



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- ¿El ser humano tiene la edad de sus arterias?
El envejecimiento vascular y el síndrome de EVA y ADAM

Comentado por sus autores

- Papel de la heterooligomerización entre los receptores Mas de angiotensina-(1-7) y B2 de bradiquinina
- El agregado de área de aterosclerosis carotídea al algoritmo de riesgo de Framingham mejora la clasificación de riesgo cardiovascular
- ¿La obesidad afecta la capacidad de la relación TG/HDLc para identificar el riesgo cardiometabólico asociado con la resistencia a la insulina?

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- La aldosterona, ¿una pieza clave en la relación entre hipertensión y obesidad?
- Baja presión diastólica, daño miocárdico subclínico y eventos cardíacos

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva

Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial

Luis Juncos
Gustavo Blanco
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Irene Ennis

Nicolás Renna
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky
Lucas Aparicio



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Fernando Filippini

Presidente anterior

Dr. Felipe Inserra

Vicepresidenta 1°

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidenta 2°

Dra. Irene Ennis

Secretario

Dr. Diego Nannini

Pro-Secretario

Dr. Marcos Marín

Tesorero

Dr. Gustavo Lavenia

Pro-Tesorera

Dra. Mariela Gironacci

Vocales

Dr. Lucas Aparicio
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Mario Bendersky
Córdoba

Dr. Jorge Irusta
Neuquén

Dr. Claudio Joo Turoni
Tucumán

Dr. Marcelo Orías
Córdoba

Dr. José Pizzorno
Corrientes

Dr. Luis Pompozzi
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Pablo Rodríguez
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Martín Salazar
La Plata

Dr. Joaquín Serra
Entre Ríos

Dra. Analía Tomat
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Sergio Vissani
San Luis

Revisores de cuentas

Dr. Roberto Coloccini

Dra. María Peral de Bruno

Dra. Ana Puyó



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*: Jorge Llamas Gonzalez, «Tres», óleo sobre tela, 2015.

¿El ser humano tiene la edad de sus arterias? El envejecimiento vascular y el síndrome de EVA y ADAM

Autor: Dr. Fernando Filippini, Médico

Institución: Presidente de la SAHA; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Desde hace muchos años se ha tratado de encontrar un modelo biológico que permita comprender y evaluar adecuada e integralmente el riesgo cardiovascular. En ese lugar se ubicó al síndrome metabólico, asumiendo que la sumatoria de riesgo de los factores intervinientes en él permitiera comprender mejor las anomalías hemodinámicas y metabólicas.

Sin embargo, numerosas críticas (Tabla 1), inclusive del mismo Reaven, han llevado a cuestionar su real utilidad y, aun, su existencia como síndrome. Se ha objetado que en su diagnóstico no hay criterios uniformes, sino asociaciones de factores de riesgo, cuya sumatoria no excede la de cada participante. Otros autores consideran que la insulinoresistencia por sí misma no explica todos los complejos mecanismos implicados. También se estima que es imprecisa la medición del perímetro de cintura y que no existe una patente anatomopatológica propia del cuadro, como tampoco de las lesiones de órganos blanco. Cuando aparece daño, su marca es la del factor de riesgo implicado, como la hipertensión arterial, la diabetes, las placas ateromatosas, etcétera.

En razón de ello, se ha tratado de encontrar otro cuadro sindromático que complemente o bien reemplace el modelo propuesto por el síndrome metabólico.

Desde las observaciones iniciales de Laurent y Nilsson, se ha postulado que el más importante de todos los factores de riesgo es, sin duda, el envejecimiento arterial. En este sentido, no sólo participan de este proceso los factores clásicos, sino que hay

una programación genética que se inicia ya en la vida intrauterina y que determina el daño precoz de la pared de los vasos.

Sydenham (1624-1689), el famoso médico inglés, postuló que: “El hombre es tan viejo como sus arterias”. Su expresión es hoy un verdadero paradigma en medicina. Y así como comprendemos que el paso del tiempo deja su impronta en nuestros vasos, nos cuesta entender la existencia de lesiones vasculares prematuras en numerosos individuos jóvenes, en los que aún no debería existir esa carga ateromatosa.

Este cuadro, de envejecimiento precoz, ha sido denominado síndrome de EVA, acrónimo de *Early Vascular Aging*, y se caracteriza por un compromiso vascular y metabólico precoz, que ha sido mencionado también como la hipótesis del desajuste. Aceptando que este cuadro podría iniciarse en la vida intrauterina, por una programación errónea tal vez influenciada por sufrimiento fetal, prematuridad o bajo peso al nacer, es ya en la infancia cuando se verifican las primeras consecuencias, en forma de una alteración de la insulinosensibilidad y del metabolismo glucídico, ganancia de peso excesiva, modificaciones del perfil lipídico, rarefacción de los lechos capilares (que podría influir en la aparición de hipertensión arterial en la adultez), disfunción endotelial, estrechamiento arteriolar e incremento del espesor íntima/media.

