria. Existen estudios que muestran que la grasa pericárdica está asociada al desarrollo de dicha afección, ya que en estudios patológicos se documentó enfermedad de la descendente anterior solo en su trayecto epicárdico, sin compromiso del trayecto intramiocárdico. Además, la obesidad y el síndrome metabólico se relacionan con anomalías en la microcirculación coronaria, que coexisten con la enfermedad obstructiva de vasos epicárdicos, lo cual se asocia a isquemia miocárdica y eventos coronarios.

La cardiopatía isquémica es una enfermedad cardíaca que se genera como consecuencia de alteraciones fisiopatológicas secundarias a un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno al músculo cardíaco. Su causa más frecuente es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias epicárdicas, pero existen muchos otros mecanismos relacionados con la circulación coronaria que pueden dar isquemia miocárdica, como son alteraciones de la microcirculación coronaria

(angina microvascular o síndrome X cardíaco), disfunción endotelial, espasmo coronario macrovascular o microvascular, embolia coronaria, disección coronaria espontánea, etc.

Hoy contamos con imágenes intracoronarias, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), y, sobre la base de sus hallazgos, se conoce que hasta un 23% de pacientes presentan erosión endotelial como causa de síndrome coronario agudo, pero la rotura de placa continúa siendo el mecanismo más frecuente (73% de los casos).

La inflamación como causante del accidente de placa se demuestra por la infiltración de células inflamatorias en el área de la lesión y el valor pronóstico de marcadores inflamatorios en la evolución de los síndromes coronarios agudos (SCA) y constituye un objetivo terapéutico para drogas reguladoras de la respuesta inflamatoria.

Diagnóstico

Presentación clínica

La presentación clínica habitual es un paciente con dolor precordial de origen coronario que tiene características particulares: localización centroesternal —que puede irradiarse a los hombros, a los brazos, al cuello, a la mandíbula y/o la espalda en la región interescapular—, usualmente de tipo opresivo, y no se modifica con la respiración, los movimientos del tórax a los brazos, ni con alguna posición antálgica. Tampoco se reproduce con la palpación. Las características punzantes o quemantes alejan, aunque no descartan, la posibilidad de un dolor de origen coronario. Usualmente duran más de un minuto. Los pacientes pueden consultar ante el primer dolor, o por la repetición y progresión (en intensidad, número o menor clase funcional), y pueden asociarse a mareos, sudoración, falta de aire, palidez, náuseas y síncope. Por su mayor prevalencia de enfermedad coronaria, se debe prestar especial atención a los mayores de 65 años, con presencia de factores de riesgo coronario, especialmente si son múltiples, a quienes han tenido eventos coronarios previos, revascularización o enfermedad vascular periférica o carotídea. También a los pacientes diabéticos y los que tienen insuficiencia renal crónica.

Estudios complementarios

Electrocardiograma (ECG)

Debe realizarse e interpretarse en los pacientes que consultan por dolor sugestivo de síndrome coronario agudo dentro de los 10 minutos del primer contacto

con el personal de salud. Tiene como objetivo principal detectar precozmente la presencia de elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama, compatibles con infarto agudo de miocardio. También detectar la presencia de infradesnivel del segmento ST compatible con lesión subendocárdica o de ondas T negativas asociadas posiblemente con isquemia. Sin embargo, el ECG puede no mostrar cambios, cosa que sucede en un tercio de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda.

En los pacientes con obesidad, el ECG puede verse afectado en diversas formas: desplazando el corazón por elevación del diafragma (ondas Q que simulan secuela de infarto agudo de miocardio [IAM] en la cara inferior por horizontalización del eje eléctrico), por incremento del trabajo cardíaco (taquicardia), o simplemente por un registro ECG defectuoso por el pániculo adiposo. Otros cambios significativos son el aumento de la duración del QRS, del QT, del PR, la desviación del eje a la izquierda, anormalidades del ST-T y signos de hipertrofia ventricular. Todos ellos deben ser tenidos en cuenta al evaluar el ECG en estos pacientes.

Biomarcadores cardíacos

El marcador troponina es la proteína estructural miocárdica preferida para el diagnóstico de infarto de miocardio, por su especificidad y sensibilidad. Están disponibles la troponina T y la troponina I, sin ventajas importantes de una sobre la otra, pero con distintos valores de corte. Se prefiere la troponina de alta sensibilidad, pero resto de los marcadores (troponina convencional, CK-MB), son válidos si no contamos ella.

Ecocardiografía en reposo

Permite detectar alteraciones de contractilidad y conocer la función ventricular. Sirve, además, para la detección de otras causas de dolor torácico, como alteraciones de la aorta sugestivas de síndrome aórtico agudo, del ventrículo derecho sugestivas de tromboembolismo pulmonar, derrame pericárdico sugestivo de pericarditis, alteraciones valvulares o complicaciones mecánicas.

Pruebas funcionales

Pueden ser realizados con ejercicio o estrés farmacológico. Se indican en pacientes sin cambios ECG agudos ni elevación de marcadores cardíacos, ya que estos son candidatos a estudios anatómicos (coronariografía). Se dispone actualmente de varios estudios funcionales, siendo los estudios con imagen los de mayor valor predictivo negativo. Con relación a la seguridad de las pruebas funcionales, se recomienda su realización en pacientes sintomáticos, con riesgo

intermedio de enfermedad coronaria (EC), sin recurrencia isquémica luego de 6 a 8 horas, con biomarcadores negativos y sin cambios electrocardiográficos. Algunos de estos estudios son:

Ergometría. La PEG limitada por síntomas, con frecuencias cardíacas submáximas, ha demostrado ser segura. La ergometría convencional tiene utilidad limitada en la obesidad por varios factores: el ECG alterado dificulta la interpretación, la capacidad aeróbica está disminuida por el sobrepeso y los pacientes tienen frecuentemente alteraciones ortopédicas y muchos de ellos no alcanzan el 85% de la frecuencia cardíaca teórica, lo que limita la utilidad de la prueba. Sin embargo, pese a estas limitaciones, es un estudio de utilidad para evaluar la capacidad funcional de los pacientes y detectar isquemia miocárdica en pacientes sintomáticos.

Perfusión miocárdica. El SPECT ofrece una mayor sensibilidad para la detección de EC con respecto a la PEG (sensibilidad 95% y especificidad 83%). Además, la calidad de la imagen no se ve afectada en relación con el hábito físico del paciente. Se usan protocolos de 2 días que adecuan la dosis del radiotrazador en pacientes de 113-160 kg. En obesos, se debe considerar que pueden existir defectos por atenuación diafragmática. El tecnecio sestamibi es el marcador preferido en pacientes obesos por su mayor emisión de energía, por lo que genera mejores imágenes. En pacientes con peso de 160 kg, se pueden necesitar imágenes planares.

Ecocardiografía de estrés. La ecocardiografía de estrés presenta una sensibilidad y una especificidad del 85% y 87%, respectivamente, para EC obstructiva. Los pacientes con estudio funcional que revela la presencia de isquemia inducible o resultado indeterminado requerirán continuar la evaluación con posible angiografía invasiva o no invasiva (TC), mientras que el paciente de riesgo bajo con una prueba funcional negativa puede continuar su evaluación en forma ambulatoria. A pesar de sus limitaciones es un método útil en pacientes obesos. Es operador dependiente y, en muchos casos, la ventana ecocardiográfica no es buena por el tamaño de las mamas y el pániculo adiposo de los pacientes. Sin embargo, un estudio negativo para isquemia miocárdica conlleva un pronóstico excelente al año.

Tomografía por emisión de positrones (PET). Tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 89%, presenta una muy buena utilidad diagnóstica y pronóstica. Un estudio normal se asocia a muy baja mortalidad en todas las categorías de obesidad. Puede cuantificar flujo coronario absoluto, más allá de mostrar los trastornos de perfusión, lo que lo hace especialmente útil para detección de enfermedad coronaria de 3 vasos y tronco de coronaria izquierda. Por todas

estas razones, este es el estudio de imagen nuclear de elección en pacientes con obesidad.

Resonancia magnética cardíaca con estrés. Es una técnica que permite detectar trastornos de perfusión, defectos de motilidad regional, fibrosis miocárdica y es el método más exacto para medir función ventricular. En un estudio con 285 participantes con IMC promedio de 34 kg/m², en el 89% se obtuvieron imágenes de alta calidad. Un estudio negativo, sin isquemia documentada se asoció a buen pronóstico, con un riesgo del 0,3% de eventos adversos mayores a 2 años. Más allá del límite de peso de 152 kg para estos estudios, la claustrofobia puede limitar el uso de la RM en estos pacientes.

Puntaje (score) de calcio por TC. La obesidad se asocia con calcio coronario elevado, un marcador de aterosclerosis predictivo de eventos CV. El uso de los tomógrafos para detección de calcio coronario está limitado a 160-204 kg de peso. Es una técnica muy útil para detección de enfermedad aterosclerótica subclínica, que recategoriza el riesgo de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y puede hacerlos candidatos al uso de estatinas y aspirina de acuerdo con los hallazgos.

Tomografía coronaria multicorte. Permite una detallada valoración de la anatomía del paciente no solo de su árbol coronario, sino también de la aorta y de las arterias pulmonares, si es necesario (*triple rule out*). Tiene un valor predictivo negativo muy alto, y tiene la capacidad de hacer diagnóstico de anomalías que podrían justificar los síntomas, como puentes musculares o anomalías coronarias. En algunos estudios realizados en pacientes con dolor precordial, la utilización precoz de coronariografía por TC multicorte permitió iniciar un tratamiento farmacológico precoz con estatinas y aspirina, lo que generó una reducción de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento, respecto a pacientes inicialmente evaluados con estudios funcionales.

En un estudio de 553 pacientes que fueron a exámenes seriados de angiografía coronaria por TC, se observó que el riesgo de placas coronarias no calcificadas era mayor en pacientes con grasa visceral abdominal, independientemente de los FRCV. El problema de la TC en pacientes obesos radica en la calidad de imagen, que es menor, cuanto mayor el IMC. Aun así, el valor predictivo del método sigue siendo alto.

Estudios invasivos

Cinecoronariografía. La coronariografía invasiva tiene indicación cuando existe la posibilidad de revascularización, además de solo realizar el diagnóstico anatómico (marcadores positivos, isquemia de alto riesgo en estudios funcionales). Los individuos obesos

tienen varias limitaciones para la angiografía invasiva, como visualización subóptima de las coronarias con errores diagnósticos, complicaciones del acceso vascular, lo que hace preferible el acceso radial, para evitar complicaciones e iniciar precozmente la deambulaci3n. Este acceso se asocia a tres veces menos chance de complicaci3n que el femoral. Este m3todo permite, adem3s, utilizar dispositivos intravasculares de diagn3stico, como ultrasonido intravascular (IVUS) y tomografía de coherencia 3ptica (OCT). En una base de datos de 3158 pacientes, el 32% con IMC > 25 kg/m², el IMC fue predictor independiente de placas coronarias de alto riesgo y de eventos coronarios en el seguimiento. Adem3s, la adiposidad abdominal visceral tambi3n predijo el hallazgo de placas vulnerables por m3todos de imagen intravascular.

Tratamiento de la enfermedad coronaria en la enfermedad cardiometab3lica

El tratamiento de los FRCV ser3 tratado en cada cap3tulo en particular. En este, nos referiremos al tratamiento espec3fico de la EC en la enfermedad cardiometab3lica, con algunas caracter3sticas que tener en cuenta, particularmente en obesos.

Angioplastia coronaria

En la enfermedad cardiometab3lica, el tratamiento con angioplastia coronaria, debe ser acompa3ado de tratamiento agresivo de los factores de riesgo asociados, particularmente dislipemia e hiperglucemia, ya que la falta de control de estos se asocia a mayor tasa de reintervenci3n coronaria. Los obesos tienen algunas caracter3sticas particulares que debemos considerar al momento de decidir una angioplastia coronaria (ATC). En un registro de 83 861 pacientes con obesidad grave, la obesidad se asoci3 a mayor mortalidad y a menor sangrado y, en otro registro de 227 042 pacientes, el 37,2% (n = 84 479) obesos y el 7,4% (n = 16 730) con obesidad de alto grado, estos 3ltimos tuvieron m3s nefropat3a por contraste, requerimiento de di3lisis y complicaciones vasculares del acceso femoral para la ATC.

En otro estudio, sin embargo, en 345 192 pacientes que fueron a ATC se observ3 menor mortalidad a 30 d3as en pacientes con IMC \geq 25 kg/m² y a 5 a3os posATC, un IMC > 25 kg/m² fue un predictor independiente de sobrevida, independiente de la presentaci3n cl3nica. El tratamiento antiplaquetario no var3a en pacientes que van a ATC, y se utilizan las mismas drogas y dosis que en pacientes sin s3ndrome metab3lico u obesidad. En pacientes diab3ticos, los antiplaquetarios m3s potentes, como prasugrel, tienen proporcionalmente m3s beneficio cl3nico en

reducci3n de eventos cardiovasculares mayores, dado el mayor riesgo de estos pacientes.

Revascularizaci3n quir3rgica

Al igual que para la ATC, la revascularizaci3n quir3rgica (CRM) debe ser acompa3ada de tratamiento agresivo de los factores de riesgo asociados. La obesidad se asocia a mayor mortalidad en cirug3a card3aca. La mortalidad quir3rgica en pacientes obesos parece seguir la morfolog3a de una curva U, los pacientes con BMI < 20 y >40 kg/m² tienen mortalidad m3s alta. Sin embargo, hay clara relaci3n entre la obesidad y las complicaciones posquir3rgicas, como falla renal, falla respiratoria, arritmias card3acas, sangrado posoperatorio, asistencia respiratoria prolongada y mediastinitis.

Es importante aclarar que la diabetes debe ser tenida en cuenta al optar por un m3todo de revascularizaci3n. En pacientes con diabetes y enfermedad multivaso, la CRM se asocia a mejor3a de la sobrevida en el seguimiento a largo plazo, respecto a la ATC (mortalidad por todas las causas del 27,0% para ATC PCI vs. el 19,4% para CRM; HR: 1,39; IC 95%: 1,28-1,51; p < 0,0001) y deber3a preferirse como m3todo de revascularizaci3n.

Bibliograf3a de consulta

- Beverly, JK, Budoff, MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *Journal of Diabetes* 2020; 12: 102-4. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12970>.
- Buschur ME, Smith D, Share D, Campbell W, Mattichak S, Sharma M, Gurm HS. The burgeoning epidemic of morbid obesity in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insight from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 685-91. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.004.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105. doi: 10.1056/NEJM199910073411501.
- Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, Wright FL, Green J, Reeves G, Beral V; Million Women Study Collaborators. Coronary heart disease incidence in women by waist circumference within categories of body mass index. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 759-62. doi: 10.1177/2047487313492631.
- Chang Y, Kim BK, Yun KE, Cho J, Zhang Y, et al. Metabolically-healthy obesity and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2679-86. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.042.
- Chass3 M, Mathieu P, Voisine P, Despr3s JP, Pibarot P, Baillot R, Lellouche F, Poirier P. The underestimated belly factor: waist circumference is linked to significant morbidity following isolated coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2016; 32: 327-35. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.031.

- Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME, Williams BA, et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 278-87. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.008.
- Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. The SCOT-HEART Investigators. *N Engl J Med* 2018; 379: 924-33. doi: 10.1056/NEJMoa1805971.
- Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 7S-14S.
- Gondoni LA, Titon AM, Nibbio F, Augello G, Caetani G, Liuzzi A. Heart rate behavior during an exercise stress test in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 170-6. doi: 10.1016/j.numecd.2008.07.001.
- Hibbert B, Simard T, Wilson KR, Hawken S, Wells GA, et al. Transradial versus transfemoral artery approach for coronary angiography and percutaneous coronary intervention in the extremely obese. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 819-26. doi: 10.1016/j.jcin.2012.04.009.
- Holroyd EW, Sirker A, Kwok CS, Kontopantelis E, Ludman PF, De Belder MA, Butler R, Cotton J, Zaman A, Mamas MA; British Cardiovascular Intervention Society and National Institute of Cardiovascular Outcomes Research. The relationship of body mass index to percutaneous coronary intervention outcomes: does the obesity paradox exist in contemporary percutaneous coronary intervention cohorts? Insights from the British Cardiovascular Intervention Society Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1283-92. doi: 10.1016/j.jcin.2017.03.013.
- Imai A, Komatsu S, Ohara T, Kamata T, Yoshida J, Miyaji K, Takewa M, Kodama K. Visceral abdominal fat accumulation predicts the progression of noncalcified coronary plaque. *Atherosclerosis* 2012; 222: 524-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.018.
- Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol* 1998; 185: 4-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199805)185:1<4::AID-PATH50>3.0.CO;2-3-
- Korbee RS, Boiten HJ, Ottenhof M, Valkema R, van Domburg RT, Schinkel AF. What is the value of stress (99m)Tc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the assessment of very long-term outcome in obese patients? *J Nucl Cardiol* 2013; 20: 227-33. doi: 10.1007/s12350-012-9657-z.
- Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 933-9.
- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G; Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014; 383: 970-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
- McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-8. doi: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce
- Ohashi N, Yamamoto H, Horiguchi J, Kitagawa T, et al. Association between visceral adipose tissue area and coronary plaque morphology assessed by CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 908-17. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.06.014.
- Payvar S, Kim S, Rao SV, Krone R, Neely M, Paladugu N, Daggubati R. In-hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in extremely obese and normal-weight patients: findings from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 692-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.058.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918. doi: 10.1161/CirculationAHA.106.171016.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143 (21): 984-1010. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973.
- Reis JP, Allen N, Gunderson EP, Lee JM, Lewis CE, Loria CM, et al. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 879-85. doi: 10.1002/oby.21023.
- Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 399-409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55.
- Shah BN, Senior R. Stress echocardiography in patients with morbid obesity. *Echo Res Pract* 2016; 3: R13-R18. doi: 10.1530/ERP-16-0010.
- Shah RV, Heydari B, Coelho-Filho O, Abbasi SA, Feng JH, et al. Vasodilator stress perfusion CMR imaging is feasible and prognostic in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 462-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.011.
- Supariwala A, Makani H, Kahan J, Pierce M, Bajwa F, et al. Feasibility and prognostic value of stress echocardiography in obese, morbidly obese, and super obese patients referred for bariatric surgery. *Echocardiography* 2014; 31 (7): 879-85.
- Tam DY, Dharma C, Rocha R, Farkouh ME, et al. Citation: Long-Term Survival After Surgical or Percutaneous Revascularization in Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1153-64.
- Taqeti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular

events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015; 131: 19-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939.

Trivi M, Costabel JP, Spennatto M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V, et al. Consenso Síndrome Coronario Agudos sin Elevación del Segmento ST-2020. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88: 1-61.

Wagner BD, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Hill JO, Ho PM, Wyatt HR, Shroyer AL. Relationship of

body mass index with outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 10-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.017.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118 (16): 1626-36.

19.2 • Insuficiencia cardíaca: actualización en diagnóstico y tratamiento

María Florencia Renedo • Liliana E. Favalloro

Introducción y epidemiología

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica y progresiva. Constituye la vía final común de múltiples patologías cardiovasculares, y la enfermedad cardiovascular es su causa más frecuente. Si bien su incidencia se mantiene estable, debido al aumento en la expectativa de vida y los avances terapéuticos su prevalencia se encuentra en ascenso. Se estima que alrededor del 2% de la población en Latinoamérica padece IC. Afecta tanto a hombres como mujeres, presenta diferentes características y aumenta su prevalencia con la edad. Constituye un importante problema de salud pública, con una elevada morbilidad, principalmente debido al número de internaciones y consultas al departamento de emergencias. La mayoría de los países desarrollados destinan actualmente cerca del 2% del presupuesto sanitario al cuidado de la IC, y el 70% de dicho presupuesto está relacionado con la hospitalización. Considerando la población europea y americana, se producen anualmente más de un millón de internaciones por IC. El 90% de estas se deben a IC congestiva. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes hospitalizados por IC tendrán una nueva internación por descompensación en el transcurso de los próximos 30 días y casi el 50% reingresará en los próximos 6 meses. La IC descompensada es la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años y su mortalidad continúa siendo cercana al 50% a los 5 años de su diagnóstico, porcentaje que puede incluso alcanzarse el primer año luego de una internación.

Definición

En el año 2021 fue publicada la definición universal de IC, con el objetivo de unificarla y lograr una identificación temprana y oportuna de esta patología. La IC es considerada un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia o los antecedentes de síntomas o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón, que resulta en una reducción del gasto cardíaco o en un aumento de las presiones de llenado, ya sea en reposo o en esfuerzo, corroboradas por métodos invasivos, no invasivos o aumento de los péptidos natriuréticos.

Clasificación

La IC puede clasificarse según su etiología (miocardiopatías, valvulopatías, enfermedad coronaria, arritmias, cardiotoxicidad, cardiopatías congénitas, enfermedades infecciosas, infiltrativas o de depósito, metabólicas, entre otras), su perfil clínico o hemodinámico (frío/caliente, húmedo/seco), su clase funcional (NYHA clase I a IV), su estadio (A, B, C, D) o según la fracción de eyección (FE) preservada (p), levemente reducida (lr), reducida (r) o mejorada (m). Esta última clasificación permite guiar las diferentes opciones terapéuticas según las recomendaciones nacionales e internacionales. La ICFEr abarca alrededor del 40% de los pacientes con IC, siendo más frecuente en hombres. Por otra parte, la ICFEp presenta en la actualidad una prevalencia en ascenso cercana al 50%, siendo esta más frecuente en mujeres. Se estima que para 2030 más del 60% de los pacientes con IC tendrán ICFEp.

Abordaje diagnóstico de la insuficiencia cardíaca

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos y atípicos, y signos más sensibles o específicos que otros (Tabla 19.2.1). Se debe realizar una adecuada anamnesis, interrogar acerca del lugar de residencia, los antecedentes personales y familiares, y realizar un examen físico completo general y posteriormente dirigido. Es importante identificar la presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes, obesidad/sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, dislipemia, disfunción renal, entre otros.

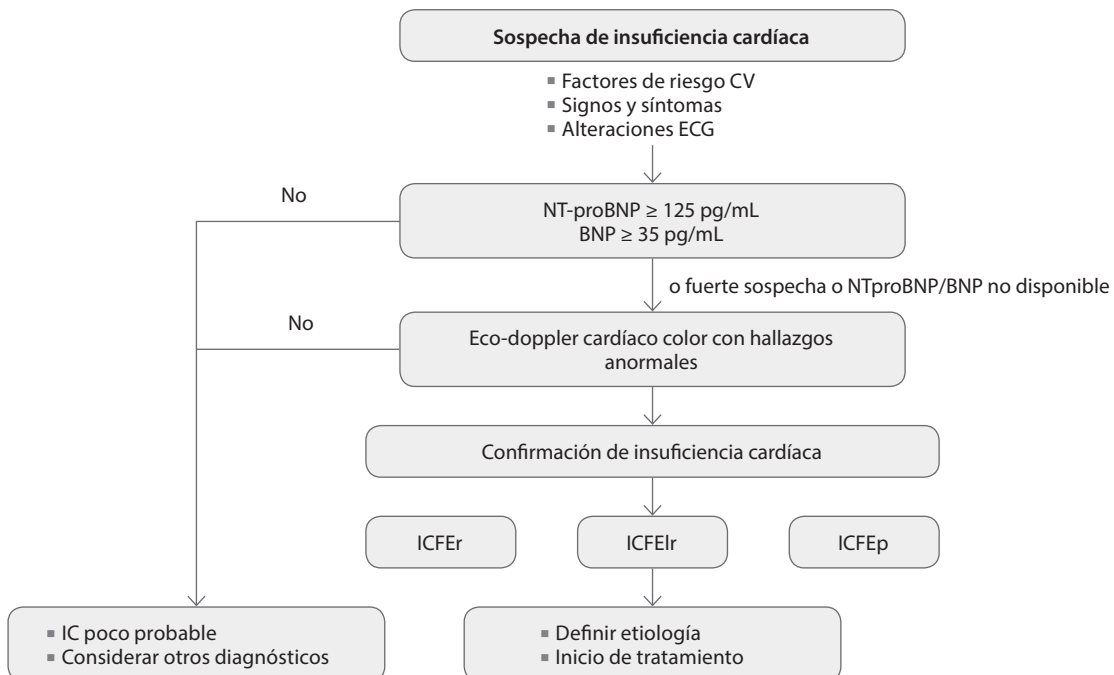
Existen diferentes estudios complementarios útiles para el diagnóstico de la IC, algunos de primera línea y otros que se deberán realizar según la sospecha clínica o el resultado de los estudios iniciales

(Algoritmo 19.2.1). Dentro de los estudios complementarios de primera línea se encuentran: análisis de sangre para evaluar hemograma, hepatograma, ionograma, función renal, glucemia, perfil tiroideo (TSH, T₃, T₄ libre), perfil de hierro (ferremia, ferritina, TSAT, transferrina), serologías (VIH, Chagas, VHC, VHB), perfil lipídico, BNP/NTproBNP, electrocardiograma, radiografía de tórax y eco-doppler cardíaco. Podrán considerarse luego los siguientes estudios según la sospecha clínica y los resultados de los estudios realizados: ergometría, eco-estrés, SPECT, PET, resonancia magnética nuclear cardíaca con realce tardío, cateterismo cardíaco derecho, cinecoronariografía o angiotomografía coronaria, holter, prueba de marcha de los 6 minutos, prueba de ejercicio cardiopulmonar, biopsia endomiocárdica, estudio genético, entre otros.

Tabla 19.2.1 Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

Síntomas de IC		Signos de IC	
Típicos	Menos típicos	Más específicos	Menos específicos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disnea ▪ Ortopnea ▪ Disnea paroxística nocturna ▪ Tolerancia reducida al ejercicio ▪ Fatiga, astenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tos nocturna, sibilancias ▪ Síncope ▪ Anorexia ▪ Síndrome confusional ▪ Depresión 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingurgitación yugular ▪ Reflujo hepatoyugular ▪ Tercer ruido o galope ▪ Choque de la punta desplazado ▪ Edemas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ganancia de peso (> 2-3 kg/sem) ▪ Pérdida de peso, caquexia ▪ Rales, derrame pleural ▪ Taquicardia/taquipnea ▪ Hepatomegalia/ascitis

Algoritmo 19.2.1 Diagnóstico de insuficiencia cardíaca.



Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la actualidad

En los últimos cinco años ocurrieron grandes avances que produjeron un cambio de paradigma en el abordaje y la terapéutica de la IC, desde las diferentes opciones de tratamiento médico con las que disponemos en la actualidad hasta en la manera de abordar al paciente con IC de una forma más integral, considerando todos los aspectos implicados en esta enfermedad con afectación multisistémica, como así también a partir de enfoques más individualizados, evaluando cada subpoblación de pacientes a través del apoyo de un equipo multidisciplinario.

Las recomendaciones vigentes, tanto nacionales como internacionales, nos brindan las opciones terapéuticas disponibles según la última evidencia para el abordaje terapéutico de los pacientes con IC según su fracción de eyección (reducida, levemente reducida, preservada y mejorada). El esquema terapéutico vigente incluye vasodilatadores (IECA o ARNI), antialdosterónicos, gliflozinas o inhibidores del receptor SGLT2, y β -bloqueantes para aquellos pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Para el resto de los pacientes

con IC se indican antialdosterónicos, β -bloqueantes y vasodilatadores, pero con un menor nivel de evidencia y grado de recomendación. Las gliflozinas (dapagliflozina o empagliflozina) están indicadas en todo paciente con IC, independientemente de la fracción de eyección para reducir el punto final combinado de muerte cardiovascular y primera hospitalización o rehospitalización. Los diuréticos de asa están indicados en todos los pacientes para el manejo de la congestión y mejoría de los síntomas, junto con el resto de las drogas previamente mencionadas (Tablas 19.2.2 a 19.2.4).

En aquellos pacientes con ICFEm se recomienda continuar con el tratamiento médico instaurado y su optimización, evitando la inercia terapéutica. La suspensión de este puede asociarse a la recurrencia de IC y a un aumento de la morbimortalidad.

Siempre debe evaluarse la presencia de enfermedad coronaria pasible de revascularización, la existencia de alguna valvulopatía como la insuficiencia mitral grave funcional, la posibilidad de revertir una posible fibrilación auricular mediante cardioversión eléctrica o ablación por radiofrecuencia, y la indicación de iniciar terapia de resincronización cardíaca (Figura 19.2.1).

Tabla 19.2.2 Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IC con FE reducida	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda el uso de ARNI para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte	I	B
Se recomienda el uso de IECA para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte, cuando no sea posible el uso de ARNI	I	A
Se recomienda el uso de ARAI para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte, cuando no sea posible el uso de ARNI o en presencia de tos o angioedema por IECA	I	A
Se recomienda el uso de β -bloqueantes para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte	I	A
Se recomienda el uso de ARM para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte	I	A
Se recomienda el uso de gliflozinas para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte	I	A

Tabla 19.2.3 Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida

IC con FE levemente reducida	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda el uso de iSGLT2 para disminuir el riesgo de internaciones y mortalidad cardiovascular	I	A
Se recomienda la utilización de diuréticos de asa para el alivio de la congestión	I	C
Podría considerarse la utilización de β -bloqueantes para reducir el riesgo de internaciones y muerte	Ila	C
Podría considerarse la utilización de un ARM para reducir el riesgo de internaciones y muerte	Ila	C
Podría considerarse la utilización de ARNI para reducir el riesgo de internaciones y muerte	Ila	C
Se recomienda el uso de un IECA para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte	Ila	C
Se recomienda el reemplazo por un ARAI para reducir el riesgo de internaciones por IC y muerte en aquellos pacientes que desarrollan tos o angioedema por un IECA y cuando no sea posible el uso de ARNI	Ila	C

Tabla 19.2.4 Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IC con FE preservada	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda el uso de diuréticos de asa para el alivio de los síntomas de congestión	I	C
Se recomienda la utilización de iSGLT2 para la reducción de internaciones	I	A
Se podría iniciar tratamiento con ARNI para disminuir internaciones	IIb	B
Se podría iniciar tratamiento con ARM para disminuir internaciones	IIb	B
Se podría iniciar tratamiento con ARaII para disminuir internaciones	IIb	B

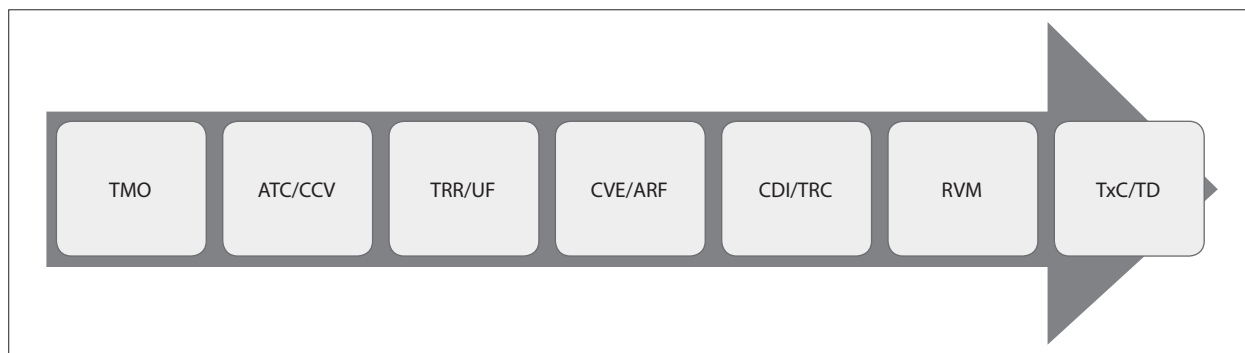


Figura 19.2.1 Opciones terapéuticas en insuficiencia cardíaca. ARF: ablación por radiofrecuencia; ATC: angioplastia transluminal coronaria; CCV: cirugía cardiovascular (revascularización miocárdica o reemplazo valvular); CDI: cardiodesfibrilador implantable; RVM: reemplazo/reparación valvular mitral; TxC: trasplante cardíaco; TD: terapia de destino; TMO: tratamiento médico optimizado; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TRR: terapia de reemplazo renal; UF: ultrafiltración.

Existe una elevada prevalencia de comorbilidades asociadas a la IC, las cuales deben ser evaluadas en forma conjunta con las diferentes especialidades implicadas en el manejo de estos pacientes.

Es importante identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar IC, así como también a aquellos pacientes con IC con riesgo de evolucionar a una IC avanzada en forma temprana, para poder tomar una conducta terapéutica adecuada de manera oportuna. Se estima que el 1%-10% de los pacientes con IC pueden evolucionar a un estadio D o IC avanzada. El estadio D representa la etapa final de esta patología, cuyo tratamiento de elección continúa siendo el trasplante cardíaco.

