



Envejecimiento arterial y su asociación con la exposición a factores de riesgo cardiovascular

Estudiantes: Santiago Curcio, Victoria García-Espinosa, Marco Marotta, Mariana Sauleda, Marcia Suarez.

Lugar de realización de la monografía: Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE), Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Docente Orientador: Prof. Adj. Dra. Yanina Zócalo. Directora Clínica, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE), Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. General Flores 2125, P.C.: 11800, Tel. /Fax.: 0598 29243414 extensión 3313; e-mail: cuiidarte@fmed.edu.uy

Docente Co-Orientador: Prof. Adj. Dr. Daniel Bia. Director General, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE), Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. General Flores 2125, P.C.: 11800, Tel. /Fax.: 0598 29243414 extensión 3313; e-mail: cuiidarte@fmed.edu.uy.

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción	
Propiedades del sistema arterial	4
Envejecimiento vascular	5
Envejecimiento vascular prematuro	6
Evaluación arterial no invasiva	8
Envejecimiento arterial y FRCV	9
Discusión.....	10
Obesidad, rigidez aórtica y envejecimiento arterial prematuro.....	11
CIMT, obesidad y envejecimiento arterial prematuro	12
PA elevada y envejecimiento arterial prematuro.....	13
Síndrome metabólico y envejecimiento arterial prematuro.....	16
Conclusiones	17
Referencias	18

RESUMEN

Antecedentes: Numerosos autores han buscado caracterizar los cambios asociados al envejecimiento en el sistema arterial, introduciendo el concepto de *envejecimiento vascular*. Algunas condiciones, como la exposición a factores de riesgo cardiovascular (FRCV), podrían acelerar el proceso de envejecimiento vascular, hecho que podría encontrarse determinado por un desbalance entre los factores estresantes (determinantes de injurias sobre la pared arterial) y la capacidad de reparación tisular. A raíz de ello se introdujo el concepto de *envejecimiento vascular prematuro, siendo actualmente propuesto como un síndrome*. Ha surgido un creciente interés por identificar parámetros que permitan definir el envejecimiento arterial prematuro. Numerosas herramientas no invasivas han demostrado tener elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño arterial subclínico, a través de la evaluación de características funcionales y estructurales de las arterias. Los parámetros más frecuentemente utilizados son (1) la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOP) y (2) el espesor íntima-media carotídeo (EIMC). En este contexto, el objetivo del presente trabajo consistió en recabar y analizar los estudios de tipo longitudinal más significativos (en términos de tamaño muestral) de los últimos 15 años indagando la progresión de indicadores de envejecimiento vascular en poblaciones expuestas a FRCV. **Resultados:** fueron analizados los resultados provenientes de cinco trabajos de tipo prospectivo sobre envejecimiento vascular en poblaciones expuestas a (1) obesidad, (2) hipertensión arterial (HTA) y (3) síndrome metabólico (SM). En todos ellos se encontraron tasas de envejecimiento aceleradas en los grupos expuestos a FRCV respecto de los grupos controles. Al respecto, los principales FRCV identificados en asociación con el envejecimiento arterial prematuro fueron: cifras elevadas de presión arterial (PA), sexo masculino, y obesidad. Además, se encontró que el impacto (en magnitud) de los FRCV sobre el envejecimiento vascular depende del tipo, el tiempo de exposición y la carga neta de FRCV a la que se encuentran expuestos los individuos. **Conclusión:** Trabajos recientes han brindado evidencia de que el envejecimiento arterial ocurre de forma acelerada y prematura en aquellos individuos que se encuentran expuestos a FRCV, pudiendo por ello explicar (al menos en parte) el mayor riesgo cardiovascular presente en estas poblaciones.

Palabras clave: envejecimiento arterial prematuro, evaluación arterial no-invasiva, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento como proceso vital multidimensional constituye un desafío para la medicina. Su definición es compleja, existen varias teorías que intentan explicarlo y depende del paradigma desde el que se mire [1]. En el plano médico asistencial el envejecimiento se define como un proceso normal, continuo, universal, heterogéneo, individual e irreversible que determina un deterioro progresivo y alteración de la capacidad de adaptación. En los adultos mayores sanos, funciones fisiológicas que parecían normales en un estado basal, al ser sometidos a estrés evidencian la pérdida de reserva funcional [2]. Estas alteraciones se dan en parte por la pérdida de la mitosis celular a causa del acortamiento de los telómeros, lo cual viene determinado genéticamente. Asociado a la edad también se da un aumento de los radicales libres, los cuales provocan oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos los cuales son necesarios para el correcto funcionamiento celular.

Actualmente la esperanza media de vida al nacer en la región excede los 70 años, mientras que hace un siglo era de 40-45 años. De la población mundial los mayores de 65 años en el 2009 representaban el 10,8%; hacia el 2050 se calcula que alcanzarán el 22%. [1]. Todo esto contribuye a un aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, destacándose las enfermedades cardiovasculares, siendo las mismas la primera causa de muerte en todo el mundo, situación con una marcada repercusión en la salud pública [3]. Adicionalmente, bajo este contexto el envejecimiento se ha consolidado como un determinante mayor de riesgo cardiovascular [4,5].

Propiedades del sistema arterial

El buen funcionamiento del sistema arterial resulta fundamental para un correcto abastecimiento (de oxígeno, nutrientes, temperatura, etc.) de todos los tejidos del organismo. A la *función de conducción* de este sistema (que permita llegar la sangre desde el corazón a los tejidos), se añade la necesidad de una buena *función de amortiguamiento* que permita atenuar la elevada pulsatilidad del flujo y presión sanguínea, y de las estructuras vasculares (vibraciones), generadas por la eyección cardíaca (evitando alternancia en el aporte a la microcirculación, y la erosión mecánica que esto determinaría a dicho nivel) [6]. Las propiedades biomecánicas de la pared arterial son las principales determinantes del adecuado cumplimiento con las funciones de conducción y amortiguamiento mencionadas. Estas propiedades dependen de la composición histológica de la pared arterial, y de la densidad/distribución de componentes entre las tres capas de estos órganos (íntima, media y adventicia).