Todos estos cambios posibilitan la aparición precoz de hipertensión arterial. Se ha observado que hipertensos jóvenes tienen un incremento de la rigidez de sus paredes arteriales, puesto de manifiesto por alteraciones del módulo elástico de Young, que no se verifica en normotensos de similar edad y sexo, ni tampoco en hipertensos de mayor edad, que comenzaron más tardíamente su hipertensión arterial.

En otras palabras, puede afirmarse que cuando se comprueba que un individuo joven presenta rigidez arterial, estamos en presencia de síndrome de EVA, lo que nos obliga a tomar medidas terapéu-

Tabla 1. Críticas al síndrome metabólico (SM).

• El riesgo de la suma de cada factor no supera la total del SM.
• Carencia de patente anatomopatológica común y de daño de órgano blanco.
• No tiene tratamiento global sino de cada factor de riesgo.
• Criterios diagnósticos variados (cualesquiera 3 de 5).
• La insulinoresistencia puede presentarse en no obesos.
• Utiliza marcadores circulantes.

Tabla 2. Manifestaciones del síndrome de EVA.

Arterioesclerosis
• Rigidez arterial
• Incremento de la VOP e índice de aumentación
• Incremento de la onda de reflexión y presión central
Disfunción endotelial
• Deterioro vasodilatación. Disminución producción óxido nítrico
• Inflamación perivascular
• Defectos de la microcirculación
Aterosclerosis
• Incremento espesor intima/media
• Aparición de placas
• Estenosis
• Alteraciones del flujo
Metabolismo
• Hiperglucemia
• Dislipidemia
• Disminución de la insulinosensibilidad
Inflamación
• Localizada o general
• Incremento de biomarcadores sistémicos

ticas precoces para atenuar el proceso. Esto se ha denominado ADAM, sigla para *Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers*, término acuñado por Peter Nilsson, para reflejar la combinación bíblica de nombres asignados a este síndrome.

Es conocido que, a medida que transcurren los años, el ser humano disminuye la elastina de sus paredes arteriales, la cual es reemplazada por colágeno. Este fenómeno aporta rigidez a las arterias elásticas y modifica varios parámetros hemodinámicos, como la velocidad de la onda de pulso (VOP), la onda refleja, etc. En la medida que otros factores de riesgo ejercen su acción nociva, estos cambios

son más manifiestos y aparece el compromiso temprano de los órganos blanco (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, retinopatía, etc.).

Se describen en el síndrome varios componentes clínicos y metabólicos, los cuales se mencionan en la Tabla 2. Como es dable observar, hay componentes tanto de aterosclerosis como de arterioesclerosis, acompañados por anomalías de laboratorio y de la pared de los vasos.

No se sabe con precisión el motivo por el que envejecemos. Numerosas teorías han intentado explicar el inexorable proceso que conduce a la vejez y al deterioro de los sistemas y tejidos corporales. De todos los marcadores que se utilizan para poner de manifiesto ese daño paulatino, el único que se muestra constante es la rigidez de las arterias, ya que tanto el colesterol como la glucemia y la misma presión arterial tienen fluctuaciones a lo largo de la vida, que les restan valor como marcadores. Es por ello que en un interesante artículo de *The Lancet*,¹ se ha postulado que este cuadro de rigidez vascular es sumamente útil para reclasificar especialmente a las personas de riesgo intermedio, en las que ya pueden existir manifestaciones de aterosclerosis subclínica, no advertidas por los métodos corrientes disponibles. Esos individuos persisten años sin recibir indicaciones terapéuticas precisas, cuando justamente deberían utilizarse medidas que pueden morigerar su proceso oculto (ADAM).

El envejecimiento vascular comienza alrededor de los 30 años. El corazón late alrededor 35 000 000 veces por año. Esto determina, primero, fatiga y luego ruptura de la elastina aórtica, lo que disminuye la elasticidad aórtica (10% aproximadamente) y provoca un incremento del colágeno. A partir de los 30 años, esto se traduce en una progresiva mayor rigidez arterial.

El mismo fenómeno se presenta en arterias periféricas, pero en ellas la capacidad de distensión es mucho menor (3%), por lo que no es tan notoria.

Aun aceptando que el EVA no sería un verdadero síndrome, sino un modelo biológico que emplea marcadores tisulares y circulantes, es útil pensar en su existencia como medio de prevenir el daño de los vasos.

En los últimos años, se incluyó en el EVA un cuadro clínico denominado declinación cognitiva, en el que participan signos precoces de deterioro funcional neurocognitivo en etapas tempranas de la vida. Una vez más, la sumatoria de efectos de los factores de riesgo, la programación fetal y la epigenética determinan un compromiso vascular cerebral que lleva a la aparición de síntomas incipientes propios de la demencia vascular. Los estudios imagenológicos o la medición de la onda de pulso en los vasos retinianos o intracraneales tienen indicación precisa en estos casos.

Tabla 3. Participantes del EVA en la pared arterial.