En aquellos pacientes no candidatos a terapéuticas avanzadas, como el trasplante cardíaco o los dispositivos de soporte circulatorio mecánico de largo plazo utilizados como terapia de destino, pueden implementarse estrategias de cuidados paliativos en el hospital de día para disminuir las internaciones, mejorar los síntomas y la calidad de vida. Estas incluyen desde la infusión de diuréticos, hierro e inotrópicos en forma endovenosa hasta la administración de solución salina hipertónica y la ultrafiltración.

El tratamiento de la IC en la actualidad continúa siendo un desafío. Es clave la atención individualizada, mediante un abordaje integral realizado por un equipo

multidisciplinario que siga las recomendaciones vigentes, como así también respetar los deseos y las decisiones del paciente y sus acompañantes.

Bibliografía de consulta

Ameri AS, Renedo MF, Absi DO, Gioardano EF, et al. Heart Failure Day Hospital as a Comprehensive Approach Strategy in the Heart Failure Unit: Analysis of a Single Center in Latin America. *Rev Argent Cardiol* 2021; 89 (4): 1-5. [dx.doi.org/10.7775/rac.v89.i4.20417](https://doi.org/10.7775/rac.v89.i4.20417).

Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal* 2023; 44: 3503-626. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194.

Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Adamopoulos S, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure Consensus. *Eur J Heart Fail* 2021; 23 (3): 352-80. [doi: 10.1002/ejhf.2115](https://doi.org/10.1002/ejhf.2115).

Clark AA, Reinhardt SW, Chouairi F, Miller PE, Kay B, et al. Trends in Heart Failure Hospitalizations in the US from 2008 to 2018. *J Cardiac Fail* 2022; 28: 171-80.

Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; [doi: 10.1002/ejhf.1236](https://doi.org/10.1002/ejhf.1236).

- Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023; 91 (2): 1-80. [dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2](https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2).
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2019; 393: 61-73. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).
- Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2021; 00: 1-167.
- Hershson A, Inserra F, Castellaro C, Fairman E, Gómez Santa María H, Rosa Diez G. *Cardio-Nefrología: Vinculación cardíaca, vascular y renal*. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Journal, 2023.
- Inserra F, Forte E, Elbert A, Waisman G, Castellaro C, et al. Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol* 2023; 91 (6): 1-18. [dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s6](https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.s6).
- Kittleson MM, Panjra G, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393.
- Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88: 118-25. doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17201.
- Marquez M, Cobo M, López-Sánchez P, García-Magallón B, Serrano Salazar ML, et al. Multidisciplinary approach to patients with heart failure and kidney disease: preliminary experience of an integrated cardiorenal unit. *Clinical Kidney Journal* 2023; 0: 1-8.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 00: 1-128. [doi: 10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368).
- Perna E, Fairman E, García Brasca D, Diez M, Lobo Marquez L, et al. Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología para el manejo de la insuficiencia cardíaca. Integrando los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina a los distintos escenarios de la insuficiencia cardíaca. *Revista Argentina de Cardiología* 2020; 88 (11).
- Rodríguez-Espinosa D, Guzman-Bofarull J, De la Fuente-Mancera JC, et al. Multimodal Strategies for the Diagnosis and Management of Refractory Congestion. An Integrated Cardiorenal Approach *Front Physiol* 2022; 13: 913580. [doi: 10.3389/fphys.2022.913580](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.913580).
- Savarese G, Moritz Becher P, Lund LH, Seferovic P, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research* 2022; 00: 1-16. doi.org/10.1093/cvr/cvac013.
- Thierer J, Perna E, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2022; 90: 15-24. [dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20480](https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20480).
- Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2021; doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004.

Síndrome cardiorenal

Rita Marcela Fortunato

¿Dónde comienza el ovillo?

Desde hace tiempo se sabe que existe una estrecha relación entre la enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV), lo que ha llevado a la adopción de la terminología "síndrome cardiorenal" (SCR).

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a unos 850 millones de personas en todo el mundo. Las principales causas de ERC son la diabetes y la hipertensión que, en conjunto, representan más del 50% de los pacientes con enfermedad renal terminal.

En los últimos años, la relación entre la ERC y la ECV se ha vinculado más estrechamente tras la demostración de que la función renal es un factor independiente de riesgo cardiovascular (CV). A la vez, los trastornos primarios de la ERC se asocian con una mayor progresión de ECV, incluso cuando la función renal está muy levemente alterada. Tal es así que más del 88% de los pacientes con ERC mueren por complicaciones CV antes de que progresen a la etapa terminal renal.

La importancia de comprender los mecanismos que vinculan la ERC y la ECV es esencial para tener perspectivas más claras sobre los futuros enfoques terapéuticos de esta asociación.

El SCR se define como un trastorno clínico-patológico en el que una lesión aguda o crónica en el corazón y/o en el riñón inicia una serie de cambios funcionales y morfológicos secundarios como respuesta en el otro órgano y viceversa.

Algunos autores prefieren usar términos diferentes para describir si la lesión primaria que inicia las respuestas secundarias está en el riñón (síndrome reno-cardíaco) o en el corazón (SCR).

Los principales mecanismos determinantes del SCR son los siguientes:

- Las interacciones hemodinámicas corazón/riñón en la falla cardíaca.
- La arterioesclerosis presente en ambos órganos.
- La activación neurohormonal.
- Las citocinas mediadoras de la inflamación.
- Eje anemia-hiperparatiroidismo secundario.

La ERC se asocia con una progresión acelerada de las ECV, incluso cuando la función renal está levemente deteriorada. El riesgo de CV comienza desde el aumento de la excreción urinaria de albúmina hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

La ERC se clasifica en cinco etapas (1-5). Una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 60 mL/min/1,73 m² es el valor de corte para la definición de insuficiencia renal (IR) porque representa una reducción mayor del 50% de la TFG normal (valor de 120 mL/min/1,73 m² en hombres y mujeres jóvenes). Valores inferiores a 15 mL/min/1,75 m² indican ERCT (Estadio 5) (Figura 20.1).

Fisiopatología

Varios mecanismos están involucrados en la fisiopatología de la ECV en la ERC en formas interrelacionadas y complejas. En la ERC, subyacen varias entidades clínico-patológicas, que incluyen disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada y miocardiopatía.

La relación entre la dinámica cardíaca alterada y la disfunción renal es compleja multifactorial. En la insuficiencia miocárdica aguda, la reducción del gasto cardíaco y la propia alteración de la circulación renal desencadenan una serie de respuestas vasculares compensatorias caracterizadas por el aumento de la resistencia vascular sistémica, renal y la activación de varios factores

<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> Sin ERC </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Riesgo leve </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Riesgo moderado </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Riesgo alto </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Riesgo muy alto </div> </div>				Categoría de albuminuria		
				Descripción y rangos Cociente albúmina/creatinina urinaria (mg/g o mg/mmol)		
Riesgo compuesto por:				A1	A2	A3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Índice de filtrado glomerular (IFG) ▪ Cociente albúmina/creatinina urinaria 				Normal a leve aumento	Moderado aumento	Severo aumento
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Estadios (E) por IFG Rangos (mL/min/1,73 m ²)	E1	Normal o aumentado	≥ 90	1 si ERC	1	2
	E2	Leve disminución	60-89	1 si ERC	1	2
	E3 a	Leve a moderada disminución	45-59	1	2	3
	E3 b	Moderada a severa disminución	30-44	2	3	3
	E4	Severa disminución	15-29	3	3	4 o +
	E5	Falla renal	< 15	4 o +	4 o +	4 o +

Figura 20.1 Guía de riesgo de progresión de ERC: frecuencia de controles sugeridos.

neurohormonales, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervioso simpático (SNS) y liberación de vasopresina. Estas respuestas hemodinámicas tienden a mantener la presión arterial sistémica, pero reducen la presión renal, el flujo plasmático, la TFG y perfusión de tejidos renales. Los factores neurohormonales causan retención de sodio y agua, lo que lleva a un mayor empeoramiento de las funciones miocárdica y renal e inician el proceso de insuficiencia renal aguda (AKI), un término utilizado para denotar una rápida disminución de la función renal (Tabla 20.1).

Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica

La enfermedad ósea mineral de la ERC integra anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones:

Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, klotho y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), alteraciones del remodelado, mineralización, volumen, calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Implicaciones de klotho en la ERC y el RCV

La klotho es una proteína transmembrana que se expresa predominantemente en el riñón (túbulo distal, proximal y colector), en la glándula paratiroidea, plexo coroideo y también al nivel endotelial.

Tabla 20.1 Factores de riesgo de la enfermedad cardiometabólica

Factores de riesgo tradicionales
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad ▪ Sexo masculino ▪ Hipertensión ▪ Fumar ▪ Hipertrofia ventricular izquierda ▪ Diabetes ▪ Dislipidemia
Factores de riesgo novedosos y relacionados con uremia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrés oxidativo ▪ Inflamación ▪ Disfunción endotelial ▪ Anemia ▪ Calcificación vascular ▪ Trastornos de coagulación ▪ Placa aterosclerótica ▪ Activación simpática ▪ Hipotiroidismo subclínico ▪ Enfermedad ósea urémica ▪ Sobrecarga de volumen ▪ Pérdida de proteína-energía ▪ Resistencia a la insulina ▪ Toxinas urémicas ▪ Masa grasa: desequilibrio de adipocinas ▪ Genética/epigenética

El mecanismo cardioprotector de la klotho se debe a la inhibición del canal TRPC6 (familia de canales de cationes potencial transitoria a subfamilia canónica) que está aumentado en el estado urémico. Su déficit podría provocar calcificación vascular al fomentarse la entrada de P a las CMLV, arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la ERC.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). A medida que avanza la ERC, se producen cambios en la homeostasis mineral que pueden, a su vez, incrementar el riesgo cardiovascular.

La combinación de exceso de FGF23 y deficiencia de klotho contribuye a la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC. El FGF23 promueve principalmente la HVI y la insuficiencia cardíaca, mientras que la deficiencia de klotho promueve principalmente la calcificación arterial y la enfermedad aterosclerótica junto con la hiperfosfatemia. Se necesitan ensayos clínicos para demostrar la eficacia cardiovascular de las terapias existentes que se dirigen al eje FGF23-klotho en múltiples niveles, como los calcimiméticos y los fármacos que reducen la absorción de fosfato en la dieta. Estas terapias están listas para implementarse en pacientes con ESKD, pero es menos probable que sean efectivas o toleradas en pacientes con ERC que no dependen de la diálisis. Las terapias dirigidas del futuro podrían incluir terapias anti-FGFR4 y reemplazo de klotho soluble, pero hasta que estén disponibles y probadas, la prevención de la progresión de la ERC sigue siendo la intervención más basada en evidencia para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.

Implicaciones de FGF23

El paciente con ERC en estadios finales puede llegar a presentar valores de FGF23 de hasta cien veces su

valor normal. Los niveles elevados de FGF23 se asocian a un aumento de la mortalidad ajustado para factores de riesgo cardiovasculares clásicos y otros marcadores tradicionales de ERC (Tabla 20.2 y Figura 20.2).

Los aumentos en los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) inician una cascada de homeostasis mineral alterada. En los riñones, la unión del FGF23 a complejos del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y klotho disminuye la reabsorción de fosfato, lo que aumenta la excreción urinaria de fosfato. Este aumento de la fosfatúria compensa la reducción de la filtración glomerular de fosfato y mantiene niveles normales de fosfato sérico hasta que la ERC avanza, cuando las disminuciones críticas en la tasa de filtración glomerular (TFG) anulan los efectos del FGF23 y sobreviene una hiperfosfatemia manifiesta. Los niveles elevados de FGF23 también suprimen los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D), lo que disminuye la absorción gastrointestinal de calcio.

Las tasas de fibrilación auricular aumentan a medida que avanza la ERC, aumentando los riesgos de insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos, accidente cerebrovascular y muerte. A través de cambios en la estructura y en las funciones cardíaca y vascular, la regulación neurohormonal y el transporte de iones de cardiomiocitos, FGF23 y klotho podrían contribuir

Tabla 20.2 Acciones y regulación de FGF23 y Klotho

	PTH	Vitamina D activa	FGF 23	Klotho
Síntesis	Glándula paratiroidea	25OHD3: hepática 1,25(OH) ₂ D ₃ : riñón, monocitos	Hueso (osteoblasto)	Riñón Plexos coroideos, glándula paratiroidea
Regulación	Estimulantes: Ca, P Inhibidores: vitamina D, FGF 23	Estímulo de 1 α hidroxilasa: PTH, hormona de crecimiento, prolactina Inhibición de 1 α hidroxilasa: FGF 23, klotho Estímulo de 24 hidroxilasa: análogos de vitamina D; FGF 23	Estímulo: FGF 23, PTH, Nurr1, sobrecarga de P, Ca	Estímulo: PPAy, vitamina D Inhibe: angiotensina II, FGF 23, inflamación
Acciones óseas	Aumento de la reabsorción ósea: liberación de Ca y P en sangre Estímulo de la secreción de FGF 23	Aumento de resorción ósea Estimula síntesis de FGF 23		
Acción renal	Aumenta la reabsorción de Ca e inhibe la de P Estimula 1 α hidroxilasa		Acción fosfática Inhibe 1 α hidroxilasa y activa 24 hidroxilasa	Aumenta fosfatúria (FGF 23) Inhibe 1 α hidroxilasa Reabsorción de Ca
Acción intestinal	De forma indirecta, al estimular calcitriol	Absorción de Ca y P		
Otras acciones	Toxina urémica	Inhibición de PTH Pleiotropismo Inhibición de RAAS	Inhibe PTH, HVI	Antioxidante Antiapoptico Protección endotelial Protección de falla renal Protección frente a HVI

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

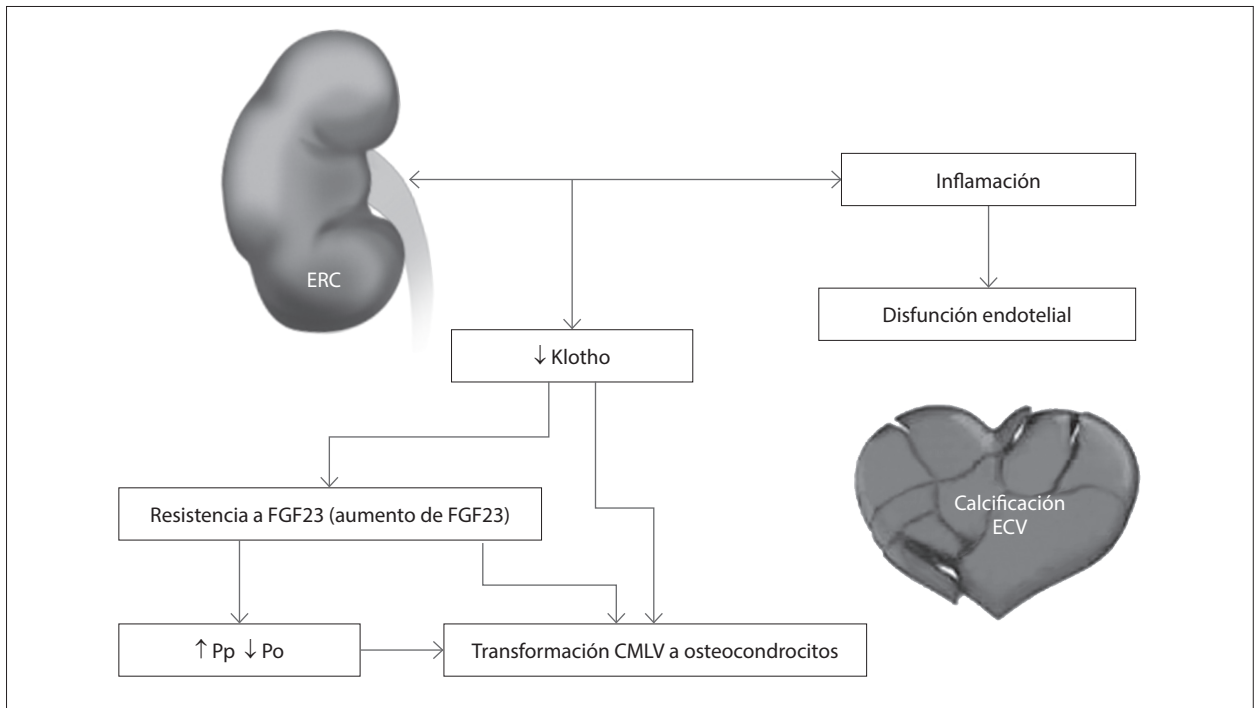


Figura 20.2 Implicaciones de FGF23 en la ERC y el RCV. ECV: enfermedad cardiovascular; Po: fósforo urinario; Pp: fósforo plasmático.

a la patogénesis de la fibrilación auricular en pacientes con ERC.