Al igual que la mayoría de los tejidos biológicos, las arterias presentan (desde el punto de vista mecánico) un comportamiento heterogéneo y anisotrópico. La característica más importante de

la pared arterial es que esta exhibe un comportamiento *viscoelástico*. El nivel de elasticidad de la pared arterial colabora en (1) la *amortiguación* de la pulsatilidad del flujo sanguíneo, y disminuyendo la “carga eyectora” impuesta al ventrículo izquierdo (distendiéndose y funcionando como “reservorios”) y (2) en la *conducción*, ya que gracias al retroceso elástico pasivo que sufren luego de su distensión, colaboran en la propulsión del flujo sanguíneo, funcionando como “bombas accesorias”. Por otro lado, la viscosidad de la pared arterial (entendida como oposición a la deformación frecuencia o velocidad-dependiente) colabora fundamentalmente en la *amortiguación*, mediante disipación de energía en forma de calor. [4,6].

De lo anterior se desprende que además de colaborar con la conducción y amortiguación del flujo sanguíneo, las características biomecánicas de las arterias están implicadas en la carga impuesta al ventrículo izquierdo, y por lo tanto en el trabajo (y consecuentemente necesidades metabólicas) del corazón. Así, se pueden identificar distintos componentes dentro del árbol arterial que colaboran con dicha carga: las arterias centrales (fundamentalmente la aorta) a través del nivel de *complacencia*, las *resistencias vasculares periféricas* (determinando los niveles medios de presión arterial “PA”) y las irregularidades geométricas del sistema, que determinan la generación de *ondas reflejadas* de pulso, cuyo arribo al corazón puede (en condiciones no ideales), determinar una carga añadida a la eyección. [4,6]

Envejecimiento vascular

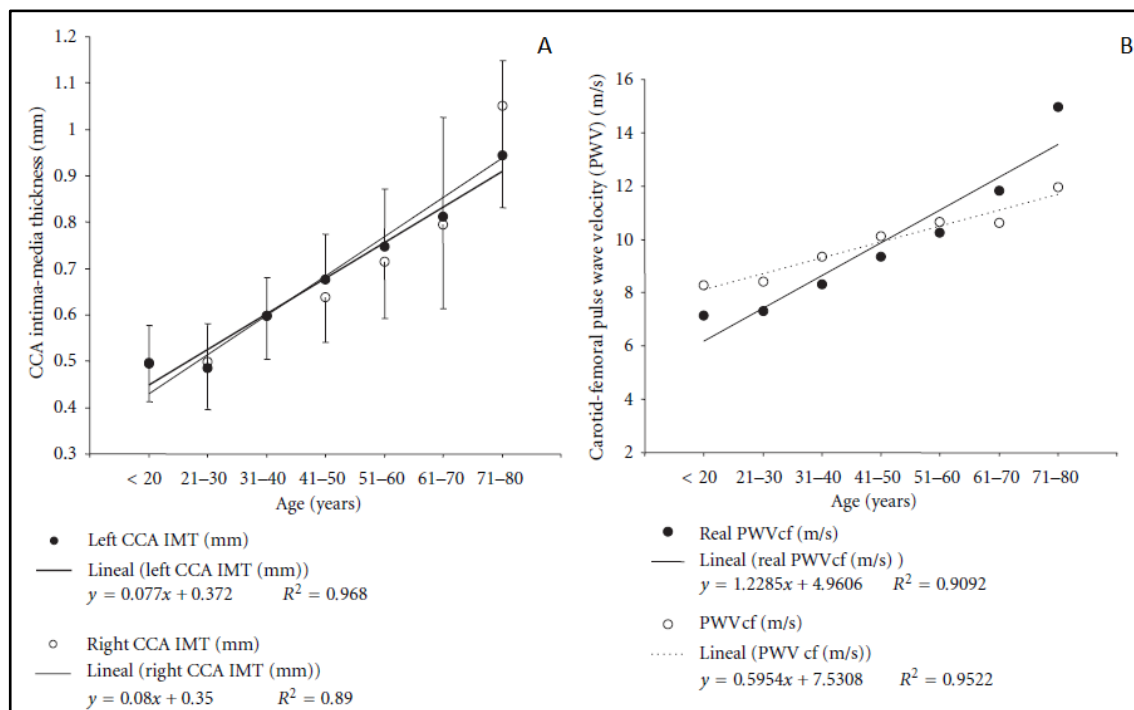
Los vasos sanguíneos, al igual que el resto de los tejidos biológicos, se encuentran expuestos a cambios en su funcionalidad determinados por el envejecimiento. Numerosos autores han buscado determinar los cambios asociados al envejecimiento en el sistema arterial, introduciendo el concepto de *envejecimiento vascular* [7]. Estos cambios incluyen un aumento de la rigidez arterial, dilatación luminal, aumento de los espesores parietales, y disminución de la función endotelial, entre otros (Figura 1). Los mecanismos subyacentes a estos procesos de remodelado arterial son múltiples y se conjugan entre sí, encontrándose influidos por factores mecánicos (como fractura por fatiga de los componentes estructurales de la pared) y moleculares (modificación de la composición de la pared arterial) [4-6]. De esta manera, los cambios estructurales de la pared arterial incluyen alteración en las fibras elásticas (que se adelgazan, dividen y fragmentan), aumento del contenido de colágeno y matriz extracelular junto al depósito de calcio, entre otros factores [8].

Los cambios en rigidez no ocurren de manera uniforme en todo el árbol arterial. Las arterias periféricas (también llamadas musculares) experimentan un aumento lento en rigidez, y por el contrario las grandes arterias centrales (también llamadas elásticas), como la aorta, experimentan incrementos más marcados con la edad, habiendo incluso algunos estudios que

evidencian diferencias en distintas regiones de esta misma arteria, en términos de rigidez [4-6]. La consecuencia más importante en la interacción de estos procesos consiste en el aumento de la carga impuesta al corazón, ya que el aumento en rigidez condiciona una menor complacencia aórtica, y favorece el arribo de ondas reflejadas en momentos del ciclo cardíaco, que determinan un aumento de la poscarga ventricular y de las presiones de llenado cardíacas, comprometiendo por tanto la circulación coronaria [4-6].

