



1era Edición

# DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:

## BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA



1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

Manuel Francisco Balladares Salazar

Marlene Isabel Hernandez Navarro

Josefina Elizabeth Ramírez Amaya

Cecilia Liceth Arteaga Pazmiño

Jhonny Javier Galvez Celi

Manuel Bernardo Balladares Mazzini

Nelly de las Mercedes Zambrano Manzur

Miriam Gisela Lindao Cañizares

Janet Paola Emen Sanchez

Liuvia Tamara Garcia Acuña

*Autores Investigadores*



1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **AUTORES**

INVESTIGADORES

### **Manuel Francisco Balladares Salazar**

Médico Especialista en Gastroenterología;

Médico;

Universidad de Guayaquil;

Guayaquil, Ecuador;

✉ manuel.balladaress@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-4463-039X>

### **Marlene Isabel Hernandez Navarro**

Doctor en Medicina;

Especialista de Primer Grado en Histología;

Máster en Ciencias de la Educación;

Máster en Educación Médica;

Universidad de Guayaquil;

Guayaquil, Ecuador;

✉ marlene.hernandezn@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0002-4565-2796>

### **Josefina Elizabeth Ramírez Amaya**

Magíster en Salud Pública; Especialista en Pediatría;

Diplomado en Docencia Superior; Doctor en Medicina y Cirugía;

Universidad de Guayaquil;

Guayaquil, Ecuador;

✉ josefina.ramireza@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0002-4338-8274>

**Cecilia Liceth Arteaga Pazmiño**

Máster Universitario en Nutrición y Metabolismo con la  
Especialidad en Nutrición Clínica;  
Licenciada en Nutrición Dietética y Estética;  
Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ cecilia.arteagap@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-2472-3820>

**Jhonny Javier Galvez Celi**

Máster Universitario en Nutrición y Metabolismo con la  
Especialidad en Nutrición Clínica;  
Licenciado en Nutrición Dietética y Estética;  
Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ johnny.galvezc@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0002-2553-3466>

**Manuel Bernardo Balladares Mazzini**

Doctor en Medicina y Cirugía;  
Doctor en Ciencias de la Educación,  
Especialización Administración Educativa;  
Diploma Superior en Diseño Curricular por Competencias;  
Especialista en Medicina del Deporte;  
Magíster en Nutrición; Magíster en Salud Pública;  
Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ manuel.balladaresm@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0009-0000-2532-7139>

**Nelly de las Mercedes Zambrano Manzur**

Doctora en Medicina y Cirugía;  
Máster en Dirección y Gestión Sanitaria;  
Magíster en Nutrición;  
Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ nelly.zambranom@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-2209-8099>

**Miriam Gisela Lindao Cañizares**

Magíster en Nutrición Clínica;  
Licenciada en Dietética y Nutrición;  
Tecnóloga Médica en Dietética y Nutrición;  
Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ mirian.lindaoc@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0009-0006-7674-012X>

**Janet Paola Emen Sanchez**

Máster Universitario en Nutrición Humana y Dietética Aplicada;  
Especialista en Medicina del Deporte;  
Médica;

Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ janet.emens@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-3354-4496>

**Liuva Tamara Garcia Acuña**

Máster en Administración y Dirección de Empresas MBA;  
Magíster en Telecomunicaciones;  
Ingeniera en Gestión de Telecomunicaciones mención redes de  
Acceso y Telefonía;

Universidad de Guayaquil;  
Guayaquil, Ecuador;

✉ liuva.garcia@ug.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0009-0005-5624-9547>

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **REVISORES**

ACADÉMICOS

### **Elsa Josefina Albornoz Zamora**

Especialidad en Salud Pública;  
Magíster Scientiarum en Investigación Educativa;  
Maestría en Ciencias Orientación de la Conducta;  
Especialidad en Docencia Universitaria;  
Doctora en Ciencias de la Educación;  
Doctora en Ciencias Gerenciales;  
Postdoctorado en Investigación Educativa;  
Cursando Doctorado en Enfermería;  
Universidad Metropolitana; Guayaquil, Ecuador;

✉ ealbornoz@umet.edu.ec;

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-1382-0596>

### **Cruz Xiomara Peraza de Aparicio**

Especialista en Medicina General de Familia;  
PhD. en Ciencias de la Educación; PhD. en Desarrollo Social;  
Médico Cirujano; Docente Titular en la Carrera de Enfermería de la  
Universidad Metropolitana; Guayaquil, Ecuador;

✉ xiomaparicio199@hotmail.com;

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-2588-970X>

# CATALOGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Manuel Francisco Balladares Salazar  
Marlene Isabel Hernandez Navarro  
Josefina Elizabeth Ramirez Amaya  
Cecilia Liceth Arteaga Pazmiño  
Jhonny Javier Galvez Celi

**AUTORES:** Manuel Bernardo Balladares Mazzini  
Nelly de las Mercedes Zambrano Manzur  
Miriam Gisela Lindao Cañizares  
Janet Paola Emen Sanchez  
Liuva Tamara Garcia Acuña

**Título:** Disfunción Cardiometabólica: bases fisiopatológicas y abordaje interdisciplinario

**Descriptor:** Ciencias médicas; Enfermedades; Cardiología; Metabolismo

**Código UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**Clasificación Decimal Dewey/Cutter:** 610/B188

**Área:** Ciencias de la Salud

**Edición:** 1<sup>ra</sup>

**ISBN:** 978-9942-654-78-6

**Editorial:** Mawil Publicaciones de Ecuador, 2024

**Ciudad, País:** Quito, Ecuador

**Formato:** 148 x 210 mm.

**Páginas:** 184

**DOI:** <https://doi.org/10.26820/978-9942-654-78-6>

**URL:** <https://mawil.us/repositorio/index.php/academico/catalog/book/145>

Texto para docentes y estudiantes universitarios

El proyecto didáctico: **Disfunción Cardiometabólica: bases fisiopatológicas y abordaje interdisciplinario**, es una obra colectiva escrita por varios autores y publicada por MAWIL; publicación revisada bajo la modalidad de pares académicos y por el equipo profesional de la editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de MAWIL de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.



Usted es libre de:  
**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.  
**Adaptar** — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

**Director Académico:** Lcdo. Alejandro Plúa Argoti

**Dirección Central MAWIL:** Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

**Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador:** Mg. Vanessa Pamela Quishpe Morocho

**Dirección de corrección:** Mg. Ayamara Galanton.

**Editor de Arte y Diseño:** Lic. Eduardo Flores, Arq. Alfredo Díaz

**Corrector de estilo:** Lic. Marcelo Acuña Cifuentes

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## *Índices*

**Contenidos**



**Prólogo** ..... 14  
**Introducción** ..... 16

**Capítulo I.**

Introducción a la disfunción cardiometabólica:  
Definición, epidemiología y relevancia clínica. .... 21  
*Manuel Francisco Balladares Salazar*

**Capítulo II.**

Fisiología del sistema Cardiometabólico ..... 34  
*Marlene Isabel Hernandez Navarro*

**Capítulo III.**

Bases genéticas y moleculares de la disfunción cardiometabólica. .... 51  
*Josefina Elizabeth Ramírez Amaya*

**Capítulo IV.**

Inflamación y resistencia a la insulina  
en la disfunción cardiometabólica. .... 65  
*Cecilia Liceth Arteaga Pazmiño*

**Capítulo V.**

Obesidad visceral y síndrome metabólico ..... 80  
*Jhonny Javier Galvez Celi*

**Capítulo VI.**

Dislipidemia y disfunción endotelial ..... 95  
*Manuel Bernardo Balladares Mazzini*

**Capítulo VII.**

Hipertensión Arterial y su vínculo con la cardiometabolopatía ..... 108  
*Nelly de las Mercedes Zambrano Manzur*

**Capítulo VIII.**

Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ..... 121  
*Miriam Gisela Lindao Cañizares*

**Capítulo IX.**

Enfoque interdisciplinario en la disfunción cardiometabólica..... 134  
*Janet Paola Emen Sanchez*

**Capítulo X.**

Avances en medicina personalizada para el manejo Cardiometabólico ....148  
*Liuva Tamara García Acuña*

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## *Índices*

**Tablas**



<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos de la OMS, ATP, IDF y AACE .....	22
<b>Tabla 2.</b> Síntomas frecuentes. ....	25
<b>Tabla 3.</b> Descripción de una intervención Multidisciplinaria.....	143
<b>Tabla 4.</b> Ventajas de la Telemedicina .....	159

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## *Índices*

**Figuras**



<b>Ilustración 1.</b> Sistema cardiovascular. ....	39
<b>Ilustración 2.</b> Sistema Renina Angiotensina. ....	112
<b>Ilustración 3.</b> Factores implicados y manifestaciones de enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes y obesidad. ....	129

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

*Prólogo*



El presente texto tiene un valor científico y académico específico, pero también una relevancia para quienes toman decisiones en las políticas públicas de los países. Ya patologías como la diabetes (es decir, la interacción básica entre la obesidad y la diabetes) y otras que conforman el complejo denominado Patologías cardiometabólicas, constituyen un motivo de alarma internacional, decretado por las organizaciones internacionales, la OMS en primer término, y se considera como una pandemia la obesidad.

Tal y como se revela en los diferentes estudios, varios de los cuales están contenido en el presente texto, se trata de patologías que resultan de la interacción de complejos procesos a diferentes niveles, desde el molecular, el bioquímico, el microscópico, donde los actores principales son las secreciones y las células del organismo, hasta las conexiones de mayor escala, como los sistemas cardiovascular, digestivo, inmunológico y endocrino, para nombrar los más importantes involucrados en estas patologías.

En su conocimiento y análisis están dedicadas las energías de muchos científicos en todo el mundo, que se afanan en laboratorios, experiencias clínicas, programas de atención, pero también en la labor educativa y social necesaria porque se trata también de cambiar algunos hábitos costumbres, que conforman los estilos de vida y, no solo eso, sino los comportamientos de la vida diaria que se reúnen en estilos de vida, muchas veces moldeados por la publicidad comercial de los alimentos ultraprocesados, los cuales, se ha comprobado, constituyen una amenaza cierta para la salud de las poblaciones. De modo que, dada la complejidad del fenómeno de las enfermedades cardiometabólicas y metabólicas, incluida la diabetes, un texto como el presente exige un esfuerzo y un interés científico importante.

El libro que entregamos hoy a los lectores, recoge en parte la complejidad propia de los temas abordados, pero también la claridad explicativa suficiente como para constituir un material de consulta para estudiantes de las carreras relacionadas con las ciencias de la salud, y para todo aquel que considere necesario adentrarse en estos temas, que son sorprendentes y maravillosos por su intrincada complejidad.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## *Introducción*



Si en algún tema de las ciencias de salud es pertinente el enfoque holístico y sistémico, que parte de considerar las intrínsecas relaciones de diferentes sistemas y su complejidad, es en relación a las patologías del metabolismo y, en especial, con las cardiometabólicas. El estudio de estas dolencias ha revelado que se trata de procesos de distintas escalas, tanto microscópicas, bioquímicas, moleculares, como interacciones a varios niveles entre órganos y sistemas, por lo cual su abordaje diagnóstico, preventivo y curativo debe hacerse con conocimiento fisiopatológicos extremadamente complicados y ricos en detalles y conexiones.

Las enfermedades cardiometabólicas son actualmente una preocupación de alcance mundial, dada su epidemiología, caracterizada ya como una pandemia. La obesidad, una condición que es clave para el desarrollo de estas dolencias metabólicas y sus complicaciones, ha sido declarada pandemia por parte de las organizaciones internacionales y la mayor parte de los Estados del planeta. Además de la alarma y su calificación de problema de salud pública en todo el planeta, se han declarado y diseñado líneas gruesas y más específicas en lo que atañe a su prevención y atención, que comprometen a esos gobiernos y sus correspondientes sistemas de salud.

De modo, que producir un texto que recoge la variedad de patologías cardiometabólica, sus conexiones internas e intrínsecas, su complejidad extrema, en una palabra, implica un gran interés científico, pues se trata de temas que dispone de un extenso estado del arte y de la cuestión, resultados de la investigación de todas partes del mundo, además de ser exigentes en términos de evidencias, experimentación y construcción de explicaciones y conceptos.

Esta riqueza en términos de conocimiento convierte un texto de esta naturaleza, donde diferentes investigadores y profesionales de la salud hacen su aporte, dirigiendo su atención a aspectos, niveles, relaciones sistémicas relacionadas con el objeto de estudio, en un material de consulta ineludible, tanto para el estudiante de las carreras relacionadas con la salud, como para los mismos académicos e integrantes del equipo multidisciplinario de salud, que dedican su esfuerzo mejor al combate de estas terribles y ampliamente difundidas patologías.

Por lo antes expuesto, las enfermedades cardiometabólicas tienen también un interés público, es decir, son un asunto que los funcionarios encargados de planificar o administrar las políticas de salud en los diferentes países, les sea útil conocer de ellas a través de un libro como el presente, para poder

comprender sus niveles de complejidad, las relaciones que implican diversos sistemas, desde el cardiovascular, digestivo, inmunológico, con procesos bioquímicos intrincados, así como con estilos de vida, hábitos y costumbres, alimentación, prácticas inconvenientes como el sedentarismo, el alcoholismo y el tabaquismo, así como el consumo inconveniente de las comidas ultraprocesadas, promovidas por la publicidad y la producción industrial masificada, que han determinado la extensión del problema hasta convertirlo en una preocupación general de salud pública.

El presente libro se estructura en 10 capítulos que abordan los temas relacionados con las enfermedades cardiometabólicas a diversos niveles y diferentes focos de atención, desde los más generales, hasta los procesos más específicos, profundizando cada vez en los detalles bioquímicos, moléculas u orgánicos, además de los anatómicos y específicamente fisiológicos.

Así, en el capítulo I, titulado Introducción a la disfunción cardiometabólica: Definición, epidemiología y relevancia clínica, desarrollado por el doctor Francisco Balladares, nos da los conceptos básicos que servirán de premisas para la adecuada comprensión de los diferentes niveles y complicaciones de estas patologías, aportando una definición de la disfunción cardiometabólica, mostrando su epidemiología y explicando su relevancia clínica actual.

Seguidamente, en el capítulo II, la doctora Marlene Fernández desarrolla el tema de la Fisiología del sistema cardiometabólico, profundizando en la fisiología integral del sistema cardiometabólico, los mecanismos fisiopatológicos de disfunción cardiometabólica y la interacción entre el sistema cardiovascular y el metabolismo.

La doctora Josefina Ramírez, expone en el Capítulo III las bases genéticas y moleculares de la disfunción cardiometabólica, y aporta la explicación acerca de la relación de las variantes genéticas asociados a la disfunción cardiometabólica, los mecanismos moleculares asociados a la genética y la disfunción cardiometabólica y la terapéutica clínica para mejorar el diagnóstico de disfunción cardiometabólica.

La inflamación crónica y la resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica es el tema que aborda la doctora Cecilia Arteaga en el capítulo IV, en el cual hace un análisis de las vías de señalización cardiometabólica, el impacto sistemático del estado inflamatorio y la resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica y las estrategias de intervención terapéutica dirigida a la inflamación y resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica.

La obesidad hoy es la clave para la comprensión y el ataque del problema de las dolencias cardiometabólicas en el mundo. Por ello, en el capítulo V el doctor Javier Gálvez desarrolla el tema de la obesidad visceral y síndrome metabólico, describiendo los mecanismos fisiopatológicos relevantes en la disfunción cardiometabólica, el Síndrome metabólico relacionado a la disfunción cardiometabólica y los abordajes actuales de la obesidad visceral.

A continuación, en el capítulo VI, se aborda la dislipidemia y la disfunción endotelial, con el texto desarrollado por el doctor Manuel Balladares quien explica la fisiopatología de esas dos patologías, el impacto de la Dislipidemia y la disfunción endotelial en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas y su abordaje diagnóstico y terapéutico en el contexto Cardiometabólico. A continuación, el capítulo VII se focalizará en la Hipertensión Arterial y su vínculo con la cardiometabolopatía, que desarrolla la doctora Nelly Zambrano, y en el cual se podrá conocer importantes elementos acerca del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), el impacto Clínico de la Interacción entre Hipertensión Arterial y Cardiometabolopatía y los abordajes del riesgo cardiovascular en la disfunción metabólica.

Seguidamente, en el capítulo VIII, la doctora Miriam Lindao aportará explicaciones y análisis acerca de la Diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, para lo cual examina la interacción con otros factores de riesgo cardiovascular, las manifestaciones Clínicas de la Enfermedad Cardiovascular en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y el control glucémico intensivo vs. control glucémico moderado.

La complejidad de las dolencias cardiometabólicas ameritan un enfoque multidisciplinario, tanto en su estudio, su diagnóstico y su atención, así como en las intervenciones destinadas a introducir cambios en el estilo de vida de las personas afectadas. En consideración de ello, en el capítulo IX la doctora Janeth Emen desarrolla el tema del enfoque interdisciplinario en la disfunción cardiometabólica, detallando la evaluación y Monitoreo Integrales: El Rol del Equipo de Salud en la Identificación Temprana y Seguimiento Continuo, las intervenciones Multidisciplinarias para la Modificación de Estilos de Vida: Un Enfoque Colaborativo para el Cambio Conductual y la Importancia de la Comunicación y el Trabajo en Red.

Para cerrar el volumen, es fundamental echar un vistazo al futuro, inevitablemente marcado por la revolución científico-tecnológica que presenciamos en el mundo entero. De tal manera que el capítulo X, a cargo de la doctora Liuva García, explica los avances en medicina personalizada para el manejo

---

Cardiometabólico, su importancia en el ámbito Cardiometabólico y una reflexión acerca de la significación de los datos, Tecnología y Privacidad: Los Pilares de la Medicina Personalizada Cardiometabólica y sus Implicaciones. Para cerrar el capítulo y el libro, se aborda el tema del Futuro de la Salud Cardiometabólica: Predicción, Prevención y Participación Activa del Paciente.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo I**

Introducción a la disfunción  
cardiometabólica: Definición,  
epidemiología y relevancia clínica



## 1.1. Definición de la disfunción cardiometabólica

El concepto de disfunción cardiometabólica o síndrome cardiometabólico, reúne un conjunto de trastornos en el metabolismo que, además de sus propios efectos en el organismo y la vida del paciente, implican complicaciones y aumentan significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. La disfunción metabólica comprende una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas, tales como la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia (niveles anormales de colesterol), la hipertensión (presión arterial alta) y la adiposidad central (exceso de grasa alrededor de la cintura)<sup>(1)</sup>.

Su elevada prevalencia en todo el mundo, la ha convertido en objeto de estudio de gran importancia científica en la actualidad, expresada en cantidad de estudios realizados y la elaboración de políticas públicas de salud que respondan a esta grave situación epidemiológica. Por ello, los profesionales de la salud la deben tener muy en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes que acuden a ellos. Gracias a estas investigaciones a través de los años, los criterios diagnósticos para identificar al síndrome metabólico han evolucionado. En la actualidad, conforman conjuntos complejos y diversos.

Haciendo historia, fue el Dr. Gerald Reaven en 1988 quien caracterizó el síndrome como una serie de anormalidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, designándolo como “síndrome X”. El factor principal identificado fue entonces la resistencia a insulina, que era específicamente el principal mecanismo fisiopatológico. Desde entonces, se han elaborado y publicado diversas guías acerca de los procedimientos para el diagnóstico, prevención y tratamiento del síndrome. La Organización Mundial de la Salud (OMS), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto sus criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico, que se pueden observar en la siguiente tabla:

**Tabla 1.**

Criterios diagnósticos de la OMS, ATP, IDF y AACE.

	ATP	OMS	AACE	IDF
Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL	X	X	X	X
HDL menor de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres	X	X	X	X
Presión arterial mayor de 130/85 mmHg	X	X	X	X

Insulino resistencia (IR)		X		
Glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL	X		X	X
Glucosa 2 h: 140 mg/dL			X	
Obesidad abdominal	X			X
Índice de masa corporal elevado		X	X	
Microalbuminuria		X		
Factores de riesgo y diagnóstico	tres	Más de dos	Criterio clínico	Obesidad abdominal

**Fuente:** Lizarzaboru, J. Síndrome metabólico: concepto y aplicaciones prácticas. Anales de la Facultad de Medicina. 2013. 74(4) Oct. Dic.

La determinación de las medidas de perímetro abdominal que pueden considerarse como determinante en el diagnóstico del síndrome, fue objeto de debate en el seno de la comunidad científica, especialmente en relación a la población latinoamericana. Finalmente, se llegó a un consenso en la determinación de los puntos de corte en perímetro abdominal mediante curvas ROC según la adiposidad visceral (medida por CT scan) en varones y mujeres de América Latina, serían, para varones 94 cm y para mujeres de entre 90 y 92 cm<sup>(2)</sup>. Casi al mismo tiempo, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) dio a conocer el consenso de “Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos”, con base en la información de estudios en América Latina, en el cual se considera al perímetro abdominal de corte para diagnóstico de síndrome metabólico en varones con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura<sup>(3)</sup>, asumiendo los otros criterios vigentes de acuerdo a los publicados según Harmonizing the Metabolic Syndrome.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), entonces, ha asumido los criterios diagnósticos, con base a los de la IDF, a los que agregó la precisión de las medidas para hacer la evaluación del perímetro abdominal en la Región América Latina, para situarla en  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres<sup>(3)</sup>.

Todavía no se ha alcanzado un consenso en la comunidad científica acerca del origen fisiopatológico del síndrome metabólico. Un enfoque sugiere que la fisiopatología debe basarse en la resistencia a la insulina, pues se le considera el origen de todas las manifestaciones del síndrome o disfunción<sup>(3)</sup>. Por otra parte, se sostiene que se deben tratar por separado cada componente del síndrome, y no al grupo como si fuera una sola entidad. Otro punto de vista señala que hay que atacar el origen común de estas alteraciones, dejan-

do en segundo plano la consideración unitaria de todas las manifestaciones o trastornos<sup>(4)</sup>.

En esta discusión también hay que considerar la tesis de que la obesidad abdominal es el factor de riesgo más relevante, el cual siempre se presenta relacionado con la resistencia a la insulina, por lo que es posible que sea el más probable origen del desencadenamiento de los demás trastornos<sup>(5)</sup>.

En este sentido, hay un acuerdo en identificar la obesidad abdominal, definida como el aumento y acumulación anormal de grasa a nivel visceral, es decir, en el hígado, el músculo y el páncreas, como el elemento común en la etiología y desarrollo del síndrome metabólico. La grasa visceral lleva a la formación, en el tejido graso, de ciertas sustancias químicas, denominadas adipocinas, que aparecen en el origen de los estados proinflamatorios y pro-trombóticos, los cuales tienen una alta probabilidad de estimular el desarrollo de trastornos, como la insulino resistencia, la hiperinsulinemia, la alteración en la fibrinólisis y la disfunción endotelial. Se ha identificado específicamente la adipocina llamada adiponectina, asociada con el incremento del nivel de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, contribuyendo al estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral<sup>(6)</sup>.

En todo caso, se asume en la práctica médica que la disfunción metabólica se debe a la combinación de factores genéticos y de riesgo, tales como un inadecuado estilo de vida, caracterizado por la sobrealimentación y la inactividad o disminución de actividad física, lo cual favorece el desarrollo de esas irregularidades fisiológicas asociadas con el síndrome. También se incluye en este grupo el tabaquismo, la presión arterial elevada, el índice de masa corporal elevado, el consumo de alcohol y la glucemia elevada. La identificación y el manejo temprano de estos factores de riesgo pueden ayudar a reducir la posibilidad de la aparición del síndrome o disfunción cardiometabólica.

Esta patología puede manifestarse a través de una variedad de síntomas, aunque algunos pueden solo hacerse evidentes cuando la condición esté avanzada. Por ello se recomienda en las campañas educativas de salud, que la persona que sienta alguno o varios de estas manifestaciones debe acudir inmediatamente a realizarse los chequeos médicos correspondientes, para detectar a tiempo estos factores de riesgo. En la siguiente tabla se ordenan los principales síntomas:

## Tabla 2.

Síntomas frecuentes.

Aumento de la circunferencia de la cintura: La acumulación de grasa alrededor del abdomen es un signo clave.
Presión arterial alta: Puede no presentar síntomas evidentes, pero es un factor de riesgo importante.
Niveles elevados de azúcar en sangre: Esto puede llevar a síntomas como sed excesiva, micción frecuente y fatiga.
Niveles anormales de colesterol: Esto incluye niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol HDL (el "bueno").
Resistencia a la insulina: Puede causar aumento de peso y dificultad para perder peso.
Fatiga: Sentirse cansado o fatigado sin razón aparente.

**Fuente:** Elaboración propia.

De esta manera, hay una unificación de criterios diagnósticos que puntualizan los siguientes síntomas del síndrome metabólico:

- **Incremento de la circunferencia abdominal:** definición específica para la población y país.
- **Elevación de triglicéridos:** mayores o iguales 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).
- **Disminución del colesterol HDL:** menor de 40 mg% en hombres o menor de 50 mg% en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL). Elevación de la presión arterial: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o PAD mayor o igual a 85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).
- **Elevación de la glucosa de ayunas:** mayor o igual a 100 mg/dL (o en tratamiento con fármacos por elevación de glucosa).

La presencia de tres de esos cinco síntomas, basta para que el médico pueda diagnosticar el síndrome metabólico se realiza con la presencia de tres de los cinco componentes propuestos.

Las personas obesas, así como aquellas con diagnóstico de dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión y diabéticos, debieran someterse a los exámenes para el diagnóstico del síndrome. Para los pacientes de diabetes mellitus tipo 2, es importante la evaluación del síndrome metabólico, porque hay evidencia de reducción de riesgo cardiovascular en ausencia de SM, además de ser los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico

los mismos que para desarrollo de enfermedad cardiovascular o diabetes. Los factores de riesgo de desarrollar diabetes, se presentan en personas que no realizan o tengan escasa actividad física, que tengan antecedentes familiares de diabetes o enfermedad cardiovascular y mujeres con ovario poliquístico o madres con hijos macrosómicos (más de 4,1 kg), considerando riesgo bajo o moderado según corresponda por el número de factores presentes<sup>(7)</sup>.

La historia clínica es un insumo de fundamental importancia para obtener información necesaria para la evaluación de los antecedentes de la persona. También se recomienda un examen físico completo. Realizar una evaluación correcta de cada componente del Síndrome metabólico, es clave para realizar un buen diagnóstico y detectar personas de riesgo alto que deban ser tratadas por factores de riesgo individuales.