Clasificación de síndrome cardiorenal

En la Tabla 20.3, se describen los cinco tipos de síndromes cardiorenales.

Tabla 20.3 Clasificación del síndrome cardiorenal

Clasificación	Características
SCR tipo 1 o cardiorenal agudo	Shock cardiogénico, ICAD, IC derecha (daño renal por incremento de presión intrabdominal (PIA) / hipotensión). El 40% de los internados por IC presenta SCR tipo 1.
SCR tipo 2 o cardiorenal crónico	Anormalidad crónicamente progresiva de la función cardíaca, que causa enfermedad o insuficiencia renal crónica (IRC).
SCR tipo 3 o renocardíaco agudo	Rápido compromiso de la función renal, isquemia renal aguda, necrosis tubular o glomerulonefritis aguda, que provocan insuficiencia cardíaca, arritmias y/o isquemia.
SCR tipo 4 o renocardíaco crónico	Enfermedad renal crónica, glomerular o intersticial, que contribuye al deterioro de la función cardíaca, a la HVI y/o eleva el riesgo de un evento cardiovascular adverso.
SCR tipo 5 o secundario multifactorial	Proceso sistémico que tiene como resultado insuficiencia cardíaca y renal. Condición sistémica multifactorial (diabetes mellitus, sepsis, cirrosis, amiloidosis), que causa disfunción cardíaca y renal simultáneamente.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Microalbuminuria

La microalbuminuria (MA) es un potente predictor de enfermedades cardiovasculares, marcador de peor pronóstico para la progresión de la ERC, y se ha convertido en un marcador de aterosclerosis en una etapa precoz.

Sin embargo, la medición de la excreción de albúmina urinaria (EAU) es tardía para representar la viabilidad intrínseca de la capacidad nefronal, dado que cuando aparece representa la pérdida del 25% de la masa renal. Es decir, el primer evento que se presenta es la hiperfiltración, o sea, la tasa de filtrado glomerular (TFG) superior a 130 mL/min/1,73 m² (Figura 20.3).

La MA para la estratificación de riesgo renal, en la actualidad, ha sido modificada de acuerdo con KDIGO 2012. Es aceptado el índice albúmina/creatinina en orina de la mañana como el mejor predictor de riesgo de evento renal contrastado con albuminuria de 24 horas (Figura 20.4). Este considera objetivo terapéutico un índice menor de 30 mg/g, y óptimo menor de 10 mg/g (Figura 20.5).

Está demostrada la relación lineal con los componentes del síndrome metabólico.

Las personas con microalbuminuria (MA) más de 300 mg/g tienen menor sensibilidad a la insulina y mayor insulina en ayunas en comparación con individuos sin MA.

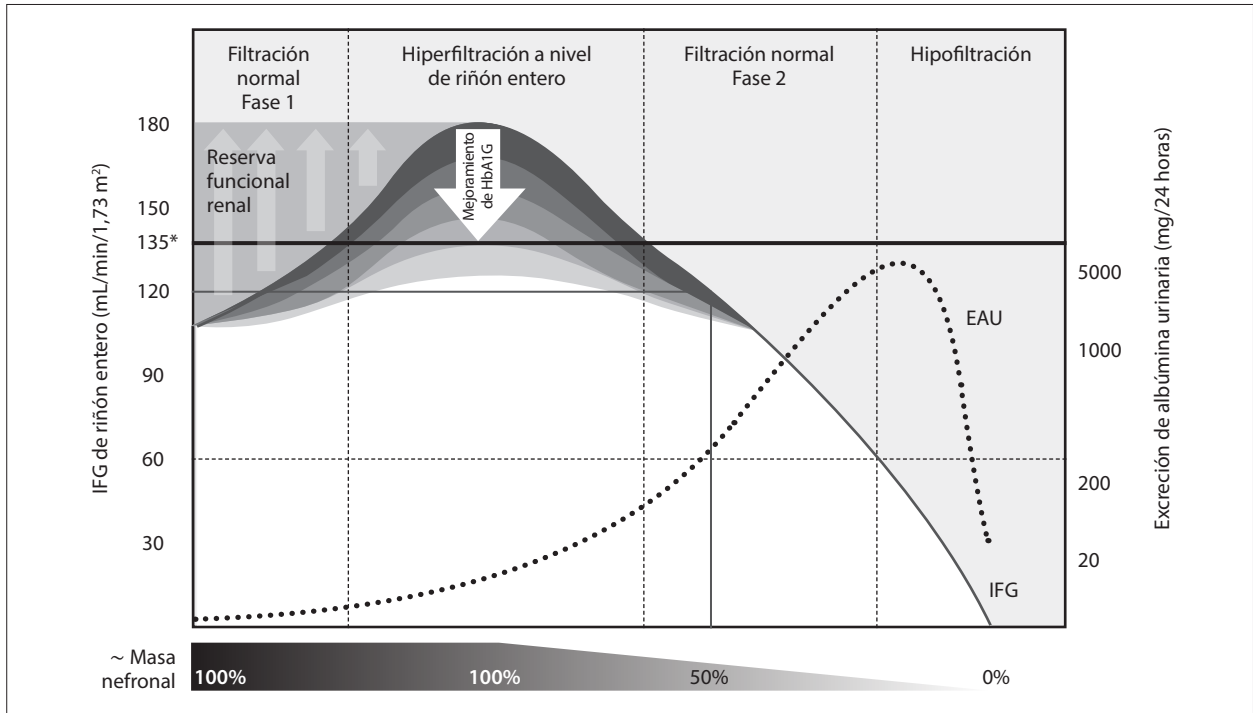


Figura 20.3 Tasa de filtrado glomerular (TFG).

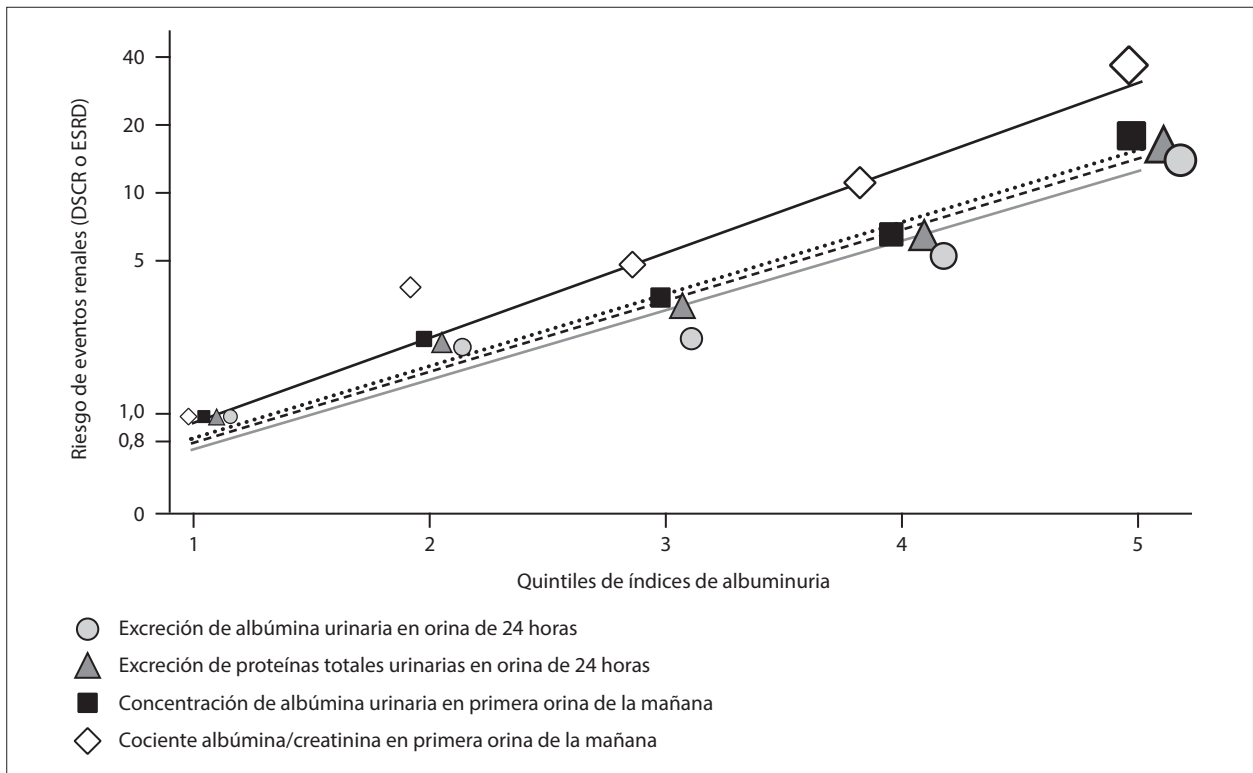


Figura 20.4 Riesgo de eventos renales.

Categorías para definir clínicamente al cociente albúmina/creatinina en orina (mg/g) Muestra: primera orina de la mañana				
A1 Normal o ligeramente incrementada		A2 Moderadamente incrementada	A3 Severamente incrementada	
Óptimo	Normal/alto	Alto	Muy alto	Rango nefrótico
< 10	10-29*	*30-300	>300 y <2000	≥ 2000
Categorías para definir clínicamente al cociente proteína/creatinina en orina (mg/g) Muestra: primera orina de la mañana				
Normal	Normal/alto	Alto	Muy alto	Rango nefrótico
< 50	50-150	150-500	> 500	> 3500
* Los valores discriminantes que muestran un mayor consenso internacional son: > 17 mg/g en hombres, > 25 mg/g en mujeres, aunque algunas Sociedades recomiendan el uso de un único criterio de decisión.				

Figura 20.5 Clasificación de proteinurias.

El nivel de EAU y la prevalencia de MA fueron más altos en pacientes con intolerancia a la glucosa aislada que aquellos con glucosa alterada alterado en ayunas.

La MA aumenta a medida que empeora el control glucémico, y este efecto se observa incluso en pacientes sin diabetes franca. Existe una relación graduada significativa entre el número de componentes del síndrome metabólico y la correspondiente prevalencia de MA.

Existen estrategias disponibles para reducir la EAU en el rango microalbuminúrico, así como en el rango proteinúrico. El efecto reductor de la albuminuria de los antihipertensivos, en particular, los que intervienen en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), es bien conocido. Se ha demostrado que los glucosaminoglicanos, estatinas, SGLT2 y los análogos de la vitamina D reducen la albuminuria.

El IRMA-2, estudio de pacientes hipertensos con microalbuminuria diabetes mellitus tipo 2 evalúa el efecto del antagonista de la angiotensina-II irbesartán, muestra que la albuminuria se puede reducir sustancialmente en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y esto se asocia con protección renal y protección cardiovascular. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para abordar el efecto de la microalbuminuria sobre los eventos cardiovasculares.

El ensayo de intervención PREVENT (PREVENT IT) ha sido el único ensayo aleatorizado que estudió el efecto de la reducción de la albuminuria en individuos microalbuminúricos sanos (se excluyeron otros factores de riesgo de ECV). El estudio mostró que la reducción de la albuminuria con la enzima convertidora de angiotensina el inhibidor de la ECA tendía a ser cardioprotector.

Un reciente análisis *post hoc* del estudio LIFE encontró resultados similares en pacientes hipertensos: cuanto más reducía el losartán la albuminuria, menor era la tasa de eventos cardiovasculares, independientemente del efecto de otros factores de riesgo de ECV.

¿Es la terapia con ISGLT2 prometedora de un mejor pronóstico cardiorenal?

El flavonoide florizina fue aislado de la corteza de manzanos hace 200 años. La florizina causa glucosuria y concomitante disminución de los niveles de glucosa en sangre y se usó principalmente como una herramienta para estudiar diabetes y fisiología renal.

A principios de 1990, se identificaron los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT2) como el sitio de acción de la florizina.

En 2015, se publicaron los resultados del primer ensayo de resultados cardiovasculares y mortalidad en la diabetes tipo 2 con empagliflozina, que demuestran una reducción en el riesgo de efectos adversos mayores eventos cardiovasculares (MACE; un resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal accidente cerebrovascular no fatal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca con empagliflozina.

Un concepto clave que puede explicar los efectos protectores de los SGLT2i sobre la función renal, tanto agudos como a largo plazo, está relacionado con la disminución de la reabsorción de glucosa y sodio (Na) en las porciones S1 y S2 del túbulo proximal, donde los SGLT2i tienen su mecanismo de acción previsto. Una mayor entrega de Na a la mácula densa estimula la liberación de adenosina, lo que induce vasoconstricción

de las arteriolas aferentes y vasodilatación de las arteriolas eferentes, reduce la presión intraglomerular y restaura la retroalimentación túbuloglomerular. Este efecto conduce a una caída inicial de la TFGe y a una reducción de la albuminuria, pero preserva la función renal a largo plazo. También se ha descrito un efecto natriurético asociado a la inhibición del intercambiador Na/H+ (NHE3). El aumento de la diuresis y la reducción de la presión arterial (PA) confiere efectos a largo plazo más beneficiosos que los diuréticos habituales, ya que se logra la redistribución de líquidos entre los compartimentos intracelular y extracelular.

Además, la reducción de la presión arterial no aumenta la frecuencia cardíaca, por lo que se sugiere una inhibición directa de la actividad simpática. Las disminuciones en la carga de trabajo de transporte tubular reducen la glucotoxicidad y el consumo de oxígeno, lo que aumenta la oferta/tensión de oxígeno cortical en esta parte altamente aeróbica, lo que puede explicar el mecanismo por el cual estos agentes reducen la lesión renal aguda (IRA). El aumento del suministro de glucosa a los segmentos tubulares posteriores aumenta la actividad de SGLT1, lo que disminuye la tensión de oxígeno en la médula externa y estimula la producción de eritropoyetina. Otro efecto beneficioso de los iSGLT2 es el aumento de la uricosuria, debido a una disminución en la absorción de urato. También se ha descrito un efecto directo en los podocitos con potencial de disminución de la proteinuria.

Los iSGLT2 se han asociado con aumentos de la adiponectina y la cetogénesis, y disminuciones en la liberación de leptina, lo que imita un estado similar al de ayuno. Esto conducirá a un aumento de la proteína quinasa activada por sirtuina-1 y monofosfato de adenosina (AMPK), que a su vez disminuirá el estrés y la inflamación oxidativa y del retículo endoplásmico. Además, se ha demostrado una disminución de la transición epitelial-mesenquimatosa. Todos esos cambios conducen a una disminución del daño renal y la fibrosis.

La aparición de beneficios cardiovasculares y renales observados con los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) en los ensayos clínicos de su uso como agente antihiper glucemiante, ha supuesto una revolución en la protección cardiorrenal de los pacientes con diabetes. Los ensayos clínicos DAPA-HF, EMPEROR, CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY han demostrado sus beneficios en la reducción del riesgo de IC y de progresión a insuficiencia renal en pacientes con IC y/o ERC.

Evidencia disponible

Actualmente, cuatro inhibidores de SGLT2 están aprobados para uso clínico en la Unión Europea y los

Estados Unidos: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina.

La ERC y la insuficiencia cardíaca (IC) comparten vías patológicas comunes, de esta forma los mecanismos por los cuales los inhibidores de SGLT2 protegen contra la IC son compartidos para detener la progresión de la ERC.

Al describir los efectos de estos agentes en pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca y cómo puede traducirse en un beneficio clínico, haremos un recorrido por los resultados de los primeros tres ensayos de resultados cardiovasculares con uso de inhibidores: SGLT2: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DECLARE.

Los análisis de subgrupos sugirieron que los efectos de los inhibidores de SGLT2 en el sistema cardiovascular y los puntos finales renales fueron consistentes a través de diferentes tasas de filtración glomerular estimadas (eGFR) y cociente albúmina:creatinina en orina (UACR).

Este hallazgo condujo a la sugerencia de que los inhibidores de SGLT2 podrían ser tratamientos efectivos para la ERC. La canagliflozina (CREDENCE) fue el primero en evaluar específicamente la eficacia y seguridad de un inhibidor de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) y CKD2.

El ensayo incluyó a 4401 pacientes con DBT 2 con TFG medio 56 mL/min/1,73 m² y mediana de relación albúmina /creatinina UACR 923 mg/g. Todos los enrolados recibieron un inhibidor del RAAS. La canagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia renal, duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares en un 30% en comparación con placebo. Estos beneficios se observaron a pesar de que se describieron solo efectos modestos sobre la hemoglobina glicosilada, la presión arterial sistólica y el peso corporal. Más pruebas de los efectos beneficiosos de los inhibidores de SGLT2 en personas con ERC fue proporcionado por dapagliflozina (DAPA-CKD), en la prevención de resultados adversos en la enfermedad renal crónica que incluyó una población más amplia de 4304 participantes con ERC, tanto con como sin DM 2 con una dosis estable de inhibición de RAAS y tasa de filtrado glomerular ligeramente inferior (media 43 mL/min/1,73 m²) que aquella de los participantes en CREDENCIA.