Adicionalmente, es durante el envejecimiento arterial que se genera un aumento de la PA periférica y central, así como también un marcado aumento de la presión de pulso (PP) periférica y central [8,9]. Por otra parte, existe una amplificación de la PP desde la aorta hacia la periferia vinculada al proceso subyacente de aumento de rigidez arterial y consecuente arribo temprano de ondas reflejadas desde la periferia [4-6].

Figura 1.



Cambios con la edad en espesor íntima-media (A) y velocidad de onda de pulso (B). CCA: arteria carótida común. IMT: espesor íntima media carotídeo. PWVcf: velocidad de onda del pulsocarotido femoral, indicador de rigidez aórtica. Los valores de IMT se presentan para la arteria carótida izquierda (Left CCA) y derecha (Right CCA). Los valores de PWV se presentan para dos formas de cálculo de la PWV diferentes (Real PWVcf y PWVcf). Age: edad de los individuos. Nótese como en estos individuos, no expuestos a factores de riesgo cardiovascular modificables, tanto el espesor parietal carotídeo como la rigidez aórtica aumentan fisiológicamente con la edad. Extraído de Bia y col. 2011 [10].

Envejecimiento vascular prematuro

Existen algunas condiciones en las cuales los cambios esperados durante el envejecimiento normal podrían encontrarse acelerados. Es el caso -por ejemplo- de personas expuestas a

factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Retomando el concepto de envejecimiento, esta aceleración podría verse determinada por un desbalance entre los factores estresantes (que dañarían a la pared) y la capacidad de auto-reparación parietal. En este contexto, se ha definido a la presentación temprana de un conjunto de dichos factores como *envejecimiento vascular prematuro* [7]. El concepto ha sido utilizado para describir características arteriales funcionales y estructurales en individuos en los que, estando expuestos a FRCV, se ha encontrado rigidez arterial aumentada según lo esperado para su edad y sexo, entre otras variables. Este fenómeno no sólo traduce una habilidad inadecuada para reparar el daño arterial en respuesta al estrés mecánico, químico y metabólico, sino que en estos individuos el estrés se encuentra aumentado, lo cual se vincula a las condiciones a las que son sometidos los lechos vasculares debido a la exposición a FRCV [8].

En otras palabras, el *envejecimiento arterial normal* es posible ser hallado en aquellos individuos en quienes el estrés al que son sometidos es mínimo y adicionalmente cuentan con mecanismos de reparación que resultan adecuados. Por el contrario, el *envejecimiento vascular prematuro* puede ser encontrado en aquellos que, por exposición a FRCV (como lo son la obesidad y la hipertensión) se encuentran sujetos a mayores niveles de estrés y concomitantemente presentan mecanismos de reparación insuficientes.

En estos individuos el envejecimiento arterial prematuro se asocia con la presencia de daño de órgano blanco (DOB). Como ya fue comentado, la rigidez arterial elevada incrementa la carga en el ventrículo izquierdo, ya que el mismo debe trabajar a mayores presiones de manera de satisfacer las necesidades tisulares, situación que determina un aumento en las demandas metabólicas del corazón, acompañadas de una disminución en la oferta (flujo coronario comprometido por disminución del tiempo diastólico, aumento de las presiones de llenado, etc.). Por otro lado, el DOB puede encontrarse causado por la interacción entre las pequeñas y grandes arterias; la rigidez arterial elevada provoca una pérdida del amortiguamiento existente en el árbol vascular, situación que somete a la microcirculación a las condiciones de pulsatilidad a la que trabajan las grandes arterias, determinando que los órganos que trabajan en niveles significativos de vasodilatación puedan sufrir daños a nivel de la microvasculatura [4-7]. Así, la detección de componentes del llamado “síndrome de envejecimiento vascular prematuro” ha sido asociada con el desarrollo de enfermedad renal crónica, así como declinación en la función cognitiva, entre otras [4,7-9].

Algunos autores han propuesto que el proceso de envejecimiento arterial comienza tempranamente en la infancia y se encuentra sujeto a una programación incluso durante la etapa fetal en concomitancia con la influencia de factores adversos en etapas tempranas de la vida. Es

de esta manera, que se ha asociado la presencia del llamado *catch up* de crecimiento acelerado a la posibilidad de un riesgo aumentado de padecer enfermedad cardiovascular en la edad adulta, o incluso presentar alteraciones arteriales desde la propia infancia [7]. La hipótesis acerca de esta programación *in utero* sostiene que la misma determina consecuencias en el metabolismo de la glucosa, el control hemodinámico, la regulación neuro-humoral, la resistencia a la insulina y la función renal. Numerosos autores han encontrado alteraciones y cambios arteriales precoces por ejemplo en niños con retardo en el crecimiento intrauterino, situación que según la hipótesis antes expuesta podría condicionar un envejecimiento arterial prematuro. Es así que diversas condiciones de exposición a FRCV (que han demostrado ser marcadores de enfermedad cardiovascular en adultos) en edades pediátricas están siendo estudiados con el fin de objetivar y conocer qué situaciones desde la niñez podrían condicionar la salud arterial y en qué niños podrían verse patrones que hablen de envejecimiento arterial prematuro.

Evaluación arterial no invasiva

Numerosas herramientas no invasivas han demostrado tener elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño arterial subclínico, a través de la evaluación de características funcionales y estructurales de las arterias. Estas sirven además como marcadores de riesgo cardiovascular individual. Estos factores, sumados a su reproducibilidad y bajo costo, han determinado que estas herramientas sean utilizadas a nivel mundial y su aplicación recomendada en Guías internacionales de prevención cardiovascular [11]. Es así que la evaluación arterial no invasiva se rige como un método complementario al tradicional en términos de abordaje de la enfermedad vascular [12].