Se recomiendan las siguientes acciones para lograr una buena evaluación:

- **Evaluación del perímetro abdominal:** debe realizarse con el paciente en posición de pie al final de una espiración normal, con los brazos relajados a cada lado. La medida debe tomarse a la altura de la línea media axilar, en el punto imaginario que se encuentra entre la parte inferior de la última costilla y el punto más alto de la cresta iliaca (principal punto de referencia)
- **Determinación de glicemia en ayunas:** debe realizarse con por lo menos ocho horas previas de ayuno y en las primeras horas de la mañana, pues sabemos que fisiológicamente nuestro organismo tendrá una respuesta hepática compensatoria si no ingerimos alimentos y la medición no será exacta. De igual forma, fisiológicamente tendremos una concentración de glucosa elevada para nuestra referencia si no guardamos el ayuno respectivo, mostrando los resultados valores posprandiales, para los cuales las referencias aceptadas son diferentes
- **Determinación de triglicéridos y de colesterol HDL:** también debe realizarse con por lo menos ocho horas previas de ayuno y en las primeras horas de la mañana. La concentración de triglicéridos puede variar según lo descrito para glucosa, no así el valor de HDL. Sin embargo, se recomienda que la medición de ambos sea en ayunas
- **Medición de la presión arterial:** debe realizarse cuando la persona esté descansada y tranquila. No debe tomarse después del ejercicio o si la persona se siente estresada. Hay que recordar que no estamos diagnosticando hipertensión arterial, sino establecer un valor de referencia (130/85 mmHg) efectivo para el diagnóstico del Síndrome Metabólico SM. La me-

dición puede realizarse usando un monitor digital para presión arterial o un esfigmomanómetro y estetoscopio. La medición va a ser correcta en ambos casos si se realiza el procedimiento de manera adecuada<sup>(8)</sup>.

## **1.2. Epidemiología**

La disfunción cardiometabólica, que incluye condiciones como la insuficiencia cardíaca, la diabetes tipo 2 y la obesidad, es un problema de salud pública significativo debido a su alta prevalencia y mortalidad asociada.

En términos de epidemiología, la insuficiencia cardíaca afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 40 años, y su prevalencia se duplica con cada década de vida, alcanzando alrededor del 10% en personas mayores de 70 años. Esta condición es una de las principales causas de hospitalización en personas mayores de 65 años y representa un considerable porcentaje de todas las hospitalizaciones en países desarrollados.

El incremento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM) a nivel mundial es alarmante, sobre todo si tomamos en cuenta que es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, o un estado prediabético, por ser mejor predictor de diabetes que solo la intolerancia a la glucosa. El impacto del SM ha sido demostrado por el incremento de la enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con el síndrome, aún sin el diagnóstico de diabetes.

En países como Estados Unidos y México, la prevalencia del SM es alrededor de 25% de su población adulta. En América Latina se ha estimado una prevalencia de 16,8% en la población adulta. La población femenina es la que presentó mayor prevalencia de SM. De igual forma, la obesidad abdominal fue el componente de mayor relevancia, siendo también a nivel mundial el más prevalente.

La obesidad en general está teniendo importancia en el mundo por el considerable incremento en su prevalencia, siendo estimada para el año 2008, según la OMS, en 1,5 billones de adultos mayores de 20 años, con mayor prevalencia en mujeres<sup>(9)</sup>. El incremento de casos en países de ingresos medios y bajos, de América Latina, África y Oceanía, fue importante a partir del 1980. Algunas estimaciones llegan a señalar que, para el año 2010, la cifra de niños menores de 5 años diagnosticados con obesidad alcanzó los 43 millones<sup>(10)</sup>.

La edad de diagnóstico de personas con SM ha disminuido progresivamente a lo largo de los últimos años. Hace unos 25 años, cuando se empezaba a realizar publicaciones sobre el síndrome, el mayor riesgo estaba en

personas de 50 años o más. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un incremento en la prevalencia y se está considerando como grupos de riesgo a personas de entre 30 a 35 años en promedio<sup>(9)</sup>.

Es interesante ver que en la actualidad existe un incremento de obesidad y síndrome metabólico en jóvenes, y que desde etapas tempranas de la vida hay una tendencia hacia la mala alimentación (alimentos rápidos, exceso de consumos de harinas refinadas y bebidas azucaradas) y escasa actividad física en la población general.

En los últimos años, la pandemia de obesidad y síndrome metabólico (SMet) ha pasado de ser un problema predominante en la población adulta a consolidarse entre niños y adolescentes. Los datos precisos sobre la incidencia y prevalencia del SMet en niños y adolescentes no son fiables ya que el diagnóstico no se guía por una definición estándar ajustada a las características de esta población. El sedentarismo ha aumentado drásticamente en la población joven durante los últimos años, donde la influencia de la tecnología, las dietas hipercalóricas y la falta de espacio, tiempo e interés por la actividad física son las principales causas. Aunque se deben implementar diversas estrategias para contrarrestar el aumento de casos de SMet en la población joven, esta revisión demuestra la importancia del ejercicio físico a nivel bioquímico y fisiológico como método clave de prevención y tratamiento, presentando también perspectivas sobre cómo se deben enfocar las investigaciones futuras. para reconocer y cubrir completamente este tema<sup>(11)</sup>.

Las enfermedades cardiometabólicas también impactan en la permeabilidad de la barrera endotelial que forma parte de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de estas, ocasionando una disfunción endotelial. La disfunción endotelial (DE) consiste en el desbalance de los factores vasodilatadores y vasoconstrictores que derivan del endotelio. Aumentan anormalmente las sustancias vasoconstrictoras, que ocasionan alteraciones fisiopatológicas progresivas. Estas anomalías pueden provocar procesos prooxidantes, proliferativos y de adhesión celular. La disfunción endotelial, entendida como desbalance en la producción de factores vasodilatadores y vasoconstrictores, con predominio del efecto vasoconstrictor, secundario a su alteración funcional, ocasiona importantes cambios proinflamatorios asociados a la inflamación de bajo grado propia de las enfermedades cardiometabólicas.

Las arterias y venas se encuentran constituidas por tres capas: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La pared más interna es túnica íntima y posee tres componentes fundamentales: endotelio, lámina basal y capa subendotelial. Por su parte, los capilares solo se componen de una capa de cé-

lulas endoteliales y su lámina basal<sup>(12)</sup>. El endotelio es un tejido epitelial plano simple que posee en su superficie luminal una amplia variedad de receptores y moléculas de adhesión para lipoproteínas de baja densidad, insulina e histamina. Las células endoteliales presentan una morfología alargada que desde su porción basal llegan a mantener contactos mioepiteliales con las células musculares lisas de la túnica media en las arterias y venas. Las paredes de los capilares más pequeños presentan una sola célula endotelial alrededor de su superficie, mientras que los capilares más grandes presentan de 2 a 3 células<sup>(13)</sup>. El endotelio, como célula activa en el proceso de inflamación, incluida la inflamación silente o de bajo grado, constituye una diana de profundo estudio por parte de los profesionales de la salud que trabajan con pacientes cardio metabólicos<sup>(14)</sup>.

En las personas con obesidad se produce una acumulación excesiva de macronutrientes en células adiposas, formando adipocitos hipertróficos y ocasionando desequilibrio en las funciones endocrinas y paracrinas. Además existen alteraciones a nivel de la túnica íntima de los vasos sanguíneos provocando disfunción endotelial por consecuencia de la gran cantidad de hormonas, citocinas y adipocinas que sintetizan y liberan los adipocitos que generan un estado proinflamatorio e insulinoresistente<sup>(15)</sup>. Otros agentes participantes de la disfunción endotelial en la obesidad incluyen la forma oxidada de lipoproteína de baja densidad (oxLDL) y disminución de la biodisponibilidad de NO como causa de un problema a nivel del péptido endotelina. Esto ocasiona la formación de una placa aterosclerótica asociada a la progresión e inicio de alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y cáncer<sup>(16)</sup>.

Los principales mecanismos asociados a la progresión de la disfunción endotelial en la obesidad son numerosos, incluidos niveles elevados de LDL y triglicéridos, aumento de radicales de estrés oxidativo, niveles elevados de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 $\beta$ , el factor necrótico tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la leptina y la estimulación de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), lo que conlleva a actividades hemodinámicas desequilibradas, causando un proceso proinflamatorio en el tejido adiposo<sup>(17)</sup>.

Por otra parte, el entorno metabólico de la DM2, incluida la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la liberación de ácidos grasos libres en exceso, junto con otras anomalías metabólicas, afecta la pared vascular mediante una serie de eventos que incluyen disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, estrés oxidativo e inflamación de bajo grado. En personas diabéticas

existe un proceso que inicia con la aparición de células inflamatorias que migran por el endotelio y son reguladas por las moléculas de adhesión de este. La hiperglucemia desencadena daño vascular al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad de NO y la acumulación de ROS, así como especies reactivas de nitrógeno (RNS), lo que resulta en una disfunción endotelial<sup>(18)</sup>. Además, activa el factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) que media la inflamación vascular de bajo grado, conduciendo a una mayor producción de moléculas de adhesión vascular, citocinas y quimioatrayentes que dan como resultado la activación de células inflamatorias en la pared vascular<sup>(19)</sup>.

Otro fenómeno dentro de la fisiopatología de la DM2 es la resistencia a la insulina. En situaciones fisiológicas la señalización de la insulina implica dos vías principales: la vía dependiente de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), responsable de los efectos metabólicos y hemodinámicos, y la vía dependiente de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) para la regulación de la expresión génica, la diferenciación y el crecimiento celular<sup>(20)</sup>. Esto promueve la producción de NO mediante la activación de NO sintasa endotelial (eNOS) a través de la vía dependiente de PI3K y la secreción de ET-1 a través de la vía dependiente de MAPK. Cuando se presenta la resistencia a la insulina, la vía PI3K se ve afectada, lo que resulta en la disminución de la producción de NO y activación de la vía MAPK, provocando una mayor producción de ET-1.

La sobreexpresión del biomarcador ET-1 exagera la disfunción endotelial inducida por la diabetes al alterar el estrés oxidativo. Además, la interacción de otros biomarcadores como TNF- $\alpha$  e IL-6 también exacerban el estrés oxidativo y reduce la fosforilación de eNOS, lo que contribuye a aumentar la disfunción endotelial en pacientes con DM2.30. La vasodilatación dependiente del endotelio se atenúa en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como conservada. Esta alteración se puede evidenciar en diferentes lechos vasculares y además se ha mostrado una marcada atenuación en la vasodilatación mediada por endotelio en arterias periféricas en pacientes con IC crónica<sup>(21)</sup>.

La disfunción endotelial detectada en pacientes con IC está mediada en gran medida por una mayor formación de radicales de superóxido y otras especies oxidantes a nivel vascular. Todas las condiciones que causan estrés oxidativo alteran el equilibrio entre la formación de radicales libres de oxígeno y su inactivación a través de los sistemas antioxidantes endógenos, lo que provoca la inactivación directa del NO, con el consiguiente deterioro de la función endotelial. En pacientes con IC se ha demostrado aumento de la actividad de la xantina-oxidasa (una enzima formadora de radicales de su-

peróxido) y reducción de la actividad extracelular del superóxido dismutasa (la enzima responsable de la inactivación de los radicales superóxidos), que están estrechamente asociados con la alteración de la dilatación mediada por el endotelio<sup>(22)</sup>.

El abordaje de la disfunción endotelial es multidisciplinario, sin embargo, desde la perspectiva de la medicina preventiva, los cambios en el estilo de vida constituyen un punto neurálgico, así, la actividad física adecuadamente prescrita y la adopción de dieta mediterránea estimulan un efecto antiinflamatorio que previene y mejora esta disfunción, con bajo coste y ampliamente replicable<sup>(23)</sup>.

### **1.3. Relevancia clínica actual**

La disfunción cardiometabólica tiene una relevancia clínica significativa debido a su impacto en la salud pública y su asociación con múltiples enfermedades crónicas. Las enfermedades cardiometabólicas, como la insuficiencia cardíaca, la diabetes tipo 2 y la obesidad, son extremadamente comunes y están asociadas con una alta tasa de mortalidad. Estas condiciones a menudo coexisten y se potencian entre sí, aumentando el riesgo de complicaciones graves. El manejo de estas enfermedades representa una carga económica considerable para los sistemas de salud debido a la necesidad de tratamientos continuos, hospitalizaciones frecuentes y cuidados a largo plazo.

La identificación temprana y el manejo efectivo de los factores de riesgo, como la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a la insulina, son cruciales para prevenir la progresión de la disfunción cardiometabólica. Las intervenciones en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, junto con la farmacoterapia, son fundamentales en el tratamiento.

La obesidad es un problema de salud pública que ha aumentado en los últimos años y se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y otras comorbilidades cardiometabólicas. La actividad física regular, combinada con una alimentación equilibrada, es fundamental para prevenir y tratar la obesidad. Se encontró que los programas que incluyeron, tanto ejercicios aeróbicos como de fuerza muscular, obtuvieron los mejores resultados, en términos de pérdida de peso, mejora de la composición corporal y salud cardiovascular. Se hace necesario incluir la actividad física como parte integral de las estrategias de prevención y tratamiento de la obesidad. Los hallazgos resaltan la necesidad de programas que promuevan la actividad física regular, tanto en el ámbito familiar como en el individual, con el fin de combatir la obesidad y mejorar la salud general de la población<sup>(24)</sup>.

Mientras tanto, la investigación continua en el campo de la disfunción cardiometabólica ha llevado al desarrollo de nuevas terapias y enfoques de tratamiento. Esto incluye medicamentos innovadores y tecnologías avanzadas para el monitoreo y manejo de estas condiciones.

Para afrontar esta amenaza a la salud pública, se hace necesario asumir un enfoque Multidisciplinario. El manejo de la disfunción cardiometabólica a menudo requiere un enfoque multidisciplinario que involucra a cardiólogos, endocrinólogos, nutricionistas y otros profesionales de la salud para proporcionar un cuidado integral al paciente.

La relevancia clínica de la disfunción cardiometabólica radica en su impacto generalizado en la salud de la población y la necesidad de estrategias efectivas para su prevención y tratamiento.

Considerar al perímetro abdominal como criterio principal y excluyente en el diagnóstico de síndrome refuerza el hecho que la obesidad abdominal (medida indirecta de la grasa visceral) es la causa del desarrollo de insulino resistencia y de los demás componentes de síndrome metabólico.

La diabetes tipo 2 y la obesidad también son componentes críticos de la disfunción cardiometabólica. La prevalencia de la diabetes tipo 2 ha aumentado significativamente en las últimas décadas, impulsada en gran parte por el aumento de la obesidad. Estos factores de riesgo están interrelacionados y contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que son una de las principales causas de muerte a nivel mundial.

El control de los factores de riesgo, como la hipertensión y la cardiopatía isquémica, es esencial para reducir la incidencia de estas enfermedades. La mejora en los tratamientos y la gestión de estos factores de riesgo han llevado a una mejor supervivencia, aunque la carga de estas enfermedades sigue siendo alta.

Las tasas de prevalencia y mortalidad reflejan el costo significativo de estas patologías para los sistemas de salud, consideradas de alta complejidad. Los costos directos están asociados principalmente con la atención médica clínica, incluyendo tratamientos farmacológicos y estudios de seguimiento o diagnóstico de complicaciones. Adicionalmente, existen costos indirectos relacionados con la pérdida de productividad e ingresos debido a la mortalidad y/o incapacidad generada por la enfermedad. Las complicaciones macrovasculares representan aproximadamente el 86% de los costos directos anuales y el 95% de los costos indirectos en pacientes con DM2<sup>(25)</sup>.

El origen de las ENT es multifactorial, incluyendo predictores no modificables como la etnia y factores genéticos, así como determinantes en salud como el nivel educativo y la posición socioeconómica. Además, diversos factores de riesgo como el consumo de dietas ricas en alimentos ultraprocesados, el tabaquismo, el alto consumo de sodio, el consumo de alcohol y la falta de actividad física están asociados con la aparición de ENT, contribuyendo a las elevadas tasas de mortalidad.

Tanto la obesidad como las ENT pueden prevenirse y tratarse con una dieta saludable y actividad física regular. El ejercicio ofrece múltiples beneficios, incluyendo la reducción del riesgo de hipertensión, dislipidemia, obesidad y diabetes tipo 2. Es una herramienta fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento de estas enfermedades. Estudios han demostrado que pequeñas cantidades de actividad física pueden tener beneficios significativos para la salud. El ejercicio regular también reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas. La OMS recomienda entre 150 y 300 minutos de actividad física por semana, pero cualquier cantidad de ejercicio puede ser beneficiosa<sup>(26)</sup>.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo II**

Fisiología del sistema  
cardiometabólico



## **2.1. Fisiología integral del sistema cardiometabólico.**

La fisiología del sistema cardiometabólico abarca toda la compleja integración e interacción entre dos entidades de importancia central para la vida: el sistema cardiovascular y el del metabolismo corporal. Los procesos vitales del cuerpo humano dependen de que esos vínculos se realicen de la mejor manera, cumpliéndose a plenitud los procesos que se hallan implicados. Se trata de la evolución de las fases necesarias en las transformaciones bioquímicas y físicas que son cruciales para mantener la homeostasis orgánica, lo cual, a la postre, se expresa en la salud de las personas. La interacción entre el sistema cardiovascular y el metabolismo abarca muchos niveles y aspectos, dependientes entre sí, estableciendo una compleja e intrincada red de flujos bioquímicos, cambios moleculares y determinaciones mutuas entre los sistemas vinculados<sup>(27)</sup>.

Por una parte, el metabolismo se refiere a todos los procesos bioquímicos que ocurren en el cuerpo para poder mantener la vida. En general, se pueden distinguir en la sucesión de las transformaciones, dos tipos de eventos: los correspondientes al catabolismo, el cual consiste esencialmente en la descomposición de moléculas con el fin de liberar energía, y los que se comprenden con el término de anabolismo, en el cual se comprenden las síntesis de compuestos necesarios para el crecimiento y mantenimiento celular. En todos estos procesos se libera una energía necesaria para el funcionamiento del corazón y otros órganos del sistema cardiovascular.

El metabolismo y el sistema cardiovascular están estrechamente interrelacionados. Mantener un metabolismo saludable es fundamental para la salud del corazón y la prevención de enfermedades cardiovasculares. Cualquier falla o alteración de los procesos metabólicos tiene consecuencias importantes en la salud en general, y la cardiovascular en particular. Por eso, cuando ocurren disfunciones como la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica, esto repercute invariablemente en el sistema cardiovascular.

La resistencia a la insulina es una de esas situaciones a las cuales hay que responder y resolver, pues afecta la salud cardiovascular. Tal disfunción se presenta cuando las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, por lo que se fuerza al páncreas a producir un incremento en la cantidad de esa hormona para compensar esa falla. La consecuencia de esta desviación de la normalidad es que la glucosa aumenta en la composición de la sangre fuera de las proporciones óptimas. Todo ello afecta el sistema

cardiovascular, ocasionando un aumento en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

También se ha comprobado que el metabolismo de los lípidos, entre los que se encuentra el colesterol, es crucial para la salud cardiovascular. Múltiples estudios se han desarrollado para establecer los signos y la etiología del desequilibrio en los niveles de colesterol. Esta irregularidad es determinante en la formación de placas en las arterias, lo cual, a su vez, aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardíacas.

Otra alteración cuyo origen tiene que ver con la interacción entre el metabolismo y el sistema cardiovascular, es la inflamación crónica. Se trata de uno de los factores que dañan las paredes arteriales, con consecuencias notables en patologías que puede afectar, tanto al corazón, como a los demás componentes del sistema cardiovasculares.

También se conoce, entre las enfermedades que se relacionan con la interacción entre el metabolismo y el sistema cardiovascular, el síndrome metabólico. Esta patología comprende una combinación de factores de riesgo como la obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. La presencia de estos factores aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Frente a estas alteraciones, existe un conjunto de estrategias que contribuyen a su prevención y tratamiento, en respuestas eficaces. Se destacan las relativas al cambio en el estilo de vida. El más saludable debe incluir una dieta equilibrada y ejercicio regular, puede mejorar el metabolismo y, por ende, reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El ejercicio físico, por ejemplo, aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la composición corporal. Para comprender la compleja relación entre el proceso metabólico y el sistema cardiovascular, conviene analizar cada término de esta vinculación.

El sistema cardiovascular es un componente crucial del organismo humano, cuya función esencial es la de asegurar un adecuado flujo de sangre para suministrar oxígeno y nutrientes a los tejidos corporales y eliminar los productos de desecho del metabolismo celular. El sistema cardiovascular en el organismo es el que se encarga de transportar sangre, nutrientes, gases y hormonas a las células del cuerpo y eliminar los desechos metabólicos. Está compuesto por el corazón, los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) y el sistema linfático.

En el centro de este sistema, se encuentra el corazón, que viene siendo una suerte de bomba que impulsa la sangre a través del cuerpo, mediante

dos circuitos: uno, que lleva el torrente sanguíneo al sistema respiratorio para oxigenar la sangre, y el otro, que distribuye el oxígeno, así como nutrientes, hormonas del sistema endocrino y otros elementos, a todo el organismo, desde donde también recoge desperdicios de los procesos vitales y el CO<sub>2</sub>. El corazón es un órgano muscular hueco situado en el mediastino, entre los pulmones, que funciona como una bomba propulsora de la sangre a través del sistema cardiovascular. El corazón está dividido en cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos, separados por un tabique interauricular y otro interventricular. Las aurículas reciben la sangre de los vasos sanguíneos, mientras que los ventrículos la expulsan hacia los distintos órganos y tejidos del cuerpo. El impulso que logra el corazón en su bombeo se logra gracias a los movimientos de contracción y expansión sucesivas y rítmicas, que se regulan gracias a señales eléctricas, producidas endógenamente, y la interacción de proteínas como la actina y la miosina.

Otro componente fundamental del sistema cardiovascular son los vasos sanguíneos, que se distinguen en arterias, venas y vasos capilares. Las arterias son los vasos sanguíneos encargados de transportar la sangre desde el corazón hacia los tejidos corporales, mientras que las venas lo hacen en sentido contrario, desde los tejidos hacia el corazón. Las arterias llevan sangre rica en oxígeno desde el corazón a los tejidos, mientras que las venas devuelven la sangre desoxigenada al corazón. Los capilares permiten el intercambio de gases y nutrientes a nivel celular. Son vasos sanguíneos muy pequeños, que conectan las arterias con las venas, permitiendo el intercambio de oxígeno, nutrientes y desechos entre la sangre y los tejidos corporales.

La fisiología del sistema cardiovascular es compleja y altamente regulada, y está influenciada por múltiples factores, incluyendo el sistema nervioso autónomo, los mecanismos de control local y los sistemas hormonales. La función principal del sistema cardiovascular es la de mantener un flujo sanguíneo adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos corporales. La contracción del corazón es controlada por el sistema nervioso autónomo, que regula la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del músculo cardíaco. Además, los mecanismos de control local, como la liberación de sustancias vasoactivas y la regulación del flujo sanguíneo a través de los capilares, también juegan un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo a los tejidos<sup>(28)</sup>.

El sistema cardiovascular también está influenciado por el sistema hormonal, especialmente por la liberación de hormonas como la adrenalina y la noradrenalina, que tienen un efecto vasoconstrictor y aumentan la frecuencia

cardíaca. Además, otros sistemas hormonales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema natriurético también tienen un papel importante en la regulación del volumen y la presión sanguínea<sup>(28)</sup>.

En el paciente crítico, el sistema cardiovascular puede verse afectado por una variedad de condiciones médicas, como la sepsis, el shock, la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas, entre otras. Es esencial que el médico intensivista tenga un conocimiento profundo de la anatomía y la fisiología del sistema cardiovascular para poder identificar y tratar eficazmente estas condiciones y mantener la homeostasis del paciente.

**Tabla 3.**

Estructura y función de sistema cardiovascular.

ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Corazón	Bombeo de sangre a todo el cuerpo y regulación de la presión arterial
Arterias	Transporte de sangre oxigenada y nutrientes a los tejidos periféricos
Venas	Transporte de sangre no oxigenada y desechos de los tejidos hacia el corazón
Capilares	Intercambio de gases, nutrientes y desechos entre la sangre y los tejidos
Válvulas cardíacas	Regulación del flujo sanguíneo en el corazón
Sistema nervioso simpático	Control de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión arterial
Sistema nervioso parasimpático	Control del ritmo cardíaco y la relajación del músculo cardíaco
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Regulación de la presión arterial y el volumen de sangre circulante
Sistema de conducción eléctrica del corazón	Control de la contracción rítmica del músculo cardíaco.

**Fuente:** Fernández, C. et al. Fundamentos de Medicina Crítica y Cuidados Intnsivos. Cuevas editores. Quito. 2023.

El circuito continuo consta de dos trayectorias: la circulación pulmonar y la sistémica, que separa las dos mitades del corazón. La porción sistémica del sistema cardiovascular comprende las arterias principales y las venas principales. Las venas superficiales se muestran en los miembros izquierdos, y las profundas, en los miembros derechos.

En el sistema cardiovascular también se producen procesos de transformación bioquímicos que regulan el uso de la energía que corresponden

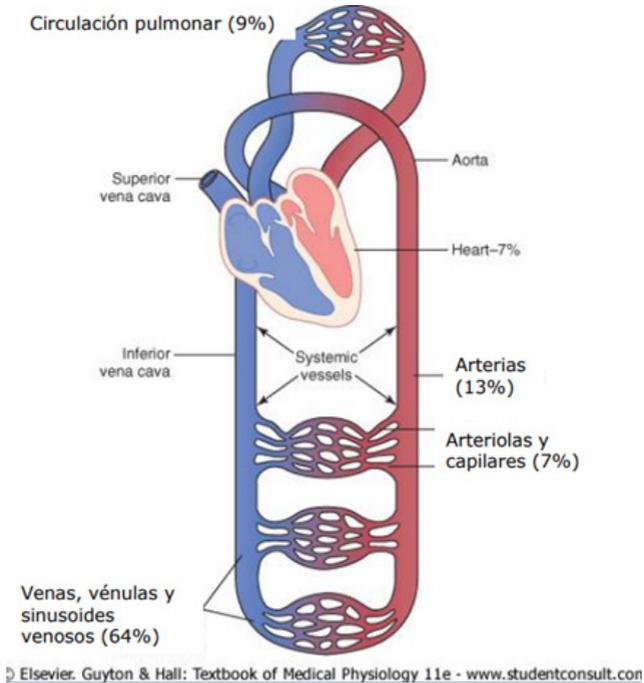
al metabolismo cardiometabólico. Este proceso es crucial para mantener la energía y la salud general del organismo. Estos procesos comprenden la regulación de la glucosa, los lípidos y la presión arterial. El metabolismo de los lípidos es un proceso complejo y esencial para el cuerpo humano, que incluye la digestión, la absorción, el transporte, el almacenamiento y el uso, y el procesamiento de nuevos lípidos.

Los lípidos se ingieren a través de los alimentos y se digieren en el intestino delgado con la ayuda de la bilis producida por el hígado y las enzimas lipasas del páncreas. Los productos de la digestión de los lípidos, como los ácidos grasos y los monoglicéridos, se absorben en las células del intestino y se reensamblan en triglicéridos. Posteriormente, los triglicéridos se empaquetan en lipoproteínas llamadas quilomicrones, que se transportan a través del sistema linfático y luego entran al torrente sanguíneo.

Los lípidos pueden almacenarse en el tejido adiposo como reserva de energía o ser utilizados por las células para producir energía a través de la beta-oxidación en las mitocondrias. Pero el cuerpo también puede sintetizar nuevos lípidos a partir de moléculas más pequeñas, como el acetil-CoA, un intermediario común en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

## Ilustración 1.

Sistema cardiovascular.