En DAPA-CKD, la dapagliflozina redujo el resultado compuesto primario de una disminución de la TFG de, al menos, un 50%, insuficiencia renal o muerte por causas renales o cardiovasculares en un 39% en comparación con el placebo. En particular, los efectos de la dapagliflozina fueron consistentes en pacientes con y sin diabetes.

Los hallazgos de los principales ensayos de resultados de SGLT2 sobre los riesgos cardiovasculares y renales demuestran que las reducciones del riesgo relativo de insuficiencia renal son independientes del riesgo inicial sobre la insuficiencia renal. La reducción absoluta del riesgo de insuficiencia renal es mayor en ensayos clínicos como CREDENCE y DAPA-CKD, que inscribieron a pacientes con enfermedad renal crónica establecida y que tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal.

Tanto CREDENCE como DAPA-CKD incluyeron participantes con albuminuria significativa (Figura 20.6).

Los inhibidores de SGLT2 causan una reacción aguda, que es una disminución transitoria de la TFG de -3 a -5 mL/min/1,73 m² durante 2-4 semanas. Disminuciones más grandes de aproximadamente de 6-10 mL/min/1,73 m² también se pueden observar. Esta disminución de la TFG inicial es similar a la observada después del inicio de los inhibidores de RAAS, y es una consecuencia de los efectos hemodinámicos de los inhibidores de SGLT2 en el riñón.

La inhibición de SGLT2 aumenta la entrega de sodio al túbulo distal, un efecto que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular, que, a su vez, conduce a una reducción de la hiperfiltración glomerular.

Dos nuevos análisis arrojan luz sobre la incidencia y implicaciones clínicas de la disminución aguda de la TFG. Una publicación análisis *ad hoc* de los datos del ensayo EMPA-REG demostró que una disminución de la TFG mayor del 10% se produjo en el 28,3% de los participantes frente al 13,4% de participantes tratados con placebo (OR: 2,7; IC 95%: 2,3-3,0) 4 semanas después del inicio de empagliflozina (Figura 20.7).

Un metaanálisis de los efectos de los inhibidores de SGLT2 en los principales resultados renales en pacientes con DBT 2 encontró que los inhibidores de SGLT2 redujo el riesgo de AKI en un 25%.

En el ensayo DAPA-CKD se produjo una reducción aguda en la TFG mayor a 10% con más frecuencia en el grupo de dapagliflozina (1026 [49,4%]) en comparación con el grupo placebo (494 [23,7%]) (Figura 20.8).

También en el mismo ensayo, se observó una pendiente de reducción de la TFG atenuada en pacientes que presentaron una reducción aguda en la caída del filtrado glomerular mayor a 10%.

Estos datos sugieren que la reducción aguda en eGFR podría reflejar una reducción inducida por dapagliflozina en la hiperfiltración glomerular.

Existieron diferencias entre las características de los pacientes en los ensayos DAPA-CKD y CREDENCE. La TFGe basal fue más baja en DAPA-CKD (43 mL/min por 1,73 m² frente a 56 mL/min por 1,73 m² en CREDENCE). No obstante, dentro del subgrupo de pacientes en CREDENCE con una base de TFG similar a la cohorte DAPA-CKD, aquellos con una reducción aguda en la TFG mayor a 10% experimentaron una disminución menos pronunciada de la caída del filtrado glomerular a largo plazo (es decir, progresión más lenta) en comparación con aquellos con una disminución aguda más modesta o nula en la TFG al inicio de canagliflozina (Figura 20.9).

La caída de la TFG no se asoció con un mayor riesgo del compuesto primario o compuesto secundario en pacientes aleatorizados a dapagliflozina. El objetivo primario del estudio fue la presencia de disminución

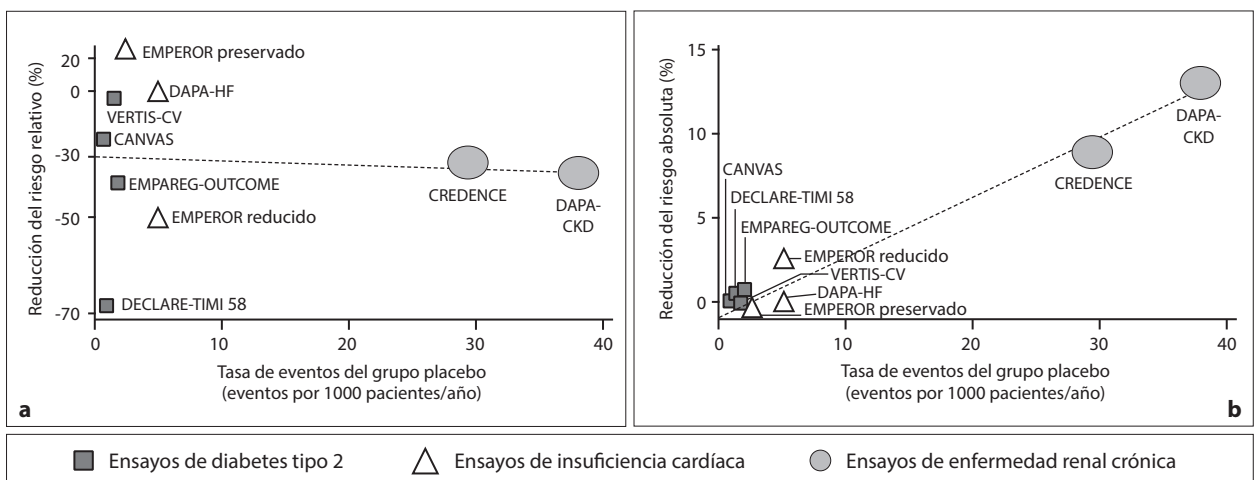


Figura 20.6 Efecto de los ISGLT2 en la insuficiencia renal crónica. **a** Resultados de eventos cardiovasculares y renales, y reducción del riesgo relativo independiente del nivel de riesgo inicial. **b** Reducción del riesgo absoluto en insuficiencia renal en estudios como el CREDENCE y DAPA-CKD.

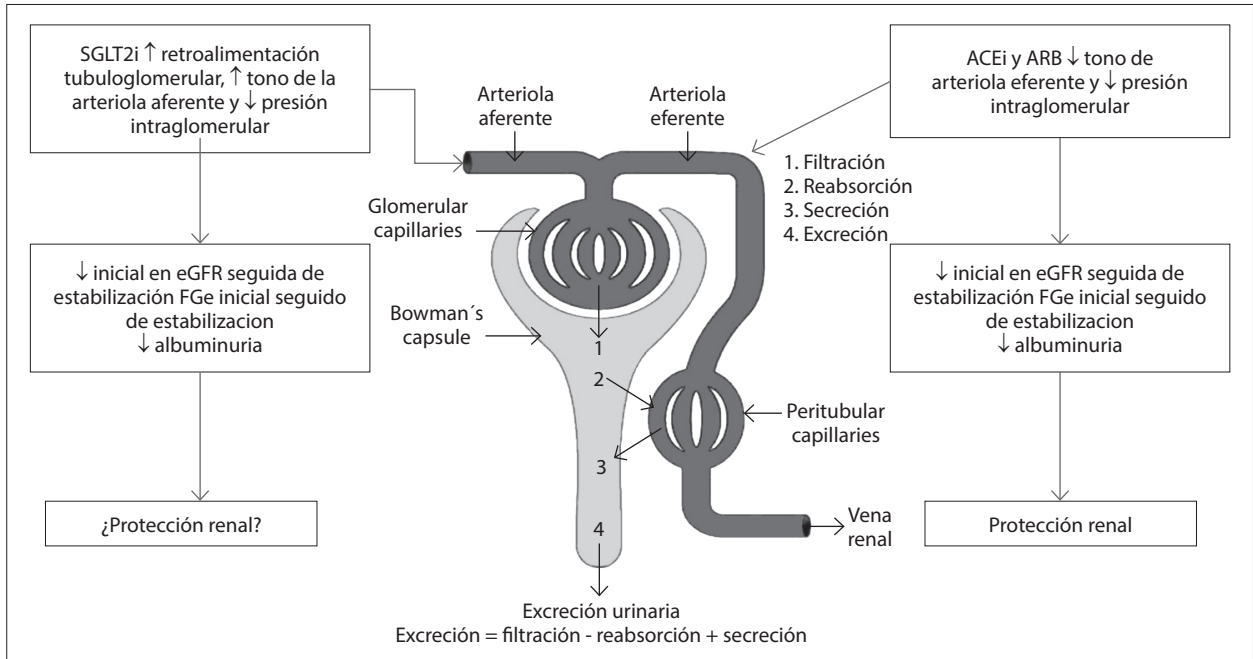


Figura 20.7 Uso de iSGLT2: beneficio asociado a iECA-BRA.

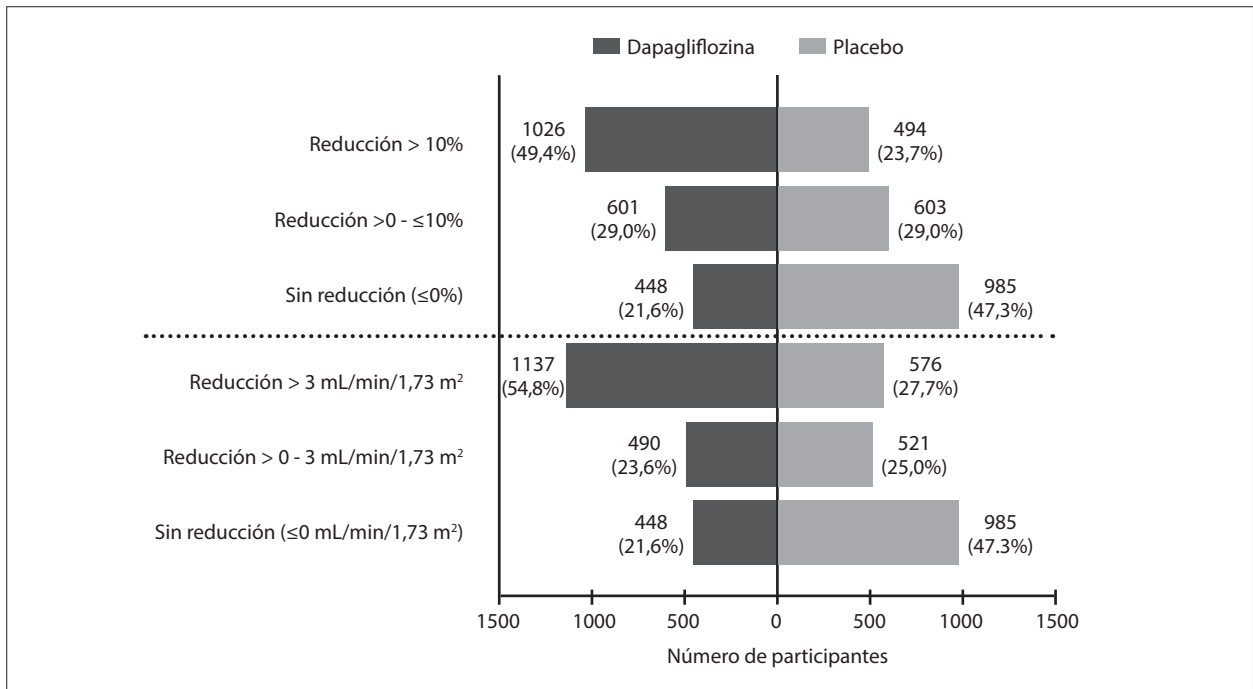


Figura 20.8 Distribución proporcional en la reducción del filtrado glomerular efectivo por clase de tratamiento.

sostenida y > 50% en la filtración glomerular, el desarrollo de enfermedad renal terminal o la muerte por causas cardiovasculares. Los desenlaces secundarios fueron el compuesto de empeoramiento de la función renal, l enfermedad renal terminal o muerte por causas renales, las hospitalizaciones por insuficiencia

cardíaca o muerte cardiovascular, y la muerte por todas las causas (Figura 20.10).

Dos subanálisis de ambos estudios, CREDENCIA y DAPA-CKD, publicados en 2021 proporcionan información de evidencia adicional que afirma que los inhibidores de SGLT2 se pueden usar de manera segura

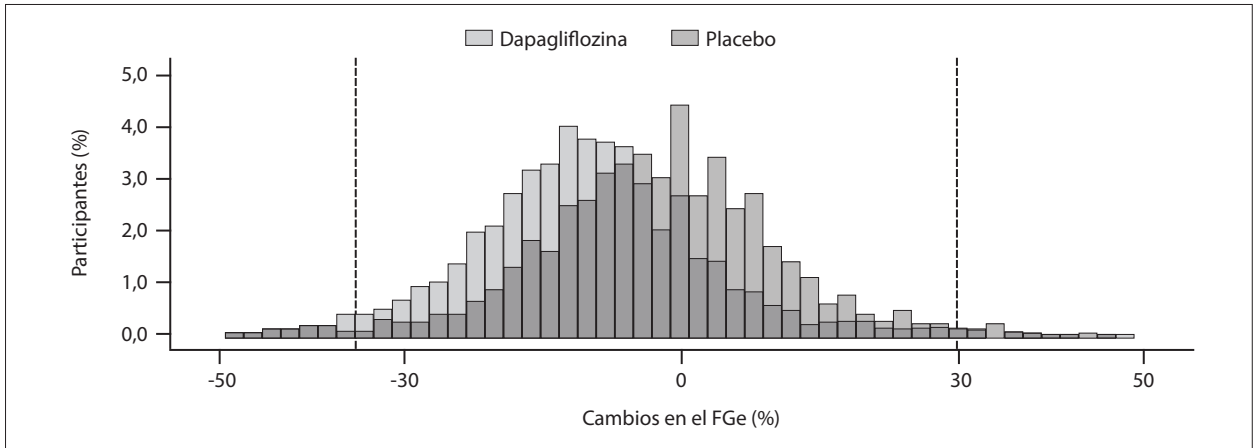


Figura 20.9 Cambios en el filtrado glomerular en las ramas de tratamiento placebo o con dapagliflozina, desde la semana 2 hasta el final de tratamiento. FG: filtrado glomerular.

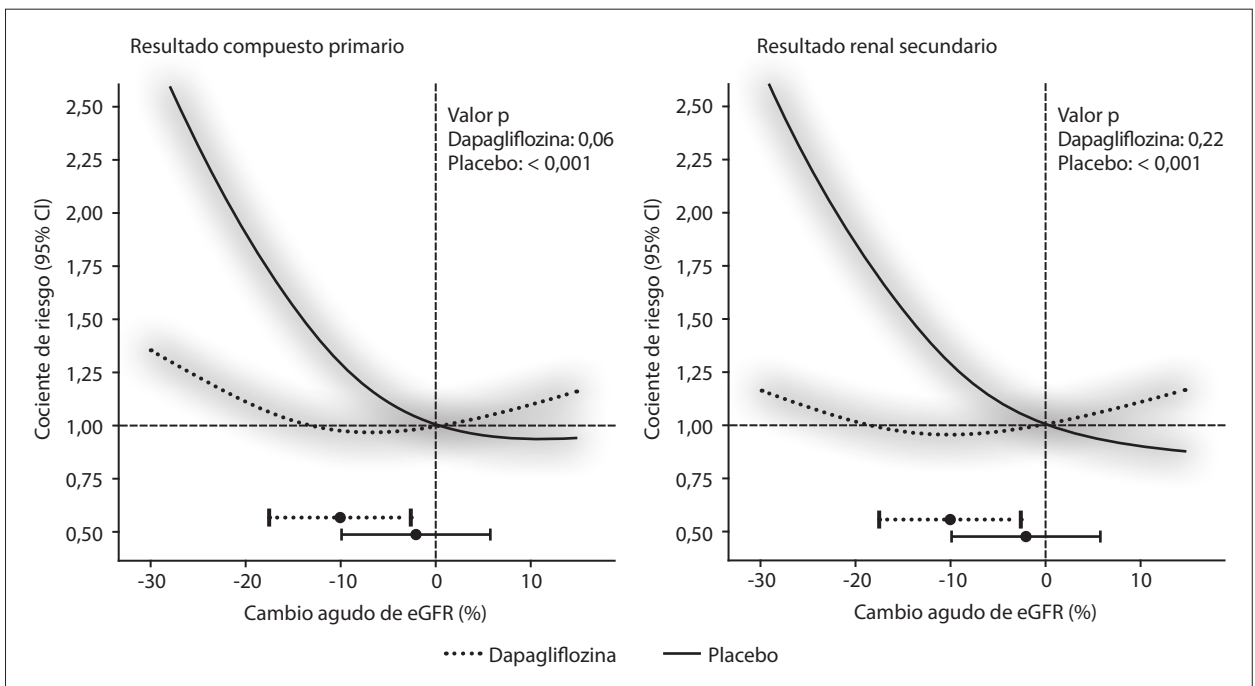


Figura 20.10 Cambios en el filtrado glomerular en las ramas de tratamiento placebo vs. dapagliflozina desde la semana 2 hasta el final del tratamiento.

y que su uso reduce el riesgo de efectos adversos renales, eventos renales y disminuciones abruptas en la función renal, incluso en pacientes con alto riesgo de IR.