Ha surgido un creciente interés por encontrar y cuantificar diversos parámetros que se ajustan y definen la relación existente entre la edad cronológica y la edad vascular, así como también de manera adicional conocer circunstancias en las cuales la edad vascular se vea acelerada. En otras palabras identificar determinantes que permitan definir el envejecimiento arterial prematuro. Los parámetros más frecuentemente utilizados son (1) la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOP) y (2) el espesor íntima-media carotídeo (EIMC).

La VOP constituye el patrón oro para la evaluación no invasiva de rigidez aórtica. Esta ha mostrado ser un fuerte predictor de eventos cardiovasculares [13] y ha sido consolidada como uno de los parámetros más fieles para evaluar el envejecimiento arterial, ya que es el propio proceso de envejecimiento el que ha mostrado ser el mayor determinante de la misma [7]. Adicionalmente su cuantificación permite reconocer en quienes este proceso se encuentra acelerado, y bajo qué circunstancias sucede. Algunos autores han propuesto rasgos moderadamente heredables de la rigidez arterial, si bien no se conocen totalmente los

mecanismos moleculares implicados [14]. A nivel genético se han descubierto al menos dos marcadores de rigidez arterial: un polimorfismo de nucleótido simple del gen COL4A1, ubicado en el cromosoma 13 y asociado a la síntesis de colágeno y el intrón del gen VRK1-BCL11B, ubicado en el cromosoma 14, asociado con un supuesto gen potenciador, ambos relacionados con un aumento de la VOP [14,15].

Adicionalmente, la cuantificación del EIMC mediante ultrasonografía se ha consolidado como una de las herramientas de evaluación arterial no invasiva más utilizadas a nivel mundial. Numerosas guías internacionales han recomendado su cuantificación y caracterización en diversas situaciones que podrían asociar alteraciones vasculares con predisposición a eventos cardiovasculares [16]. Nuevamente, numerosos trabajos han demostrado la fuerte asociación entre los espesores parietales de las arterias carótidas con la edad [10].

Envejecimiento arterial prematuro y FRCV

Numerosos factores de riesgo se han encontrado vinculados al proceso de envejecimiento arterial prematuro, de ellos los que se ha caracterizado han sido la Obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, entre otros.

La obesidad ha sido declarada por la OMS como una epidemia mundial, que afecta tanto a los países desarrollados como en vías de desarrollo. Es una enfermedad de susceptibilidad genética con influencia ambiental, en la que diversos mecanismos metabólicos estarían alterados favoreciendo un balance energético positivo y la ganancia de peso. Se define como una condición fisiopatológica caracterizada por un exceso de grasa corporal que determina un elevado riesgo de morbimortalidad [17]. El riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular está aumentado en la obesidad y se ha demostrado que la obesidad grave se relaciona con un acortamiento de la esperanza de vida [18,19]. Algunos autores plantean una relación indirecta entre la obesidad central y el riesgo CV mediada por otras patologías asociadas como lo son la hipertensión arterial, diabetes y dislipemias. Adicionalmente, diversos estudios han demostrado que la obesidad podría causar enfermedad cardiovascular mediante otros mecanismos directos como inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento del tono simpático, perfil lipídico aterogénico y apnea obstructiva del sueño [19].

La hipertensión arterial se ha convertido en una epidemia a nivel mundial, siendo uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Representa el factor de riesgo independientemente de enfermedad cardiovascular responsable de mayor frecuencia y morbimortalidad. La PA, es la fuerza ejercida, y tolerada por las paredes de las arterias, considerándose valores normales óptimos por debajo de 120 mmHg de PA sistólica (PAS), 80

mmHg de PA diastólica (PAD). Valores por encima de estas cifras se han visto asociados a enfermedad cardiovascular, inclusive valores de PAS 130mmHg y PAD 80 mmHg que no llegan a ser considerados cifras de hipertensión según guías internacionales [20] se han visto asociados a daño arterial [21].

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de problemas de salud que en principio se definió como la presencia de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial [22]. Desde ese entonces se conoce que existe una serie de factores ambientales y predisposición genética en base etiológica, y han ido sugiriendo nuevas teorías acerca de la agrupación de alteraciones que lo integran aunque su fisiopatología no es del todo bien conocida.

La organización mundial de la salud (OMS) realizó una revisión del tema, y definió lo que hace al síndrome metabólico como la presencia de diabetes mellitus o alteración del metabolismo de la glucosa y/o resistencia a la insulina y 2 o más componentes de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia (150 mg d/L) y/o colesterolemia (200mg d/L), HDL bajo (< 35 mg d/L en hombres y 39 mg d/L en mujeres), Obesidad central (relación cintura-cadera > 0,90 para hombres y > 0,85 para mujeres) y o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/ m², microalbuminuria (excreción 20 mg/min o relación albúmina: creatinina en orina 30 mg/g) [23].

DISCUSIÓN

A pesar de la existencia de numerosos trabajos reportando una fuerte asociación entre exposición a FRCV y el desarrollo de alteraciones en estructura y/o función arteriales, la mayoría de ellos consisten en estudios de tipo transversal, trabajando con poblaciones en distintos rangos etarios, o en las que, a pesar de analizar los efectos del mismo factor de riesgo, existen diferencias en la exposición a otros factores de riesgo, o incluso en las comorbilidades asociadas.

Por lo tanto, es escasa la información disponible proveniente de estudios longitudinales que indaguen en la “progresión real” del envejecimiento vascular en poblaciones expuestas a una variedad de FRCV.

Es en este contexto que el objetivo del presente trabajo consistió en recabar, analizar y criticar los estudios de tipo longitudinal más significativos (en términos de tamaño muestral) de los últimos 15 años indagando la progresión de indicadores de envejecimiento vascular en poblaciones expuestas a FRCV.