**Fuente:** Elsevier. Guyton & Hall: Text book of Medical Physiology. [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

El metabolismo de los lípidos está estrechamente relacionado con la obesidad de varias maneras. Por una parte, el almacenamiento de grasa que se produce cuando se consume más calorías de las que nuestro cuerpo necesita, el exceso se almacena en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Este almacenamiento excesivo de grasa puede llevar a la obesidad.

Todas las alteraciones del metabolismo están vinculadas en forma sistémica. La obesidad puede alterar el metabolismo de los lípidos, lo que a su vez puede causar resistencia a la insulina. Esta resistencia reduce la capacidad del cuerpo para utilizar la glucosa de manera eficiente, lo que puede llevar a un aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y una disminución en la tasa de lipólisis (descomposición de grasas). Además, estas alteraciones pueden promover la inflamación crónica, ya que el tejido adiposo en exceso puede liberar citoquinas inflamatorias que afectan

el metabolismo de los lípidos y contribuyen a la resistencia a la insulina y a la dislipidemia (niveles anormales de lípidos en la sangre).

También el procesamiento de la glucosa y el procesamiento de los lípidos, pueden afectarse por las anteriores alteraciones. Así, como la insulina y otras hormonas regulan los niveles de glucosa en sangre, la resistencia a esa hormona, producida por el páncreas, puede llevar a enfermedades como la diabetes tipo 2, que afecta, a su vez, negativamente al sistema cardiovascular. Igualmente, un desequilibrio en los niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre, cuyos niveles son cruciales para la salud cardiovascular, puede llevar a la formación de placas en las arterias, llevando directamente a la aterosclerosis y aumentando el riesgo de otras enfermedades cardíacas. Esto es notable en la aparición de la hipertensión arterial que afecta la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. La hipertensión es un factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares<sup>(29)</sup>.

Generalmente, para mejorar la salud cardiometabólica, se recomiendan varias estrategias no farmacológicas, como una dieta equilibrada, ejercicio regular y la reducción del estrés.

Las dietas recomendables deben ser ricas en fibra, bajas en calorías y con grasas saludables. Otra indicación constante de prevención es la realización de actividad física regular, la cual se ha demostrado que mejora la circulación, la sensibilidad a la insulina y ayuda a mantener un peso saludable. Igualmente, es saludable desarrollar estrategias de afrontamiento que contribuyan a la reducción del estrés, tales como la meditación y el yoga, pueden tener efectos positivos en la salud cardiovascular.

## **2.2. Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cardiometabólica.**

El conjunto de las alteraciones metabólicas que afectan, en primer lugar, al sistema cardiovascular, se han agrupado bajo el término de disfunción cardiometabólica, la cual comprende varios mecanismos fisiopatológicos. Los principales son:

- a. La resistencia a la insulina,** la cual es factor clave en la disfunción cardiometabólica. Esta condición puede llevar a la hiperglucemia y a la hiperinsulinemia, que a su vez contribuyen a la disfunción endotelial y a la inflamación crónica.
- b. Inflamación crónica:** la inflamación de bajo grado es común en la disfunción cardiometabólica. Los niveles elevados de citoquinas pro-

inflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, pueden dañar el tejido cardiovascular y promover la aterosclerosis.

- c. Estrés oxidativo:** El exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede dañar las células endoteliales y contribuir a la disfunción vascular. El estrés oxidativo también está relacionado con la resistencia a la insulina y la inflamación.
- d. Dislipidemia:** Los niveles anormales de lípidos en la sangre, como el colesterol LDL elevado y el HDL bajo, son comunes en la disfunción cardiometabólica. Esto puede llevar a la formación de placas ateroscleróticas y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares.
- e. Disfunción endotelial:** La disfunción del endotelio, la capa interna de los vasos sanguíneos, es un factor importante. Esta disfunción puede resultar en una vasodilatación inadecuada, inflamación y formación de coágulos.
- f. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Este sistema hormonal regula la presión arterial y el equilibrio de líquidos. Su activación excesiva puede contribuir a la hipertensión y a la remodelación cardiovascular<sup>(29)</sup>.

Estos mecanismos están interrelacionados y pueden exacerbarse mutuamente, lo que complica el manejo de la disfunción cardiometabólica.

La tendencia general de los estudios realizados al respecto, ha mostrado que el incremento en la mortalidad asociada a enfermedades cardiometabólicas, se debe al consumo de alimentos no saludables, como son los procesados y ultraprocesados, es decir, aquellos definidos como productos compuestos por múltiples ingredientes desarrollados de modo industrial (pan, pasteles, pizzas, hamburguesas, gaseosas, energizantes); presentando estos ciertas ventajas como son una distribución alimentaria segura, diversa, copiosa y accesible a toda la población, sin embargo en la actualidad los estudios han reportado que un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) totales y aumento del riesgo de mortalidad, presentando mayor asociación con sobrepeso, obesidad, HTA, DM2 y el síndrome metabólico<sup>(30)</sup>.

Los alimentos ultra procesados (AUP) se caracterizan por contener una elevada densidad energética y baja calidad nutricional. Además, dado que sufren modificaciones industriales pierden la mayoría de sus propiedades originales (textura, sabor y color, etc). siendo fáciles de ingerir porque están

diseñados para su consumo inmediato<sup>(31)</sup>. Actualmente, los AUP hacen parte de la diara rutinaria de las personas, representado un 50-60% del contenido energético en la dieta habitual del consumidor promedio de EE.UU., Canadá o Gran Bretaña y Latinoamérica<sup>(32)</sup>.

Paul Zimmet, profesor del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Monash y director del Instituto Internacional de Diabetes Mellitus de Melbourne, acuñó, en 2001, la denominación de “diabesidad” en el año 2001, para referirse a la patología que ha surgido a raíz de la generalización de un inadecuado estilo de vida de las personas, que ha inducido al sobrepeso, aumentando con ello la probabilidad de hiperglucemia. En la actualidad, ya es un consenso de la comunidad científica reconocer la diabesidad (y sus componentes, la obesidad y la diabetes) como un grave problema de salud pública global, que presenta una alta prevalencia e incidencia<sup>(29)</sup>.

La existencia de una íntima relación entre la Diabetes Mellitus (DM) y la obesidad se debe al proceso inflamatorio crónico de baja intensidad en el cual los adipocitos secretan a la sangre distintas hormonas, como adipocinas, interleucinas y otros, que son inductores directos o indirectos de insulinoresistencia y otros efectos patógenos, como el aumento de la aterogénesis<sup>(33)</sup>.

Normalmente, la oxidación de la glucosa se produce a nivel del tejido adiposo, en periodo posprandial. Esto consiste en un proceso catabólico del cual resulta el adenosín-3-fosfato, al mismo tiempo que glucogenogénesis, que procura una reserva energética necesaria para mantener la homeostasis de glucosa durante periodos de ayuno de 12 a 18 horas. El remanente de glucosa es invertido en lipogénesis, obteniendo ácidos grasos que son procesados para formar triglicéridos que son enviados al torrente sanguíneo ligados a lipoproteínas de muy baja densidad nacientes (VLDL naciente). Estas últimas interactúan con lipoproteínas de alta densidad (HDL) que permiten la transformación de las VLDL nacientes en VLDL maduras aportándoles colesterol esterificado. Cuando las VLDL maduras alcanzan el tejido adiposo, los triglicéridos que estaban ligados a estas lipoproteínas son hidrolizados, por acción de la lipoproteínlipasa, en glicerol, que retorna al hígado. Lo mismo ocurre con otros ácidos grasos que ingresan a los adipocitos, reesterificándose una vez más en triglicéridos<sup>(29)</sup>.

Cuando un adipocito alcanza el límite de hipertrofia por exceso de triglicéridos y ácidos grasos, ocurre el reclutamiento de preadipocitos, lo cual depende de la disponibilidad de células precursoras de adipocitos (CPA). El

proceso de recambio adipocitario es un fenómeno fisiológico normal. Pero, con el pasar de los años, los adipocitos adoptan un fenotipo proinflamatorio y generan insulinoresistencia, en el caso de pacientes con exceso de tejido adiposo, los adipocitos están constantemente sometidos a límites de hipertrofia e hiperplasia y en constante estímulo insulínico para almacenar triglicéridos. Esto último induce desplazamiento de los organelos celulares por parte de las vacuolas de triglicéridos, lo que a su vez afecta directamente la funcionalidad celular, por cuanto, y como mecanismo de protección, la célula se vuelve insulinoresistente e hipersensible a hormonas contrainsulínicas. El efecto resultante es un vaciado parcial de ácidos grasos y glicerol en el torrente sanguíneo<sup>(34)</sup>.

Al hacerse un círculo vicioso el proceso descrito, se llega a una situación extrema en la cual los adipocitos saturan su capacidad de almacenamiento y liberan citocinas inflamatorias que atraen macrófagos y pueden producir un factor de necrosis tumoral, lo cual resulta en un estado de insulinoresistencia permanente en los adipocitos. Las células  $\beta$ -pancreáticas, frente al aumento de ácidos grasos y glucosa en sangre, responden para compensar la insuficiencia, secretando mayores cantidades de insulina, lo cual lleva a desdiferenciación y apoptosis de las células  $\beta$ -pancreáticas, exacerbando la hiperglucemia, lo que conduce directamente a la DM<sup>(35)</sup>.

En los últimos 20 años fue descrita una hormona producida por los adipocitos y otros tejidos denominada "resistina", esta ha sido asociada a insulinoresistencia y pone de manifiesto la relación entre la obesidad y la DM tipo 2<sup>(36)</sup>.

Las investigaciones recientes han evidenciado una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el sistema neuroendócrino en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario, a través de la producción de anticuerpos de baja afinidad dirigidos contra hormonas reguladoras de la ingesta alimentaria, como la leptina y la grelina. Estos anticuerpos normalmente juegan un papel fisiológico en individuos sanos; sin embargo, se han detectado alteraciones en su producción y/o afinidad en enfermedades vinculadas a la alimentación, tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por ello, comprender los mecanismos moleculares e inmunológicos implicados en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario es importante, dado que inciden en la fisiopatología y el tratamiento potencial de enfermedades altamente prevalentes, incluyendo la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la DM2.<sup>(37)</sup>

Por otra parte, existe una interrelación constante entre el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, la microbiota intestinal, el tejido adiposo (TA) y nuestro sistema inmune para la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario. Esta compleja red, denominada como el “eje microbiota-intestino-cerebro” incluye a múltiples hormonas y péptidos que son secretados a nivel central y en tejidos periféricos. Por ejemplo, en el estómago y el tracto intestinal se producen hormonas anorexigénicas como grelina, colecistoquinina (CCK) y péptido YY (PYY); en el tejido adiposo se secretan adipocitocinas como leptina, adiponectina y resistina, mientras que en el hipotálamo se producen otros mediadores incluidos el neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con Agouti (AgRP) y pro-opiomelanocortina (POMC)<sup>(38)</sup>.

Las neuronas hipotalámicas integran estas señales hormonales para la regulación del hambre, la saciedad y el metabolismo y se proyectan hacia los circuitos de recompensa del área mesolímbica, por lo que también inciden en procesos alimentarios complejos como la recompensa, la adicción y la elección impulsiva de alimentos<sup>(39)</sup>.

Por su parte, el microbiota intestinal también se ha reconocido como un regulador importante del metabolismo y el apetito. Esta se compone por trillones de microorganismos (virus, bacterias, arqueas, protozoos) que habitan en el tracto gastrointestinal y a su vez, secretan múltiples metabolitos (incluidos ácidos grasos de cadena corta como el butirato) y neurotransmisores (como serotonina y dopamina) que inciden en las conductas alimentarias del hospedero. Se trata de un ecosistema de microbios que viven en el intestino, con más de mil especies diferentes y diversas funciones. Ellos pueden fabricar vitaminas esenciales, produce la hormona serotonina que influye en el estado de ánimo de los individuos, protege contra patógenos y hasta desempeña funciones de regulación del peso y energía. Las comunidades microbianas del microbiota pueden cumplir funciones digestivas, al ayudar a descomponer los alimentos y generar compuestos beneficiosos, así como funciones inmunológicas al reforzar el sistema inmune del organismo y actuar como barrera frente a patógenos<sup>(40)</sup>.

Los metabolitos microbianos ejercen sus efectos fisiológicos por tres mecanismos principales: 1) interacción directa con receptores en las células enteroendócrinas del intestino; 2) interacción con las neuronas entéricas del nervio vago; 3) translocación a la circulación y señalización en el hipotálamo<sup>(40)</sup>.

Un metabolito importante es el butirato, el cual se produce por la fermentación microbiana de la fibra dietética y posee diversas funciones metabólicas

e inmunológicas, como la producción de las hormonas anorexigénicas PYY y GLP-1, que favorecen la saciedad y la sensibilidad a la insulina (Fu et al., 2019). Por otro lado, la bacteria *E. coli* produce una proteína pequeña llamada ClpB la cual tiene similitud elevada con la hormona anorexigénica  $\alpha$ -MSH y los niveles elevados de este péptido bacteriano se han asociado con trastornos alimentarios y reducción en la ingesta de alimentos en modelos animales<sup>(41)</sup>.

Los estudios han hallado que se producen alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con obesidad, anorexia nerviosa y formas severas de desnutrición, en lo cual además se evidencia el papel de la microbiota y, específicamente, de los metabolitos microbianos sobre la regulación del metabolismo y la ingesta alimentaria del hospedero<sup>(42)</sup>.

Todas las alteraciones comprendidas en el síndrome metabólico, afectan al sistema cardiovascular. La resistencia a la insulina, al llevar a niveles elevados de glucosa en sangre, puede ocasionar daños en los vasos sanguíneos y contribuir a la aterosclerosis. Además, la hiperinsulinemia puede aumentar la presión arterial y promover la dislipidemia, ambos factores de riesgo cardiovascular. La inflamación crónica de bajo grado, común en trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2, puede dañar el endotelio vascular y promover la formación de placas ateroscleróticas. Esto aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. La dislipidemia, al aumentar los niveles de lípidos en la sangre, como el colesterol LDL elevado y el HDL bajo, son comunes en la disfunción metabólica. Estos desequilibrios pueden llevar a la acumulación de placas en las arterias, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares como infartos y accidentes cerebrovasculares.

La inflamación juega un papel crucial en el desarrollo y progresión de las enfermedades cardíacas. La inflamación contribuye a la formación de placas en las arterias. Estas placas están compuestas de grasa, colesterol y otras sustancias, y pueden estrechar o bloquear las arterias, lo que dificulta el flujo sanguíneo. Las células inflamatorias y las moléculas inflamatorias, como las citocinas, se acumulan en las paredes arteriales, promoviendo la formación de estas placas. La inflamación crónica puede causar que los vasos sanguíneos se endurezcan y se estrechen, lo que aumenta la presión arterial. Las moléculas inflamatorias pueden dañar el endotelio (la capa interna de los vasos sanguíneos), lo que contribuye a la disfunción endotelial y a la hipertensión. La inflamación crónica puede debilitar el músculo cardíaco, reduciendo su capacidad para bombear sangre de manera eficiente. Esto puede llevar a insuficiencia cardíaca, una condición en la que el corazón no puede satisfacer las necesidades del cuerpo. La inflamación en el corazón puede afectar otros

órganos, como el hígado, el bazo y los riñones. Por ejemplo, la inflamación puede causar fibrosis (formación de tejido cicatricial) en el corazón y en otros órganos, lo que afecta su funcionamiento.

El síndrome metabólico altera el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) que es el sistema hormonal que regula la presión arterial y el equilibrio de líquidos. La activación excesiva del SRAA, común en la disfunción metabólica, puede llevar a hipertensión y daño cardiovascular. Además, el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede dañar las células endoteliales y contribuir a la disfunción vascular. El estrés oxidativo está relacionado con la resistencia a la insulina y la inflamación, exacerbando los problemas cardiovasculares.

La hipertensión arterial (HTA), uno de los principales problemas de salud en el mundo, ha sido asociada con OBD, adjudicando entre el 60 % - 70 % de los casos al exceso de tejido adiposo. Los pacientes con DM2, que padecen OBD o sobrepeso, presentan marcada predisposición a la HTA, a diferencia de los pacientes obesos no diabéticos, en quienes la predisposición a la HTA es menor. Se ha asociado esta diferencia a la resistencia insulínica, hiperinsulinismo y producción de angiotensina por parte de los adipocitos, cuyos efectos son retención de sodio y agua, estimulación simpática, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibición de la producción endotelial de óxido nítrico, presentes en pacientes con DM2 obesos.

La aterosclerosis es otra de las enfermedades cardiometabólicas asociada a diabetes. Se ha demostrado que los pacientes obesos y/o sedentarios, con DM, tienen mayor probabilidad de padecer aterosclerosis. Esto se debe principalmente a que la fisiopatología de la OBD guarda intrínseca relación con la fisiopatología de la aterosclerosis, existe el incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el descenso del colesterol ligado a proteínas de alta densidad (c-HDL) lo que crea el ambiente apropiado para la aterogénesis. (24) El endotelio, como órgano fundamental para mantener la homeostasis, está sujeto a lesión en pacientes con diabetes, esta lesión puede ser de orden microangiopático y macroangiopático.

En pacientes con DM1, la hiperglucemia no es un factor determinante de lesión endotelial, al momento del diagnóstico, en contraste con los pacientes diabéticos tipo 2, quienes, por norma general, presentan manifestaciones de disfunción endotelial años antes del diagnóstico de DM2; esto es resultado del incremento del estrés oxidativo e hiperinsulinismo compensatorio a la insulinoresistencia, esto induce proliferación de músculo liso que disminuye la

luz del vaso y eleva la presión arterial. La lesión endotelial del paciente obeso tiende a progresar por los altos valores de ácidos grasos libres en el plasma, la disminución de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

### **2.3. Interacción entre el sistema cardiovascular y el metabolismo**

La interacción entre el sistema cardiovascular y el metabolismo es compleja y multifacética, pues el corazón necesita una cantidad significativa de energía para funcionar correctamente, la cual proviene principalmente del metabolismo de ácidos grasos y glucosa. Un metabolismo eficiente asegura que el corazón tenga suficiente energía para mantener su función de bombeo y lograr que el órgano pueda bombear sangre de manera eficiente. El metabolismo produce esa energía, que debe ser en cantidades constantes y abundantes pues lo necesita el mantenimiento de la función contráctil. Se trata de un proceso complejo que asegura que este órgano vital tenga la energía necesaria para funcionar de manera eficiente.

El corazón obtiene su energía principalmente de fuentes como:

- a. Ácidos Grasos:** Constituyen la principal fuente de energía en condiciones normales. Los ácidos grasos se oxidan en las mitocondrias para producir ATP, la molécula de energía.
- b. Glucosa:** En situaciones de alta demanda energética, como el ejercicio intenso o el estrés, el corazón aumenta el uso de glucosa. La glucosa se metaboliza a través de la glucólisis y la oxidación en las mitocondrias.
- c. Flexibilidad Metabólica:** El corazón tiene la capacidad de cambiar su fuente de energía según la disponibilidad de nutrientes y las necesidades del cuerpo. Esta flexibilidad es crucial para mantener la función cardíaca en diversas condiciones fisiológicas y patológicas<sup>(43)</sup>.

Así, el corazón obtiene la energía que necesita a través de la oxidación de ácidos grasos y glucosa en las mitocondrias. Por otra parte, el corazón cuenta con una flexibilidad metabólica, pues puede cambiar su fuente de energía dependiendo de la disponibilidad de nutrientes y las condiciones fisiológicas. Por ejemplo, durante el ejercicio intenso o en situaciones de estrés, el corazón puede aumentar el uso de glucosa para obtener energía rápidamente. Un metabolismo eficiente asegura que el corazón pueda generar suficiente energía con la menor cantidad de oxígeno posible. Esto es especialmente importante en condiciones de hipoxia (bajo nivel de oxígeno), como durante un infarto.

El metabolismo también influye en la generación y transmisión de los impulsos eléctricos que regulan el ritmo cardíaco. Las alteraciones en el metabolismo pueden afectar la función del nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular, lo que puede llevar a arritmias. En condiciones patológicas como la insuficiencia cardíaca, el metabolismo del corazón cambia para intentar compensar la disminución de la función contráctil. Sin embargo, estos cambios pueden no ser suficientes y pueden contribuir a la progresión de la enfermedad.

La producción de ATP (adenosín trifosfato) es esencial para la contracción y relajación del músculo cardíaco. Las mitocondrias, conocidas como las “centrales energéticas” de las células, juegan un papel fundamental en este proceso al oxidar ácidos grasos y glucosa para generar ATP. El metabolismo también influye en la generación y transmisión de los impulsos eléctricos que regulan el ritmo cardíaco. Las alteraciones en el metabolismo pueden afectar la función del nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular, lo que puede llevar a arritmias. En condiciones patológicas, tales como la insuficiencia cardíaca, el metabolismo del corazón cambia para intentar compensar la disminución de la función contráctil. Por ejemplo, puede aumentar el uso de glucosa debido a la menor eficiencia en la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, estos cambios pueden no ser suficientes y pueden contribuir a la progresión de la enfermedad.

El metabolismo del corazón también está relacionado con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden causar daño celular si no se controlan adecuadamente. El equilibrio entre la producción de ROS y los mecanismos antioxidantes es crucial para la salud del corazón.

Una de las afecciones más comunes del corazón, son las arritmias. Estas son alteraciones en el ritmo del corazón, que pueden hacer que lata demasiado rápido, demasiado lento o de manera irregular. Hay varios tipos de arritmias. En primer lugar, hay que considerar la taquicardia que se presenta cuando el corazón late más rápido de lo normal, generalmente más de 100 latidos por minuto. A su vez, las taquicardias pueden variar y tener diversas formas de ocurrir, como la fibrilación Auricular (FA) que consiste en la ocurrencia de latidos rápidos y descoordinados en las aurículas, que se presenta en forma temporal o persistente y está asociada con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. También se puede presentar el aleteo auricular, que es similar a la Fibrilación Auricular, pero con un patrón más organizado de latidos rápidos. Otra especie de taquicardia es la supraventricular caracterizada por latidos rápidos que se originan por encima de los ventrículos y causan

episodios de palpitaciones que comienzan y terminan de repente. Además, hay situaciones de fibrilación Ventricular que se presenta cuando hay señales eléctricas caóticas que hacen que los ventrículos tiemblen en lugar de contraerse de manera coordinada. Es una condición grave que puede ser fatal si no se trata de inmediato. También pueden presentarse casos de taquicardia ventricular que se identifica por la sucesión de latidos rápidos e irregulares que comienzan en los ventrículos. Puede ser peligrosa si el corazón no puede bombear suficiente sangre al cuerpo.

Por otra parte, otra alteración del ritmo del corazón es la bradicardia que se presenta cuando el corazón late más lento de lo normal, generalmente menos de 60 latidos por minuto. No siempre es un problema, especialmente en personas físicamente activas. Sin embargo, si el corazón no bombea suficiente sangre, puede ser necesario tratamiento.

Las arritmias pueden ser causadas por varios factores, tales como:

- a. Enfermedades cardíacas:** Como la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o problemas con las válvulas cardíacas.
- b. Desequilibrios electrolíticos:** Niveles anormales de electrolitos como el potasio o el sodio pueden afectar las señales eléctricas del corazón.
- c. Medicamentos:** Algunos medicamentos pueden causar arritmias como efecto secundario.
- d. Condiciones médicas:** Como la hipertensión, diabetes o problemas de tiroides.
- e. Estilo de vida:** Estrés, consumo excesivo de alcohol, cafeína o drogas recreativas pueden desencadenar arritmias<sup>(44)</sup>.

Los síntomas de las arritmias pueden variar, pero los más comunes son las palpitaciones o sensación de aleteo en el pecho, los latidos cardíacos rápidos o lentos, los mareos o desmayos, la dificultad para respirar y el dolor en el pecho. El tratamiento de las arritmias depende del tipo y la gravedad. Puede incluir medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca o restaurar el ritmo normal, dispositivos: Como marcapasos o desfibriladores implantables y procedimientos como la ablación por catéter para destruir pequeñas áreas de tejido cardíaco que causan arritmias. También se han generalizado la indicación de introducir cambios en el estilo de vida que impliquen la introducción de hábitos saludables para el corazón, tales como una dieta equilibrada, el desarrollo del ejercicio regular y el manejo del estrés. El ejercicio regular es

una herramienta poderosa para reducir la inflamación crónica y mejorar la salud general. La combinación de diferentes tipos de ejercicio y la consistencia en la práctica son clave para obtener estos beneficios.

El ejercicio tiene un impacto significativo en los marcadores de inflamación, y sus efectos pueden variar según la intensidad y el tipo de actividad física. El ejercicio regular, especialmente el de alta intensidad, puede reducir los niveles de PCR, un marcador clave de inflamación crónica. Estudios han demostrado que programas de ejercicio de más de 9 semanas pueden ser particularmente efectivos en reducir la PCR en adultos de mediana edad. Además, el ejercicio aeróbico puede disminuir los niveles de TNF- $\alpha$ , una citocina proinflamatoria. Sin embargo, los efectos sobre la IL-6 pueden ser menos consistentes, ya que esta citocina puede aumentar temporalmente durante el ejercicio pero disminuir a largo plazo con el entrenamiento regular. Otro beneficio de la actividad física sistemática es que ayuda a atenuar la inflamación sistémica de bajo grado, que está asociada con enfermedades crónicas prevalentes. Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia pueden generar cambios positivos en los marcadores inflamatorios en adultos mayores. La intensidad del ejercicio puede influir en la respuesta inflamatoria. Aunque no siempre hay diferencias significativas entre alta y baja intensidad en todos los marcadores, la alta intensidad parece ser más eficaz en reducir la PCR en ciertos grupos de población.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo III**

Bases genéticas y moleculares  
de la disfunción  
cardiometabólica



### **3.1. Relación de variantes genéticas asociados a la disfunción cardiometabólica.**

Las variantes genéticas juegan un papel importante en la disfunción cardiometabólica, que incluye enfermedades como la diabetes tipo 2, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares. Algunas de las variantes genéticas más estudiadas en relación con estas condiciones incluyen los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) que consisten en cambios en una sola base del ADN que pueden influir en cómo los genes se expresan y funcionan. Por ejemplo, los SNPs en los genes CDKN2A y CDKN2B en la región 9p21 se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. También se han estudiado los genes relacionados con el metabolismo lipídico: Variantes en genes como APOE, LDLR, y PCSK9 afectan los niveles de colesterol y pueden aumentar el riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

Recientemente, el estudio del componente genético en la aterosclerosis subclínica ha tomado relevancia clínica en la salud pública en todo el mundo. La detección de genes de riesgo asociados con AS podría mejorar la comprensión de su fisiopatogenia. En el estudio de Zamarrón (45), se analizaron dos polimorfismos (rs2479409 y rs615563) del gen PCSK9, y tres (rs13420827, rs752208 y rs1550117) de DNMT3A en 1102 controles y 394 personas con AS, con el objetivo de determinar un posible riesgo de desarrollar AS en una población mexicana. En el gen PCSK9, se investigó la asociación de los polimorfismos con factores de riesgo cardiometabólico, donde se observó una distribución diferente de rs2479409 en individuos con AS cuando se comparó con controles. Una mayor presencia del alelo A en AS sugiere que podría ser un marcador de riesgo para individuos mexicanos con AS.