Intima	Media	Adventicia
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de colágeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de colágeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de colágeno
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de actina 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de AGE y metaloproteinasas de la matriz extracelular 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de TGF-beta1 y miofibroblastos
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de AGE 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de elastina 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de AGE

TGF-beta1, factor de crecimiento transformante beta1 (*transforming growth factor-beta 1*): citoquina que afecta el crecimiento y la proliferación de varios tipos celulares y que expresa efectos proinflamatorios. AGE, productos finales de glicación avanzada (*advance glycation end products*): estos compuestos moleculares provienen del proceso de reducción enzimática de azúcares, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Modifican la matriz extracelular por generar enlaces al colágeno y la elastina.

Fisiopatología del envejecimiento vascular acelerado (EVA)

En las personas que presentan el síndrome de EVA se advierte una aparición precoz del mecanismo de envejecimiento, detectable por la mayor rigidez. Se estima que dos fenómenos son fundamentales: mayor estrés oxidativo e inflamación de bajo grado. Ambos procesos afectan las tres capas arteriales en forma similar, pero con diferentes participantes (Tabla 3).

Al mismo tiempo, en el proceso de aumento de la rigidez arterial participa la proliferación de células musculares lisas, hay activación local del sis-

tema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y un persistente proceso inflamatorio de bajo grado. Al reemplazarse la elastina por colágeno, la aorta y sus ramas principales pierden la capacidad de amortiguación para mantener la perfusión tisular en diástole, lo que genera caída de la presión diastólica e incremento de la presión de pulso. La función arterial en los vasos grandes y de mediano calibre se evalúa por el incremento de la VOP, el fenómeno de aumentación y las ondas reflejas. A nivel de arterias pequeñas y arteriolas, es de utilidad evaluar la resistencia periférica y la función endotelial. En el EVA, todos estos parámetros muestran, en distintas

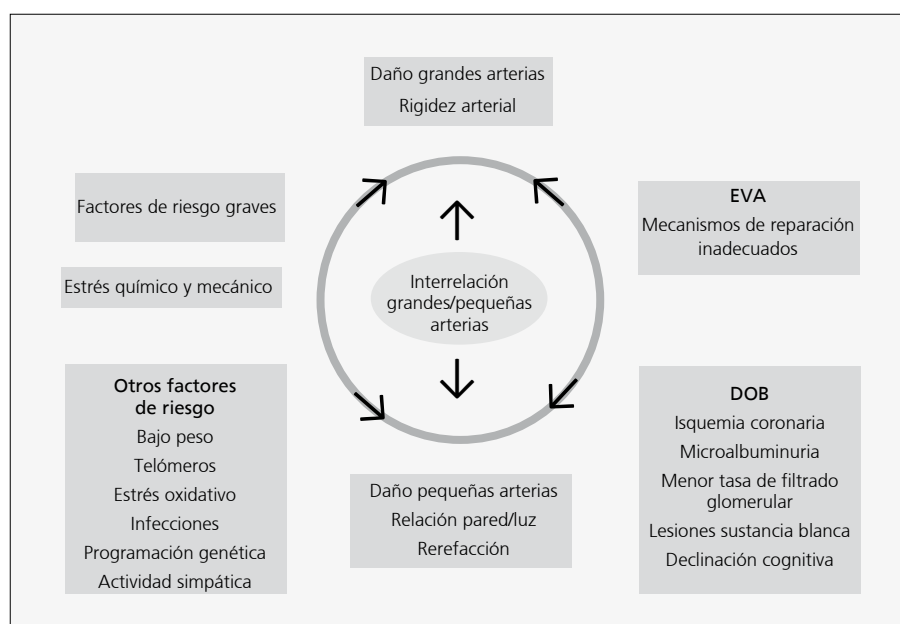


Figura 1. Fisiopatología del EVA. DOB, daño de órgano blanco

proporciones y magnitudes, el daño precoz sufrido por las arterias.

Una mención especial corresponde para el denominado acortamiento telomérico. Desde la vida fetal está programada la cantidad de veces que una célula podrá dividirse y reproducir dos células iguales. Esto se conoce como límite de Hyfflick, y se estima que corresponde a unas 50 reproducciones celulares. En algunos individuos, tal vez por causas genéticas o acción de diversos factores, se observa una reducción paulatina de los telómeros, verdaderos casquetes ubicados en los extremos de los brazos cromosómicos, que protegen y atenúan el acortamiento. Cuando por acción de la telomerasa se produce la disminución telomérica, el proceso de senescencia celular será más acentuado. Esto podría explicar por qué algunos individuos tienen envejecimiento vascular precoz. La Figura 1 resume la fisiopatología del EVA.

Resta por ver el papel que le compete a ADAM para atenuar el proceso de envejecimiento. Se han empleado distintas medidas terapéuticas, y si bien la eficacia varía de unas a otras, hay acuerdo en que deben ser lo más precoces posibles, de ser factible desde la infancia, adoptando estilos de vida saludables. La actividad física aeróbica, mantener el peso ideal, no fumar, evitar el sedentarismo y una dieta de tipo mediterránea son las recomendaciones usuales.

Cuando se verifica la rigidez, el empleo de fármacos no deberá demorarse. El bloqueo del SRAA sería el de más utilidad, junto con las estatinas (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento de la rigidez arterial.