Los inhibidores de SGLT2 mejoran el control de la presión arterial. La presión arterial alta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ERC y ECV.

Los ensayos en participantes con DT2 demostraron que los inhibidores de SGLT2 reducen la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en 2,5 mmHg (95% IC 2,9-2,1) y 1,5 mmHg (IC 95%: 1,1-1,8).

Un análisis más reciente del ensayo CREDENCE, en cual el 76% de los participantes tenía hipertensión (definida como PAS basal ≥ 130 mmHg) y el 31% tenía hipertensión resistente, demostró que la canagliflozina redujo la PAS en 3,5 mmHg en comparación con el placebo dentro de las 3 semanas.

El mecanismo de acción responsable de las propiedades reductoras de la presión arterial de los inhibidores de SGLT2 no está completamente dilucidado y es probable que sea multifactorial: la glucosuria y su nutriuressis osmótica asociada tradicionalmente se han

considerado como uno de los importantes factores que explican el control de la PAS. Sin embargo, la observación de que el efecto glucosúrico de los inhibidores de SGLT2 desaparece en los pacientes con insuficiencia renal, mientras que el efecto sobre la presión arterial se preserva, desafía esta propuesta.

Así es que un estudio separado de 2021 investigó los efectos de la dapagliflozina en PAS, la excreción de glucosa y sodio en orina y una amplia gama de factores vasoactivos que incluyen componentes del RAAS, péptido natriurético auricular (ANP), monofosfato de guanósina cíclico (cGMP) y neprilisina en 52 participantes obesos con DBT 2 y TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m². En ese ensayo, la dapagliflozina también demostró reducción de la PAS en comparación con el placebo, ambos después de la primera dosis (-7 ± 3 mmHg) y después de 12 semanas (-7 ± 2 mmHg). Aunque la glucosuria era claramente detectable después de la primera dosis de dapagliflozina, ningún cambio agudo en la natriuresis se observó. De hecho, después de 12 semanas, la excreción urinaria de sodio se redujo significativamente, lo que sugiere que es poco probable que la natriuresis contribuyera al efecto hipotensor de dapagliflozina.

El tratamiento con dapagliflozina tuvo como resultado una reducción de la concentración plasmática de los vasoconstrictores angiotensina II ($-23 \pm 5\%$) y angiotensinógeno ($-15 \pm 6\%$), y un aumento en la concentración plasmática de la vasodilatadores ANP ($49 \pm 24\%$) y cGMP ($81 \pm 21\%$).

Los niveles de otros mediadores vasoactivos no cambiaron significativamente. Estos datos sugieren que mediadores vasoactivos puede estar involucrado en la reducción de la presión arterial, los inhibidores de SGLT2 han sido propuestos como fármacos que reducen el estrés renal y la actividad nerviosa aferente renal, producen la supresión de la actividad simpática central y la reducción de la presión arterial.

Los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de anemia. La anemia renal se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares y renales.

Un estudio de 2013 que comparó los efectos diuréticos y hematopoyéticos de dapagliflozina, hidroclorotiazida contra placebo en pacientes con DM2 y función renal preservada, y encontró que 12 semanas de tratamiento con dapagliflozina aumentó el hematocrito en un 2,2% (IC 95%: 1,3-3,0), en comparación con cambios de $-0,9\%$ ($-2,3$ a $0,6$) y $-0,2\%$ ($-1,0$ a $0,6$) para hidroclorotiazida y placebo, respectivamente.

Un efecto similar se observó en la hemoglobina, con un aumento de 6 g/L (IC 95%: 3-9 g/L) en pacientes tratados con dapagliflozina, en comparación con cambios de -3 g/L (IC 95%: -8 a 2 g/L) y -1 g/L (IC 95%: -3 a 2 g/L) con hidroclorotiazida y placebo, respectivamente.

La diuresis osmótica: lo que tiene como resultado una reducción del volumen de líquido en lugar de una reducción en el volumen de la circulación también se ha propuesto para contribuir a las mejoras en los resultados clínicos (Figura 20.11).

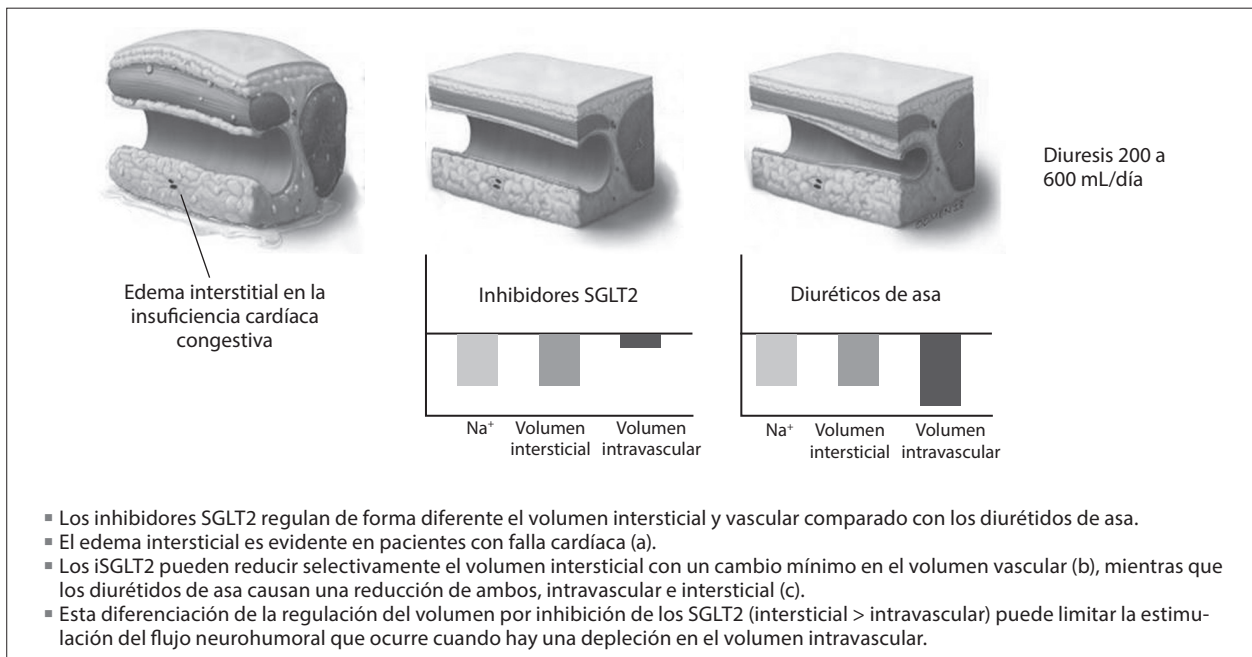


Figura 20.11 A diferencia de los diuréticos de asa, los ISGLT2 reducen más el volumen intersticial que el intravascular. SGLT2: co-transportador de sodio glucosa tipo 2. Modificado de: Verma S, Mc Murray JJV. Diabetología 2018; 61: 2108-117.

Datos recientes sugieren que los inhibidores de SGLT2 pueden ejercer efectos cardioprotectores directos y disminución de masa grasa pericárdica.

Aproximadamente el 10%-15% de todos los pacientes en EMPA-REG, CANVAS, DECLARE y VERTIS tenía insuficiencia cardíaca al inicio del estudio y lo observado fueron reducciones en la hospitalización por insuficiencia cardíaca en estos individuos con insuficiencia cardíaca prevalente también se reflejó un menor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

Esta conclusión es un resultado muy relevante para el campo cardiovascular, ya que pocos agentes pueden reducir eficazmente el riesgo de insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

Estos agentes también pueden ser de beneficio para los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente del estado diabético.

El ensayo Heart Failure (DAPA-HF) evaluó los efectos de la dapagliflozina en 4744 pacientes con cardiopatía prevalente, con reducción de la fracción de eyección. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg de dapagliflozina una vez al día o placebo, que fue administrado además de los medicamentos recomendados para la insuficiencia cardíaca.

Durante una mediana de seguimiento de 18,2 meses, la dapagliflozina redujo la incidencia del resultado compuesto primario: un evento de insuficiencia cardíaca que empeora (ya sea una hospitalización o una visita urgente que requiere diurético intravenoso terapia) o muerte cardiovascular, en un 26% en comparación con placebo (HR 0,74; IC 95%: 0,65-0,85; $p < 0,001$), por lo tanto, este hallazgo puede de hecho reflejar el tamaño del efecto de la empagliflozina sobre la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca prevalente.

El ensayo DAPA-HF inscribió participantes con $eGFR \geq 30$ mL/min/1,73 m², 41% de los cuales tenían una TFG < 60 mL/min/1,73 m² al inicio del estudio.

Un análisis de subgrupos de DAPA-HF demostró los efectos de la dapagliflozina sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares muerte o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en participantes con ERC (Figura 20.12).

Conclusiones

Durante décadas, ha sido de interés el potencial de un efecto protector cardiorenal del bloqueo de la aldosterona en pacientes con ERC y DT2. El estudio de esta idea ha sido difícil debido a la incidencia de efectos secundarios con los antagonistas mineralocorticoides, como la hiperpotasemia. En pacientes con ERC establecida, la espironolactona y la eplerenona redujeron la albuminuria, pero los ensayos se detuvieron debido a la hiperpotasemia. Los mecanismos fisiopatológicos comunes y afines para el corazón y el riñón que demostraron los inhibidores de SGLT2, así como la robusta evidencia de ensayos clínicos no solo significan una herramienta prometedor para el manejo terapéutico y pronóstico del SRC, sino que también se están incluyendo y asociando con los otros agentes (espironolactona, eplerenona) en nuevos ensayos con buena expectativa. Los análisis actuales proporcionan evidencia completa de que los inhibidores de SGLT2 mejoran los resultados de la IC en pacientes con IC, DM2, ERC y cualquier combinación de estas enfermedades presenta un beneficio, con una tasa consistente de buenos desenlaces para muerte CV. Estos hallazgos respaldan la adopción de inhibidores de SGLT2 en las 3 poblaciones de pacientes.

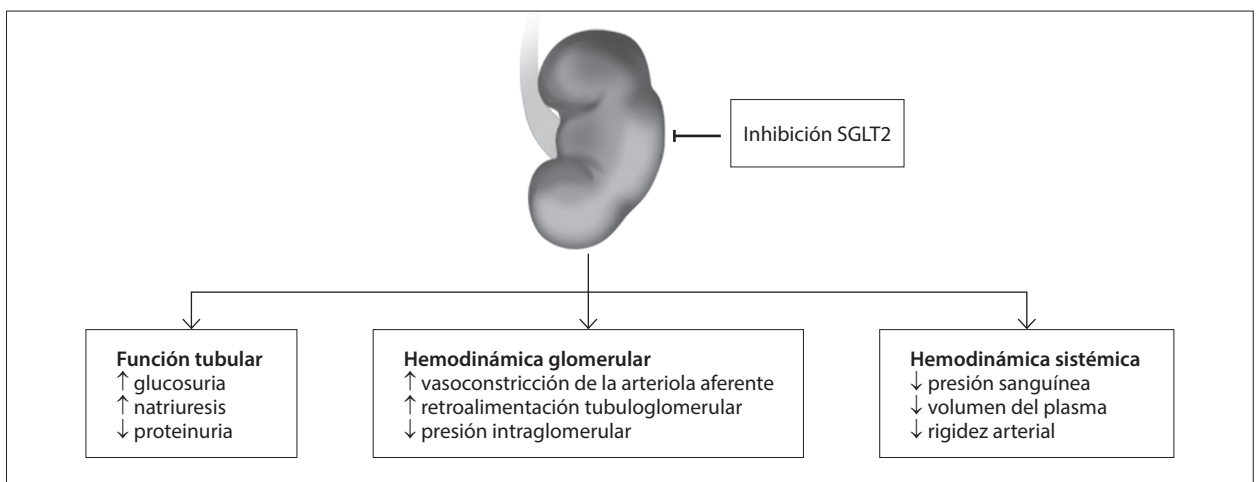


Figura 20.12 Mecanismos de acción propuestos con el uso de inhibidores SGLT2 y beneficios cardiorenales. Modificado de: Cherney D, Odutayo A, Verma S. Cell Metab 2019; 29 (5): 1024-7.

Bibliografía de consulta

- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-39.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26 (1): 11-174.
- Borghi C, Ertek S, LIFE (losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) Study and its substudies. *International Congress Series* 2007; 1303: 129-37.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (25): 2379-93.
- Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe S. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; 62: 1724-31.
- Cherney DZI, Dekkers CC, Barbour SJ, Cattran D, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 582-93.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
- de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes — a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 244-55.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 319-34.
- Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2379-92.
- Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1989; 31: 1402-15.
- Faul C, Amaral A, Oskouei B, Hu MH, Sloan A, Isakova T, et al. FGF 23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 (11): 4393-408.
- Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR- reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1397-407.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidn Dis* 1998; 32: 112-9.
- Gerstein HC. Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 117: 8-12.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479-87.
- Harper CR, Jacobson TA. Managing Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND-IT). 2008. <ClinicalTrials.gov>. CT03073018.
- Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853-62.
- Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853-62.
- Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJ, et al. Effects of dapagliflozin on the incidence of abrupt declines in kidney function: a pre-specified analysis of the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (11): 743-54.
- Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, Li J, Agarwal R, et al. Canagliflozin and kidney related adverse events in type 2 diabetes and CKD: findings from the randomized CREDENCE trial. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: 244-56.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
- Isakova T, Xie HL, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432-9.
- Jean G, Terrat J, Vanel T, Hurot J, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2792-6.
- Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JV, et al; for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33 (11): 2094-2107.
- Jono S, McKee MD, Murry C, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: e10-7.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012; 3 (2013).
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate "dip" upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021; 99: 750-62.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson K. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease,

- but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64: 2272-9.
- Laskar SR, Dries DL. The prognostic significance of renal dysfunction in patients with chronic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 205-10.
- Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno M, Huro M, Moe O, et al. Vitamin D receptor agonist increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int* 2012; 82 (12): 1261-70.
- Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1433-44.
- Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004; 29: 91-9.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004007.
- Mccullough PA. Cardiorenal intersection: crossroads to the future. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (1): 100-8.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE- TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
- Muntner P, Hamm L, Kusek JW, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidn Dis* 2002; 39 (1): 1-266.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation* 2018; 138: 1537-50.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: data from the CANVAS program. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 2229-42.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 23-34.
- Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, Agarwal R, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4891-901.
- Neuen BL, Young Tm Heerspink HJ, Neal B, Perkovic V, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845-54.
- Nobakhtghighi N, Kamgar M, Bekheirnia MR et al. Relationship between urinary albumin excretion and left ventricular mass with mortality in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1187-90.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691-704.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
- Persson F, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by 44.
- Petrykiv S, Greasley PJ, Xu J, Persson F, et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 751-9.
- Pieske B, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA- PEF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-317.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 134: 1017-101.
- Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 2019; 139: 1985-7.
- Sarnak MJ, Cochair MD, Levey AS, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
- Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 63.
- Scialla J, Xie H, Rahman M, Anderson A, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 349-60.
- Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine G. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3983-9.
- Tracy RE, Strong JP, Newman III WP et al. Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at age 25 to 54 years. *Kidney Int* 1996; 49: 564-70.
- United States Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. 1998 <www.usrds.org/adr_1998.htm>. [Consulta: marzo de 2010].
- van Bommel EJM, Muskiet MH, van Baar MJ, Tonneijck L, Emanuel AL, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than preglomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020; 97: 202-12.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.

Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J* 2021; 14: 1396-402.

White JR. Apple trees to sodium glucose co- transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010; 28: 5-10.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.