Obesidad, rigidez aórtica y envejecimiento arterial prematuro

El estudio Whitehall [24] fue un estudio longitudinal de 5172 personas de entre 35 y 55 años de ambos sexos, reclutados de la base de datos de un mismo centro, cuyo objetivo fue determinar si la obesidad *per se* durante la edad adulta constituye un predictor independiente de rigidez aórtica. Para ello, se cuantificó la VOP mediante tonometría de aplanamiento en una primera instancia y luego nuevamente a los 4 años. Se cuantificaron diversos parámetros antropométricos recabados 5 años antes y en el momento de iniciado el estudio: 1) El Índice de Masa Corporal (IMC) 2) El perímetro cintura 3) El índice cintura-cadera; 4) La bioimpedancia eléctrica. Se utilizaron modelos lineales para establecer la relación existente entre los parámetros antropométricos y la VOP, en las dos instancias de medición (2008'2009, 2012'2013). Los modelos fueron ajustados por sexo, edad, etnia y am en el momento de la medición de la VOP.

Los principales resultados de este estudio: la media de edad de los participantes fue de 65,5 años, la mayoría eran blancos, encontraron una asociación lineal entre las medidas de adiposidad y el cambio de VOP no encontraron diferencias significativas entre los participantes metabólicamente sanos y aquellos que no lo eran.

Durante este trabajo Brunner y col., el cambio de la VOP entre el primer registro de datos y el seguimiento 4-5 años después, independientemente de otros factores de riesgo mostró una asociación significativa en relación a las variables antropométricas utilizadas. De esta manera, este estudio longitudinal de hombres y mujeres mostró que la obesidad en la mediana edad ("adiposidad" caracterizada por los diversos parámetros empleados en el mismo), se relacionaba con un aumento de la rigidez aórtica, en otras palabras con un proceso acelerado o precoz de envejecimiento arterial. Si bien este trabajo es uno de los pioneros en estudiar una población de hombres y mujeres obesos, y caracterizarlos mediante diversos parámetros antropométricos con el fin de relacionar su asociación con la VOP en un periodo prolongado de tiempo, estos resultados podrían ser distintos si se tomara una población anciana, en quienes el poder predictivo de la VOP para aparición de eventos cardiovasculares es menor o incluso está ausente, según argumenta Nilsson [25]. Por otro lado, se sostiene además que los ajustes realizados durante el seguimiento para valorar el aumento en rigidez arterial en asociación con los parámetros antropométricos utilizados no lograron explicar completamente el efecto de la obesidad en el incremento de la rigidez aórtica, así como también se critica el uso de parámetros confundentes en dichos ajustes [27]. Adicionalmente ha sido criticado el método de medición de las distancias utilizadas para el cálculo de la VOP, ya que la presencia de un abdomen voluminoso podría generar sesgos con respecto a la distancia real de un sitio a otro (distancia

desde carótida a femoral). Todas estas condiciones resultan limitantes de los resultados del estudio.

CIMT, Obesidad y Envejecimiento arterial prematuro

El estudio sobre obesidad y remodelado arterial llamado “*Obesity and carotid artery remodeling*” llevado a cabo por Kozacova y col. [26] tuvo como objetivo estudiar si la obesidad asociaba no solo daño arterial subclínico, sino que también un remodelado adaptativo arterial como forma de sostener la situación de estrés parietal asociado a la patología estudiada. Para ello fueron incluidas tres poblaciones: A) 266 individuos de 8 a 77 años, con pesos corporales de entre 24 y 159kg. Aparentemente sanos, sin enfermedad cardiovascular, presencia de placas de ateroma, otras patologías o consumo de fármacos; B) 571 individuos no obesos con riesgo cardiovascular bajo según Framingham, carentes de síndrome metabólico, placas de ateroma. Fueron seleccionados a partir de una base de datos recabada en 3 años proveniente de 19 centros de 14 países europeos; C) 88 individuos obesos y 88 voluntarios sin patología cardiovascular. De las 3 poblaciones estudiadas en este trabajo, solo la B fue estudiada prospectivamente.

Se recabó historia médica, antropometría, PA, Electrocardiograma, exámenes sanguíneos, ultrasonografía carotídea, y ecocardiografía. En el grupo A se comparó la relación entre las medidas antropométricas, el volumen sistólico, la PA y el diámetro luminal con el CIMT. En el grupo B se estudió la relación entre el diámetro luminal carotídeo, CIMT y la progresión de este último a los 3 años. En el grupo C el CIMT, el diámetro luminal y el estrés parietal circunferencial se comparó entre pacientes obesos sin complicaciones CV y sujetos sanos, ajustados por sexo y edad. Las variables con una distribución asimétrica se resumieron con la mediana y el rango intercuartil, la transformación logarítmica se utiliza para el análisis de los parámetros. Se utilizó T de student para comparar variables continuas y chi cuadrado para las variables binarias. La relación entre CCA, EIM, AEIM y el diámetro luminal con las variables continuas fueron evaluadas por los coeficientes de correlación de Pearson univariados. Se utilizó la regresión lineal múltiple para probar la asociación independiente de las variables resultantes con sus correlatos univariados significativos. Las pruebas estadísticas fueron de dos colas y la significación fijada $p=0,05$.

Los resultados más relevantes recabados del estudio prospectivo aplicado en la población B, mostraron que durante el período de 3 años el EIMC aumentó significativamente, mientras que el estrés parietal de fin de diástole disminuyó. En un modelo de regresión múltiple los determinantes de la variación del espesor íntima media fueron la edad, el diámetro luminal basal, el EIMC de base y los niveles plasmáticos de colesterol total. (Figura 2) La variación de

EIMC y el peso corporal fueron significativamente mayores en el cuartil más alto de diámetro luminal comparado con el más bajo.

Los estudios experimentales han demostrado claramente que el estrés de la pared arterial se mantiene estable por una adaptación mutua entre el diámetro luminal y espesor de la pared [26]. Los autores observaron que en la población de pacientes no obesos con bajo riesgo CV el diámetro luminal fue un determinante independiente de la progresión del EIMC. Incluso en una población no obesa-saludable, el peso corporal fue el determinante más fuerte del diámetro luminal y sujetos con diámetro luminal en el cuartil más alto tenían significativamente mayor peso corporal (Figura 2-C).