Por otro lado, los niveles séricos elevados de PCSK9 se han asociado con diferentes enfermedades vasculares como vasculitis, aterosclerosis, calcificación arterial, enfermedades cerebrovasculares y aórticas. Además, varios informes han relacionado a PCSK9 con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis sistémica y síndrome nefrítico.

Los polimorfismos genéticos, que son variaciones en la secuencia de ADN entre individuos, pueden influir significativamente en la regulación de la glucosa y el riesgo de desarrollar diabetes. El gen PPARG, en primer término, codifica el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas, que juega un papel crucial en la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa. Variantes o polimorfismos en este gen pueden afectar la sensibilidad a la insulina y están asociadas con un mayor riesgo de diabetes tipo 2. También

es muy importante el estudio de los polimorfismos en el gen KCNJ11, pues este codifica una subunidad del canal de potasio sensible a ATP en las células beta del páncreas, que es esencial para la secreción de insulina. También son significativas las Variantes del gen KCNJ11 pueden alterar la función del canal y afectar la liberación de insulina.

Otros genes de gran relevancia son:

A) El gen TCF7L2 está involucrado en la señalización de la insulina y la regulación de la producción de glucosa en el hígado, por lo que sus polimorfismos se han asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 debido a su impacto en la secreción y acción de la insulina.

B) Polimorfismos en el gen GCK: La glucocinasa, codificada por el gen GCK, actúa como un sensor de glucosa en las células beta del páncreas. Variantes en este gen pueden afectar la capacidad de las células beta para detectar y responder a los niveles de glucosa, lo que puede llevar a una regulación inadecuada de la glucosa en sangre.

Estos polimorfismos pueden influir en la susceptibilidad individual a la diabetes y en la eficacia de los tratamientos. La investigación en este campo continúa, con el objetivo de desarrollar estrategias personalizadas para la prevención y el manejo de la diabetes.

Los factores genéticos que juegan un papel crucial en la regulación de la inflamación y el estrés oxidativo son:

- a. **Genes antioxidantes:** Genes como los que codifican para las enzimas catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y peroxirredoxina-2 (PRX-2) son esenciales para neutralizar los radicales libres y reducir el estrés oxidativo.
- b. **Genes inflamatorios:** Genes que codifican para citoquinas inflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) están involucrados en la respuesta inflamatoria.
- c. **Factor de transcripción Nrf2:** Este gen regula la expresión de varios genes antioxidantes y juega un papel protector contra el daño oxidativo.
- d. **NF- $\kappa$ B:** Este factor de transcripción regula la expresión de genes relacionados con la inflamación y puede ser activado por especies reactivas de oxígeno (ERO), intensificando la producción de citoquinas inflamatorias.

Estos genes y factores de transcripción trabajan en conjunto para mantener el equilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del cuerpo, así como para regular la respuesta inflamatoria.

La insulina es una hormona crucial para la regulación de la glucosa en sangre. A su vez, la regulación que ejerce esa hormona está controlada por varios genes y mecanismos complejos. Entre ellos se cuenta:

- a. Genes como el INS** (que codifica la insulina) y otros relacionados con su secreción y acción son fundamentales.
- b. Genes de los transportadores de glucosa:** Los genes que codifican los transportadores de glucosa, como GLUT1 y GLUT4, son esenciales para la entrada de glucosa en las células.
- c. Genes de las enzimas glucolíticas:** Enzimas como la hexoquinasa y la glucoquinasa, codificadas por genes específicos, juegan un papel importante en la glucólisis, el proceso de descomposición de la glucosa para obtener energía.
- d. Genes de la gluconeogénesis:** La gluconeogénesis es el proceso de producción de glucosa a partir de precursores no carbohidratos. Genes como G6PC (glucosa-6-fosfatasa) y PCK1 (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa) son cruciales en este proceso.
- e. Factores de transcripción:** Factores como ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) y SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Estos genes y factores trabajan en conjunto para mantener la homeostasis de la glucosa, asegurando que los niveles de glucosa en sangre se mantengan dentro de un rango saludable.

Qiu et al.<sup>(46)</sup> realizó un metaanálisis de los polimorfismos de PCSK9 rs505151 y rs11591147 y encontró una asociación de estos polimorfismos con riesgo cardiovascular y niveles elevados de lípidos. Por su parte, Reddy et al. (47) reportó una asociación del polimorfismo rs505151 con EAC en pacientes del norte de la India. Aunque las asociaciones fueron con diferentes polimorfismos, si consideramos que es el mismo gen, entonces estos resultados concuerdan con nuestros hallazgos. Además, diferentes polimorfismos del gen PCSK9 influyen sobre los niveles circulantes de moléculas relacionadas con el metabolismo lipídico que conducen a un riesgo de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares. Se sabe que el polimorfismo rs2479409 se ha asociado

con LDL-C y el polimorfismo rs615563 está implicado. con niveles circulantes de triglicéridos (TG).

Algunos estudios han asociado los altos niveles séricos de gamma-glutamiltanspeptidasa con una alta prevalencia de EAC y factores de riesgo cardiovascular<sup>(48)</sup>. El polimorfismo rs615563 se asoció con una disminución del riesgo de hipertrigliceridemia y un bajo riesgo de tener altos niveles de interleucina 1B > p75. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 79 Es bien sabido que el aumento de los niveles séricos de triglicéridos es un factor de riesgo cardiovascular importante, y también se ha asociado con aterosclerosis<sup>(49)</sup>.

Los altos niveles de interleucina 1 están implicados en la inflamación y aterogénesis<sup>(50)</sup>. Los individuos con AS, el polimorfismo rs2479409 se asoció con un bajo riesgo de tener resistencia a la insulina del tejido adiposo y un bajo riesgo de aumento de interleucina 1B > p75. El polimorfismo rs615563, por otro lado, se asoció con menor riesgo de tener obesidad central, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, insulina resistencia, resistencia a la insulina del tejido adiposo, bajo riesgo de aumento de la fosfatasa alcalina >p75, y bajo riesgo de tener una disminución de la interleucina desarrollo. Tatton-Brown y colaboradores<sup>(51)</sup> detectaron siete variantes en este dominio de tipo dedos de zinc FYVE/PHD que participa en las interacciones de unión proteína-proteína y proteína-ADN.

Por otra parte, ciertas variantes de DNMT3A causan patrones de metilación de ADN específicos de la transcripción que afectan la hematopoyesis, DNMT3A juega un papel fundamental en la diferenciación hematopoyética. Bozic y cols., demostraron que el empalme alternativo de DNMT3A tiene secuelas epigenéticas y funcionales características debido a que las transcripciones específicas de DNMT3A se regularon negativamente o se sobreexpresaron y esto dio como resultado cambios en la expresión génica y metilación del ADN. Por lo tanto, es posible que los defectos en la función de DNMT3A, causada por las variantes identificadas, puedan producir alteraciones de las vías metabólicas que finalmente podrían conducir a defectos en las moléculas involucradas en la génesis de la enfermedad arterial coronaria y el fenotipo de aterosclerosis subclínica.

En el estudio de Zamarrón<sup>(45)</sup>, encontramos que el grupo control analizado bajo diferentes modelos de herencia el polimorfismo rs13420827 de DNMT3A se asoció significativamente con un mayor riesgo de aumento de Apolipoproteína B > 110 mg/dL, alaninaminotransferasa >p75 y de la proteína C

reactiva ultrasensible  $>3$  mg/L. Contradictoriamente, los resultados obtenidos en el grupo de aterosclerosis subclínica (AS) de nuestro estudio, la variante rs13420827 se asoció con una disminución del riesgo de hipertensión; pero también con mayor riesgo de aumento de apolipoproteína B  $\geq 110$  mg/dL, alanin-aminotransferasa  $>p75$  y con un mayor riesgo de presentar el fenotipo B del colesterol LDL. Los polimorfismos estudiados del gen PCSK9 en individuos con aterosclerosis subclínica se asocian con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura.

Tomando en consideración a la EAC como una enfermedad multifactorial compleja y dada la implicación de PCSK9 en la alteración de los patrones normales de procesamiento del receptor LDL, no se descarta que estos polimorfismos se hallen en desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos funcionales en los que también resida la relación causa-efecto con la enfermedad arterial coronaria.

Serán necesarios estudios con otras variantes genéticas relacionadas con riesgo de enfermedad cardiovascular para reforzar los resultados. En el análisis de polimorfismos del gen PCSK9, se demostró la asociación del polimorfismo rs505151, como un posible marcador de riesgo para la enfermedad arterial coronaria prematura en la población mestiza mexicana, así como de rs615563 como factor protector en nuestra población. Por otro lado, la medición del calcio arterial coronario nos permitió excluir a aquellos individuos sanos que presentaron  $CAC > 1$ , de acuerdo con la escala de Agatston, para poder analizar mejor al grupo control<sup>(45)</sup>.

De acuerdo a las investigaciones se cree que la patogenia de la enfermedad aterosclerótica está significativamente influenciada por factores genéticos, sin embargo, no hay que desconocer la sinergia con factores de riesgo y estilos de vida que unidos proporcionan una visión general en el reconocimiento de la genética del metabolismo lipídico durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo cual contribuirá a la prevención, pronóstico y diagnóstico de la condición de estudio.

El patrón de herencia genético y la disponibilidad de genes candidatos, como PCSK9, APOB, APOA5, APOC3, ApoE y ABCA1, LPA, involucrados en la síntesis y metabolismo de lipoproteínas muestran la posibilidad de establecer biomarcadores relacionados con alteraciones en niveles plasmáticos, demostrando su asociación de riesgo en diferentes poblaciones, lo cual permite la identificación de posibles dianas terapéuticas<sup>(52)</sup>.

En la última década se han logrado avances significativos en la comprensión de la arquitectura genética de la aterosclerosis<sup>(53)</sup>. De tal forma, se han descrito más de 400 genes relacionados con esta enfermedad, presentes en la disfunción endotelial, rutas de la inflamación, trombosis y el metabolismo lipídico<sup>(54)</sup>. Este último juega un papel importante en la construcción de la placa aterosclerótica donde se encuentran involucrados polimorfismos de los genes PCSK9, APOB, APOA5, APOC3, ApoE y ABCA1, LPA, entre otros.

Se ha mostrado que los polimorfismos en los genes: PCSK9 y APOB, juegan un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis<sup>(55)</sup>. También, se ha confirmado que los niveles altos de LDL pueden estar controlados por alelos del gen ApoA y del gen LPA, lo cual puede estar asociado con un aumento de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Por otra parte la proteína Lp(a) constituye uno de los marcadores de arterias coronarias ateroscleróticas (CAD) correlacionado con altas concentraciones de LDL, soportando un patrón de herencia distinto en diferentes grupos raciales<sup>(56)</sup>. De igual importancia, en un estudio se evidenció que el polimorfismo APOA5-1131T>C contribuye a la enfermedad de CAD, obesidad y niveles de lípidos séricos<sup>(57)</sup>.

En síntesis, los estudios de asociación genética humana durante los últimos 15 años han proporcionado nuevos conocimientos sobre la base de la genética común de la aterosclerosis y sus factores de riesgo, que incluyen: características moleculares como los niveles de lípidos circulantes. Se han identificado los genes que influyen en la inflamación y el estrés oxidativo: los polimorfismos en genes como IL6 y CRP pueden afectar la respuesta inflamatoria del cuerpo, contribuyendo al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas. Así mismo, se han determinado los genes asociados con la regulación de la glucosa: Variantes en genes como TCF7L2 y PPARG están vinculadas con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2.

Estos genes y variantes no actúan de manera aislada, sino que interactúan con factores ambientales y de estilo de vida, como la dieta y la actividad física, para influir en el riesgo de desarrollar disfunción cardiometabólica.

También se ha estudiado el rol de las variaciones genéticas en relación a la obesidad mórbida. Los genes de LEP y LEPR han sido investigados en múltiples estudios, sobre los efectos de los polimorfismos comunes en estos y el impacto que puedan ejercer en la fisiopatología de la obesidad y fenotipos relacionados con el peso. Desde hace décadas, se conoce que las mutaciones en los genes LEP o de LEPR derivan en un aumento del apetito, del consumo de alimentos (hiperfagia) y en obesidad patológica, lo que subraya la importancia de la señalización del sistema leptina de la saciedad en el cerebro. Su

efecto hormonal estimula el “lipostato hipotalámico”, ejerciendo control en la regulación del peso corporal en los humanos<sup>(58)</sup>.

El polimorfismo de LEP más relevante por su persistencia e influencia en la presentación de la obesidad es el LEP G-2548A (rs7799039) y para LEPR, entre los tres polimorfismos que son más estudiados están: Lys109Arg, Lys656A y Gln223Arg, siendo este último el más estudiado. Se ha documentado que para el caso de LEP, las mutaciones en el gen codificante causan una menor producción, y en el caso de LEPR causa una menor función. Esto resulta en una hiperfagia (aumento del apetito y consumo de alimentos) y por lo tanto, en una obesidad patológica<sup>(59)</sup>.

Se han investigado también los polimorfismos de los dos genes, su localización en el gen y el probable papel funcional de los polimorfismos que se analizan. LEP G-2548A (rs7799039) consiste en un polimorfismo (mutación) de un solo nucleótido (SNP), que tiene una sustitución de G (guanina) por A (adenina) en el nucleótido (nt) - 2548, corriente arriba del sitio de inicio ATG, correspondiente a la zona promotora del gen LEP. En cuanto al SNP del gen LEPR Q223R A>G (A668G) (dbSNP: rs1137101), ocurre como resultado de una sustitución no conservadora de A por G en el exón 6 en nt 668 desde el codón de inicio, dando como resultado un cambio de aminoácidos glutamina a arginina. Esta variante funcional reduce la unión a leptina y por lo tanto, altera su señalización y probablemente puede afectar la respuesta a la restricción energética<sup>(59)</sup>.

Los estudios en varias poblaciones con medidas de obesidad han replicado la asociación con Q223R SNP con el alelo variante G que confiere un mayor riesgo<sup>(60)</sup>. Las variantes génicas de LEP y LEPR podrían ejercer un papel importante en la patogénesis de afecciones como la diabetes tipo 2 y la obesidad, que se debe seguir investigando. Por otro lado, se ha demostrado la relación de los SNP en LEP y LEPR con marcadores y fenotipos metabólicos de la obesidad, por ejemplo, algunos alelos han sido asociados con el aumento de adiposidad y el IMC<sup>(61)</sup>.

Los estudios han sugerido que SNP rs7799039 LEP (-2548G>A) y rs1137101 LEPR (Gln223Arg), están presentes en fenotipos como adiposidad, aumento del índice de masa corporal, ganancia exagerada de peso, hiperleptinemia o predisposición a la resistencia a la leptina y síndrome metabólico, en diferentes poblaciones del mundo. También, varios han concluido que, el polimorfismo de leptina más persistente e influyente relacionado con la obesidad, es el G-2548A. El papel que juegan los adipocitos en la homeostasis de la energía corporal, sensibilidad a la insulina, metabolismo de carbohidratos y

lípidos, ha sido reconocido cada vez más a partir de última década del siglo pasado<sup>(62)</sup>.

Dentro de la producción endocrina adipocitaria, LEP tiene la acción principal de actuar como “señal de saciedad”. La expresión génica de LEP está regulada por la ingesta de alimentos, el estado energético, hormonas y el estado inflamatorio, lo cual afecta al metabolismo, estimulando la oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis y, por ende, el depósito ectópico de grasa (adiposidad), en tejidos como hígado y/o músculo.

Los polimorfismos en genes que involucran esta vía parecen estar asociados con la relación obesidad-alteraciones cardiometabólicas<sup>(63)</sup>. Se han realizado estudios en todo el mundo, para establecer la correlación de los polimorfismos de LEP y LEPR con el riesgo de obesidad, sin embargo, en poblaciones latinoamericanas, meso y centroamericanas se cuenta con escasos estudios. El estudio de la obesidad, desde una perspectiva biomédica molecular, permitiría identificar elementos celulares, moleculares y genéticos, que permitan, no solo continuar aprendiendo sobre su causalidad poligénica, sino especialmente abrir nuevos canales de abordaje preventivo, su manejo terapéutico y el de sus complicaciones.

### **3.3. Mecanismos moleculares asociados a la genética y la disfunción cardiometabólica.**

Se han identificado y determinado los mecanismos moleculares que asocian ciertos genes y sus variaciones con la presentación de la disfunción cardiometabólica. Se trata de procesos complejos y multifactoriales, vinculados a procesos celulares como el estrés oxidativo, la señalización intracelular, el manejo del calcio intracelular, las funciones de las mitocondrias, la inflamación crónica y las mutaciones.

El desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante del cuerpo puede dañar las células y tejidos, contribuyendo a enfermedades cardiovasculares y metabólicas. La señalización intracelular, las vías de señalización, como la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de la proteína quinasa B (AKT), juegan roles cruciales en la regulación del crecimiento celular, la apoptosis y el metabolismo. Así mismo, las alteraciones en la homeostasis del calcio pueden afectar la contracción y relajación del músculo cardíaco, lo que puede llevar a insuficiencia cardíaca y otras disfunciones cardiometabólicas. También la disfunción mitocondrial que afecta las funciones de las mitocondrias de las células que son esenciales para la producción de energía celular.

Las mutaciones en genes mitocondriales pueden afectar la función energética y aumentar la producción de ROS, contribuyendo a la disfunción cardiometabólica. Además, las variaciones genéticas están involucradas en la presentación de la inflamación crónica: La inflamación de bajo grado, mediada por citoquinas como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), está asociada con la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y otras condiciones cardiometabólicas. Las mutaciones genéticas: Variantes en genes específicos, como TCF7L2 para la diabetes tipo 2 y APOE para la enfermedad cardiovascular, pueden predisponer a los individuos a desarrollar disfunciones cardiometabólicas.

En el estudio de Campos (64) se consideró la importancia de la función de las mitocondrias celulares en el metabolismo energético celular. Estos orgánulos contienen su propio genoma denominado DNA mitocondrial (mtDNA); las variantes y haplogrupos en el mtDNA juegan un papel fundamental en el desarrollo y la patología de diferentes enfermedades, asociadas al mal funcionamiento de las mitocondrias como en la diabetes e hipertensión. Por lo cual se identificaron las variantes en la región D-Loop del mtDNA para estudiar su asociación con hipertensión en pacientes de una población mestizo-mexicana con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) que pudieran utilizarse como marcadores moleculares de riesgo o protección.

La población de estudio incluyó 927 muestras, divididos en tres grupos, uno incluye a los controles sanos y los otros dos a los pacientes con diabetes y pacientes con diabetes e hipertensión, provenientes del hospital No.1 "Dr. Calos MacGregor Sánchez Navarro" perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social. Para esto se secuenció la región control del mtDNA para identificar las variantes genéticas y los haplogrupos por alineamiento con la secuencia de referencia de Cambridge (CRS). Se identificaron los haplogrupos A4 en el grupo control (7.4%), grupo con diabetes (8.7%), y grupo con diabetes e hipertensión (11%), A2e grupo control (11.6%), grupo con diabetes (6.9%), y grupo con diabetes e hipertensión (7.3%), C1 grupo control (8%), grupo con diabetes (8.7%), y grupo con diabetes e hipertensión (9.4%) y C1c grupo control (3.6%), grupo con diabetes (0.7%), y grupo con diabetes e hipertensión (1.6%), A2 grupo control (23%), grupo con diabetes (18.1%), y grupo con diabetes e hipertensión (11.5%), B2 (grupo control (23.9%), grupo con diabetes (22.2%), y grupo con diabetes e hipertensión (20.4%)), C1b grupo control (1.8%), grupo con diabetes (5.2%), y grupo con diabetes e hipertensión (4.7%) y C1d grupo control (2.5%), grupo con diabetes (1.4%), y grupo con diabetes e hipertensión (0.5%). Mientras que se identificaron 14 variantes

con frecuencias igual o superiores al 15% en los grupos de controles y casos con diabetes e hipertensión.

Los estudios genéticos han definido a PCSK9, como el tercer gen en causar hipercolesterolemia autosómica dominante, (hipercolesterolemia familiar, HF) además de los genes LDLR (receptor de lipoproteínas de baja densidad) y APOB (apolipoproteína B), debido a una serie de mutaciones con ganancia de función, identificadas en familias con HF. En consistencia con los resultados de estos estudios, los sujetos portadores de las mutaciones de pérdida de función (Y142X y C679X) presentaron una reducción del 28% en los niveles plasmáticos de colesterol LDL (LDLC), así como una disminución del 88% del riesgo de EAC en una encuesta de seguimiento de 15 años<sup>(45)</sup>.

Los resultados de los estudios en humanos, están en concordancia con las observaciones hechas en ratas, donde, los niveles plasmáticos de colesterol, se encuentran aproximadamente 50% más bajos, en ratas con el gen PCSK9 bloqueado (knock out), permitiendo la depuración de lipoproteínas del plasma. Sin embargo, no se observaron anomalías fisiológicas o de comportamiento aparentes en ratas o humanos, portadores heterocigotos, de mutaciones en el gen PCSK9, de pérdida de la función.

El PCSK9 interactúa con LDL-R en el metabolismo del colesterol, por lo que es importante mencionar, algunas características de este receptor: es descrito como una glucoproteína con 5 dominios:

1. Dominio de unión a ligando extracelular
2. Dominio precursor EGF extracelular
3. Dominio rico en azúcar extracelular
4. Dominio transmembrana
5. Dominio intracitoplásmico citosólico

Bajo condiciones fisiológicas, una partícula de LDL circulante que contiene un promedio de 1500 moléculas de colesterol esterificado, es identificada por el dominio de unión a ligando extracelular de LDLR, por una sola molécula de APOB100. El complejo LDL-LDLR es incorporado a la célula por endocitosis. En el endosoma, este complejo es disociado y LDL se transfiere a los lisosomas donde sus componentes son hidrolizados, mientras que LDLR se recicla a la membrana celular. La vida media de un receptor LDLR es de 20 horas y el tiempo del ciclo membrana-endosoma-membrana es de 10 minutos; por lo que cada LDLR es capaz de transportar un promedio de 120 moléculas de colesterol LDL.

La concentración del colesterol intracelular, es lo que regula la expresión del factor de transcripción SREBP1, quien, en presencia de altas concentraciones de colesterol intracelular, es suprimida y a concentraciones bajas, se activa.

La supresión de SREBP1, interrumpe la síntesis intracelular de colesterol por inhibición de la síntesis y de la expresión de la enzima HMGCoAR, así como por el bloqueo de la captación de LDL, inhibiendo la síntesis y expresión de LDLR. Por el contrario, la activación de la expresión de SREBP1, inicia la síntesis intracelular de colesterol por la activación de HMGCoAR y de LDLR. En paralelo con la activación del factor de transcripción SREBP1, la baja concentración de colesterol intracelular, también activa la expresión del factor de transcripción SREBP2, el cual detona la síntesis de PCSK9.

La PCSK9 secretoria circulante tiene como ligando al dominio precursor EGF de LDLR. Una vez formado el complejo PCSK9-LDLR, ya sea en presencia o ausencia de LDL, este es endocitado e incapaz de disociarse, siendo transferido de los endosomas a los lisosomas para su proteólisis, evitando el reciclado de LDLR a la membrana celular<sup>(65)</sup>. La unión de PCSK9 a LDLR promueve la degradación de LDLR en los lisosomas. DEGRADACIÓN DE LDLR Lisosoma Endosoma LDL-C RECICLAJE DE LDLR Captación de LDL-C.

Una de las áreas más prometedoras para el estudio de diversas enfermedades, entre ellas la EAC es la epigenética, dado que diversos factores de tipo ambiental que son cruciales en la génesis, desarrollo y progreso de las enfermedades cardiovasculares, repercuten en la regulación de este mecanismo clave. Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, modificación de las histonas, y las alteraciones de microRNA's, entre otros que en conjunto hacen posible que la célula responda rápidamente a los cambios ambientales. Una serie de factores de riesgo de EAC, como la nutrición, el tabaquismo, la contaminación, el estrés y el ritmo circadiano, se han asociado con la modificación de las marcas epigenéticas. Un examen más detallado de estos mecanismos puede conducir a la prevención temprana y el tratamiento novedoso para las enfermedades cardiovasculares<sup>(66)</sup>.

La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas más importantes, desempeñando papeles clave en la regulación de la expresión génica, genómica, la inactivación del cromosoma X y la tumorigénesis. Para llevar a cabo este proceso de metilación del ADN, existen una serie de proteínas con actividad enzimática denominadas ADN metiltransferasas. (DNMT por sus siglas en inglés), las cuales, catalizan la transferencia de grupos metilo desde

la S-adenosil metionina (SAM), que es un aminoácido donador de grupos metilo, hacia la posición 5 de la citocina del ADN, de los dinucleótidos CG, que se encuentran en regiones del genoma conocidas como islas CpG's, la cuales son abundantes en las regiones de los promotores de los genes.

Se han identificado tres tipos de DNMT's en los mamíferos: DNMT1, DNMT3A y DNMT3B.<sup>[135]</sup> Estas proteínas están altamente conservadas entre especies y tienen secuencias de aminoácidos similares. La región N-terminal contiene un dominio regulador que permite a las DNMT's anclar en el núcleo y reconocer ácidos nucleicos o nucleoproteínas, en tanto que el extremo C-terminal posee un dominio catalítico, que es responsable de la actividad enzimática. La DNMT1, DNMT3A y DNMT3B participan todas en el proceso de metilación, pero en diferentes contextos: la DNMT1 es necesaria para el mantenimiento de la metilación constitutiva del genoma, en tanto que la DNMT3A y la DNMT3B se encargan de la metilación de novo. Las DNMT's se encuentran codificadas por los genes DNMT1, DNMT3A y DNMT3B<sup>(67)</sup>.

La disfunción cardiometabólica es una condición compleja que requiere un enfoque integral para su diagnóstico y tratamiento. Por ello, hay complementar los conocimientos propios de las investigaciones genéticas y de los mecanismos biomoleculares implicados, con la mirada clínica que ha permitido avanzar en la definición de algunas estrategias terapéuticas importantes, como son:

- a. **Modificación del estilo de vida:** Es fundamental promover una dieta saludable, ejercicio regular y la reducción del estrés. Estos cambios pueden mejorar significativamente los factores de riesgo cardiometabólicos.
- b. **Tratamiento farmacológico:** Dependiendo de los factores de riesgo específicos, se pueden utilizar varios medicamentos, como antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) son comunes para controlar la presión arterial.
- c. **Control de comorbilidades:** Es crucial manejar condiciones asociadas como la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia. Esto puede incluir el uso de metformina para la diabetes y estatinas para la dislipidemia.
- d. **Evaluación y monitoreo continuo:** Realizar evaluaciones regulares para monitorear la eficacia del tratamiento y ajustar las terapias según sea necesario.