Cambios en el estilo de vida
• Dieta
• Actividad física
• Omega 3 y vino tinto
• Pérdida de peso
• Cese tabáquico
Fármacos
• Bloqueo SRAA
• AC
• Diuréticos
• Betabloqueantes vasodilatadores?
• Estatinas
• Modificadores de la IR (metformina/pioglitazona)
• Otros

SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; AC, anticoagulantes; IR, insulinorresistencia.

Bibliografía

1. Sillesen H1, Falk E. Why not screen for subclinical atherosclerosis? Lancet 378(9792):645-646, 2011.

Papel de la heterooligomerización entre los receptores Mas de angiotensina-(1-7) y B2 de bradiquinina

Autor: B. D. Cerrato, Bioquímico

Institución: Departamento de Química Biológica, IQUIFIB-CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Cerrato describe para SIIC su artículo *Heteromerization between the Bradykinin B2 Receptor and the Angiotensin-(1-7) Mas Receptor: Functional Consequences*, de Cerrato BD, Carretero OA, Janic B, Grecco HE, Gironacci MM, editado en *Hypertension* 68(4):1039-1048, Oct 2016.

La colección en papel de *Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index medicus y **SIIC Data Bases**.

Uno de los principales sistemas hormonales implicados en la regulación de la presión arterial es el sistema renina-angiotensina (SRA). Este sistema proteolítico presenta 2 ejes diferentes y opuestos entre sí. El clásico eje presor, representado por la angiotensina (Ang) II, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el receptor (R) AT1, cuya sobreactivación está asociada con la aparición y la prevalencia de la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares, y el eje protector y antihipertensivo, representado por la Ang-(1-7), la ECA2 y el receptor Mas, a través del cual actúa la Ang-(1-7) (1-3).

Otro sistema hormonal implicado en la regulación de la presión arterial es el sistema calicreína-quinina (SKK, por su sigla en inglés). Este sistema proteolítico genera bradiquinina (BK), la cual ejerce sus efectos a través del R B1, de expresión inducida, y el R B2, de expresión constitutiva⁴ (Figura 1).

La Ang-(1-7), a través del R Mas, y la BK, a través del R B2, ejercen efectos que llevan a una disminución de la presión arterial, oponiéndose y balanceando así el efecto presor característico de la Ang II (1-4). Se ha demostrado que ambos ligandos tienen la capacidad de potenciar sus respuestas biológicas al actuar juntos y, además, cualquiera de ellos pierde su efecto biológico si el receptor del otro ligando se encuentra anulado o bloqueado.⁵

Los receptores Mas y B2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (RAPG),

muy conocidos por ser blancos farmacológicos de casi el 50% de la terapéutica actual. Los RAPG representan el grupo más grande de receptores que presentamos. Se identificaron unos 700 genes en el genoma humano que codifican para los RAPG, y son constante motivo de estudio para la producción de nuevos fármacos con mayor potencia y especificidad y menores efectos secundarios.

En los últimos años se ha demostrado que los RAPG existen como homooligómeros y, además, pueden interactuar con otros receptores de la misma familia formando heterooligómeros.^{6,7}

La oligomerización de los RAPG regula sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, modificando su afinidad por el ligando, el tráfico intracelular del R y la transducción de señales acoplada a la activación de éste.^{6,7}

Teniendo en cuenta que existe información fisiológica que demuestran una fuerte interacción entre la Ang-(1-7) y la BK,⁵ nuestro objetivo fue investigar si los receptores Mas y B2 que median sus efectos, interaccionan formando un heterooligómero y si ello afecta la funcionalidad de cada uno de los receptores.

En nuestro trabajo, demostramos la existencia de la heterooligomerización entre los R Mas y B2, en diversos sistemas biológicos; asimismo, comprobamos que:

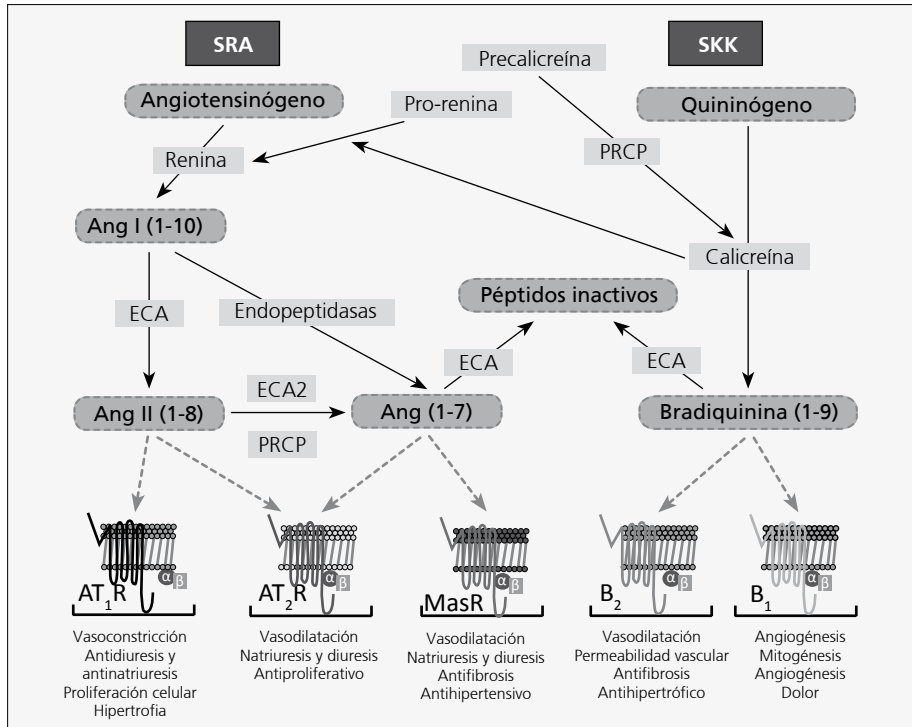


Figura 1. Sistema renina-angiotensina y sistema caliceína-quinina.

-La formación del heterooligómero es constitutiva y no se modifica por la unión a sus ligandos biológicos (Ang-[1-7] y BK).

-Su formación promueve una mayor afinidad de los R por sus ligandos.

-Al heterooligomerizar hay una menor desensibilización frente a los estímulos (el heterooligómero permanece más tiempo en la membrana plasmática, disponible para estimular la señalización intracelular y, así, promover una respuesta fisiológica de mayor duración).

-El heterooligómero promueve la activación se-

lectiva de algunas vías de transducción de señal intracelulares. Este hecho permite pensar el desarrollo de fármacos selectivos para este estado oligomérico, y así obtener selectividad en la respuesta deseada.

Creemos que el estudio de los RAPG es de vital importancia para la terapéutica, ya que, como mencionamos anteriormente, son los principales blancos farmacológicos que han promovido un aumento en la calidad de vida de los pacientes. La comprensión de los mecanismos de acción de estos R permitirá la creación de nuevas drogas con mayor potencial terapéutico.

Bibliografía

1. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 216:R1-R17, 2013.
2. Gironacci MM, Cerniello FM, Longo Carbajosa NA, Goldstein J, Cerrato BD. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin Sci (Lond)* 127:295-306, 2014.
3. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep* 16:420-436, 2014.
4. Su JB. Kinins and cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des* 12: 3423-3435, 2006.
5. Su JB. Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 15:319-328, 2014.
6. Ferré S, Casadó V, Devi LA, Filizola M, Jockers R, Lohse MJ, Milligan G, Pin JP, Guitart X. G protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. *Pharmacol Rev* 66:413-434, 2014.
7. Milligan G. The role of dimerisation in the cellular trafficking of G-protein-coupled receptors. *Curr Opin Pharmacol* 10:23-29, 2010.

El agregado de área de aterosclerosis carotídea al algoritmo de riesgo de Framingham mejora la clasificación de riesgo cardiovascular

Autor: Hernán A. Pérez, Médico

Institución: Blossom DMO Argentina; INICSA Conicet, Córdoba, Argentina



Pérez describe para SIIC su artículo *Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk*, de Pérez HA, García NH, Spence JD, Armando LJ, editado en *Archives of Medical Science* 12(3):513-520, Jun 2016. La colección en papel de *Archives of Medical Science* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indizada por PubMed y **SIIC Data Bases**.

Los eventos cardiovasculares (ECV) debido a aterosclerosis pueden ser, en gran medida, evitados y para ello se requiere la identificación de pacientes en alto riesgo para centrar los recursos económicos y humanos en los más propensos a beneficiarse de una terapia costosa. A pesar de que la causa principal de los ECV es la aterosclerosis, ésta no se considera para la categorización del riesgo de los pacientes, y aunque sólo una fracción de los ECV puede calcularse utilizando los factores de riesgo del algoritmo de Framingham. Se han implementado varias estrategias para mejorar el cálculo de dicho algoritmo para optimizar la recategorización, pero los resultados no han sido exitosos (incorporación de medidas de estrés, biomarcadores, función renal, espesor de la capa miointimal carotídea, etcétera).

La aterosclerosis es la causa principal de las enfermedades cardiovasculares y va produciéndose durante décadas silenciosamente antes de que aparezcan los síntomas. Es decir que mientras existe una oportunidad para la detección adecuada y la prevención personalizada, el período previo a la aparición de los síntomas (aterosclerosis preclínica) no se utiliza de manera eficiente, ni para evitar los ECV ni para clasificar adecuadamente el riesgo de los pacientes en atención primaria. La aterosclerosis subclínica se puede detectar con gran precisión y de forma no invasiva mediante la determinación del área de placa total de la carótida (TPA, *total plaque area*) por ultrasonido. Un metanálisis re-

ciente mostró que la TPA es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular, superior al espesor de la capa miointimal carotídea.

Nuestro objetivo fue evaluar el valor incremental de la combinación de TPA con el puntaje de riesgo de Framingham (FramSc), con el fin de optimizar el riesgo de los pacientes que requieren tratamiento más intensivo.