Figura 2.

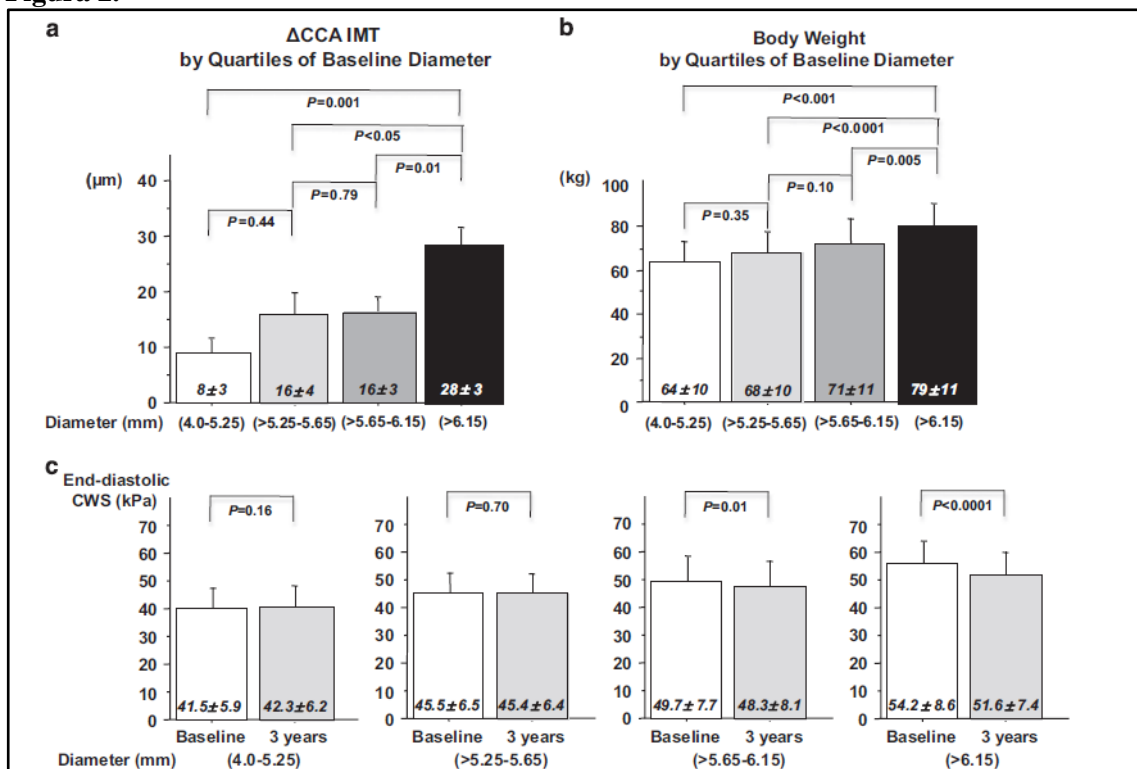


Figura extraída del texto "Obesity and carotid artery remodeling" de Kozacova y col. [27].

PA elevada y envejecimiento arterial prematuro

Al Ghatrif y colaboradores en el año 2013 publicaron un estudio prospectivo [21] cuyos objetivos fueron: (1) examinar el patrón de los cambios longitudinales de la VOP con la edad, (2) si existen diferencias asociadas al sexo en el mismo y (3) analizar si éste se encuentra afectado por los niveles de PA y exposición a otros FRCV.

Los datos analizados fueron obtenidos del estudio *Baltimore Longitudinal Study for Aging* (BLSA). Del mismo, fueron extraídos los datos de personas que fueron evaluadas en forma

seriada (de 2 a 9 veces) en un período de 25 años (1988-2013). En total, se seleccionó un subgrupo de 775 personas (423 mujeres y 354 hombres), sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, de entre 21 y 94 años de edad. Este subgrupo eran aquellas personas en quienes se habían realizado mediciones de PA y VOP en todas sus evaluaciones. Para valorar los cambios longitudinales en la VOP y el impacto de la PAS en su trayectoria se utilizaron modelos de regresión lineal, valorando la interacción entre estas variables.

El primer resultado a destacar, es que en los modelos de regresión generados, los hombres presentaron patrones de cambio más abruptos que las mujeres (Figura 3), sugiriendo que el sexo masculino podría presentar patrones de envejecimiento acelerados respecto de aquellos observados en el sexo femenino, destacando la importancia del sexo como FRCV.

En cuanto a la asociación con la exposición a FRCV, los autores encontraron que existe una fuerte asociación longitudinal entre la PA y la tasa de envejecimiento, siendo mayor en individuos con niveles hipertensivos de PA. Más aún, los autores decidieron ahondar en este aspecto, clasificando a la población en tres distintos niveles de PAS (<120 mmHg, 120-139 mmHg y >140 mmHg). El resultado de ello, fue que tanto para hombres como para mujeres, el nivel de PAS, a pesar de encontrarse en niveles prehipertensivos presentó una relación directa con la tasa de aumento en rigidez aórtica, sugiriendo la existencia de una asociación “dosis dependiente” entre la PA y el envejecimiento vascular.

Figura 3.