- e. Educación del paciente:** Informar y educar a los pacientes sobre su condición y el manejo adecuado es esencial para mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados a largo plazo.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo IV**

Inflamación y resistencia a la  
insulina en la disfunción  
cardiometabólica



## **4.1 Vías de señalización cardiometabólica**

Las vías de señalización cardiometabólicas son rutas de comunicación dentro de las células que regulan funciones esenciales para el metabolismo y la salud cardiovascular. Estas vías involucran una serie de reacciones bioquímicas que permiten a las células responder a señales externas e internas, como hormonas y nutrientes. Las vías son fundamentales para el funcionamiento adecuado del corazón y el metabolismo, y su disfunción puede llevar a enfermedades como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Entre ellas se cuentan:

- a. La vía de la insulina que regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos, crucial para la homeostasis energética
- b. Vía AMPK, que es la proteína quinasa activada por AMP y que actúa como sensor de energía celular, ayudando a mantener el equilibrio energético
- c. Vía mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos) que controla el crecimiento y la proliferación celular en respuesta a nutrientes y factores de crecimiento
- d. Vía de la proteína quinasa A (PKA) que participa en la regulación del metabolismo lipídico y glucídico
- e. Vía de la proteína cinasa C (PKC) involucrada en la regulación de la contracción cardíaca y la respuesta al estrés oxidativo.

Las vías de señalización cardiometabólicas están estrechamente relacionadas con las enfermedades cardiovasculares debido a su papel en la regulación del metabolismo, la inflamación y la función celular. De tal manera que, si se afecta la vía de la insulina, puede generarse la resistencia a esa hormona que puede llevar a niveles elevados de glucosa en la sangre, lo cual daña los vasos sanguíneos y contribuye a la aterosclerosis, una condición en la cual las arterias se endurecen y estrechan. Así mismo, la vía AMPK ayuda a mantener el equilibrio energético celular, y cuya disfunción puede resultar en un metabolismo energético insuficiente, contribuyendo a la obesidad y al síndrome metabólico, ambos factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares<sup>(68)</sup>.

También la Vía mTOR puede generar enfermedades pues su activación excesiva está asociada con la hipertrofia cardíaca (agrandamiento del corazón) y la insuficiencia cardíaca. Además, si se producen fallas en la regulación del crecimiento celular y la síntesis de proteínas, a las que esta vía contribuye, pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular. Cuando la vía A (PKA) en-

tran en disfunción, aumenta el riesgo de acumulación de placas en las arterias (aterosclerosis). En cuanto a las fallas en vía de la proteína quinasa C (PKC), que da normalmente da respuesta al estrés oxidativo y regula la contracción cardiaca, aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Las vías de señalización cardiometabólicas implicadas en la inflamación y la resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica, son complejas y multifacéticas. Las principales vías involucradas son las siguientes:

- a. Vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt: Esta vía es crucial para las acciones metabólicas de la insulina, incluyendo la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. La disfunción en esta vía puede llevar a resistencia a la insulina.
- b. Vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK): Esta vía está relacionada con los efectos proliferativos y mitógenos de la insulina. La activación crónica de esta vía puede contribuir a la inflamación y a la resistencia a la insulina.

La inflamación de bajo grado, mediada por citoquinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, puede interferir con la señalización de la insulina, promoviendo la resistencia a la insulina.

También contribuye a la resistencia a la insulina el estrés del retículo endoplásmico (ER), el cual desencadena respuestas inflamatorias al alterar el correcto despliegue de proteínas y la señalización celular.

Otro aspecto que puede provocar la inflamación crónica al dañar la señalización de la insulina es la disfunción en las mitocondrias celulares, que puede llevar a una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), que son factores de esas patologías. Estas vías están interconectadas y su disfunción puede contribuir significativamente a la patogénesis de la disfunción cardiometabólica.

## **4.2. Impacto sistemático del estado inflamatorio y la resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica**

Hay más de mil millones de personas obesas o con sobrepeso en el mundo, quienes son proclives a sufrir complicaciones de salud, especialmente la resistencia a la insulina, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, enfermedades del hígado, cáncer y neurodegeneración. Los hallazgos acerca de la relación entre la obesidad y los desórdenes metabólicos, acompañados por inflamación crónica, han cambiado la forma de ver las causas subyacentes y la progresión de esas condiciones. Se sabe ahora

que la inflamación se activa más pronto en la expansión adiposa, propia de la obesidad, lo cual afecta el sistema inmunológico y crea un fenotipo proinflamatorio<sup>(69)</sup>. La naturaleza de la obesidad que induce inflamación es diferente de otros paradigmas inflamatorios, por cuando involucra una activación del sistema inmune que impacta en la homeostasis metabólica, en muchos casos, durante toda la vida. Además, la inflamación junto a la obesidad, impactan en varios órganos, tales como el páncreas, el hígado, los músculos esqueléticos, el corazón y el cerebro. Este hecho sugiere que deben desarrollarse nuevos enfoques y abordajes terapéuticos como consecuencia de un mejor conocimiento de estos procesos, que se intersecan con los que regulan el metabolismo de la energía<sup>(70)</sup>.

Los tejidos adiposos, compuestos por adipocitos, almacenan una cantidad sustancial de energía y juega un rol crucial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en todo el cuerpo así como sostiene el metabolismo de los lípidos. También ayudan a prevenir el peso excesivo y la lipotoxicidad en otros tejidos. Además, ellos contienen células endoteliales y una gran población de células inmunes, incluidos los denominados macrófagos, linfocitos T y B y células asesinas naturales. Estas células inmunes están involucradas en una relación con los adipocitos, pues contribuyen al mantenimiento de la homeostasis metabólica e inmune. La inflamación de estos tejidos es una respuesta excesiva o una solución inadecuada que puede llevar a una inflamación crónica sistémica, disparando el desarrollo de alteraciones metabólicas y otras enfermedades crónicas. Especial interés tiene el estudio de los mecanismos regulatorios con los que las células inmunes influyen la homeostasis energética, así como las interacciones entre la población de células inmunes y las ATP para lograr el delicado equilibrio entre la salud metabólica y la inflamación, que a su vez se relaciona con la condición de la obesidad. El inmunometabolismo es crucial para poder abordar el desarrollo de los trastornos metabólicos mediante novedosas terapias que apuntan al sistema inmune involucrado en los mencionados procesos<sup>(71)</sup>.

Las investigaciones han aclarado el papel de varios mecanismos que generarían la inflamación crónica de los tejidos, los cuales no son exclusivos de esta alteración, sino que actúan también de manera complementaria en otras. El gatillo que dispararía la inflamación es el inicio de la proliferación de macrófagos de los tejidos adiposos (ATM) o la quimiotaxis monocito en los tejidos<sup>(72)</sup>. La creciente influencia de los nutrientes puede ser un factor de obesidad y podría participar en la producción y liberación de especies de oxígeno reactivos (ROS), lo cual resulta en un estrés oxidativo<sup>(73)</sup>.

La sobrecarga de nutrientes y el despliegue de proteínas en respuesta puede también promover un estrés del retículo endoplasmático y desplegar una respuesta de proteínas, activando la inflamación de las vías intracelulares<sup>(74)</sup>. La glucosa y los ácidos grasos libres activan los inflamantes y los receptores tipo Toll, específicamente el TLR-4, con estimulación de las vías aguas abajo inflamatorias<sup>(75)</sup>.

La hipoxia es otro activador de la inflamación y, particularmente, en la obesidad, en las primeras fases de la inflamación de los tejidos adiposos<sup>(76)</sup>. Los investigadores han descrito experimentalmente estos procesos, tanto en ratones como en humanos, que la tensión del oxígeno decrece con la obesidad<sup>(77)</sup>. Como los adipocitos y los tejidos adiposos se expanden, la angiogénesis puede retrasarse con una densidad capilar dañada, ocasionando una reducción perfusión intersticial del oxígeno.

Esos procesos, la tensión intersticial y la intracelular del oxígeno, pueden no siempre ir a la par, así como los niveles de oxígeno intracelular represente un balance entre la demanda y la oferta de O<sub>2</sub>. Esto es relevante en vista de que los estudios recientes indican que la obesidad inicia e incrementa el consumo de O<sub>2</sub> de los adipocitos hasta una proporción del 40% del decrecimiento de la tensión oxidativa intersticial<sup>(76)</sup>.

La mejora del consumo de O<sub>2</sub> de los adipocitos es un proceso de menor importancia en la activación de la fosforilación oxidativa, el cual, en su momento, se debe al incremento de la liberación de los ácidos grasos de la proteína adenina de las mitocondrias<sup>(78)</sup>. ANT2 se activa ante la abundancia de SFA en los adipocitos propios de la obesidad, llevando al enlace del protón del espacio intermembrana, aumentando el O<sub>2</sub> en la respiración de la mitocondria. Por tanto, la estimulación de ANT2 sirve para la utilización dispar del oxígeno proveniente de la ATP en la mitocondria, reduciéndose los niveles del O<sub>2</sub> intracelular. El estado de hipoxia intradipocitos dispara la inducción de hipoxia en el factor 1 alpha (HIF $\alpha$ ), lo cual inhibe su degradación<sup>(79)</sup>.

Entonces, HIF $\alpha$  en conjunto con los adipocitos pueden iniciar una respuesta inflamatoria induciendo la transcripción de quimiocinas<sup>(80)</sup>, las cuales inician el recrudescimiento de los monocitos y la diferenciación en el factor inflamatorio M1-like ATMs. Apoyando este mecanismo, la supresión del adipocito ANT2 previene el incremento del consumo de oxígeno, bloquea la inducción de HIF1 $\alpha$  y protege de la inflamación de los tejidos adiposos, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Del mismo modo, la supresión de adipocito específico HIF1 $\alpha$  previene la inflamación del tejido adiposo en

ratones obesos, mitigando además la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa.

El mecanismo subyacente por el cual ATM causa la resistencia a la insulina, es la producción de factores de manera sistémica o paracrina e interrumpe la señalización de la insulina en las células objetivo. Como los macrófagos M1, se produce una variedad de quimiocinas y citoquinas, las cuales cumplen un rol importante en la reducción de la sensibilidad a la insulina. Las quimiocinas estimulan la quimiotaxis de la circulación de los monocitos y otras células inmunes mediante la provisión de ingredientes de la sangre en el espacio intersticial.

Mientras algunas de estas quimiocinas pueden vincularse a la circulación en la obesidad, no pudiera generarse una concentración suficiente de ingredientes como para la quimiotaxis de monocitos. Además, las concentraciones circulantes de quimiocinas son mucho más bajas que el nivel de relevancia biológica en el espacio intersticial de los tejidos adiposos de la obesidad. Así pues, la circulación de quimiocinas puede causar inflamación, pero no resistencia a la insulina.

Los efectos de las citocinas en la inflamación de los tejidos han determinado que una de ellas, la  $TNF\alpha$  reduce la sensibilidad a la insulina (Hotamisligil 1994), mientras que promueve la inhibición de la fosforilación del sustrato proteínico de los receptores de la insulina, y mejora la síntesis de la ceramida, la lipólisis de los adipocitos, además de inhibir expresiones de PPAR, cuyos niveles normales para el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina y los efectos de las ceramidas de inhibir la fosforilación del AKT y la acción de la insulina.

De todos modos, los niveles de circulación de  $TNF\alpha$  en los estados de obesidad están por debajo de la concentración con la que podría perjudicar la señalización de la insulina. Por ello, es improbable que el vínculo entre la circulación de  $TNF\alpha$  en los tejidos adiposos en la obesidad, sea responsable del decrecimiento de la sensibilidad a la insulina de los músculos y el hígado. Por otra parte, los altos niveles de  $TNF\alpha$  en el hígado y los tejidos musculares podría causar resistencia a la insulina<sup>(81)</sup>.

Otra citocina liberada por M1 TM es IL6. A diferencia de otras citocinas, el IL6 circula en la sangre a niveles biológicamente efectivos. De todos modos, sus efectos en la señalización de la insulina no se han esclarecido suficientemente, pues hay tantos estudios que muestran su intervención en la resistencia a la insulina, como otros que lo niegan. Otra citocina importante es  $IL1\beta$ , la

cual tiene una acción demostrada en el daño de la secreción de la insulina y el desarrollo de la intolerancia a la glucosa<sup>(82)</sup>.

Otros estudios indican que desempeña un papel en la resistencia a la insulina<sup>(83)</sup>. En los tejidos adiposos, IL1 $\beta$  daña la señalización de la insulina en los adipocitos. En humanos, esa citocina libera ATM visceral e incrementa el deterioro glicémico después de las cirugías de bypass gástrico. A pesar de que se han desarrollado múltiples estudios acerca del rol que cumple IL1 $\beta$  en la resistencia a la insulina no se ha establecido definitivamente.

Por otra parte, el Galectin3, un miembro de la familia lectin, es un factor que causa directamente quimiotaxis de los macrófagos y daña la señalización de la insulina, mientras que su supresión inhibe el HFD, sustancia que induce la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina<sup>(84)</sup>.

El ATM libera exosomas que funcionan localmente de una manera paracrina y puede entrar en la circulación en concentraciones suficientes como para tener efectos en la sensibilidad a la insulina de los tejidos. Los exosomas son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico que contienen proteínas, ARN, ADN, lípidos, mRNAs y miRNAs, que pueden ser producidas por casi todos los tipos de células. Los exosomas obtenidos de los tejidos adiposos de humanos obesos manifiestan niveles elevados de miRNAs, que interactúan y pueden hasta dañar con las vías de señalización de la insulina. Consistentemente, se ha observado que los exosomas extraídos de los tejidos de obesos humanos pueden causar resistencia a la insulina<sup>(85)</sup>. De todos modos, los estudios todavía no han establecido de cuál tipo de células provienen los exosomas que tienen esos efectos

La inflamación en los tejidos adiposos del cuerpo es uno de los factores más importantes en la aparición de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad. Se ha reconocido, por otra parte, que, en las personas obesas, la inflamación, con el incremento de la acumulación y polarización inflamatoria de las células, tiene lugar en varios tejidos, incluidos los adiposos de los músculos, esqueleto, intestinos, hígado, páncreas y cerebro, lo cual indica a la asociación de la obesidad ligada a las disfunciones metabólicas, sobre todo la resistencia a la insulina y la diabetes Mellitus tipo 2. Las terapias que se han enfocado en la inflamación han esclarecido sobre algunos tipos de obesidad ligados a enfermedades tales como la diabetes tipo 2 y la arteroesclerosis, pero todavía son necesarias las pruebas que confirmen estos juicios clínicos<sup>(86)</sup>.

En términos generales, se han establecido dos clases de inflamación (tipo 1 y 2), las cuales implican diferentes tipos de célula inflamadas, las cuales

producen diferentes paneles de moléculas inflamatorias mediante factores de transcripción específicos y el ejercicio de diferentes funciones. El término “proinflamación” o “inflamación” generalmente se refiere a la inflamación tipo 1. En ciertos casos, la inflamación tipo 2 se describe como “antiinflamación”.

En condiciones normales, la homeostasis normal de los tejidos adiposos está asociada con un ambiente inflamatorio tipo 2. En contraste, la obesidad asociada con la resistencia a la insulina se asocia con la inflamación de tipo 1 en los tejidos adiposos. Como la resistencia a la insulina precede y contribuye a la inflamación tipo 1 de los tejidos adiposos, varios estudios sostienen que ella juega un rol causal en la disfunción.

Por otra parte, se ha demostrado que la inflamación puede tener diferentes efectos dependiendo de las condiciones y evolución de la obesidad. Pero, una vez iniciada, esta y la resistencia a la insulina se refuerzan una a la otra. Las inflamaciones de los tejidos adiposos pueden contribuir a la resistencia sistémica a la insulina de los tejidos adyacentes a través de efectos autocrinos de las células inflamadas o de las moléculas sobre las vías de señalización y metabolismo en adiposidades y efectos endocrinos de las moléculas inflamatorias secretadas por los tejidos, conocidos como adipoquinas, en la sensibilidad a la insulina en otros tejidos, en particular los de los músculos y el hígado.

Además, los efectos adversos de la inflamación sobre el metabolismo del preadipocito/adipocito puede acelerar el esparcimiento de la grasa en los tejidos adiposos, en los músculos esqueléticos y el hígado, lo cual resulta en una deposición ectópica de grasa y resistencia a la insulina en esos tejidos, lo cual juega un papel destacado en la resistencia a la insulina sistémica y la presentación de la diabetes Mellitus tipo 2.

A partir de la aparición de una inflamación crónica en los tejidos adiposos en las personas obesas, es posible sospechar su vínculo en la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los estudios más tempranos al respecto, mostraron la existencia de esa asociación del crecimiento del tejido adiposo TNF $\alpha$  con la resistencia a la insulina en ratones y humanos obesos. Igualmente, la inflamación crónica inducida experimentalmente mediante la endotoxemia reduce la resistencia a la insulina en humanos y ratones saludables. Los datos arrojados por diversos estudios experimentales, indican que los tejidos adiposos debidos a las células macrófagas son un factor causal de la resistencia a la insulina.

El mecanismo molecular por medio del cual la inflamación crónica contribuye a la resistencia a la insulina no se ha determinado con precisión, aunque

se ha propuesto la hipótesis de que sea multifactorial. La mayoría de las células inmunes podrían contribuir a establecer el vínculo entre la obesidad y la resistencia a la insulina a través de los macrófagos y las células T, las cuales liberan citoquinas tales como  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ , y  $\text{IFN}\gamma$ , las cuales podrían verter el metabolismo y causar la resistencia a la insulina en células de diversos tipos, incluidos los adipocitos y miocitos de los músculos esqueléticos, mediante efectos paracrinos o endocrinos. Estas citoquinas actúan a través de interacciones con sus receptores en las células, activando una serie de vías de señalización intracelular que perjudica la señalización de la insulina e induce su resistencia en las células.

Las citoquinas activan la vía  $\text{IKK/NF-}\kappa\text{B}$ , así como  $\text{TNF}\alpha$  y  $\text{IL}\beta$ , saturando y perjudicando también los patrones moleculares tales como el estuche del grupo de alta movilidad, liberando células dañadas. Esta vía exhibe una activación notable en varios tejidos, incluidos los adiposos en personas obesas, y posiblemente también contribuye a la resistencia a la insulina por la  $\text{IKK}$  mediada por la fosforilación de la serina del sustrato del receptor de la insulina ( $\text{IRS-1}$ ) o el receptor de la insulina, con la inhibición de la tirosina inducida por la fosforilación de la insulina y las señalizaciones siguientes.

La obesidad puede activar los  $\text{PKC}$  que contribuyen, a su vez, a la resistencia a la insulina mediante la reducción de la serina o la fosforilación de la treonina, lo cual resulta en un deterioro de la señalización de la insulina.

La señalización para  $\text{IFN}\gamma$ , la citoquina  $\text{Th1}$ , es la vía  $\text{JAK1/JAK2/STAT1}$ , donde  $\text{IL}\beta$  activa la vía  $\text{STAT3}$ . Ambas vías,  $\text{STAT1}$  y  $\text{STAT3}$ , pueden activarse en la obesidad y contribuir a la resistencia a la insulina mediante sus moléculas siguientes, que son supresoras de las proteínas de la señalización de citoquinas, particularmente de  $\text{SOCS1}$  y  $\text{SOCS3}$ , las cuales pueden reprimir la actividad de la quinasa tirosina, interrumpiendo así la interacción con la insulina y promoviendo su degradación, afectando la señalización de la insulina.

Además de su rol en la inflamación, los macrófagos de los tejidos adiposos pueden impactar la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa a través de otras vías no directamente relacionadas con la inflamación. La obesidad induce la biogénesis del lisosoma asociado con el catabolismo de los lípidos y la acumulación en los macrófagos de los tejidos adiposos, particularmente los macrófagos  $\text{CD11c}^+$ , o los recientemente identificados macrófagos  $\text{Trem}^+$ .

Se ha observado igualmente que la deficiencia de  $\text{Trem2}$  lleva a revertir el fenotipo y la reducción de la acumulación de lípidos en los macrófagos  $\text{Trem2}$

de los tejidos adiposos, los cuales están asociados con la exacerbación de la hipertrofia de la adiposidad, así como de la aceleración de esta, además de con una exagerada intolerancia a la glucosa, lo cual también indica que el metabolismo de los lípidos y la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo puede jugar un papel en el control de la adiposidad inducida por la HFD y la enfermedad metabólica. Consistentemente, la lipidosis en los macrófagos de los tejidos adiposos, puede regular la homeostasis sistémica de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En todo caso, se ha comprobado que el estado inflamatorio crónico y la resistencia a la insulina tienen un impacto significativo y sistemático en la disfunción cardiometabólica.

La inflamación de bajo grado, caracterizada por niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, puede interferir con la señalización de la insulina. También puede contribuir a la disfunción endotelial, que es un factor clave en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

La resistencia a la insulina se produce cuando las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre. Esta condición está estrechamente relacionada con la inflamación crónica, ya que las citoquinas inflamatorias pueden alterar la señalización de la insulina.

Se acuñó el término de resistencia a la insulina para referirse a la variabilidad significativa en la dosis de insulina requerida para reducir los niveles elevados de glucosa en pacientes con DM2. Posteriormente se usó para describir el grado de cambio en el nivel de glucosa en sangre después de la administración de una cantidad definida de insulina y glucosa. Desde un punto de vista clínico, se trata de la disminución de los niveles de insulina endógena o exógena, necesaria para aumentar la captación y utilización de glucosa en un individuo en el mismo grado que en una población normal. Los individuos con este trastorno generalmente presentan hiperinsulinemia, una condición en la cual los niveles de insulina en sangre son más altos que lo normal en relación con la cantidad de glucosa ya sea en ayuno y alimentación; esta hiperinsulinemia compensa la RI en los tejidos periféricos para normalizar los niveles de glucosa en sangre<sup>(67)</sup>.

La disfunción de las células  $\beta$  es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de RI, de tal manera que cuando el páncreas no puede suministrar el exceso de insulina, se genera un defecto importante en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo, que se caracteriza por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, que abarca las

condiciones de alteración de la glucosa en ayunas y de la tolerancia a la glucosa. A nivel molecular, la RI se caracteriza por la alteración de la capacidad de la insulina para activar el transporte de glucosa en las células musculares y adiposas debido a una falla del sistema de transporte de glucosa en esos tejidos, además es característico de la RI la incapacidad para suprimir la producción de glucosa hepática debido en gran parte a una elevación sostenida de la gluconeogénesis<sup>(87)</sup>.

Esta alteración es un factor implicado tanto en la enfermedad del hígado graso de no alcohólicos y en la evolución de la esteatosis a la esteatohepatitis, cirrosis e incluso la carcinoma hepatocelular, el cual es conocido por ser más común en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El rol de la resistencia a la insulina en la disfunción metabólica se observa en personas obesas, la DM2, la dislipidemia aterogénica y la hipertensión, y en la evolución de la glucotoxicidad y lipotoxicidad. De hecho, la enfermedad de hígado graso no alcohólico nunca aparece solo, sino como parte de un conjunto de disfunciones metabólicas, debidas a factores genéticos y ambientales. La prevalencia de la esteatosis, es especialmente alta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, porque tal condición predispone al desarrollo mismo de la diabetes, y ambas condiciones son, a su vez, factores de riesgo de la resistencia a la insulina. Por otra parte, los pacientes diabéticos son propensos a desarrollar una esteatohepatitis y fibrosis avanzada, patologías con una alta mortalidad en las personas que sufren de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Ante estos cuadros y complicaciones, la mejor estrategia consiste, en primer término, con la identificación temprana de las dolencias, la estratificación del riesgo de la fibrosis, lo cual la realiza el especialista, además de una atención multidisciplinaria que pueda diseñar terapias que puedan revertir la disfunción metabólica asociada a la esteatopatitis la profesión de la fibrosis y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Se han ensayado nuevas estrategias terapéuticas para la resistencia a la insulina, que incorporan medicamentos como pioglitazone y glucagón péptido agonistas de receptor, con un plan efectivo de cambios en el estilo de vida del paciente<sup>(88)</sup>.

Todas las enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo se relacionan con la resistencia a la insulina. Ello ocurre así con la diabetes, los tumores y la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Este hecho constituye la clave para la comprensión de tales dolencias crónicas. La génesis de la resistencia a la insulina, a su vez, depende de un conjunto de factores que incluye la presencia de los factores genéticos, obesidad, edad y efectos de ciertas drogas. En general puede afirmarse que todos aquellos factores que

afectan la vía de señalización de la insulina conducen a la resistencia a la hormona, lo cual contempla las anormalidades en los receptores, así como trastornos en el ambiente interno, es decir, inflamación, hipoxia y fallas o desviaciones en el sistema inmune, así como también irregularidades en el funcionamiento del hígado<sup>(89)</sup>.

La inflamación y la resistencia a la insulina pueden aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que contribuye al estrés oxidativo. Este estrés oxidativo daña las células endoteliales y promueve la aterosclerosis, un proceso clave en la disfunción cardiometabólica. La inflamación y la resistencia a la insulina afectan negativamente la función del endotelio, la capa interna de los vasos sanguíneos. La disfunción endotelial reduce la capacidad de los vasos sanguíneos para relajarse y contraerse adecuadamente, lo que aumenta el riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares. También esos factores promueven la formación de placas ateroscleróticas en las arterias. Estas placas pueden obstruir el flujo sanguíneo y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares como infartos y accidentes cerebrovasculares. Así, la inflamación crónica y la resistencia a la insulina están interconectadas y contribuyen de manera significativa a la disfunción cardiometabólica a través de varios mecanismos, incluyendo la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la aterosclerosis.

Los estudios acerca de los mecanismos y la asociación entre la inflamación de los tejidos y la resistencia a la insulina, confirman su conexión con la obesidad, siendo esas patologías sus peores consecuencias. El inicio de esa condición en el organismo, ocurre al recrudecerse los macrófagos y activarse los antígenos innatos de la TLR, los cuales pueden perpetuarse mediante la secreción de quimiocinas, ocasionando la retención de macrófagos en los tejidos adiposos, y la secreción de adipocitocinas, que son proteínas bioactivas que regulan el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la homeostasis energética y la función cardiovascular. El medio inflamado induce en cascada la inflamación de adipocitos, en la vía NFκB, mediante la activación de las quinasas, que son enzimas encargadas de agregar fosfatos a otras moléculas, como las de las proteínas o azúcares, para regular procesos celulares y transmitir señales. Esto modula los factores de transcripción de los adipocitos, atenúa la señalización de la insulina y aumenta las adipocitocinas proinflamatorias. La atenuación inflamatoria de la diferenciación de los adipocitos, además, exacerba la disfunción adiposa. Estas inflamaciones adiposas paracrinas y endocrinas, inducen una inflamación sistémica, la resistencia a la insulina, estados aterogénicos y dislipidemia metabólica, lo cual resulta en DM2. Estos

hallazgos darían base a aquellas estrategias terapéuticas que buscan atacara la inflamación y la resistencia a la insulina como paso necesario para el tratamiento de la DM2, en la actual epidemia de obesidad<sup>(90)</sup>.

### **4.3. Estrategias de intervención terapéutica dirigida contra la inflamación y resistencia a la insulina en la disfunción cardio-metabólica**

Se ha establecido que estrategias terapéuticas como las dietas y factores como la microbiota intestinal, puede contribuir al control de la inflamación. Esta, sobre todo en su versión crónica, está vinculada a la obesidad y juega un papel destacado en el desarrollo y progresión de la resistencia a la insulina y la diabetes Mellitus tipo 2, afectando de múltiples maneras el metabolismo.