Métodos: Estudio descriptivo transversal que se realizó en el ámbito de la atención primaria de Blossom DMO en una población argentina (2035 pacientes), de entre 22 y 90 años de edad, sin ECV y con un FramSc > 6%, ya que los individuos con menor riesgo no serían candidatos para tratamientos como las estatinas. En todos los pacientes se evaluaron los datos demográficos, la historia clínica, los signos vitales, el uso de medicación, el tabaquismo y la hipercolesterolemia. Se utilizó el FramSc basado en índice de masa corporal (FRSimc) para predecir el riesgo a 10 años de presentar un infarto de miocardio (IM) o muerte cardiovascular (MCV). Los individuos fueron divididos en tres grupos: de bajo riesgo ($\leq 10\%$ de riesgo a 10 años), de riesgo intermedio (10% a 20% de riesgo) y de alto riesgo ($> 20\%$ de riesgo). La determinación de la TPA carotídea se midió como se ha descrito previamente, con alta resolución del escáner de ultrasonido dúplex. Para calcular la probabilidad posterior a la prueba TPA se incorporó al FramSc el área de aterosclerosis mediante el uso de la ecuación de Bayes.

Resultados: En nuestra muestra (59 ± 0.2 años, 57% hombres), el 35% era hipertenso, el 27% tenía hipercolesterolemia y el 14% era diabético. No hubo diferencias entre hombres y mujeres en el hábito de fumar ni en el uso de antihipertensivos.

Inicialmente, se clasificaron los pacientes según el FRSimc para predecir el riesgo de IM o MCV. El 20.1% de los pacientes estudiados presentó bajo riesgo (48 ± 1 años; TPA de 16.6 ± 1.1 mm²); el grupo de riesgo moderado (28.5% de los sujetos) tenía 56 ± 1 años y TPA de 33.0 ± 1.5 mm²; el grupo de alto riesgo (51.5% de la población) tenía 65 ± 1 años y TPA de 80.4 ± 2.4 mm². El FRSimc aumentó con la edad y el número de factores de riesgo ($r = 0.87$ y 0.78 , respectivamente). Luego reclasificamos sobre la base de la TPA y 768 su-

jetos fueron reestratificados a una nueva categoría de riesgo: el 24.1% migró a un mayor riesgo y el 13.6% descendió a una categoría menor (índice Kappa 0.360, SE kappa 0.16). La correlación de Pearson entre ambos métodos de riesgo cardiovascular fue 0.813 ($p < 0.0001$), lo que sugiere que el riesgo no se correlacionó entre los métodos en una fracción pequeña de los pacientes.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que la estratificación de riesgo utilizando TPA conduce a una mayor estimación del riesgo cardiovascular que el FRSimc. Si nuestra observación se confirma con un estudio prospectivo, esta reclasificación mejoraría la identificación de los pacientes con alto riesgo y conduciría a una prevención cardiovascular más óptima en dicha población.

¿La obesidad afecta la capacidad de la relación TG/HDLc para identificar el riesgo cardiometabólico asociado con la resistencia a la insulina?

Autor: Dr. Martín Salazar, Médico

Institución: Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín, La Plata; Profesor Adjunto, Medicina Interna, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.



Salazar describe para SIIC su artículo *Use of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk: impact of obesity?*, de Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Marillet AG, Leiva Sisniegues CE, et al., editado en *Journal of Investigative Medicine*, Sep 2016, jim-2016-000248. La colección en papel de *Journal of Investigative Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada por Index Medicus, MEDLINE, Hospital Literature Index, Hospital and Health Administration Index y **SIIC Data Bases**.

La identificación de los individuos más insulinoresistentes antes de que manifiesten diabetes o enfermedad cardiovascular es de indudable interés, pero las mediciones directas de la captación de glucosa en el músculo no son aplicables en la práctica clínica.¹⁻³ Una relación triglicéridos (TG)/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) elevada ha demostrado ser una herramienta útil en este sentido, pues puede identificar, utilizando dos mediciones estandarizadas, de bajo coste y ampliamente disponibles, resistencia a la insulina (RI) y predecir el riesgo cardiovascular, en una medida similar al diagnóstico del síndrome metabólico.^{4,5}

Aunque la prevalencia de RI se incrementa con el aumento del índice de masa corporal (IMC), en todas las categorías de este parámetro (normal, sobrepeso y obesidad) existen individuos con un perfil cardiometabólico desfavorable y niveles más altos de RI, en tanto que otros presentan un perfil de riesgo relativamente normal. En otras palabras, existen sujetos delgados metabólicamente enfermos y pacientes obesos metabólicamente sanos. Este hecho puede deberse, entre otros aspectos, a diferencias

en las características funcionales del adipocito, en la distribución del tejido graso, en la masa y la actividad muscular o a distintos niveles de actividad física y carga de sedentarismo. Nuestro trabajo fue realizado con el objetivo de evaluar si la capacidad de predecir la RI de la relación TG/HDLc varía en función de las categorías de IMC.