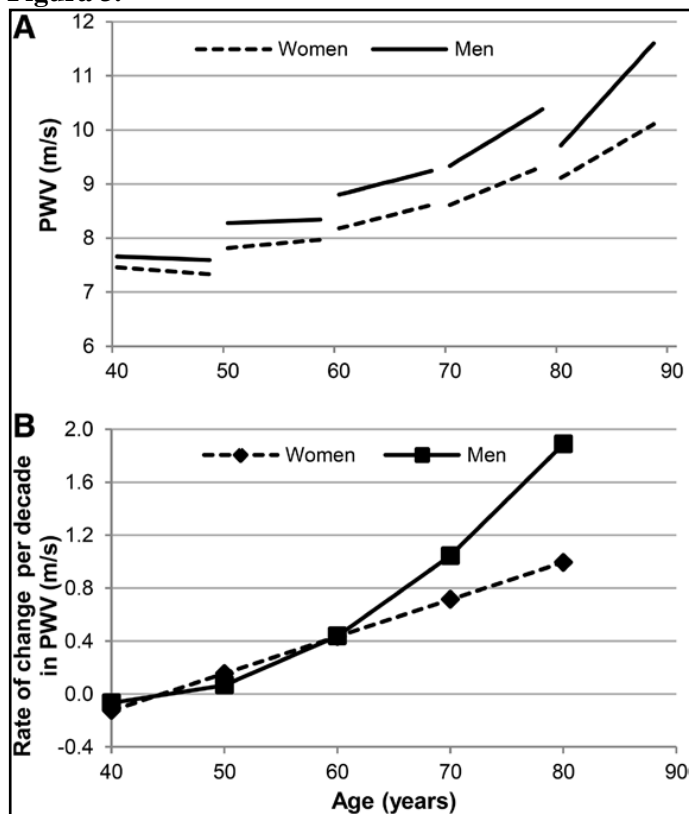


Figura. A: Cambios con la edad en VOP (PWV, indicador de rigidez aórtica) y B: Cambios en la tasa de cambio de VOP por década, con la edad; análisis de diferencias asociadas al sexo (women: mujeres; Men: hombres), . Figura extraída del texto “Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure” de Al Ghatrif y colaboradores [23].

Por otro lado, Benetos y colaboradores, en su estudio prospectivo “*Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period*” [29] incluyeron 438 participantes mayores de 18 años de ambos sexos y edades similares. A éstos se les realizaron 2 evaluaciones clínicas en el mismo centro de salud en París con 6 años de intervalo entre control y control (1992/1993 – 1998/1999). En dichos controles entre otras medidas como glicemia, perfil lipídico, cifras de PA y creatinina sérica, también valoraron la rigidez arterial a través de la medición de la velocidad de onda de pulso (VOP) en igualdad de condiciones entre ambos grupos.

Los participantes fueron clasificados en 2 grupos: por un lado pacientes con cifras de PA elevada (hipertensos), que se sometieron a tratamiento antihipertensivo en el período de estudio, y por otro lado, aquellos pacientes que presentaron cifras de PA normal al momento de la primera consulta.

Una vez analizados los resultados de los participantes, por un lado los investigadores encontraron una tasa de progresión de VOP particularmente elevada en los sujetos hipertensos con pobre control de su patología hipertensiva (0,15 m/s/año), con respecto de los que presentaban valores normales de PA (0,08 m/s/año). Los pacientes hipertensos con buen control de sus cifras de PA mostraron menores tasas de cambio para VOP que el resto de los pacientes hipertensos (mal controlados), siendo estas incluso similares a las encontradas para los normotensos.

De la mano de los resultados reportados por Al Ghatrif y col., estos resultados hacen hincapié en la importancia del buen manejo de las cifras de PA como método para controlar la progresión del envejecimiento vascular.

Síndrome metabólico y envejecimiento arterial prematuro

En el año 2006, Safar y colaboradores publicaron un estudio prospectivo [28] realizado en París entre los años 1992 y 1999, con la intención de evaluar la progresión en rigidez arterial asociada a la exposición a una variedad de FRCV, incluidos dentro de la definición de Síndrome Metabólico (SM) realizada por Reaven y colaboradores [29]. En el mismo fueron incluidos un total de 476 sujetos que fueron sometidos a dos evaluaciones separadas por un intervalo de 6 años. En cada una de ellas, se condujo en primer lugar una entrevista clínica como pesquisa de exposición a FRCV y se tomaron muestras sanguíneas para determinar niveles de lípidos plasmáticos y glicemia en ayunas. Durante la evaluación se realizaron tomas de PA y se midió VOP como índice de rigidez aórtica.

En función de la exposición a FRCV, los sujetos estudiados fueron clasificados en cuatro (4) grupos, numerados según la carga de FRCV: 0 (grupo control, sin exposición a FRCV), 1 (un sólo FRCV, cualquiera de los definidos dentro del SM), 2 y 3 o más (el grupo que sería categorizado como SM, según la definición planteada anteriormente). En cada uno de los grupos, se consignó el valor de cada parámetro en la primera y segunda evaluación (V1 y V2, respectivamente), y se calculó el cambio en términos absolutos ($\Delta V = V2 - V1$) en el período de 6 años. Para analizar diferencias entre grupos se realizaron análisis de varianza, y se generaron modelos de regresión multivariados para analizar la asociación entre el cambio de los parámetros estudiados y una diversidad de variables (fundamentalmente PAS, PAD y PA media "PAM").

La media de edad de los sujetos estudiados fue de 50 años en la primera evaluación, y 55 en la segunda. Los principales resultados encontrados por estos autores fueron un incremento significativo en valor basal de VOP desde el grupo 0 al grupo 3 o más. En cuanto a la

progresión en valores de rigidez aórtica en el período de 6 años estudiado, Safar y col. reportaron una disminución no significativa en los valores de VOP para el grupo 0, mientras que en los restantes grupos existió un aumento respecto de los valores basales, presentando el grupo 3 o más el aumento más pronunciado (0,96 m/s, incremento relativo de un 7,8% respecto del valor basal).

Sabiendo que los valores de VOP dependen de factores como edad, sexo y niveles de PA (como se discutió anteriormente), y que por definición los distintos grupos presentaban diferencias en sus niveles de PAS, PAD y PAM, se compararon los grupos ajustados por estas variables y las diferencias fueron encontradas de todas formas, siendo incluso el porcentaje de cambio en VOP similar.