La reducción o la inhibición de la inflamación crónica se asocia con el mejoramiento de la resistencia a la insulina y varias funciones metabólicas. Esto constituye una promesa de terapias para las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

A la fecha, múltiples observaciones clínicas confirman la eficacia de ciertas terapias para la inflamación crónica, y otras alteraciones metabólicas. Ello, a pesar de la complejidad de los procesos involucrados en la inflamación crónica, que tiene que ver con la vida celular y las vías intracelulares.

La obesidad y las enfermedades vinculadas a ella, implican procesos inflamatorios de largo plazo. Se ha señalado que los estudios futuros debieran orientarse a atender la inflamación en los tejidos de órganos determinados, especialmente relacionados con el metabolismo. Los avances en este terreno y en el conocimiento de los mecanismos de la inflamación en las enfermedades metabólicas, mediante las nuevas tecnologías, brindan nuevas oportunidades de desarrollar terapias novedosas.

Las estrategias terapéuticas disponibles para la resistencia a la insulina incluyen la realización de ejercicio y el mejoramiento de los hábitos la alimentación, además de medicamentos basados en biguanides y glucanon péptido 1, además de las recomendaciones de seguir las líneas de la medicina tradicional china, como algunas hierbas. La orientación terapéutica se ha venido reorientando a atacar el conjunto de esas enfermedades metabólicas, en un enfoque holístico<sup>(89)</sup>.

Un plan sostenido de pérdida de peso constituye hoy en día una de las estrategias preventivas más recomendadas, dados los hallazgos científicos acerca de la importancia de la obesidad como factor fisiopatológico de una

amplia gama de enfermedades metabólicas, que va desde la diabetes, la inflamación crónica, la resistencia a la insulina y sus complicaciones cardiovasculares. Pero realizar este programa puede tener muchas dificultades, relacionadas con hábitos y estilo de vida. Se han propuesto enfoques terapéuticos más agresivos como la combinación de cirugía bariátricas, algunos fármacos e intervenciones en el estilo de vida, que incluyen varios tipos de dietas, combinadas con programas de ejercicio físico. Por otra parte, los avances en la pérdida de peso pueden revertirse. Incluso los resultados de las cirugías bariátricas pueden anularse con el tiempo, si no se aborda el problema desde un punto de vista de la totalidad. A pesar de las mencionadas dificultades de sostener una pérdida de peso saludable, sigue siendo la estrategia preventiva más eficaz, por sus resultados positivos en la reducción de la inflamación de los tejidos, el aminoramiento de la DM2 e incluso la reversión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico<sup>(91)</sup>.

Por otra parte, hasta ahora la asociación y correlaciones estadísticas entre la obesidad y los trastornos metabólicos, no aclara suficientemente los mecanismos causales de estas patologías. Todavía el camino de la manipulación genética para atender este tipo de factores, no ha avanzado lo suficiente como para hacer frente a estas dolencias.

Se ha planteado que la solución de la inflamación debiera ser la primera estrategia para combatir los efectos patógenos crónicos de la activación de las células inmunes en los tejidos adiposos. En este sentido, se han probado varios agentes inmunomoduladores para tratar en primer lugar la obesidad, con resultados prometedores. Los inmunomoduladores suprimen la síntesis y la secreción de las citocinas proinflamatorias de las células inmunes, mejorando la situación con la señalización antiinflamatoria y estableciendo un nuevo balance en el ambiente de los tejidos. También pueden estimular el lazo entre los macrófagos M1 y M2, y regular la actividad de las células T. Estos mecanismos llevan a la solución de la inflamación y un mejoramiento de la sensibilidad a la insulina. Por eso, se ha comenzado a indicar fármacos como salicilato, etanercept e infliximab, que son inhibidores de TNF $\alpha$ , lo cual mejora la sensibilidad a la insulina. También tofacitinib y metformina<sup>(71)</sup>.

Por otro lado, se considera que las más eficaces estrategias de intervención terapéutica para la inflamación crónica y la resistencia a la insulina en la disfunción cardiometabólica, incluyen una combinación de cambios en el estilo de vida, intervenciones dietéticas y tratamientos farmacológicos.

Entre las recomendaciones de cambios en el Estilo de Vida, figuran con más frecuentes las relativas a la realización de actividad física regular. El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la inflamación. Actividades como caminar, correr y entrenamientos de resistencia son especialmente beneficiosas.

También, se han hecho aportes importantes para el manejo del estrés, que comprenden técnicas como la meditación, el yoga y la respiración profunda pueden ayudar a reducir los niveles de cortisol, una hormona que puede contribuir a la resistencia a la insulina. Otro aspecto de las terapias se refiere a las intervenciones Dietéticas, dentro de las cuales caben la recomendación de varios tipos de dietas, entre las cuales destaca la dieta Mediterránea: Rica en frutas, verduras, granos enteros, pescado y grasas saludables como el aceite de oliva, esta dieta ha demostrado reducir la inflamación y mejorar la sensibilidad a la insulina.

En general, se recomienda la reducción de carbohidratos refinados: Limitar el consumo de azúcares y carbohidratos refinados puede ayudar a controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir la resistencia a la insulina.

Así mismo, existen recomendaciones de tratamientos farmacológicos, que comprenden medicamentos antidiabéticos, como la metformina, que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y tienen efectos antiinflamatorios. Así como suplementos nutricionales, como los ácidos grasos omega-3 y la vitamina D, que pueden ayudar a reducir la inflamación y mejorar la función metabólica.

También es importante la educación del paciente y el monitoreo, la cual debe ser continua en la información a los pacientes sobre la importancia de la dieta, el ejercicio y el manejo del estrés es crucial para el éxito a largo plazo. Igualmente, la realización de un monitoreo regular con el fin de controlar regularmente los niveles de glucosa y otros marcadores metabólicos ayuda a ajustar las intervenciones según sea necesario. Estas estrategias combinadas pueden ayudar a mitigar los efectos de la inflamación y la resistencia a la insulina, mejorando así la salud cardiometabólica.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo V**

Obesidad visceral y  
síndrome metabólico



## **5.1. Obesidad visceral: mecanismos fisiopatológicos relevantes en la disfunción cardiometabólica**

La organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado desde el año a la obesidad como pandemia no infecciosa. Esto se debe a la alta morbimortalidad que se le atribuye, además de las complicaciones, principalmente metabólicas, con las que se asocia, así como el impacto en la salud en general. Esto significa que, para 2022, una de cada ocho personas en el mundo, eran obesas. Desde 1990 la obesidad se ha duplicado entre los adultos de todo el mundo y se ha cuadruplicado entre los adolescentes. En 2022, 2500 millones de adultos tenían sobrepeso, de ellos 890 millones eran obesos. En ese mismo año, 37 millones de niños menores de 5 años, tenían sobrepeso y 160 millones eran obesos<sup>(92)</sup>.

Además de los trastornos metabólicos, se ha comprobado la asociación de la obesidad con hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, la apnea del sueño, fallos hepáticos, diabetes Mellitus tipo 2, depresión, entre otras patologías importantes, que causan estragos en la Humanidad. También esa condición es un factor de riesgo en nueve tipos de cáncer: mama, útero, colon, riñón, vesícula biliar, recto, esófago y ovario. Además, la OMS estima que la obesidad disminuye la esperanza de vida de una persona hasta por entre 5 a 20 años. La prevalencia de la obesidad ha aumentado drásticamente en las últimas décadas, afectando tanto a adultos como a niños.

La obesidad es una condición compleja debida a una combinación de factores genéticos, ambientales, fisiológicos y de comportamiento, como los hábitos de sedentarismo y de alimentación. A este último respecto, se considera que el consumo que conduce a la obesidad, se caracteriza por una gran proporción de calorías en relación a las necesarias para las actividades diarias, además con la ingestión de alimentos ricos en azúcares, grasas y carbohidratos. La falta de actividad física también contribuye a la obesidad, pues el estilo de vida sedentario implica quemar menos calorías, con lo que se acumula desproporcionadamente la acumulación de grasa.

Igualmente, los estudios señalan que existen factores genéticos que predisponen a la obesidad e influyen en la forma en que el cuerpo almacena y distribuye la grasa. Se ha comprobado que las personas con antecedentes familiares de obesidad tienen un mayor riesgo de ser obesas. Los desequilibrios hormonales, tales como el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing se cuentan como incentivos de la obesidad.

Otros factores de riesgo de la obesidad, son los ambientales y socioculturales, como la publicidad de los alimentos ultraprocesados y ricos en grasa y azúcares. Así también algunos medicamentos, como los antidepresivos, los corticosteroides y los anticonvulsivos, pueden causar aumento de peso como efecto secundario. Condiciones emocionales también se cuentan como factores que promueven la obesidad. Especialmente, el estrés y la ansiedad pueden provocar una ingesta exagerada de alimentos, mientras que la falta de sueño puede alterar las hormonas que regulan el apetito, con lo cual aumenta el riesgo de la obesidad<sup>(93)</sup>.

La obesidad como condición está caracterizada por una gran variabilidad en la distribución corporal del exceso de grasa. Al depositarse esta grasa, puede provocar una serie de riesgos para la salud y provocar comorbilidades. Los más importantes factores morbilidad son los depósitos centrales, los cuales pueden alterar varios sistemas. Pero también es importante la grasa periférica. Esto resulta más evidente cuando aumentan los depósitos de grasa intraabdominal, visceral.

Específicamente, la obesidad visceral se ha asociado también, con alteraciones endocrinas, en especial en lo que se refiere a la dinámica propia del cortisol, hormona del crecimiento y esteroides sexuales, con impacto profundo en la actividad de estas hormonas en tejidos periféricos o blancos. Los individuos con obesidad visceral y, además, portadores de las características clínicas del síndrome metabólico presentan, virtualmente todas las alteraciones hormonales que se presentan en la vejez, sugiriendo que esta condición determine una especie de envejecimiento prematuro<sup>(94)</sup>.

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño de los adipocitos y la formación de nuevos adipocitos a partir de células precursoras o preadipocitos, en un ciclo que se repite de manera constante a través de la vida. El tamaño de los adipocitos puede ser reducido después de una reducción por restricción calórica, pero no hay evidencia de que pueda existir pérdida completa de adipocitos formados, después de una intervención dietética. In vitro, la diferenciación celular puede ser inducida en líneas celulares de precursores, tipo fibroblastos adipogénicos a partir de la exposición a hormonas como la insulina, hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y glucocorticoides, sin embargo, los disparadores del fenómeno en el organismo, pueden ser factores diferentes, liberados por el propio tejido. Estos factores pueden, eventualmente tener capacidad activadora o inhibidora de la adipogénesis, dependiendo de la matriz extracelular y del comportamiento de las proteasas del tejido analizado.

Entre los factores que se encuentran involucrados en la proliferación y diferenciación de los preadipocitos, a través de la modulación de la expresión génica, a este nivel se mencionan: IGF-1 (Insulin like growth factor, EGF) (Epidermal growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) y PDGF (Platelet-derived growth factor)<sup>(95)</sup>.

Existen, así mismo, evidencias de liberación de factores con propiedades de citocinas, por el propio tejido adiposo, que actuarían inhibiendo la diferenciación adipocitaria, como el TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ) y el TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ). Este tipo de equilibrio entre adipogénesis, adipólisis y probablemente apoptosis, mantienen una renovación celular constante, modulada por sistemas endocrinos, autocrinos y paracrinos, estos últimos representados por la interrelación que existe entre la diferenciación adiposa y la proliferación de la capilaridad, que parece depender, a su vez, de citocinas elaboradas en las células endoteliales de la propia microvasculatura<sup>(96)</sup>.

De acuerdo al estudio de Comuzzi<sup>(97)</sup>, hay evidencias que soportan la idea de que los depósitos regionales de grasa sean genéticamente condicionados. De hecho, se estima actualmente que el 51% de la variabilidad ajustada del tamaño de la grasa visceral está determinada por un gene único, mientras que el 21% tiene determinantes multifactoriales. Más del 60% de la variabilidad de la masa grasa intraabdominal está determinada por factores heredados y esto solamente se reduce en un 10% cuando se estima la masa grasa total. Grados similares de capacidad de herencia han sido reportados en estudios utilizando el rango cintura/cadera y/o la medición de pliegues subcutáneos para medir la distribución grasa<sup>(98)</sup>.

El factor determinante más importante, en relación a la distribución grasa es el sexo, con acumulaciones masculinas típicamente centrales y superiores y con acumulaciones femeninas periféricas e inferiores. Se estima que es muy probable que participen, junto con la determinante genética, factores de medio ambiente hormonal, que apoyarían los cambios que ocurren en los depósitos grasos de transexuales<sup>(94)</sup>.

La grasa visceral y la grasa subcutánea son 2 compartimientos de grasa que han sido estudiados en relación a sus posibles consecuencias mórbidas, particulares o compartidas. En los niños, el crecimiento de la grasa visceral permanece activo, después del ajuste final del compartimiento de la grasa subcutánea, implicando la posibilidad de que la adquisición de los depósitos regionales sea la consecuencia de mecanismos fisiológicos diferentes<sup>(99)</sup>.

Las etnias son un factor de diferenciación de las características de los depósitos regionales de grasa, en lo que se refiere a capacidad de acumulación y en cuanto a su potencial deletéreo. Algunos estudios indican que las etnias caucásicas tienen una capacidad mucho mayor de acúmulo de grasa visceral, en comparación con individuos afro-americanos. Por otra parte, el género no parece ser un aspecto que diferencie esta variable<sup>(99)</sup>.

Los compartimientos corporales de la grasa (grasa total corporal, grasa subcutánea y grasa visceral), suelen tener un alto índice de correlación entre sí, pero la acumulación de grasa visceral, no necesariamente se relaciona con incremento similar, de grasa subcutánea<sup>(100)</sup>. Estos hallazgos sugieren que la adquisición de grasa visceral, durante la infancia, independientemente de las variaciones en cuanto a la grasa corporal total y subcutánea, pueden tener importantes implicaciones futuras en cuanto a salud.

En la infancia, el aumento de grasa visceral ha sido relacionado positivamente con el nivel de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, incremento de insulina después de carga oral de glucosa y secreción de insulina basal, en tanto que guarda una correlación negativa con sensibilidad a la insulina y niveles de colesterol-HDL. Después de realizar los estudios respectivos en niños, existen resultados que permiten afirmar que la sensibilidad a la insulina es mayormente influenciada por la grasa total corporal, en tanto que, los niveles de insulina en ayuno tienen una relación definitiva con los niveles de grasa visceral, durante esta etapa de la vida<sup>(101)</sup>.

La obesidad central abdominal es la forma maligna de la obesidad, en la población adulta. Se ha propuesto la hipótesis de que la obesidad abdominal tenga relación con alteraciones del eje funcional hipotálamo-hipófisis-adrenal. El exceso de grasa abdominal visceral se encuentra en sujetos con elevación de la secreción diurna de cortisol, así como la presencia de manifestaciones clínicas de síndrome plurimetabólico. La idea de que, tanto las acumulaciones viscerales, así como las consecuencias metabólicas de las mismas tengan que ver con esta hipersecreción de cortisol, ha sido analizada repetidamente<sup>(102)</sup>.

Se ha investigado la asociación de la obesidad central con el hiperandrogenismo, condición que en mujeres, es un factor de riesgo independiente para síndromes de insulinoresistencia, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer<sup>(103)</sup>. Se ha determinado que el androgenismo tiene su origen, en parte, en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales, porque se ha demostrado que los esteroides adrenales como la dehidroepiandrosterona y el cortisol se encuentran paralelamente elevados, además se ha encontrado

en algunos casos, polimorfismos del gene que codifica a la aromatasa del tejido adiposo, responsable de la conversión de testosterona hacia  $17\beta$  estradiol y en algunos otros, polimorfismo que afecta la codificación de receptores androgénicos del tejido adiposo, alterando de esta manera, la sensibilidad a los andrógenos<sup>(102)</sup>.

La hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ja sido objeto de estudio para determinar su relación con una hiperactivación paralela del sistema nervioso simpático y con la hiperinsulinemia, para provocar la hipertensión arterial, que se presenta con alta frecuencia en los pacientes con elevados niveles de grasa visceral.<sup>35</sup> Aproximadamente la mitad de las mujeres con sobrepeso u obesidad, en edad fértil, presentan síndrome de ovarios poliquísticos<sup>(94)</sup>.

La obesidad central o abdominal, que es la más relacionada con riesgos de trastornos metabólicos, resulta de la grasa intra-abdominal peri-visceral. La medida de circunferencia de cintura es el mejor indicador de grasa visceral abdominal, y es condición indispensable para diagnóstico del síndrome metabólico, de acuerdo a la IFD (International Federation of Diabetes). En los niños, la obesidad visceral está relacionada con la elevación de la presión arterial, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), triglicéridos (TGL), descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y la resistencia a insulina (RI)<sup>3</sup>. Un perímetro abdominal amplio por sí solo, identifica arriba del 46% de individuos que desarrollarán síndrome metabólico en los siguientes 5 años<sup>(104)</sup>. Esto significa que la prevalencia del síndrome metabólico es alta entre niños y adolescentes obesos, aparte de que aumenta la severidad de la obesidad, y con la adiposidad central o visceral en particular.

Se han utilizado diversas herramientas de medición antropométrica de la adiposidad abdominal o visceral además de la circunferencia de cintura (CC) como el índice cintura-cadera (ICC) y el Índice cinturaestatura (ICE) con la finalidad de un correcto diagnóstico de obesidad central. La circunferencia de cintura es buen indicador de obesidad central, con utilidad clínica y epidemiológica. La medición de pliegues cutáneos es difícil, además la sensibilidad es menor que el índice de circunferencia de cintura, por lo que se ha descrito que ésta última en niños y adolescentes es buen predictor de complicaciones de riesgo cardiovascular<sup>(105)</sup>. Así mismo, las evaluaciones de adiposidad central coinciden en asociación de valores altos del ICC (índice cintura-cadera) con concentraciones elevadas de algunos lípidos séricos por lo que se ha hipotetizado que un ICC elevado en niños pueden fungir como predictor potencial de riesgo a desarrollar dislipidemias y enfermedades cardiovasculares en edad adulta, si estos valores se mantienen en forma sistemática o en el tiempo<sup>(106)</sup>.

El Índice Cintura Estatura (ICE) pudo diagnosticar un porcentaje mayor de pacientes con obesidad visceral, pero debe respaldarse con el Índice de Masa Corporal (IMC), que incluye a toda la grasa corporal no sólo la abdominal, y presentó correlación leve con LDL-C (colesterol de baja densidad). La relación entre Cintura y Cadera fue capaz de establecer más factores de riesgo cardiovascular relacionadas con la presión arterial sistólica y diastólica, y presencia exagerada de LDL-C. y ácido úrico sérico. El Índice Cadera Cintura detectó obesidad visceral en menor porcentaje y se correlacionó de manera positiva con HDL-C. Las relaciones entre estos índices y el diagnóstico pueden diferir según el grupo étnico-geográfico, edad, sexo y por consecuencia con amplia variabilidad en cada uno de los estudios, por lo que sería de utilidad que en nuestro país se realizaran investigaciones multicéntricas para determinar puntos de corte específicos de los índices de adiposidad visceral en población pediátrica<sup>(107)</sup>.

La prevalencia del Síndrome Metabólico ha ido en aumento en los últimos años, por lo que se considera un desafío importante para la salud pública, por razones como su alta frecuencia, y su papel en el incremento de hasta seis veces el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, DM2, y mortalidad por estas causas<sup>(108)</sup>. En Suramérica, se ha reportado una prevalencia general de SM entre 18,8% y 43,3%<sup>(109)</sup>.

La obesidad puede provocar la disfunción cardiometabólica a través de una serie de mecanismos fisiopatológicos interrelacionados.

- a. Resistencia a la insulina:** La obesidad, especialmente la acumulación de grasa visceral, puede llevar a una resistencia a la insulina. Esto significa que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre y puede conducir a diabetes tipo 2.
- b. Inflamación crónica:** El tejido adiposo en exceso libera una serie de sustancias proinflamatorias llamadas adipocinas. Estas sustancias pueden causar inflamación crónica de bajo grado, que está asociada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>.
- c. Disfunción endotelial:** La obesidad puede afectar la función del endotelio, que es la capa de células que recubre los vasos sanguíneos. La disfunción endotelial puede llevar a una menor producción de óxido nítrico, una molécula crucial para la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que contribuye a la hipertensión.

- d. Alteraciones en el metabolismo lipídico:** La obesidad está asociada con niveles elevados de triglicéridos y colesterol LDL (colesterol “malo”), y niveles reducidos de colesterol HDL (colesterol “bueno”). Estas alteraciones pueden contribuir a la aterosclerosis, que es el endurecimiento y estrechamiento de las arterias<sup>2</sup>.
- e. Hiperactividad simpática:** La obesidad puede aumentar la actividad del sistema nervioso simpático, lo que puede llevar a un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, incrementando así el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>.

Estos mecanismos no actúan de manera aislada, sino que están interconectados y pueden exacerbarse mutuamente, aumentando significativamente el riesgo de disfunción cardiometabólica en individuos con obesidad.

El aumento de la prevalencia del sobrepeso, la obesidad y de la diabetes mellitus tipo 2 DM2 ha sido de tal significación, que, como se ha dicho, los organismos internacionales y regionales de salud (OMS, OPS) hayan declarado esas condiciones como verdaderas pandemias del siglo XXI, que afectan a todos los grupos de edades, sexos y etnias de la población<sup>(92)(110)</sup> Por su parte, las enfermedades no transmisibles, las cuales son en parte inducidas por la obesidad, tienen un gran impacto en la tasa de morbilidad y mortalidad de la población, además de ser factores de riesgo del desarrollo de hipertensión arterial (HTA)<sup>(111)</sup>, de ECV (enfermedades cardiovasculares)<sup>(112)</sup>, entre otras consecuencias, ocasionando un gran coste de salud en Estados y familias<sup>(113)</sup>.

También se ha observado que el incremento de la acumulación de grasas en el tejido adiposo visceral (TAV) cursa con la obesidad abdominal y alteraciones del metabolismo glucolipídico y dislipidemias como resultado de la instauración asintomática progresiva de la resistencia a la insulina (RI)<sup>(114)</sup>. Todo esto puede provocar con una gran probabilidad, una respuesta inflamatoria crónica del tejido adiposo visceral implicada en los cambios de sus funciones endocrinoimmunometabólicas.

Así, la disfunción del tejido adiposo visceral se asocia a la resistencia a la insulina y a la etiopatogenia de la aterosclerosis que subyace en la manifestación clínica de enfermedades vasculares, componentes del síndrome metabólico<sup>(114)</sup>. La enfermedad inflamatoria sistémica aterosclerosis (ATE) se inicia desde la niñez, al igual que la resistencia a la insulina, pero sigue un curso silente progresivo durante años que limita la aplicación de medidas preventivas<sup>(115)</sup>.

Los factores de riesgo de la ATE son, a saber, el síndrome metabólico, la DM2, la HTA, la resistencia a la insulina, la hipercolesterinemia, la enfermedad renal crónica, así como el tabaquismo y sedentarismo. Las manifestaciones clínicas de mayor prevalencia en la ATE son la coronariopatía aterosclerótica, la enfermedad cerebrovascular aterotrombótica y la enfermedad periférica obstructiva crónica de alta incidencia en el incremento de la discapacidad, mortalidad y el coste familiar y social<sup>(27)</sup>.

El síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas afectan tanto la salud de la población de países de economía alta, media y baja o emergentes. La situación se torna más preocupantes en los países pobres, porque estos también presentan una alta prevalencia de enfermedades infecciosas, además de las enfermedades no transmisibles.

A pesar de que la medicina basada en la evidencia establece una relación entre el síndrome metabólico y factores como la edad, el sexo y la herencia, También se ha señalado la importancia de los factores ambientales, los cuales se hallan condicionados por la situación socioeconómica del país en cuestión, los efectos de la globalización económica y los estándares de vida de la sociedad contemporánea.

La población pediátrica y adulta joven los grupos de mayor vulnerabilidad, pues Esta población muestra una mayor preferencia por el consumo de dietas desbalanceadas y estilos de vida sedentarios, lo cual, al asociarse con alguna predisposición genética<sup>(116)</sup>, favorecen el incremento de prevalencia de sobrepeso y de obesidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Hoy en día, tomando en cuenta los datos alarmantes acerca de la pandemia de la obesidad, se ha definido como prioridad de las políticas de salud en todo el mundo, la realización de estudios y estrategias de prevención, con el fin de reducir la morbimortalidad asociada a esa condición. Especial atención merecen la generalización de las dietas ricas en calorías, promovidas por la publicidad, porque ellas causan acumulación de la reserva de lípidos en forma de triglicéridos, provocando hipertrofia de los adipocitos que se asocia a la expresión y desarrollo de una respuesta inflamatoria del tejido adiposo visceral, abdominal y del pericardio<sup>(117)</sup>.

La inflamación del tejido adiposo visceral va asociada a la disfunción endocrino-inmunitaria-metabólica en esa zona del cuerpo, lo cual, a su vez, se vincula con el incremento de la resistencia a la insulina que se halla asociada a los fallos endocrino-inmuno-metabólicos y vasculares, reconocidos componentes del síndrome metabólico. Existen, además, suficientes evidencias clí-

nicas de la asociación de la obesidad con el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad y el efecto en éste de los factores de riesgo como el consumo de dietas hipercalóricas, la ausencia de actividad física, la exposición a tóxicos y el envejecimiento<sup>(117)</sup>.

También se ha evidenciado que el exceso de acumulación de grasa en el tejido adiposo visceral intensifica la hidrólisis de triglicéridos y la incorporación a la sangre de ácidos grasos libres, implicados en los cambios funcionales del tejido. Esto ha llevado a considerar como indicador analítico indirecto de la disfunción del tejido adiposo visceral, el incremento de los niveles de ácidos grasos libres en circulación. El incremento de lipogénesis en adipocito provoca hipertrofia e hiperplasia en el tejido adiposo visceral. Los adipocitos hipertrofiados y las células no adiposas localizadas en el estroma vascular del tejido adiposo visceral: los preadipocitos, las células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y macrófagos incrementan la secreción anormal de citoquinas y moléculas proinflamatorias. Entre éstas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) de acción local y sistémica, la proteína quimioatráctica de monocitos-1 (MCP-1) responsable de la infiltración significativa de macrófagos al tejido adiposo visceral, los factores estimuladores de colonia (FEC) y la óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) generan la inflamación crónica de la obesidad.<sup>50-54</sup> Existen evidencias que relacionan al TNF- $\alpha$  y a la IL-6 con la resistencia a la insulina y la aterosclerosis (ATE), que subyace en la manifestación clínica de la HTA, las ECV y las alteraciones vasculares de la DM2.<sup>12,13,15,41,49,55-57</sup> La liberación de TNF- $\alpha$  e IL-6 por el tejido adiposo visceral se relaciona con el aumento de los niveles séricos de glucosa (hiperglucemia) e insulina (hiperinsulinemia)<sup>(114)</sup>.