Zhang R, Zheng F. PPAR-g and aging: One link through klotho? *Kidney Int* 2008; 74 (6): 702-4.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

Evidencia científica en la enfermedad cardiometabólica

Alejandro Hershson • María Florencia Pérez

El concepto de cardiometabolismo hace referencia a la presencia de alteraciones metabólicas como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus (DM2), que elevan el riesgo cardiovascular. A lo largo de los últimos años, se produjo un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes con alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular (ECV). El principal objetivo es evitar que los factores de riesgo culminen en eventos cardiovasculares.

Diabetes y enfermedad cardiovascular

La DM2 es una afección metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, que cada vez se diagnostica más tempranamente y se asocia a afecciones cardiovasculares, que son su principal causa de muerte. Un metaanálisis de 102 estudios prospectivos demostró que la DM2 duplica el riesgo de enfermedad coronaria (EC), ataque cerebrovascular

(ACV) isquémico y muerte por enfermedad vascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes expresa que los pacientes con DM2, independientemente del buen control glucémico y la presencia o no de otras comorbilidades, ya tienen un elevado riesgo cardiovascular (Tabla 21.1). Propone la escala SCORE2-Diabetes para estratificar el riesgo a 10 años de los pacientes con DM2 en cuatro categorías: riesgo bajo, moderado, alto o muy alto. El paciente con DM2 y daño de órgano blanco (DDOB) o enfermedad aterosclerótica (EA) establecida tiene un riesgo cardiovascular muy alto (> 20%). El DDOB grave se define como una TFG_e < 45 mL/min/1,73 m², independientemente de la albuminuria, o una TFG_e 45-59 mL/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente de albúmina-creatinina en orina [CACu] 30-300 mg/g; estadio A2), proteinuria

Tabla 21.1 Categorías de riesgo cardiovascular para la diabetes tipo 2. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes (2023)

Riesgo CV muy alto	Pacientes con DM2 y: • EA clínicamente establecida o • DOD grave o riesgo de ECV a 10 años ≥ 20% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV alto	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: • Riesgo de ECV a 10 años, 10% a < 20% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV moderado	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: • Riesgo de ECV a 10 años, 5% a < 10% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV bajo	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: • Riesgo de ECV a 10 años < 5% con SCORE2-Diabetes

(CACu > 300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones.

Los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) diagnosticados en sus primeros 10 años de vida presentan un riesgo cardiovascular muy alto luego de los 40 años de edad, especialmente las mujeres.

Un interrogante reiteradamente debatido en la práctica clínica es si el simple hecho de lograr un buen control glucémico reduce el riesgo de ECV. Tiempo atrás se demostró que por cada punto de aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el riesgo relativo de ECV aumenta. Sin embargo, el rol de la HbA1c continúa en discusión. Los ensayos DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), con pacientes con DM1, y UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), con pacientes con DM2, han mostrado que reducir la HbA1c disminuye los eventos macrovasculares a largo plazo, pero no a mediano plazo. Resultados similares fueron evidenciados en otros estudios como el ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*), ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), donde se incluyeron cohortes con DM2 de alto riesgo.

A partir de 2008, tras la eliminación de la rosiglitazona por su potencial efecto favorecedor de ECV y de la necesidad de instaurar estudios de seguridad cardiovascular de todos los nuevos antidiabéticos que salieran al mercado, múltiples ensayos clínicos demostraron que los fármacos antihiper glucemiantes disminuyen la incidencia de ECV independientemente del control glucémico. Por lo tanto, durante los últimos años han aumentado de forma significativa las opciones terapéuticas, dando lugar a numerosas recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la DM2 y la ECV.

Analizaremos los ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorios y controlados para evaluar la seguridad cardiovascular de los siguientes fármacos empleados en el tratamiento de la DM2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT-2); agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1-RA); e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (DPP-4).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT-2)

Se publicaron seis ensayos específicos de iSGLT-2. El primero en demostrar que un agente antidiabético era capaz de reducir los ECV fue el EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome*

Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose). Este incluyó un total de 7020 pacientes con DM2 y ECV establecida, con un seguimiento de 3,1 años. El punto final primario fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (eventos cardiovasculares adversos mayores [MACE, por su sigla en inglés]). La empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de MACE (*hazard ratio* [HR] = 0,86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,74-0,99; p = 0,04), a expensas de menor mortalidad cardiovascular, la cual se redujo en un 38% (HR = 0,62; p = 0,001) en el grupo tratado con empagliflozina.

El programa CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) incluyó dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, de no inferioridad, que evaluaron en 10142 pacientes con DM2 y alto riesgo de ECV el efecto de la canagliflozina. Los participantes de cada ensayo fueron asignados aleatoriamente para recibir canagliflozina o placebo y fueron seguidos durante una media de 188,2 semanas. La tasa de MACE fue menor con canagliflozina que con placebo (ocurrió en 26,9 frente a 31,5 participantes por 1000 pacientes-año; índice de riesgos instantáneos 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,97; p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,02 para superioridad). Como reacción adversa de relieve los tratados con canagliflozina presentaron un mayor número de amputaciones, principalmente a nivel del dedo del pie o metatarsiano.

El ensayo DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*) fue el primero en demostrar beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con DM2. Incluyó a 17 160 pacientes con un seguimiento a 4,2 años. De todos los ensayos clínicos principales con iSGLT-2, este estudio fue el que incluyó una población con mayor proporción de pacientes en atención primaria, ya que el 59% no presentaba EA establecida. El tratamiento con dapagliflozina 10 mg/día se asoció con menor riesgo de ECV mayores (HR: 0,93; IC 95%: 0,84-1,03) y menor tasa del evento combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC. Esta reducción fue aún mayor en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr) (HR: 0,62; IC 95%: 0,45-0,86). Posteriormente se publicó el estudio DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), que demostró el beneficio de la dapagliflozina en pacientes con IC-FEr, independientemente de la presencia de diabetes. La dapagliflozina redujo en un 24% el objetivo renal compuesto de disminución \geq 40% del filtrado glomerular estimado

a < 60 mL/min/1,73m², enfermedad renal terminal, muerte por causa renal o muerte cardiovascular (HR: 0,76; IC 95%: 0,67-0,87).

El perfil de la población incluida en el estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) fue de pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC). Fue un ensayo clínico doble ciego y aleatorio, donde los pacientes con DM2 y ERC con albuminuria fueron asignados a recibir canagliflozina 100 mg/día o placebo. Los pacientes debían tener una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 90-30 mL/min/1,73 m², albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina de 300-5000 mg/g) y recibir tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El punto final primario estaba compuesto por ERC en etapa terminal (diálisis, trasplante o una TFGe sostenida de < 15 mL/min/L 1,73 m²), la duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte de causa renal o cardiovascular. El riesgo de enfermedad renal y eventos cardiovasculares fue menor en los pacientes con DM2 con ERC que recibían tratamiento con canagliflozina frente a placebo, en una media de seguimiento de 2,62 años (HR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,82; p = 0,00001).

El VERTIS CV (*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes*) fue un estudio multicéntrico, aleatorio, prospectivo y doble ciego, con un seguimiento de 3,5 años, donde se incluyeron 8246 personas de 40 años o más con DM2 y EA (70% hombres). Los resultados demostraron que la ertugliflozina no resultó inferior a placebo en cuanto a la reducción del MACE en pacientes con DM2 y EA establecida (HR: 0,97; IC 95%: 0,85-1,11 con una p < 0,001 para no inferioridad), con una reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca de hasta el 30%.

A diferencia de todos los ensayos anteriores, el SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*) evaluó el uso de sotagliflozina, un inhibidor de los receptores SGLT-1 y SGLT-2. Fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el que 10 584 pacientes con DM2 y ERC recibieron sotagliflozina o placebo. Los resultados revelaron que durante un seguimiento promedio de 16 meses, la sotagliflozina redujo el riesgo de la combinación de disminución sostenida \geq 50% en la TFGe, TFGe < 15 mL/min/1,73 m², diálisis o trasplante de riñón en un 38%. A su vez, redujo el riesgo de un resultado compuesto cardiorrenal (el punto final compuesto anterior más muerte cardiovascular

o relacionada con el riñón) en un 23% (HR 0,72, IC 95%: 0,63-0,83).

Un metaanálisis de los seis ensayos con iSGLT-2 demostró que la reducción del MACE fue más evidente en los pacientes con EA establecida. Por el contrario, los beneficios no resultaron estadísticamente significativos en el subgrupo de pacientes sin EA. La dapagliflozina y la ertugliflozina redujeron de forma significativa el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Según estos resultados, los inhibidores del SGLT-2 son el tratamiento antihiper glucemiante de elección para los pacientes con DM2 y EA, independientemente del control de la glucosa. En los pacientes con DM2 sin EA ni DDOB grave, con un cálculo de riesgo de ECV a 10 años \geq 10% con el algoritmo SCORE2-Diabetes, debería considerarse el tratamiento con iSGLT-2 para reducir el riesgo cardiovascular (CV).

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP1-RA)

La eficacia y seguridad cardiovascular de los GLP1-RA se evaluó en ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con DM2 con y sin alto riesgo de EA. La evidencia disponible demuestra que los GLP1-RA tienen resultados cardiovasculares superiores para disminuir MACE comparado con placebo. Asimismo, lograron una mayor disminución del peso corporal (-7,0% vs. -2 %) y de las cifras de HbA1c (-0,40 % vs. -0,10 %) respecto al grupo placebo.

El estudio ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) presentó algunas diferencias en comparación a los demás ensayos. Demostró no inferioridad (efecto neutro) de lixisenatida respecto al placebo en cuanto a seguridad cardiovascular. Aleatorizó a un total de 6068 pacientes que habían presentado un infarto de miocardio o habían estado hospitalizados por angina inestable en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio y se los siguió una media de 25 meses. Este es un perfil de paciente distinto del que se incluyó en los demás estudios. Además, la variable primaria que se analizó fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal, y la hospitalización por angina inestable (este último criterio no se incluyó en los demás).

En el estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) se incluyó a 9340 pacientes, de los cuales el 81% tenía ECV establecida o ERC. El seguimiento medio fue de 3,8 años. Redujo los MACE en un 13% comparado con placebo (IR: 0,87; IC 95%: 0,78 a 0,97; p < 0,001). El ensayo SUSTAIN 6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with*

Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) incluyó a 3297 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, que recibieron semaglutida subcutánea una vez a la semana (0,5 o 1,0 mg) o placebo, ambos añadidos al tratamiento estándar para la DM2 durante 104 semanas. Demostró disminución del MACE en un 26%, a expensas de un 39% de descenso de los ACV y un 26% de infarto de miocardio, pero sin diferencias en mortalidad cardiovascular (HR: 0,74; IC 95%: 0,58 a 0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad).

EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) es el estudio con la población más amplia. Incluyó a 14 500 pacientes de 687 centros en 35 países. Exenatida una vez a la semana no aumentó la incidencia de MACE comparado con placebo (HR: 0,91; IC 95%: 0,83-1,00; $p < 0,001$ para no inferioridad).

El REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*) es un ensayo clínico, doble ciego, en el que 9901 pacientes con DM2 fueron aleatoriamente asignados a un grupo de tratamiento con dulaglutida (1,5 mg/semana vía subcutánea) o placebo. El resultado primario de MACE para dulaglutida frente a placebo fue del 12,0% frente al 13,4% (HR: 0,88; IC 95%: 0,79-0,99; $p = 0,026$ para superioridad).

El estudio PIONEER 6 (*Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) incluyó a 3183 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Fue un estudio de no inferioridad dirigido a eventos. Tras una media de seguimiento de 15,9 meses hubo una tendencia a menos riesgo de MACE en los pacientes tratados con semaglutida oral (dosis objetivo 14 mg) frente a placebo (el 3,8 frente al 4,8%; HR 0,79; IC 95%: 0,57-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad).

Finalmente, en 2021 se presentaron los resultados del estudio AMPLITUDE-O (*Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes*), un estudio aleatorio, controlado por placebo, realizado en 344 centros de 28 países, que evaluó la efpeglenatida en pacientes con DM2 con HbA1c mayor del 7% y antecedentes de ECV. Durante una media de seguimiento de 1,81 años, el 7% de los pacientes del grupo efpeglenatida y el 9,2% del grupo placebo tuvieron por lo menos un evento (3,9 vs. 5,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,92; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,007$ para superioridad).

Un metaanálisis que incluyó a todos los anteriores, excepto el ELIXA, demostró que la estimación acumulada de los GLP1-RA frente a placebo para el criterio de valoración primario se redujo en un 15%

(HR: 0,85; IC 95%: 0,80-0,90). Un punto para destacar es que, en los siete ensayos incluidos, la estimación puntual fue menor en los pacientes con EA establecida que en aquellos sin ella (HR: 0,94). Como los riesgos absolutos son mayores en pacientes con ECV establecida, los beneficios del uso de GLP1-RA debieran ser mayores en esta población.

Según estos resultados podríamos concluir que al igual que los iSGLT-2, los GLP1-RA son el tratamiento antihiper glucemiante preferido para los pacientes con DM2 y EA, independientemente de las consideraciones sobre el control de la glucosa y del tratamiento de base con metformina.

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (DPP-4)

Se publicaron cinco ensayos aleatorios que evaluaron la eficacia y seguridad cardiovascular de saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina en poblaciones con DM2 con o sin alto riesgo de EA. Cuatro de ellos fueron frente a placebo y uno (linagliptina) frente a glimepirida. A diferencia de los anteriores, los DPP-4 son antihiper glucemiantes con seguridad cardiovascular, pero sin aumento demostrado de la eficacia cardiovascular. Estos resultados contradictorios fueron objeto de controversia entre la asociación de DPP-4, y muestran un mayor riesgo de hospitalizaciones por IC.

En el ensayo SAVOR-TIMI 53 y en el EXAMINE (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 y Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*, respectivamente), el uso de saxagliptina y alogliptina, respectivamente, aumentó de forma significativa el riesgo de hospitalización por IC frente a placebo.

Posteriormente, los ensayos TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) y CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*) evidenciaron no inferioridad para el resultado cardiovascular compuesto primario de MACE con sitagliptina y linagliptina, sin revelarse un aumento significativo de la IC en comparación con el placebo.

En el estudio CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes*) se comparó la linagliptina con la glimepirida. La linagliptina no fue inferior a la glimepirida en la prevención de eventos cardiovasculares graves durante una media de seguimiento de 6,3 años. A su vez, la linagliptina se asoció a una menor frecuencia de hipoglucemia y a un menor aumento de peso en comparación con la glimepirida.

Obesidad y enfermedad cardiovascular

En el transcurso de las últimas cuatro décadas ha aumentado de forma significativa la prevalencia de obesidad (OB) en el mundo. La OB es considerada una enfermedad crónica que desempeña un papel directo en la aparición de dislipidemia, DM2, hipertensión arterial y trastornos del sueño.

Durante los últimos años fueron desarrollándose nuevas estrategias terapéuticas para la OB. En la actualidad, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha aprobado cuatro medicamentos para el tratamiento a largo plazo de la OB, que deben administrarse en combinación con cambios en el estilo de vida. Las indicaciones actuales sugieren que las personas que no lograron una pérdida de peso clínicamente significativa, definida como un descenso $\geq 5\%$ del peso inicial después de 6 meses de intervenciones en el estilo de vida, y que persisten con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades relacionadas con la OB pueden ser elegibles para recibir tratamiento con medicamentos para bajar de peso o considerar la cirugía bariátrica o metabólica. El objetivo de la farmacoterapia no es solo la de reducción de peso, sino su mantenimiento a largo plazo (evitando el efecto rebote) y con efectos adversos mínimos.

En la actualidad, en Argentina existen cuatro grupos farmacológicos para el tratamiento de la OB: orlistat, bupropión/naltrexona, GLP1-RA (liraglutida y semaglutida) y agonistas de los receptores GIP y GLP-1 (tirzepatida).

Cada uno tiene un mecanismo de acción diferente, pero comparten un mismo objetivo orientado a disminuir la sensación de hambre, interferir en la absorción intestinal de nutrientes e incrementar el gasto calórico. De estas drogas actualmente solo los GLP1-RA han demostrado seguridad y eficacia cardiovascular.