Por tanto, en el trabajo de Safar y col. se presenta evidencia acerca de la asociación del SM con la aceleración en el proceso de envejecimiento vascular (medido como incremento en rigidez aórtica). Más aún, de los resultados expuestos se desprenden dos importantes datos: (1) la influencia (en magnitud) de cada FRCV sobre el envejecimiento vascular es probablemente distinta, y (2) más allá del FRCV considerado, la “carga de FRCV” (en términos de cantidad de FRCV) parecería ser un determinante importante en el envejecimiento vascular prematuro.

CONCLUSIONES

De los resultados del presente trabajo resulta claro que, más allá de la gran cantidad de información disponible analizando la asociación entre la exposición a FRCV y los cambios existentes en propiedades estructurales y funcionales de las arterias, es poca la proveniente de estudios prospectivos que permitan un acercamiento a una relación de causalidad, y una valoración de la progresión real e individual en envejecimiento vascular.

Sin embargo, con la información disponible es posible comprender que el envejecimiento vascular ocurre de forma acelerada y prematura en aquellos individuos que se encuentran expuestos a FRCV, pudiendo por ello explicar (al menos en parte) el mayor riesgo cardiovascular presente en estas poblaciones.

Además, parece existir una dependencia entre la tasa de envejecimiento y (1) el tipo de FRCV considerado, no teniendo todos la misma influencia sobre los patrones de cambio, (2) el tiempo de exposición, al encontrar que las tasas se vuelven más abruptas al progresar las edades de los individuos expuestos a FRCV y (3) la carga de FRCV, existiendo un envejecimiento acelerado en relación directa con la cantidad de FRCV.

Dada la importancia de la detección de sujetos presentando envejecimiento vascular prematuro para la aplicación de intervenciones específicas, resulta fundamental la disponibilidad de información para lograr definir cuáles FRCV afectan el envejecimiento vascular, en qué medida, y de qué forma se puede revertir esta situación.

REFERENCIAS

1. Elías P, Hoyo H. Envejecimiento y salud. 2012;125:25–9.
2. Marín Larraín, Pedro Paulo Gac Espínola H. Manual de Geriátría y Geontología. Santiago de Chile; 2000.
3. Berrio M. Guía Europea de prevención cardiovascular en la Práctica Clínica [Internet]. Madrid; 2012. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-europea-sobre-prevencion-enfermedad/articulo/90154893/>
4. Nichols WM, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Sixth. Taylor and Francis Group; 2011.
5. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med [Internet]. 2010;15(6):461–8. Available from: <http://vmj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1358863X10382946>
6. Li JK. Arterial System Dynamics: Hemodynamics of Arteries (New York University Biomedical Engineering Series). New York; 1987.
7. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. J Hypertens [Internet]. 2008;26(6):1049–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18475139>
8. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, et al. Early vascular ageing in translation. J Hypertens [Internet]. 2013;31(8):1517–26. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201308000-00003>
9. Delles C, Dominiczak A F, Kingdom U, Nilsson PM, Taddei S, Fox K, et al. Hypertension management in the 21st century: major advances and achievements. 2012;34(1).
10. Bia D, Zócalo Y, Farro I, Torrado J, Farro F, Florio L, et al. Integrated Evaluation of Age-Related Changes in Structural and Functional Vascular Parameters Used to Assess Arterial Aging, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Risk in Uruguayan Adults: CUiiDARTE Project. Int J Hypertens [Internet]. 2011;2011(3313):1–12. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2011/587303/>
11. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, Anderson JL, Parekh AK, Zoghbi WA.

- AHA/ACC/HHS Strategies to Enhance Application of Clinical Practice Guidelines in Patients With Cardiovascular Disease and Comorbid Conditions: From the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *Circulation* [Internet]. 2014;130(18):1662–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.000000000000128>
12. Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro I, Florio L, Negreira C, et al. Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2010;25(2):105–38.
 13. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* [Internet]. 2012;30:S3–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201206001-00002>
 14. Mitchell GF, Verwoert GC, Tarasov K V., Isaacs A, Smith A V., Yasmin, et al. Common Genetic Variation in the 3'-BCL11B Gene Desert Is Associated With Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Excess Cardiovascular Disease Risk: The AortaGen Consortium. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2012;5(1):81–90. Available from: <http://circgenetics.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCGENETICS.111.959817>
 15. Tarasov K V., Sanna S, Scuteri A, Strait JB, Orru M, Parsa A, et al. COL4A1 Is Associated With Arterial Stiffness by Genome-Wide Association Scan. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2009;2(2):151–8. Available from: <http://circgenetics.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCGENETICS.108.823245>
 16. Stein JH. Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2004;17(6):686–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731704002536>
 17. Para M, Promocion L a, Pobla ENL a. Ministerio de Salud Pública Dirección General de la Salud. 2005
 18. Lavie CJ, Milani R V. Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox? **Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiol. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003;42(4):677–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703007848>
 19. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2011;64(2):140–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893210000667>
 20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013

- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2013;31(7):1281–357. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201307000-00002>
21. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* [Internet]. 2013;62(5):934–41. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445>
 22. Reaven M G. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37.
 23. Rodriguez Porto AL, Sánchez León M, Martínez Valdéz L. Síndrome Metabólico. La Habana; 2002; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000300008
 24. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, Obesity, and Arterial Aging Novelty and Significance. *Hypertension* [Internet]. 2015;66(2):294–300. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494>
 25. Gottsäter M, Östling G, Persson M, Engström G, Melander O, Nilsson PM, et al. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. *J Hypertens* [Internet]. 2015;957–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634451>
 26. Kozakova M, Palombo C, Morizzo C, Højlund K, Hatunic M, Balkau B, et al. Obesity and carotid artery remodeling. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2015;5(8):e177. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nutd.2015.26>
 27. Benetos A. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation* [Internet]. 2002;105(10):1202–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hc1002.105135>
 28. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau J-M, Pannier B, et al. Metabolic Syndrome and Age-Related Progression of Aortic Stiffness. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;47(1):72–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109705023569>
 29. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Disease MOF, Resistance OFI. *Metabolic Abnormalities — the Role of Insulin Resistance and the*. 1996;374–81