El TNF- $\alpha$  interviene en la expresión de la resistencia a la insulina al alterar el mecanismo de autofosforilación del primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1), lo cual impide la progresión de señalización intracelular de la hormona<sup>(118)</sup>. El TNF- $\alpha$  disminuye la expresión de genes que codifican para los transportadores de glucosa insulina sensibles GLUT-4. El TNF- $\alpha$ , la IL-6, la hiperplasia del tejido adiposo visceral y la resistencia a la insulina que se establece tienen efectos en la activación de la lipasa sensible a hormonas (LSH), dando como resultado un aumento de la lipólisis de triglicéridos almacenados y un incremento de la concentración de ácidos grasos libres en sangre, lo que pudiera considerarse una evidencia de cómo influye la respuesta inflamatoria crónica del tejido adiposo visceral en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina y, por extensión, su asociación al desarrollo de la aterosclerosis que provoca la disfunción del endotelio vascular en la HTA, la DM2 y las ECV<sup>(119)</sup>.

Existen evidencias de la relación entre la condición metabólica de resistencia a la insulina como factor de riesgo independiente de ECV y el origen y desarrollo de la DM2 y otras enfermedades no transmisibles de alta prevalencia e incidencia en la morbimortalidad y coste social. La resistencia a la insulina se considera el factor etiopatogénico de DM2 y un estado prediabético. Ambos estados patológicos tienen un curso silente evolutivo progresivo que limita el diagnóstico temprano favoreciendo la tendencia al incremento de prevalencia de la diabetes y ECV en la población.

Ante la evidencia reunida de la asociación entre obesidad abdominal y resistencia a la insulina, como factor de riesgo interdependiente de DM2 y ECV, resulta necesario realizar estudios que detecten la presencia de factores de riesgo en la población obesa asintomática, sin diagnóstico positivo de DM2 y/o ECV. Son necesarios estos estudios sobre todo en la población de niños y jóvenes, en la cual se ha observado la tendencia al incremento de sobrepeso y obesidad ocasionado por inadecuados hábitos alimenticios y estilos de vida no saludables<sup>(120)</sup>.

Se debe enfocar la atención primaria de salud, a la determinación del síndrome metabólico y desarrollar programas de prevención para evitar o retardar la expresión y desarrollo de la DM2 y sus complicaciones. Los estudios clínicos logran detectar la presencia de síndrome metabólico y/o de algunos de sus componentes empleados como criterios clínicos, lo cual sirve para establecer programas o medidas de prevención farmacológica o no farmacológica. No obstante, los pacientes obesos con índice de masa corporal > 40 más diabetes DM2 y/o ECV deben excluirse de estos estudios, pues ya clasifican en la categoría de síndrome metabólico premórbido.<sup>6(121)</sup>

## **5.2. Síndrome metabólico relacionado a la disfunción cardiometabólica.**

El síndrome metabólico y la disfunción cardiometabólica están estrechamente relacionados debido a que ambos comparten varios factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes. El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de varios factores de riesgo como la obesidad abdominal, hipertensión, hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre) y dislipidemia (niveles anormales de lípidos en sangre). Estos mismos factores de riesgo son también determinantes clave en la disfunción cardiometabólica<sup>(108)</sup>.

La resistencia a la insulina es un componente central del síndrome metabólico y juega un papel crucial en la disfunción cardiometabólica. La resistencia a la insulina puede llevar a hiperglucemia y dislipidemia, que a su vez

contribuyen a la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, la inflamación crónica de bajo grado está asociada con, tanto con el síndrome metabólico como con la disfunción cardiometabólica. El tejido adiposo en exceso libera adipocinas proinflamatorias que pueden dañar los vasos sanguíneos y el corazón. La disfunción endotelial, que es la incapacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse adecuadamente, es común en ambos trastornos. Esta disfunción puede ser causada por la hipertensión y la hiperglucemia presentes en el síndrome metabólico, y contribuye a la disfunción cardiometabólica.

El síndrome metabólico aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Estos riesgos son parte integral de la disfunción cardiometabólica, que se refiere a la combinación de trastornos metabólicos y cardiovasculares<sup>(114)</sup>.

En resumen, el síndrome metabólico y la disfunción cardiometabólica están interrelacionados a través de una serie de mecanismos fisiopatológicos comunes que incluyen la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción endotelial. Abordar estos factores de riesgo de manera integral es crucial para prevenir y manejar ambas condiciones.

El síndrome metabólico se considera un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, presión arterial elevada y dislipidemia aterogénica. El origen del síndrome metabólico se debe a la combinación de los factores genéticos y epigenéticos, estilo de vida y factores ambientales. La enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2 son las principales condiciones coexistentes. El diagnóstico se realiza cuando hay presencia de tres o más de los cinco criterios que incluyen: 1) presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm/Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 85$  mm/Hg, 2) niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, 3) niveles de HDL.

La fisiopatología del Síndrome Metabólico comprende varios mecanismos complejos que aún no se han logrado dilucidar por completo y existe un debate en cuanto a si los distintos componentes del SM (hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad) constituyen patologías distintas o si estas caen dentro de un proceso etiopatogénico común más amplio. Se ha establecido que el SM se debe a la combinación de factores genéticos y epigenéticos, estilos de vida y factores ambientales. La adiposidad visceral ha demostrado ser un importante desencadenante en la mayoría de las vías que explican el SM. Los actores esenciales en la progresión del SM y su posterior

transición a enfermedad cardiovascular y DM tipo 2 son la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la activación neurohormonal<sup>(122)</sup>. Además, se ha descrito el aumento de la adiposidad visceral, produce a nivel cardiovascular un aumento de los niveles de angiotensina 2 y por ende un aumento de la presión arterial. A nivel inflamatorio se describe que las vías patogénicas que integran el SM culminan con la elevación de marcadores inflamatorios tales como IL-6, PCR y FNT $\alpha$  ya que la resistencia a la insulina y la obesidad aumentan el estrés oxidativo que inducen a la activación de la cascada inflamatoria y conduce a fibrosis tisular, aterogénesis y posteriormente a enfermedad cardiovascular.

Se ha observado en múltiples estudios que la resistencia a la insulina en los tejidos grasos se inhibe la lipólisis mediada por la insulina, esto provoca un aumento de los ácidos grasos libres y empeora la resistencia a la insulina; a nivel muscular afecta al sustrato del receptor de la insulina, lo cual disminuye una traslocación del GLUT-4 a la superficie y, por lo tanto, a una menor captación de glucosa y estos mismos ácidos promueven en el hígado la glucogénesis y la lipogénesis, todo está cascada de resistencia a la insulina culmina con la DM tipo 2<sup>(123)</sup>.

Se presenta entonces el síndrome metabólico (SM) como el resultado de una compleja interrelación de factores de riesgo cardiometabólicos, que se asocia con un incremento entre dos y seis veces el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y muerte por todas las causas<sup>(124)</sup>.

El diagnóstico de SM se realiza de acuerdo con tres de cinco criterios:

- a. obesidad central,
- b. hipertrigliceridemia,
- c. hipertensión arterial (HTA),
- d. hiperglucemia y
- e. bajos valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>(108)</sup>.

En pacientes con susceptibilidad genética<sup>(125)</sup>, la exposición a ciertos factores de riesgo confluye para generar resistencia a la insulina (RI), inflamación crónica sistémica de bajo grado, protrombosis, estrés del retículo sarcoplásmico, y eventos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo clínico y manifiesto de la enfermedad<sup>(126)</sup>.

La explicación que ha logrado el mayor consenso en la comunidad científica, se refiere al límite de la expansibilidad del tejido adiposo y de los ácidos

grasos libres (AGL). Esta explicación refiere que la obesidad (principalmente abdominal), se produce por una acumulación excesiva de grasa en los adipocitos que sobrepasa su capacidad de almacenamiento, desencadenando un cambio fenotípico que lleva a inflamación de bajo grado y RI en los adipocitos. Esto hace que liberen una cantidad excesiva de AGL a la circulación sanguínea, que pueden redirigirse del tejido adiposo y promover la acumulación de depósitos ectópicos de grasa visceral a órganos como el hígado, páncreas y músculo esquelético, a los cuales se extiende la RI. Como consecuencia, hay lipotoxicidad y resulta en las perturbaciones metabólicas características del SM, como la hiperglucemia y la dislipidemia<sup>(127)</sup>.

### **5.3. Abordaje de la obesidad visceral**

La obesidad es el elemento básico en el Síndrome Metabólico, por lo que se considera que la estrategia primaria debe dirigirse a la pérdida ponderal. Si esto se logra, se mejoraría la sensibilidad a la insulina, además de presentarse modificaciones favorables en las más importantes manifestaciones del síndrome. En términos generales, las recomendaciones para lograr tal objetivo incluyen una combinación de restricción del consumo calórico diario y mayor actividad física<sup>(128)</sup>.

Se ha observado que, por cada kilogramo de peso corporal perdido debido a las restricciones dietéticas, la adiposidad visceral se reduce alrededor de un 2-3%; la pérdida de grasa visceral se asocia con reducción de la inflamación sistémica, el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, así como la reducción de los niveles de glucosa e insulina en ayunas.

También se ha abordado con fármacos la obesidad. Entre los principios más utilizados en la terapia farmacológica, se encuentra la liraglutide, anorexígenos como la fentermina y la sibutramina, e inhibidores de la absorción como el orlistat. Los métodos farmacológicos están indicados en pacientes después de 3-6 meses de dieta y ejercicio sin éxito en la pérdida de peso y que tengan obesidad o en pacientes que además de sobrepeso tengan otros factores de riesgo cardiovascular. Fármacos como la metformina pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y ayudar a reducir la grasa visceral. Para la dislipidemia se recomiendan las estatinas y otros fármacos con el fin de controlar los niveles de colesterol pueden ser necesarios para reducir el riesgo cardiovascular asociado.

Existen los métodos quirúrgicos como la cirugía bariátrica, pero solo se aplica para pacientes con IMC  $\geq$  a 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades asociadas que no logran pérdida de peso significativa después de 2 años de dieta, ejercicio y fármacos<sup>(123)</sup>.

Abordar la obesidad visceral desde la perspectiva de la disfunción cardiometabólica implica una combinación de cambios en el estilo de vida, intervenciones farmacológicas y, en algunos casos, procedimientos quirúrgicos. En cuanto a la modificación del estilo de vida, se debe seguir las indicaciones de dietas saludables, equilibradas y ricas en nutrientes, baja en azúcares refinados y grasas saturadas. Se recomienda también aumentar el consumo de frutas, verduras, granos enteros y proteínas magras.

Uno de los cambios más importantes en el estilo de vida es superar el sedentarismo mediante la realización de actividad física y ejercicio regular, como caminar, correr, nadar o practicar deportes, ayuda a reducir la grasa visceral y mejora la sensibilidad a la insulina.

También se recomienda conocer y aplicar diversas técnicas para el manejo del estrés, como la meditación, el yoga y la respiración profunda, pueden ayudar a reducir los niveles de cortisol, una hormona que contribuye a la acumulación de grasa visceral<sup>2</sup>.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos, se aplican en casos de obesidad severa, la cirugía bariátrica puede ser una opción efectiva para reducir significativamente la grasa visceral y mejorar los parámetros cardiometabólicos.

Es importante realizar evaluaciones periódicas del perímetro de cintura y otros indicadores de riesgo cardiometabólico para monitorear el progreso y ajustar las intervenciones según sea necesario. Estas estrategias combinadas pueden ayudar a abordar la obesidad visceral de manera efectiva, reduciendo así el riesgo de disfunción cardiometabólica y mejorando la salud general<sup>(129)</sup>.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo VI**

Dislipidemia y  
disfunción endotelial



## 6.1. Fisiopatológica de la Dislipidemia y Disfunción Endotelial

Con el término dislipidemia se comprende un conjunto de condiciones en las cuales se presenta un excedente en las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), triacilglicéridos (TAG) y colesterol total (CT). Igualmente, al disminuir significativamente los niveles de lipoproteínas de alto peso molecular (HDL) se produce una situación patológica, pues estas sustancias desempeñan roles muy importantes en las distintas fases de la formación de la placa ateromatosa, necesariamente en el contexto de una disfunción endotelial<sup>(130)</sup>.

La presencia de alguna de las variantes de dislipidemia, se ha correlacionado con la aparición de complicaciones cardiovasculares. Una observación sistemática ha mostrado que los pacientes con dislipidemia muestran una circunferencia abdominal y de cadera mayor a las medidas normales<sup>(131)</sup>, lo cual se relaciona con la adiposidad visceral. Esta puede ser una adiposidad disfuncional, que es un factor significativo en los procesos fisiopatológicos de la inflamación crónica de bajo grado típica de la obesidad, proceso que está íntimamente relacionado con la acumulación ectópica de grasa, incluyendo la formación de placas ateroscleróticas<sup>(132)</sup>.

Por otra parte, la dislipidemia, al alterar los niveles normales de lípidos en la sangre, afecta directamente a los endotelios de los vasos sanguíneos, provocando disfunción endotelial, patología que es el principal en la patogénesis de la enfermedad arterial arterioesclerótica. El daño endotelial inicial suele ser inducido por la HTA, la DM, el hábito tabáquico y otras condiciones que precipitan la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs). Estas ulteriormente generan disfunción endotelial que, de esta manera, exponen la matriz extracelular de la íntima y facilitando el anclaje y migración de los diversos componentes patogénicos de la placa ateromatosa<sup>(133)</sup>.

Los daños por actividad oxidativa en el endotelio irrumpen con el metabolismo normal del óxido nítrico (ON), un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación de células musculares vasculares. Más allá de esto, el ON inhibe los procesos de oxidación de la LDL y disminuye la capacidad de migración de los leucocitos de la luz vascular a la capa íntima<sup>(134)</sup>.

Al comprometerse el endotelio, la LDL, sobre todo, pero también, aunque en menor proporción las lipoproteínas de muy baja e intermedia densidad (VLDL e IDL respectivamente), migran del plasma y terminan retenidas en la matriz extracelular de la íntima<sup>(135)</sup>. El LDL acumulada en el nivel subendotelial, además de porciones de VLDL, activan el factor nuclear kappa B (NF-kB) en

el endotelio, incrementando las proteínas de adhesión como la VCAM-1 y la selectina P, además de aumentar la producción de proteínas y receptores proinflamatorios que facilitan que los monocitos migren al subendotelio<sup>(136)</sup>.

Cuando los remanentes de LDL, VLDL, IDL y otros componentes se acumulan en la íntima, la lipoproteína apo B-100, mayormente presente en la LDL, se oxida, transformándose en oxi-LDL, un potente ligando de los receptores scavenger de los macrófagos clase A y B, del sistema inmune. La activación de dichos receptores promueve la fagocitosis de la oxi-LDL por parte de los macrófagos, generando células espumosas, de poca movilidad, por lo que son incapaces de migrar fuera de la capa íntima y quedan atrapadas en el subendotelio<sup>(137)</sup>.

La oxi-LDL generada en este proceso, es un quimioatrayente que, al mismo tiempo, promueve la migración y activación de nuevos monocitos, células inflamatorias y células musculares vasculares (CMV). La adición subsecuente de nuevas células blancas produce un aclaramiento de células espumosas a través de la inducción de su apoptosis, generando un centro necrótico de células espumosas. Estas son fagocitadas por las células dendríticas, generando entonces la formación de células dendríticas espumosas<sup>(137)</sup>.

El ambiente de continua apoptosis y fagocitosis de células propicia la formación de un entorno lleno de citocinas proinflamatorias. Esto activa las CMV, induciendo su proliferación y migración, con lo cual se modifica también su fenotipo<sup>(138)</sup>. Al proliferar las CMV, se incrementa también la producción de matriz extracelular, con elementos como los proteoglicanos y la elastina, en función de compensar la distorsión estructural generada por la acumulación subendotelial de lipoproteínas y células espumosas<sup>(139)</sup>.

El proceso llega a su punto culminante cuando las CMV sintetizan importantes cantidades de colágeno, componente de la porción fibrosa de la placa ateromatosa que le brinda cierta estabilidad a la placa. Este proceso se regula gracias a la secreción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Así, las dislipidemias actúan directamente en la formación de la placa ateromatosa, sustentando desde el punto de vista molecular la correlación clínica evidenciada en los estudios observacionales<sup>(140)</sup>.

La disfunción endotelial (DE) se caracteriza por el desbalance de los factores vasodilatadores y vasoconstrictores que derivan del endotelio; existe predominio de sustancias vasoconstrictoras, lo que ocasiona alteraciones fisiopatológicas progresivas. Estas anomalías pueden provocar procesos prooxidantes, proliferativos y de adhesión celular. La adhesión resulta de la

interacción específica entre las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio y leucocitos. Los niveles de CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan aterosclerosis. Esta sobreexpresión de CAM, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión<sup>(141)</sup>.

Como se sabe, las arterias y las venas se encuentran constituidas por tres capas: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La pared más interna es una túnica íntima y posee tres componentes fundamentales: endotelio, lámina basal y capa subendotelial. Por su parte, los capilares solo se componen de una capa de células endoteliales y su lámina basal. El endotelio es un tejido epitelial plano simple que posee en su superficie luminal una amplia variedad de receptores y moléculas de adhesión para lipoproteínas de baja densidad, insulina e histamina<sup>(142)</sup>.

Las células endoteliales presentan una morfología alargada que desde su porción basal llegan a mantener contactos mioepiteliales con las células musculares lisas de la túnica media en las arterias y venas. Las paredes de los capilares más pequeños presentan una sola célula endotelial alrededor de su superficie, mientras que los capilares más grandes presentan de 2 a 3 células<sup>(143)</sup>. Este tejido participa activamente en interacciones homeostáticas con el medio; secreta óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), trombomodulina, activador tisular del plasminógeno, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, glucosaminoglicanos, endotelina 1 (ET-1) y sustancias trombogénicas, mismas que regulan las propiedades morfofuncionales de la vasculatura arterial, venosa, linfática y participan en la patogenia de enfermedades asociadas a disfunción endotelial<sup>(144)</sup>.

Entre los principales factores vasodilatadores en la función endotelial, se encuentra el óxido nítrico (NO), que, en general, participa en el proceso de regulación vascular. El NO producido por el endotelio se difunde al músculo liso, donde activa el guanilato ciclasa que convierte la GTPc en GMPc. Este compuesto, a su vez, activa la proteína quinasa G produciendo una inhibición de la liberación de Ca<sup>2+</sup>.

Otro elemento importante es la prostaciclina, el cual se origina en el endotelio vascular pulmonar y ofrece efectos vasodilatadores que inhibe la agregación plaquetaria y los antiproliferativos. Igualmente, el tromboxano A que se origina en las células endoteliales a partir del ácido araquidónico. Él aumenta el Ca<sup>2+</sup> citosólico ocasionando vasoconstricción. El endotelio se encarga de

mantener una barrera permeable para permitir el paso selectivo de pequeñas y grandes moléculas desde y hacia el tejido sanguíneo. Su permeabilidad es exclusivamente para sustancias liposolubles como el oxígeno (O<sub>2</sub>) y el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>); otros tipos de sustancias, como la glucosa, aminoácidos y electrolitos, logran pasar gracias a transportadores a través de endocitosis. Su función más importante es controlar la contracción y relajación de las células musculares lisas de la túnica media de venas y arterias a través de la secreción de NO<sup>(145)</sup>.

La vasodilatación y la vasoconstricción sanguínea ejerce su acción en el flujo y presión de la sangre, a través del aumento o disminución del diámetro luminal de los vasos. Al mismo tiempo cumple un rol significativo en la regulación de respuestas inmunitarias gracias a la expresión de moléculas de adhesión y sus receptores, síntesis de factores de crecimiento y en la oxidación de las lipoproteínas gracias a los radicales libres del endotelio. Además tiene la capacidad de formar una superficie antitrombogénica para la libre circulación de la sangre dentro de la vasculatura<sup>(146)</sup>.

El NO es un agente antiinflamatorio en condiciones fisiológicas normales y representa un importante neurotransmisor del sistema nervioso. El endotelio secreta citoquinas como la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [MCP-1]) y expresa proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes<sup>(144)</sup>.

Las células endoteliales detienen la inflamación en la vasculatura sanguínea, pues reducen la cantidad de ciertos mediadores de la inflamación, así como moléculas de adhesión. Por ello, se sabe que tiene una importante participación en la curación de lesiones inflamatorias actuando en la reparación tisular como factor de la angiogénesis<sup>(147)</sup>.

Se ha establecido en múltiples estudios la vinculación entre la obesidad y la disfunción endotelial. La obesidad se caracteriza por el incremento del índice de masa corporal (IMC), que es, a su vez, un importante factor de riesgo cardiometabólico. La acumulación excesiva de macronutrientes en las células adiposas de las personas obesas, determina la formación de adipocitos hipertróficos los cuales a su vez ocasionan un grave desequilibrio en las funciones endocrinas y paracrinas los mismos. Esto repercute también en la túnica íntima de los vasos sanguíneos, ocasionando disfunción endotelial como consecuencia de la cantidad de hormonas, citocinas y adipocinas que

synthetizan y liberan los adipocitos al generar un estado proinflamatorio e insulinoresistente<sup>(148)</sup>.

También actúan en la provocación de la disfunción endotelial en las personas obesas, la forma oxidada de lipoproteína de baja densidad (oxLDL) y la disminución de la biodisponibilidad de NO como causa de un problema a nivel del péptido endotelín, lo cual ocasiona la formación de una placa aterosclerótica asociada a la progresión e inicio de alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y cáncer<sup>(149)</sup>.

También influye la secreción de angiotensinógeno del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) por parte de los adipocitos disfuncionales. Al presentarse una sobreexpresión en el sistema RAAS, se produce una elevada síntesis de especies oxidativas reactivas vasculares (ROS) que ha sido asociada con la obesidad<sup>(150)</sup>.

Los principales mecanismos de la progresión de la disfunción endotelial en la obesidad son:

- a. Niveles elevados de LDL y triglicéridos,
- b. aumento de radicales de estrés oxidativo,
- c. niveles elevados de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 $\beta$ , el factor necrótico tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la leptina y la estimulación de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), lo que conlleva a
- d. actividades hemodinámicas desequilibradas, causando un proceso proinflamatorio en el tejido adiposo<sup>(151)</sup>.

La inflamación se detecta al examinar los marcadores inflamatorios, especialmente el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF15), pentraxina 3 y receptor-1 de lipoproteína de baja densidad (LOX-1). Igualmente, la galectina-3 es un biomarcador potencial de remodelación vascular y disfunciones endoteliales atribuidas a la inflamación en la obesidad<sup>(152)</sup>.

Lo propio de la disfunción endotelial es la presencia de un fenotipo endotelial alterado caracterizado por una biodisponibilidad reducida de NO, estrés oxidativo aumentado, expresión aumentada de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada<sup>(153)</sup>. En las pruebas de funcionalidad se observa una vasodilatación, dependiente del endotelio, de-

teriorada y una activación endotelial caracterizada por un estado proinflamatorio, proliferativo, prooxidante y procoagulante<sup>(154)</sup>.

En condiciones normales hay un balance entre las sustancias con propiedades vasodilatadoras, antitrombogénicas, antimiotogénicas y las sustancias con propiedades protrombóticas, proliferativas, vasoconstrictoras. Al romperse este equilibrio tan delicado, aparece un estado vasoconstrictor, proinflamatorio, prooxidante protrombótico o pro-coagulante y con características de adhesión provascular<sup>(155)</sup>.

La disminución de la biodisponibilidad de NO es indicativo de una disfunción endotelial profunda, que altera muchas propiedades del endotelio. La DE puede ser vista como una condición sistémica y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular se asocian con dicha condición y de hecho la DE se observa en varias formas clínicas de enfermedades cardiovasculares. En el estado de disfunción endotelial la CE activada participa en la activación de la trombina a través de la expresión de factores procoagulantes que contribuyen tanto a la iniciación como a la generación de trombina. Se puede citar que la CE activada expresa el factor tisular, necesario para la generación de la trombina a través de la activación del factor VII. Además, expresa una variedad de moléculas y de receptores que incrementan la adhesión plaquetaria al sitio de lesión, como el factor de von Willebrand<sup>(155)</sup>.

Entre los factores de riesgo asociados a la DE, se cuentan muchos que son igualmente factores de riesgo cardiovascular, tales como el tabaquismo, el envejecimiento, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperglicemia y una historia familiar de aterosclerosis. Otros factores que pueden llevar a esta condición son las fuerzas biomecánicas, que pueden afectar la estructura y la función del endotelio<sup>(156)</sup>.

La disfunción endotelial es considerada como el evento inicial de la aterogénesis y factor de la presentación de la aterosclerosis. La DE causa una expresión celular aumentada de moléculas de adhesión a la superficie endotelial, tales como VCAM-1, ICAM-1 y Selectina E, las cuales facilitan un mayor reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie endotelial, como requisito previo a su paso a través del endotelio hasta alcanzar el interior de la capa íntima<sup>(157)</sup>.

La activación endotelial ocasiona una mayor permeabilidad endotelial que facilita el paso y la deposición de partículas de LDL en la íntima. Una vez adentro de ella, se produce la modificación de estas lipoproteínas, generando LDL oxidadas, que presentan propiedades proinflamatorias aumentando la expresión de las mo-

léculas de adhesión y posibilitando un mayor paso de leucocitos<sup>(158)</sup>. A favorecer el paso de las partículas de LDL, y de otras lipoproteínas teniendo apo B 100, y de leucocitos hacia la íntima la disfunción endotelial se promueve la aterogénesis.

La evidencia clínica muestra que los principales factores de riesgo implicados en el deterioro de la función cardiovascular están asociados con la disfunción endotelial. La hiperglicemia y la diabetes también son actores importantes en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones ocasionando una DE cuyo origen pueden situarse en la presencia de un estado de estrés oxidativo<sup>(159)</sup>.

El principal sitio de producción de los ROS es la mitocondria y la producción aumentada de estas especies en dicha organela es también uno de los principales actores en la generación de un estado de estrés oxidativo. La mitocondria es esencial para la DE causada por la hiperglicemia a través de tres mecanismos: producción de ROS, la memoria del daño y la apoptosis. Además, los ROS mitocondriales activan vías protrombóticas y pro-inflamatorias en el endotelio vascular, un proceso que se manifiesta inicialmente como una DE, y si persiste puede llevar al desarrollo de las placas de ateroma<sup>(160)</sup>.

Cuando la función endotelial se altera cualquiera de sus funciones puede deteriorarse. Hay varias formas de medir la función endotelial. Buena parte de las técnicas tienen en común que miden la respuesta de los vasos a algún estímulo dependiente del endotelio, principalmente a una sustancia vasoactiva o a la hiperemia reactiva. La función vasomotora coronaria puede ser ensayada directamente y en forma invasiva por medio de la angiografía coronaria. En principio, un estímulo vasoactivo intracoronario, principalmente acetilcolina, es aplicado para despertar una reacción vascular dependiente del endotelio. Un endotelio funcional libera NO en respuesta a la acetilcolina, causando vasodilatación en las arterias epicardiales y en la microcirculación coronaria<sup>(154)</sup>.