Orlistat

Es un inhibidor selectivo de la lipasa gástrica y pancreática que actúa en la luz intestinal y reduce la absorción de grasa ingerida en aproximadamente un 30%. Es una droga con un buen perfil de seguridad general, pero no se ha evaluado en ensayos clínicos la seguridad y eficacia cardiovascular. El primer estudio multicéntrico realizado con orlistat demostró una diferencia de pérdida de peso respecto a placebo del 4,1%. En un metaanálisis de 31 estudios, el tratamiento con orlistat 120 mg 3 veces/día produjo una pérdida de peso de 2,9 kg superior al placebo, contribuyendo a disminuir las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad. En el estudio XENDOS (*XENical in the*

Prevention of Diabetes in Obese Subjects), con un seguimiento a 4 años, el tratamiento con orlistat condujo a una pérdida promedio de peso de 2,8 kg (2,4%) más que placebo, que se tradujo en una reducción del riesgo de diabetes del 37,3%.

Bupropión/naltrexona

Es una combinación de dos agentes con efecto a nivel central. El bupropión es un inhibidor no selectivo de los transportadores de dopamina y norepinefrina implicados en la regulación del apetito (acción anorexígena) y en los circuitos de recompensa hedónica. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides. Como la acción inhibitoria del apetito del bupropión es transitoria, debido a un mecanismo de autorregulación mediado por una endorfina, la asociación con naltrexona permite bloquear este opioide y mantener así la acción anorexígena del bupropión de manera prolongada. A su vez, se considera que el efecto anoréxico de esta combinación se debe a la estimulación de la proopiomelanocortina (POMC) que promueve la reducción del deseo de ingesta de alimentos, aumento de la saciedad y un mayor gasto de energía.

La administración combinada de bupropión 360 mg y naltrexona 32 mg se analizó en los estudios COR (*Contrave Obesity Research*). En COR-I y COR-II, los participantes recibieron la combinación junto con una dieta hipocalórica leve y ejercicio, o consejos de modificación del estilo de vida. Luego de un año de seguimiento, bupropión/naltrexona produjo una reducción de peso promedio de 4,8% con respecto al placebo en COR-I y 5,2% en COR-II. El 48%-50% de los participantes tratados perdió $\geq 5\%$ del peso corporal inicial en comparación con el 17% en el grupo placebo. El COR BMOD (*BMOD behavior modification*: cambio de conducta) evaluó la administración de bupropión/naltrexona en la misma dosis diaria junto con un programa más intensivo de modificación de conducta. Este estudio demostró una reducción del peso corporal del 4,2% respecto al control. En el COR Diabetes el descenso de peso se asoció a la mejoría en el control de la glucemia, así como también de los niveles de triglicéridos y colesterol.

Si bien los resultados de los diferentes estudios evidencian un descenso de peso significativo, desde el punto de vista cardiovascular se han observado elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial como efectos colaterales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con OB y ECV.

GLP1-RA: liraglutida y semaglutida

Los efectos tras la administración de GLP1-RA son la reducción del apetito y del consumo de alimentos,

aumento de la saciedad y la sensación de plenitud, y limitación en la ingesta calórica. A su vez, reducen la HbA1c en un promedio de 1% a 1,8%, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. En un metaanálisis que incluyó a más de 10 000 pacientes con obesidad tratados con GLP1-RA, se observó reducciones de peso de hasta el 15%, valores significativamente superiores a los documentados con las otras drogas y similares a los resultados obtenidos tras una intervención quirúrgica.

Evidencia de liraglutida en pacientes con obesidad

Es un análogo del GLP-1 humano, con una homología del 97%. Fue aprobada inicialmente para el tratamiento de la DM2 en una dosis de hasta 1,8 mg/día, con una pérdida significativa de peso.

El programa de ensayos clínicos SCALE (*Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects with Comorbidities*) evaluó el impacto de liraglutida en una dosis de 3 mg, en pacientes con IMC > 27 con comorbilidades y OB. Aquellos pacientes que hubieran perdido > 5% del peso inicial durante un período de dieta baja en calorías recibieron liraglutida 3 mg/día vs. placebo. A las 56 semanas del tratamiento se observó una reducción del peso de 8,4 kg comparado con un descenso de 2,8 kg en el grupo placebo. A su vez, se evidenció una respuesta positiva en variables cardiometabólicas: reducción del 79% de la progresión a la diabetes, mejoría del perfil lipídico y descenso de la presión arterial. Resultados similares fueron evidenciados en los ensayos SCALE Obesidad y Prediabetes, SCALE Diabetes y SCALE IBT (terapia conductual intensiva). En este último se asoció la combinación de terapia conductual intensiva con liraglutida 3 mg.

A partir de dichos resultados, es recomendación clase I con nivel de evidencia A asociar liraglutida 3 mg a cambios en el estilo de vida y actividad física para optimizar el control glucémico en pacientes con DM2 e IMC \geq 27 kg/m. En general, liraglutida es bien tolerada y los efectos adversos suelen ser transitorios y mayormente gastrointestinales. Está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides, ya que se ha demostrado que causa tumores de células C en ratas y ratones.

Evidencia de semaglutida en pacientes con obesidad

Es otro análogo del GLP-1 humano, actualmente aprobado en Argentina para el tratamiento de pacientes con DM2, en dosis de 2,4 mg de aplicación semanal, lo cual favorece marcadamente la adherencia al tratamiento.

En el ensayo SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*) se puso a prueba la hipótesis de si el agregado de semaglutida al tratamiento estándar puede ser superior al placebo en reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores entre pacientes con sobrepeso u OB y con ECV sin diabetes. Aleatoriamente, 17 604 pacientes con IMC \geq 27 kg/m y con ECV (infarto agudo de miocardio [IAM], ACV previo o enfermedad arterial periférica sintomática) recibieron semaglutida subcutánea 2,4 mg de forma semanal o placebo. La dosis inicial fue de 0,24 mg y se fue incrementando cada 4 semanas hasta el objetivo de 2,4 mg. Luego de un seguimiento de una media de 39,8 meses, el evento primario MACE ocurrió en el 6,5% de los pacientes de la rama semaglutida y en el 8% de la rama placebo (HR: 0,80; IC 95%: 0,72 a 0,90; $p < 0,001$). La reducción media del peso corporal a las 104 semanas fue de -9,39% en la rama semaglutida y -0,88% en la rama placebo. También se observó mejor control glucémico, disminución de la circunferencia de cintura y de la presión arterial, marcadores de nefropatía y niveles de proteína C reactiva.

El programa de desarrollo clínico STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) incluye una serie de estudios clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de semaglutida 2,4 mg una vez por semana para el tratamiento de la obesidad en distintas poblaciones, incluidos adolescentes. Se observó que el descenso de peso se mantuvo constante a lo largo del estudio, lo que sugiere la efectividad de semaglutida a largo plazo. Entre los principales resultados se encuentran una regresión al estado de normoglucemia en pacientes que presentaban prediabetes, disminución significativa de la grasa visceral abdominal medida por tomografía computarizada, reducción en el nivel de la HbA1 y de la presión arterial.

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio PIONEER PLUS, que tenía como objetivo evaluar una nueva formulación de semaglutida oral en dosis más altas en comparación con la dosis aprobada de 14 mg en adultos con DM2 insuficientemente controlada. Es un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, de fase 3b, realizado en 177 centros de 14 países, donde participaron adultos con DM2, HbA1c entre 8% y 10,5%, un IMC de 25 kg/m² o superior y que ya estaban recibiendo dosis diarias estables de uno a tres fármacos hipoglucemiantes orales. Se incluyeron 2294 pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir semaglutida oral en dosis de 14 mg (n = 536), 25 mg (n = 535) o 50 mg (n = 535). El punto final primario del estudio fue el cambio en la HbA1c desde el inicio

hasta la semana 52. Los resultados mostraron que los cambios medios en la HbA1c en la semana 52 fueron de -1,5 puntos porcentuales con semaglutida oral 14 mg, -1,8 puntos porcentuales con 25 mg (diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,27, $p = 0,0006$) y -2 puntos porcentuales con 50 mg (DTE -0,53, $p < 0,0001$). En cuanto al peso corporal, también se obtuvieron reducciones mayores con las dosis más elevadas de semaglutida (50 y 25 mg) en comparación con la dosis de 14 mg (-8 kg, -6,7 kg frente a -4,4 kg, $p < 0,001$).

En el ensayo OASIS 1 también fueron evaluadas dosis altas de semaglutida. Es un estudio aleatorio, doble ciego y controlado por placebo, de fase 3, donde participaron adultos sin diabetes, con un IMC de ≥ 30 kg/m² o 27 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso. Recibieron semaglutida 50 mg/día o placebo. Los criterios de valoración primarios se relacionaban con el porcentaje de pérdida de peso lograda durante las 68 semanas del estudio. Los pacientes tratados con semaglutida perdieron el 15,1% del peso en comparación con la pérdida del 2,4% en los pacientes con placebo (DTE: -12,7; IC 95%: -14,2 a -11,3; $p < 0,0001$).

En un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado se evaluó la eficacia y seguridad de la coadministración de cagrilintida 2,4 mg, un análogo de la amilina de acción prolongada, con semaglutida 2,4 mg (cagrisema) una vez a la semana en 92 pacientes con DM2. Los adultos con DM2 y un IMC de ≥ 27 kg/m² que tomaban metformina con o sin un iSGLT-2 fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a cagrisema, semaglutida o cagrilintida subcutánea una vez a la semana. El cambio medio en HbA1c desde el inicio hasta la semana 32 fue mayor con cagrisema vs. cagrilintida (DTE: -1,3; IC 95%: -1,7 a -0,8; $p < 0,0001$), pero no vs. semaglutida (DTE: -0,4; IC: -0,8 a 0,0; $p = 0,075$). El cambio medio en el peso corporal fue mayor con cagrisema frente a semaglutida ($p < 0,0001$) y cagrilintida ($p < 0,0001$). Deberá realizarse una mayor investigación de cagrisema en esta población en estudios de fase 3 más largos y de mayor tamaño.

Agonista en receptores GIP y GLP-1: tirzepatida

Es un péptido inyectable subcutáneo que se aplica una vez a la semana, diseñado a partir de la secuencia nativa del polipéptido insulino-trópico glucosa-dependiente (GIP), con un agonismo en receptores GIP y GLP-1.

En el SURMOUNT-1, ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de fase 3, se asignaron 2539 adultos con un IMC ≥ 30 o ≥ 27 con al menos una complicación relacionada con el peso, excluida la diabetes, en una proporción 1:1:1:1 para recibir tirzepatida

subcutánea una vez a la semana (5 mg, 10 mg o 15 mg) o placebo durante 72 semanas. Los objetivos coprimarios fueron el cambio porcentual en el peso desde el inicio y una reducción de peso $\geq 5\%$. El porcentaje medio de cambio de peso en la semana 72 fue de -15% (IC 95%: -15,9 a -14,2) con dosis semanales de 5 mg de tirzepatida, -19,5% (IC 95%: -20,4 a -18,5) con dosis de 10 mg y -20,9% (IC 95%: -21,8 a -19,9) con dosis de 15 mg, y -3,1% (IC 95%: -4,3 a -1,9) con placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo). El porcentaje de participantes que tuvieron una reducción de peso $\geq 5\%$ fue del 85% (IC 95%: 82-89), 89% (IC 95%: 86-92) y 91% (IC 95%: 88-94) con dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida, respectivamente, y del 35% (IC 95%: 30-39) con placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo). Los eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales; la mayoría fueron de gravedad leve a moderada y ocurrieron principalmente durante el aumento de la dosis.

Actualmente se encuentra en investigación la retatrutida, un polipéptido con acción a nivel de tres hormonas reguladoras del hambre diferentes: GIP, GLP-1 y un agonista del receptor de glucagón. Los resultados del ensayo clínico de fase 2 recientemente publicados muestran que retatrutida logró una reducción media de peso de hasta un 17,5% a las 24 semanas en adultos con obesidad y sobrepeso. En un criterio de valoración secundario, retatrutida demostró una reducción de peso media de hasta el 24,2% a las 48 semanas.

En conclusión, la obesidad está asociada con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como DMT2, dislipidemia y resistencia a la insulina. Indudablemente las nuevas estrategias farmacológicas que promueven la pérdida de peso tienen un impacto positivo en muchos de estos factores y a su vez, reducen el riesgo de ECV.

Bibliografía de consulta

- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21 (5): 935-43. doi: 10.1002/oby.20309.
- Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* 2021; 38: 2821-39.
- Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet* 2023; 402 (10403): 693-704. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3.

- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-39. doi.org/10.1056/NEJMoa2030186.
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1-11.
- Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (3): 26-34.
- Borges JH, Carter SJ, Bryan DR, Hunter GR. Exercise training and/or diet on reduction of intra-abdominal adipose tissue and risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 1063-8. doi.org/10.1038/s41430-018-0318-4.
- Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol* 2021; 17: 769-77. doi.org/10.2217/fca-2020-0150.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:1425-35. doi.org/10.1056/NEJMoa2004967.
- Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020; 396: 2019-82. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6.
- Critselis E, Panagiotakos D. Adherence to the Mediterranean diet and healthy ageing: Current evidence, biological pathways, and future directions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60 (13): 2148-57. doi: 10.1080/10408398.2019.1631752.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971-84.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 687-99. Errata en: *JAMA* 2016; 315: 90.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16. doi.org/10.1001/jama.292.11.1307
- Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S. Emerging Risk Factors Collaboration, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014; 311: 1225-33.
- Dujovne CA, Ettinger MP, Mc Neer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patient with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardio* 2002; 90 (10): 1092.
- Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingway I, Macura S, Mathieu C, Pedersen SD, Davies M. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2,4 mg with once-weekly semaglutide 2,4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*; 402 (10403): 720-30. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7.
- Garvey W, Batterham R, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91.
- Garvey W, Batterham R, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91.
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE). *Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2016; 22 (3): 1-203.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 896-907. doi.org/10.1056/NEJMoa2108269.
- Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023; 91 (3): 1-190. dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376 (9741): 595-605. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4. Errata en: *Lancet* 2010; 376 (9741): 594. Errata en: *Lancet* 2010; 376 (9750):1392.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. 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; 36: 4022-9.
- 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; 36 (12): 4022-9.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-39. doi.org/10.1056/NEJMoa1612917.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89. doi.org/10.1056/NEJMoa0806470 133.

- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-51. doi.org/10.1056/NEJMoa1901118.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387 (3): 205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
- Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, et al; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity-A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023; 389 (6): 514-26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 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* 2014; 129 (1): 102-38.
- Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, et al; STEP 6 investigators. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (3): 193-206. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
- Katz M, Cappelletti A, Papalia LV, et al. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Actualización en Nutrición 2019; 20 (2): 51-62.
- Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, et al; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402 (10403): 705-19. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44. doi.org/10.1056/NEJMoa1607141.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. doi.org/10.1056/NEJMoa1603827.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023; 44 (39): 4043-0.
- McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139: 351-61. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148-58. doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511.
- McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 126-35. doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9-16. doi.org/10.2337/dc13-2112.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86. doi.org/10.1056/NEJM199309303291401
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45. doi.org/10.1001/jama.294.19.2437.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306. doi.org/10.1056/NEJMoa1811744.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-57. doi.org/10.1056/NEJMoa1509225.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
- Pollack A. The New York Times. A.M.A. Recognizes obesity as a disease. 2013. <www.nytimes.com/2013/06/19/business/ama-recognizes-obesity-as-a-disease.html>.
- Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *NEJM* 2022; 387: 1923-34. doi.org/10.1056/NEJMoa2210645.

- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392 (10146): 477-86. doi: 10.1016/S0140-6736 (18)31506-X.
- Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open* 2018; 1: 183788.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-66. doi.org/10.1001/jama.2019.13772.
- Ross S, D'Mello M, Anand SS, Eikelboom J, Stewart AF, Samani NJ, et al. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 618-27. doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000952.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 138-50.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-9. dx.doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25.
- Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020; 229: 61-9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge SD, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215-22.
- Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-62. doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579-88. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, et al, European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61. dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.155.
- Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-98. doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0.
- Vicens J, Perman G, Aliperti V, Masson W, Schargrodsky H, Pramparo P, et al. Análisis Del Descenso De Muertes Por Enfermedad Coronaria Entre 1995 Y 2010. Estudio IMPACThd Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2019; 76: 92-100. doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.22915.
- Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531-42. doi.org/10.1056/NEJMoa1715944.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1403-13.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the CORBMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19 (1): 110-20.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Londres)* 2013; 37: 1443-51.
- Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 529-36.
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, et al; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387 (24): 2245-57. doi: 10.1056/NEJMoa2208601.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. STEP 1 Study Group. *N Engl J Med* 2021; 384 (11): 989-1002. doi.org/10.1056/NEJMoa2032183.
- World Obesity Atlas 2022. World Obesity Federation. Londres: 2022. <s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf>.

- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1621-30. doi.org/10.2337/dc16-0502 132.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067-76. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.
- Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 431-7. doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3 134.