Para tal fin, se analizaron los datos de 893 mujeres y 416 hombres, aparentemente sanos, provenientes de estudios poblacionales realizados en dos ciudades de la provincia de Buenos Aires, Rauch y San Andrés de Giles. La muestra fue estratificada en tres categorías de IMC: 20-24.9 kg/m² (normal), 25-29.9 kg/m² (sobrepeso) y 30-34.9 kg/m² (obesidad leve). Cada grupo de adiposidad fue subdividido en alto o bajo riesgo, de acuerdo con los niveles de TG/HDLc, utilizando valores de corte previamente publicados, específicos para cada sexo (> 2.5 para mujeres y > 3.5 para varones).⁴ Se comparó en cada categoría de IMC el perfil de riesgo cardiometabólico; como medida del nivel de RI se usó el HOMA-IR⁶ y se definió que un individuo era insulinoresistente si estaba en el cuartil superior de esta variable.

Como era esperable, la proporción de sujetos clasificados como alto riesgo aumentó a través de las categorías de IMC, desde 14% (normal) hasta 35% (obesos). Dentro de cada categoría de IMC, los individuos clasificados como de alto riesgo tuvieron un perfil cardiometabólico más desfavorable y niveles más altos de insulina plasmática. Además, el riesgo relativo, ajustado por sexo y edad, de ser insulinoresistente fue significativamente mayor en

los sujetos con TG/HDLc alto, ya sea que tuviesen un IMC normal (*hazard ratio* [HR]: 3.02, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.58 a 5.78), en el rango de sobrepeso (HR: 2.86, IC 95%: 1.90 a 4.37) u obesidad (HR: 2.51, IC 95%: 1.48 a 4.28).

En conclusión, nuestro trabajo demuestra que una elevada relación TG/HDLc permite identificar a los individuos con RI y un perfil de riesgo cardiometabólico desfavorable, en todo el espectro del IMC.

Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
2. Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 5:364-371, 2003.
3. Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev* 61:397-412, 2003.
4. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 109:1749-1753, 2012.
5. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Int Med* 273:595-601, 2013.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.

La aldosterona, ¿una pieza clave en la relación entre hipertensión y obesidad?

Autor: Dr. Martín Salazar, Médico

Institución: Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín, La Plata; Profesor Adjunto, Medicina Interna, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

En este interesante artículo de revisión, Kawarazaki y Fujita hacen una puesta al día de las relaciones entre aldosterona, obesidad e hipertensión arterial. Es conocido que la obesidad se asocia con hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular y renal. La prevalencia de obesidad viene aumentando en las últimas décadas y los gastos médicos de los pacientes obesos se estiman un 30% superiores a los de los sujetos delgados; así, la obesidad es no sólo un problema médico sino también del financiamiento de los sistemas de salud.¹

Clásicamente, la aldosterona y el bloqueo de sus acciones por parte de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MR), como la espironolactona y la eplerenona, han sido considerados en los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, la abundante información reciente demostró la importancia de los antagonistas de los MR en la prevención del daño vascular²⁻⁴ y renal.^{5,6}

La obesidad visceral tiene un papel central en la aparición de hipertensión arterial, diabetes y enfermedad aterosclerótica. Está ampliamente aceptado el concepto de que el exceso de adipocitos de la obesidad ejerce su efecto, en gran parte, por un aumento de las adipoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-6, inhibidor del activador del plasminógeno, leptina, entre otras) o una disminución de las adipoquinas antiinflamatorias y vasculoprotectoras, como la adiponectina.

Menos difundido en la comunidad médica es el hecho de que la obesidad es un estado de exceso de aldosterona; este exceso es independiente de los niveles de renina.^{7,8} El aumento en las concentraciones plasmáticas se debe a dos mecanismos: la producción de aldosterona en el tejido adiposo (independiente de la angiotensina II), y la estimulación de las adrenales por las adipoquinas,⁹ mencionadas genéricamente como factores liberadores

de aldosterona (*aldosterone releasing factors*, ARF). Entre ellas, la leptina es un regulador en aumento (*upregulator*) de la sintasa de aldosterona (CYP11B2) en las células de la zona glomerular de la adrenal por mecanismos dependientes del calcio. Por otro lado, la disminución de peso se asocia con un descenso de los valores de aldosterona, y su caída se correlaciona con una disminución de la presión arterial en adultos,¹⁰ adolescentes¹¹ y mujeres posmenopáusicas.¹²

En sujetos delgados, la ingesta de una dieta rica en sal inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por el contrario, en los sujetos obesos, los ARF derivados de los adipocitos carecen de esta retroalimentación con los niveles de ingesta de Na⁺, por lo que los valores de aldosterona pueden ser inadecuadamente altos a pesar de la supresión de la actividad de la renina plasmática. El artículo de Kawarazaki y Fujita aquí comentado muestra una detallada revisión de los mecanismos celulares de la relación obesidad-hipertensión-aldosterona.

La activación de los MR juega un papel central en el daño de órgano blanco, independientemente de sus efectos sobre la presión arterial. La aldosterona actúa directamente sobre el riñón, el corazón, la vasculatura y el cerebro y causa remodelación tisular, inflamación, fibrosis y disfunción endotelial por medio del estrés oxidativo.¹³

La obesidad aumenta la probabilidad de que un individuo sea insulinoresistente; sin embargo, no todos los obesos lo son. La magnitud de los adipocitos disfuncionales es probablemente la causa del por qué algunos obesos tienen insulinoresistencia (y el perfil desfavorable de riesgo cardiometabólico asociado con ella), en tanto que otros no. Varios estudios han demostrado que los MR modifican la biología del adipocito,¹⁴ generando un estado proinflamatorio. Por otro lado, los antagonistas de los

MR en animales con síndrome metabólico mejoran la sensibilidad a la insulina, suprimen la inflamación y reducen los adipocitos hipertróficos.¹⁵

Finalmente, el artículo de Kawarazaki y Fujita destaca la importancia de la ingesta de sal en la aparición de la asociación obesidad-hipertensión-aldosterona. Los hipertensos obesos tienen mayor sensibilidad a la sal que los sujetos delgados. La falta de supresión de la secreción de aldosterona mediada por adipocitos por la ingesta alta en sal y el daño renal mediado por la

sobreactivación de los MR podrían ser explicaciones posibles.

En conclusión, la disminución de la masa de adipocitos por la pérdida de peso y la restricción de sal son de indudable importancia en el tratamiento de la hipertensión arterial asociada con la obesidad y con la insulinoresistencia. La revisión aquí comentada aporta datos sobre la posibilidad de que el bloqueo de los receptores de MR pueda ser un blanco terapéutico para el tratamiento farmacológico de esta prevalente asociación clínica.

Bibliografía

1. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 12:131-141, 2011.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709-717, 1999.
3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Investigators EP-AMIHFE-aSS. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309-1321, 2003.
4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Group E-HS. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364:11-21, 2011.
5. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:944-953, 2014.
6. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al., Group MRATSDNA-DS. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314:884-894, 2015.
7. Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obes Res* 7:355-362, 1999.
8. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Heublein DM, Scott CG, et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 65:45-53, 2015.
9. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:14211-14216, 2003.
10. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 304:930-933, 1981.
11. Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 57:613-618, 1986.
12. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 45:356-362, 2005.
13. Stier CT Jr, Rocha R, Chander PN. Effect of aldosterone and MR blockade on the brain and the kidney. *Heart Fail Rev* 10:53-62, 2005.
14. Caprio M, Fève B, Claës A, Viengchareun S, Lombès M, Zennaro MC. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 21:2185-2194, 2007.
15. Marzolla V, Armani A, Zennaro MC, Cinti F, Mammi C, Fabbri A, Rosano GM, Caprio M. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 350:281-288, 2012.

Comentario realizado por el **Dr. Martín Salazar** sobre la base del artículo *The Role of Aldosterone in Obesity-Related*, de los autores Kawarazaki W, Fujita T, integrantes de Division of Clinical Epigenetics, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Tokio, Japón. El artículo original fue editado por *American Journal of Hypertension* 29(4):415-423, Abr 2016.

Baja presión diastólica, daño miocárdico subclínico y eventos cardíacos

Autor: José Alfie, Médico

Institución: Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Metas de presión arterial sistólica (PAS) menores de la estándar, como la utilizada por el estudio SPRINT, pueden reducir la presión arterial diastólica (PAD) a niveles que podrían comprometer la perfusión miocárdica. En este estudio se evaluó la asociación entre PAD y daño miocárdico subclínico, evaluado por los valores de troponina cardíaca T (hs-cTnT), la presencia de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y muerte. Se analizaron 11 565 adultos de la cohorte ARIC (media de edad: 57 años), seguidos por más de 21 años.

En comparación con las personas que al inicio tenían valores de PAD entre 80 y 89 mm Hg, el *odds ratio* ajustado de presentar valores de hs-cTnT ≥ 14 ng/l

fue 2.2 en los pacientes que tenían cifras de PAD < 60 mm Hg, y 1.5 en aquellos que tenían valores entre 60 y 69 mm Hg, respectivamente. Las asociaciones de baja PAD con hs-cTnT fueron más pronunciadas entre los pacientes con PAS basal ≥ 120 mm Hg. La relación entre PAD y enfermedad coronaria fue más fuerte ante cifras de hs-cTnT basal ≥ 14 ng/l (*p* para la interacción < 0.001).

En conclusión, la PAD baja se asoció con daño miocárdico subclínico y eventos coronarios, particularmente en quienes tuvieron PAS ≥ 120 mm Hg. Sería prudente no disminuir los valores de PAD a menos de 70 mm Hg cuando se intenta llevar la PAS a metas menores que la estándar.

Comentario realizado por el **Dr. José Alfie** sobre la base del artículo *Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control*, de los autores Kawarazaki W, Fujita T, integrantes de Department of Epidemiology and the Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of American College of Cardiology* 68(16):1713-1722, Oct 2016.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Prohibida la reproducción total o parcial por
cualquier medio sin previa autorización por escrito de la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).