La vasodilatación epicardial se mide por medio de la angiografía coronaria o del ultrasonido intravascular, la vasodilatación en la microcirculación es observada midiendo el flujo coronario mediante un Doppler<sup>(161)</sup>. Si el endotelio es disfuncional, la liberación de NO es deficiente y se observa más bien una vasoconstricción paradójica en las arterias epicardiales o en la microcirculación.

Desde un punto de vista clínico, los principales indicadores de la disfunción endotelial son los siguientes:

- a. Elevación de LDL y Disfunción Endotelial:** Los niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL) contribuyen a la formación de placas ateroscleróticas en las paredes arteriales. Estas placas pueden

causar inflamación y daño al endotelio, la capa interna de los vasos sanguíneos.

- b. Inflamación Vascular:** La dislipidemia también está asociada con procesos inflamatorios en los vasos sanguíneos. La inflamación crónica puede deteriorar aún más la función endotelial, promoviendo la progresión de la aterosclerosis.
- c. Reducción de HDL:** Los niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDL) también juegan un papel importante. El HDL ayuda a remover el exceso de colesterol de las arterias y su deficiencia puede agravar la acumulación de lípidos y la disfunción endotelial.
- d. Estrés Oxidativo:** La dislipidemia puede aumentar el estrés oxidativo, lo que daña las células endoteliales y reduce la producción de óxido nítrico, una molécula crucial para la vasodilatación y la salud vascular.

Las enfermedades cardiometabólicas son de las principales causas de muerte de personas en todo el mundo y disfunción endotelial interrumpe la permeabilidad de la barrera endotelial que forma parte de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de estas. Como tal, la anulación de la activación e inflamación de las células endoteliales tiene relevancia clínica, promoviendo este grupo de enfermedades degenerativas. El endotelio, como célula activa en el proceso de inflamación – incluida la inflamación silente o de bajo grado – constituye una diana de profundo estudio por parte de los profesionales de la salud que trabajan con pacientes cardio metabólicos, el enfoque dirigido a esta y a sus productos por y antiinflamatorios, en un futuro no lejano, podría incrementar aún más en el contexto del tratamiento médico y la prevención cardiometabólica<sup>(162)</sup>.

La combinación de estos factores puede llevar a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Por ello, el manejo de la dislipidemia a través de cambios en el estilo de vida y medicamentos es crucial para prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular.

## **6.2. Impacto de la Dislipidemia y la disfunción endotelial en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.**

La dislipidemia y la disfunción endotelial son factores clave en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, que incluyen patologías como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria. I

nexo entre las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (ECV) es innegable desde la perspectiva clínica-observacional ya que se ha visto que la mayoría de los pacientes que presentan placas ateroscleróticas suelen tener algún grado de dislipidemia, y la extensión de la placa guarda una relación lineal con la severidad de la dislipidemia.

Las dislipidemias representan un grupo heterogéneo de patologías que impactan negativamente en el comportamiento del perfil lipídico de los pacientes. Se ha demostrado que la presencia de dislipidemias incrementa el riesgo de padecer condiciones cardiovasculares diversas, entre ellas, la aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria. Esta correlación clínica se soporta sobre las bases moleculares de la participación de las dislipidemias en procesos inflamatorios, oxidativos y vasculotóxicos. En términos fisiopatológicos, existe evidencia suficiente para caracterizar a las dislipidemias como agente causal, aunque no el único, de la placa ateromatosa<sup>(140)</sup>.

La hipertensión arterial y las dislipidemias son dos condiciones interrelacionadas que comparten varios mecanismos fisiopatológicos comunes. La hipertensión arterial es una condición multifactorial que combina factores genéticos, ambientales y comportamentales<sup>(163)</sup>. Desde un punto de vista, la hipertensión es una afección producida por alteraciones en el sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático, y la disfunción endotelial<sup>(164)</sup>. También las variedades de dislipidemias, debido a que producen niveles anormales de lípidos en la sangre, están vinculadas con la aterosclerosis. El LDL (lipoproteína de baja densidad) es particularmente aterogénico, mientras que el HDL (lipoproteína de alta densidad), protege las arterias al promover la eliminación de colesterol<sup>(165)</sup>.

La correlación entre dislipidemias e hipertensión arterial se explica por la secuencia de varios mecanismos fisiológicos y bioquímicos, en los cuales la disfunción endotelial tiene un rol significativo. La acumulación de LDL en las arterias es un primer factor para una respuesta inflamatoria que lleva a la disfunción endotelial, por lo cual se reduce la producción de óxido nítrico, una molécula clave para la ocurrencia de la vasodilatación. En esas circunstancias, aumenta la resistencia vascular periférica, además de la hipertensión arterial. El aumento del colesterol total y del LDL, así como los niveles bajos de HDL, se asocian con una mayor rigidez arterial, lo cual puede aumentar la presión arterial sistólica<sup>(166)</sup>. También, el aumento de las proporciones de triglicéridos promueve la producción de moléculas proinflamatorias que afectan la función vascular.

La prevalencia total de las enfermedades cardiovasculares se ha duplicado en las últimas 3 décadas; por ello se considera que estas patologías implican un costo muy elevado para los sistemas de salud de los Estados, las familias y los propios pacientes. Por eso, se hace hoy más énfasis en las políticas educativas, dirigidas a cambiar los estilos de vida inadecuados y potencialmente de riesgo, las medidas preventivas y la identificación de los factores de riesgo<sup>(167)</sup>.

Por ello se le debe dar importancia al diagnóstico de la dislipidemia, por cuanto provoca niveles anormales de lípidos en la sangre, como colesterol y triglicéridos, lo cual puede llevar a enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, una condición en la que las arterias se endurecen y estrechan debido a la acumulación de placas de grasa. Esto aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares como infartos y accidentes cerebrovasculares.

Igual atención merece la detección, especialmente en sujetos con condición de obesidad, de la disfunción endotelial implica un deterioro en la función del endotelio, la capa interna de los vasos sanguíneos; lo cual conduce a una menor capacidad de los vasos para dilatarse, inflamación y formación de coágulos, contribuyendo así a la progresión de la aterosclerosis y otras complicaciones cardiovasculares.

También la dislipemia y la disfunción endotelial son factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca (IC), que es el estado fisiopatológico en el cual el corazón no consigue suministrar el aporte sanguíneo necesario para los procesos metabólicos periféricos o para tener un llenado ventricular adecuado, especialmente los pacientes de edad avanzada el grupo más vulnerable<sup>(165)</sup>.

La vasodilatación dependiente del endotelio se atenúa en pacientes con IC, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como conservada. Esta alteración se puede evidenciar en diferentes lechos vasculares y además se ha mostrado una marcada atenuación en la vasodilatación mediada por endotelio en arterias periféricas en pacientes con IC crónica<sup>(168)</sup>. La disfunción endotelial detectada en pacientes con IC está mediada en gran medida por una mayor formación de radicales de superóxido y otras especies oxidantes a nivel vascular.

Puede generalizarse y señalar que todas las condiciones que causan estrés oxidativo alteran el equilibrio entre la formación de radicales libres de oxígeno y su inactivación a través de los sistemas antioxidantes endógenos, lo que provoca la inactivación directa del NO, con el consiguiente deterioro de la función endotelial<sup>(169)</sup>.

En pacientes con IC se ha demostrado aumento de la actividad de la xantina-oxidasa (una enzima formadora de radicales de superóxido) y reducción de la actividad extracelular del superóxido dismutasa (la enzima responsable de la inactivación de los radicales superóxidos), que están estrechamente asociados con la alteración de la dilatación mediada por el endotelio. En consecuencia, la administración de alopurinol, un inhibidor de la xantina-oxidasa, y vitamina C, un eliminador de radicales libres de oxígeno, ha demostrado mejorar la función endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>(170)</sup>.

Como puede observarse, la dislipemia y la disfunción endotelial están interrelacionados y pueden exacerbarse mutuamente, creando un ciclo que acelera el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas. La detección temprana y el manejo adecuado de la dislipidemia y la disfunción endotelial son cruciales para prevenir estas enfermedades y mejorar la salud cardiovascular general.

### **6.3. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la dislipidemia y la disfunción endotelial en el contexto Cardiometabólico.**

El abordaje diagnóstico y terapéutico de la dislipidemia y la disfunción endotelial en el contexto cardiometabólico debe ser integral y personalizado, considerando los factores de riesgo y las comorbilidades del paciente.

El diagnóstico debe cumplir por los siguientes pasos:

- a. Evaluación Clínica:
- b. Historia clínica detallada para identificar factores de riesgo (antecedentes familiares, hábitos de vida, etc.).
- c. Examen físico para detectar signos de dislipidemia y disfunción endotelial.
- d. Pruebas de Laboratorio que contemplen: perfil lipídico completo (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos). Marcadores de inflamación y función endotelial (proteína C reactiva, homocisteína).
- e. Además, pueden aplicarse técnicas de Imagen, tales como la Ecografía carotídea para evaluar la presencia de placas ateroscleróticas, la angiografía coronaria en casos de alto riesgo o síntomas de enfermedad coronaria.

El tratamiento de estas patologías debe considerar la complejidad y el entrelazamiento de diversidad de procesos moleculares, genéticos y del ambiente que contribuyen a su aparición, Por eso se deben combinar indicacio-

nes que atiendan a modificar el Estilo de Vida, recomendando dietas saludables, ricas en frutas, verduras, granos enteros y grasas saludables (como las del aceite de oliva y los frutos secos). Además, se debe evitar o interrumpir el tabaquismo, el alcoholismo y el sedentarismo, indicando actividad física regular, al menos 150 minutos de ejercicio moderado a la semana.

Estas recomendaciones pueden complementarse con terapias farmacológicas, consistentes con las Estatinas, útiles para la reducción de los niveles de LDL y la estabilización de las placas ateroscleróticas. Así como también los inhibidores de PCSK9: En casos de dislipidemia severa o cuando las estatinas no son suficientes. También se recetan los fibratos que sirven para reducir los niveles de triglicéridos; los antihipertensivos, con el fin de controlar la presión arterial y mejorar la función endotelial.

En casos más agudos o graves, se pueden hacer recomendables intervenciones como la angioplastia, si se tratara de obstrucción significativa de las arterias coronarias. Así mismo, cirugías para instalar un Bypass coronario si se diagnostica una enfermedad coronaria avanzada.

En todo caso se hace necesario el seguimiento y monitoreo permanentes y las reevaluaciones periódicas, haciendo una medición regular de los niveles lipídicos y la función endotelial, posibilitando los ajustes terapéuticos necesarios de acuerdo a la respuesta del paciente y la evolución de la enfermedad.

En todo caso, el enfoque y el abordaje debe ser holístico, integral y personalizado, dada la complejidad, tanto de la dislipidemia, como de la disfunción endotelial, enfocando el cuidado en la reducción del riesgo de complicaciones cardiometabólicas.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo VII**

Hipertensión Arterial  
y su vínculo con la  
cardiometabolopatía



## **7.1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).**

La hipertensión arterial una de las más frecuentes condiciones de los adultos en todo el mundo. No solo es una enfermedad, sino que también es un significativo factor de riesgo de otras patologías, especialmente las cardiovasculares, entre las que se cuentan la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia renal, además de producir daños importantes en la vasculatura periférica y la retina. La relación de presión arterial y riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Esto quiere decir, que hay una proporción directa entre el nivel de presión arterial y la posibilidad de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal. Por ello, casi todas las políticas de salud en todo el planeta, contemplan acciones y programas para poder disminuir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares mediante el control de la hipertensión arterial (HTA) desde un punto de vista integral, que vaya más allá de las mediciones de la presión arterial<sup>(171)</sup>.

En los estudios epidemiológicos se observa la constante de que la hipertensión en adultos jóvenes se presenta junto al síndrome metabólico, independientemente de los criterios utilizados en la investigación. Otra condición que lo acompaña es la obesidad abdominal. Existe evidencia que demuestra que el síndrome metabólico multiplica el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, hemos comprobado que el SM no solo es un factor modificador de riesgo cardiovascular, sino que también se debe considerar en el control de la presión arterial en adultos hipertensos junto con el cumplimiento terapéutico, la comorbilidad y la actividad física<sup>(172)</sup>.

La hipertensión arterial primaria tiene que ver con variados factores, tanto ambientales, como hereditarios o genéticos, hasta ahora poco conocidos. Entre otros, se menciona al sistema renina-angiotensina-aldosterona, a la hiperactividad adrenérgica, al manejo renal de sal, al transporte electrolítico por la membrana celular y a factores de crecimiento de la pared arterial. La fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) es compleja y, entre todos estos agentes intervinientes, el más relevante es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pues se ha establecido que condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina y la inhibición del óxido nítrico<sup>(173)</sup>.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un complejo mecanismo hormonal crucial para la regulación de la presión arterial, el equilibrio

de fluidos y electrolitos, y la homeostasis del organismo. Los componentes del SRAA son los siguientes:

**a) Renina:** Es una enzima secretada por el aparato yuxtaglomerular de los riñones en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo renal o de la presión arterial. La renina convierte el angiotensinógeno, una proteína producida en el hígado, en angiotensina I. La renina es una proteasa de aspartilo sintetizada en la forma de una proenzima inactiva, la prorrenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en las arteriolas renales aferentes. La prorrenina puede ser secretada en forma directa a la circulación o ser activada dentro de las células secretoras y liberada en la forma de renina activa. El plasma humano contiene de dos a cinco veces más prorrenina que renina, pero no hay datos de que la primera contribuya a la actividad fisiológica de tal sistema. Se han identificado tres estímulos primarios de la secreción de renina: 1) menor transporte de cloruro de sodio en la región distal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que está en relación directa con la arteriola aferente correspondiente (mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteriola renal aferente (mecanismo baroreceptor), y 3) estimulación de tipo simpático de las células reninógenas a través de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ . Por lo contrario, el aumento del transporte de cloruro de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle inhibe la secreción de renina, por un mayor estiramiento dentro de la arteriola aferente renal y por antagonismo de los receptores  $\beta_1$ . También, la angiotensina II puede inhibir directamente la secreción de renina, a causa de la acción de sus receptores de tipo 1 en las células yuxtaglomerulares, sin embargo, la secreción de renina aumenta en reacción al antagonismo farmacológico con ECA-I o antagonistas de receptores de angiotensina II<sup>(174)</sup>.

**b) Angiotensina I y II:** La angiotensina I es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), principalmente en los pulmones. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que aumenta la resistencia periférica total y la presión arterial. También estimula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal, lo cual promueve la retención de sodio y agua en los riñones, para aumentar el volumen sanguíneo y la presión arterial. Es una hormona peptídica que juega un papel crucial en la regulación de la presión arterial y el equilibrio de fluidos en el cuerpo. Activa la sed en el cerebro, lo cual lleva a aumentar el consumo de agua. También libera la hormona antidiurética (ADH) que ayuda a los riñones a retener agua. La angiotensina se produce en una serie de pasos en el SRAAS. En primer lugar el hígado produce una proteína llamada angiotensinógeno. Luego, los riñones liberan

la renina. Esta convierte el angiotensinógeno en angiotensina O en una forma inactiva. Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), principalmente en los pulmones, convierte la angiotensina I en angiotensina II, la forma activa que ejerce efectos correspondientes.

**c) Aldosterona:** Es una hormona esteroidea producida por la corteza suprarrenal que promueve la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en los riñones. Esto resulta en una mayor retención de agua, aumentando el volumen sanguíneo y la presión arterial.

El RAA tiene como función principal la regulación de la presión arterial, mediante la vasoconstricción y la retención de sodio y agua. Este sistema es fundamental en la fisiopatología de varias enfermedades, como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, y es un objetivo clave para tratamientos médicos<sup>(174)</sup>. Así mismo, contribuye a equilibrio de fluidos y electrolitos, estabilizando a niveles adecuados el sodio y el potasio, además de mantener la homeostasis, con lo cual se asegura un flujo sanguíneo adecuado a los órganos y tejidos.

En las patologías cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, HTA, vasculopatías, enfermedades coronarias, el SRA tiene participación esencial de manera particular en la regulación de la PA, el tono vascular, la volemia y para facilitar la transmisión simpática. El SRA participa en la remodelación ventricular del hipertenso o del infartado, así como en la remodelación vascular que consiste en la capacidad de una arteria en adaptar su tamaño estructural ante estímulos crónicos por crecimiento o reducción del tamaño externo para mantener un lumen funcional<sup>(174)</sup>.

El SRA clásico o plasmático tiene como función la regulación de la presión arterial (PA) por medio de la liberación de Angiotensina II y el equilibrio hidrosalino, a través de la liberación de aldosterona. Normalmente, el SRA actuaría como un mecanismo de defensa que se activaría en respuesta a una hipotensión hipovolémica. Cuando la Presión Arterial disminuye como resultado de la restricción de sodio o hipovolemia, las células yuxtglomerales del riñón sintetizan una enzima, la renina, que se libera a la sangre circulante<sup>(175)</sup>.

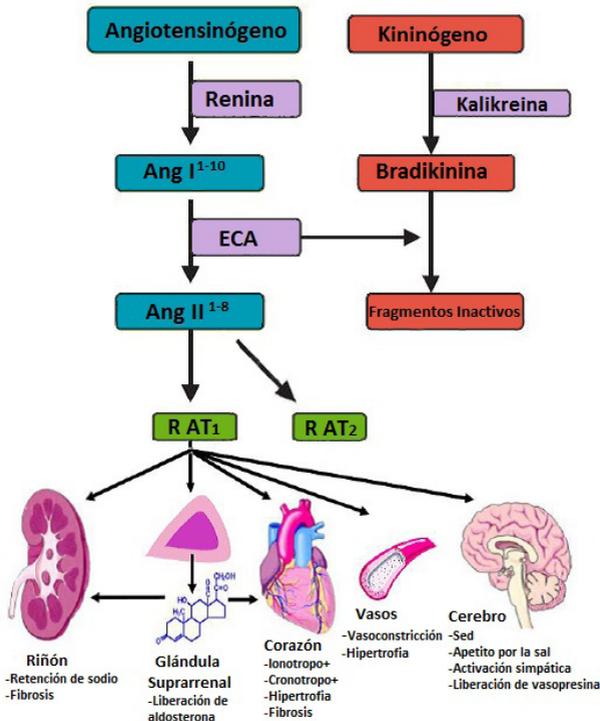
La renina rompe el enlace existente entre Leu-10 y Val-11 del angiotensinógeno (AGT), glucoproteína  $\beta$ 2 plasmática de 453 aminoácidos (55-61 kDa) que es sintetizada en el hígado, con lo cual se produce un decapeptido inactivo, la Ang I, que recibe la acción de la ECA, secretada por las células endoteliales de los pulmones y los riñones, e hidroliza el dipéptido terminal His-9-Leu-10 de la Ang I y la convierte en un octapéptido activo, la Ang II. Este

último compuesto estimula los receptores AT1 y AT2, y produce una respuesta vasoconstrictora (que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la PA), aumenta la actividad del sistema simpático, estimula la liberación de vasopresina, incrementa el cronotropismo cardíaco, y favorece la aparición de cambios en las funciones glomerular y tubular del riñón, con un aumento en la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal que es la que produce retención renal de sodio y agua, con lo que aumenta aún más la PA<sup>(176)</sup>.

Estas acciones permiten restaurar la volemia y la PA. A su vez, la propia Ang II estimula los receptores AT1 en las células yuxtaglomerulares y produce una inhibición de la síntesis y la liberación de renina a este nivel, con lo que se regula la activación del SRA<sup>(174)</sup>.

### Ilustración 2.

Sistema Renina Angiotensina.



**Fuente:** Ciau-Solís, M. et al. Sistema Renina angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel en la hipertensión arterial. *Journals of negative and positive results*. 6 (1)2010. DOI:10.19230/jonnpr.3712

## **7.2. Impacto Clínico de la Interacción entre Hipertensión Arterial y Cardiometabolopatía.**

La HTA sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo. Es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Su prevalencia permanece estable, y sin embargo, el grado de conocimiento y control de la HTA a nivel mundial. Por su parte, el síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones metabólicas que confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (DM)<sup>(171)</sup>. El síndrome metabólico es un componente de la cardiometabolopatía. Generalmente, se le reconoce por la obesidad abdominal combinada por la resistencia a la insulina, la hipertensión e la hiperlipidemia, por lo cual es considerada un gran peligro para la salud pública en todo el mundo<sup>(177)</sup>.

La interacción entre la hipertensión arterial (HTA) y la cardiometabolopatía tiene un impacto clínico significativo. La HTA es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y su coexistencia con otras condiciones cardiometabólicas, como la diabetes, la obesidad y la dislipidemia, aumenta exponencialmente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares graves<sup>(171)</sup>.

La evidencia ha mostrado que existen dos factores fundamentales que desatan esta enfermedad en la actualidad; ellos son el aumento del consumo de comida rápida alta en calorías y baja en fibra y la disminución de la actividad física debido a los transportes mecanizados y la forma sedentaria de actividades de tiempo libre. También se ha apuntado que el síndrome metabólico es un estado protrombótico y proinflamatorio caracterizado por un aumento de la actividad de las citocinas inflamatorias<sup>(178)</sup>.

El síndrome metabólico se asocia con dermatosis inflamatorias como la psoriasis, el liquen plano y la hidradenitis supurativa, pero su vínculo más relevante desde el punto de vista de su morbilidad y mortalidad, es con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperuricemia/gota, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño<sup>(179)</sup>.

Los pacientes insulinoresistentes presentan, por lo general, alta presión arterial, dislipidemia aterogénica típica con niveles plasmáticos de triglicéridos elevados, colesterol HDL (high-density lipoprotein) reducido, y colesterol LDL (lowdensity lipoprotein) pequeño y denso elevado, reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono, estado inflamatorio crónico de bajo grado, activación de la inmunidad adaptativa, y alteraciones de la reactividad plaquetaria<sup>(180)</sup>.

El riesgo de sufrir enfermedades cardiometabólicas se deben a las complejas interacciones entre los factores genéticos, ambientales y el comportamiento humano. La regulación epigenética evidencia los posibles mecanismos mediante los cuales los genes y el medio ambiente interactúan para generar determinados fenotipos específicos en los que se hace propicia la enfermedad. Estas modificaciones epigenéticas comienzan durante el embarazo en el útero materno, continúan en la adolescencia, y se pueden expresar en la edad adulta como insulinorresistencia, diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemia o HTA<sup>(181)</sup>.

Se ha determinado la prevalencia de HTA en pacientes con síndrome cardiometabólico. También es importante la evaluación de acuerdo a criterios clave, como son

1. La obesidad abdominal medida como perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres;
2. El nivel de los triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dl;
3. El nivel de colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres;
4. Presión arterial > 130-85 mmHg; 5. Glucemia en ayunas > 100 mg/dl)<sup>6</sup>.

De acuerdo a estos criterios, se han llevado a cabo diversos estudios en América Latina. El estudio transversal CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) evaluó la frecuencia de síndrome metabólico, utilizando la definición del ATPIII en 7 poblaciones urbanas del continente, entre ellas la Ciudad de Buenos Aires en Argentina. Luego de incluir 11.502 sujetos entre 25 y 64 años de edad, se observó una amplia heterogeneidad en la prevalencia de esta afección, oscilando entre 27% en la Ciudad de México y el 14% en Quito, Ecuador, mientras que en Buenos Aires fue del 17%. Se constató la frecuencia de daño en órgano blanco, de acuerdo a la presencia de placas de ateroma y el espesor de la íntima media de las arterias carótidas, las cuales se elevaron en la medida en que era mayor la cantidad de variables del síndrome metabólico presentes. Así, se confirmó la relación entre el síndrome metabólico y el daño en órgano blanco asociado<sup>(182)</sup>.

Otro estudio importante que arrojó resultados similares fue el RISIM (Red Iberoamericana de Síndrome Metabólico), el cual realizó una evaluación de las diferencias en el impacto de los componentes del síndrome metabólico entre la población hipertensa de España y la de varios países latinoamericanos, como Argentina, Brasil, España, México, Chile, Venezuela y Colombia. Las proporciones mostraron que 38% de los pacientes presentaron 3 criterios

de síndrome metabólico, 40% 4 criterios, y 22% todos ellos. La frecuencia de un perímetro de cintura elevada fue homogénea en todos los países, con un promedio de 110 cm. en los hombres y 97 cm. en las mujeres en la Argentina, similar a la de este estudio que en promedio fue 107 cm; por otra parte, el promedio de glucemia en ayunas fue de 110 mg/dl, también cercano a estos datos: 115 mg/dl, en tanto, que la trigliceridemia fue 199 mg/dl vs 202 mg/ml. En el estudio RISIM, los valores de colesterol ligados a las HDL en hombres argentinos fue 40 mg/dl y en las mujeres 46 mg/dl, en el estudio que se presenta el promedio en ambos sexos fue 44 mg/dl.<sup>(183)</sup>

El PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), fue un estudio prospectivo de cohorte que se propuso cuantificar y comparar la asociación y la fracción poblacional atribuible de 14 factores de riesgo modificables sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en 155.722 individuos sin enfermedad cardiovascular previa de 21 países, estratificados según su nivel de ingreso en alto, mediano o bajo. Los factores de riesgo fueron agrupados en conductuales, socioeconómicos, psicosociales, y metabólicos, y dentro de estos últimos se consideraron presión arterial elevada o historia de HTA, disglucemia o historia de DM2, colesterol no-HDL y obesidad abdominal medida como relación cintura/cadera. Los puntos finales primarios del estudio fueron un compuesto de enfermedad cardiovascular (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ataque vascular cerebral e insuficiencia cardíaca no fatales), y mortalidad por todas las causas, evaluados luego de 9,5 años de seguimiento promedio. El 39,4% de la muestra fue hipertensa y el 10,2% diabética. El IMC, la relación cintura/cadera y las concentraciones de colesterol noHDL fueron más elevadas en los países de altos ingresos, la prevalencia de HTA fue más alta en los países de medianos ingresos, y la de DM2 en los países de bajos ingresos. Los factores de riesgo cardiometabólicos fueron los de mayor contribución para el desarrollo de enfermedad cardiovascular independientemente de la categoría de ingresos de los países. En la muestra global de 21 países, la HTA fue el factor de riesgo cardiovascular con mayor contribución al riesgo poblacional atribuible para enfermedad cardiovascular, con el 22,3%, seguido de los niveles elevados de colesterol no-HDL, que contribuyó con el 20,7%; mientras que en los países de medianos y bajos ingresos fue la HTA, con el 26,5% en los primeros y 14,3% en los segundos<sup>(184)</sup>.

Otro dato importante que figura como resultado del PURE es que cerca del 60% de los pacientes, presentaron un perímetro de cintura aumentado, el 50% eran hipertensos, y el 9,3% diabéticos, valores muy similares a los de este estudio, 47% de antecedentes de hipertensión y 7,7% de antecedentes

de DM2 en población general, y 55% en portadores de síndrome metabólico y 26,1%, respectivamente. Los valores promedio de colesterol total y colesterol HDL fueron 202 mg/dl y 48,4 mg/dl, respectivamente; mientras que en el estudio que se presenta el colesterol total promedio fue 200 mg/dl en población general y 217 mg/dl en sujetos con síndrome metabólico, en tanto que el colesterol ligado a HDL fue en promedio 51,2 mg/dl y 44 mg/dl, respectivamente, valores también alineados con los obtenidos en este estudio<sup>(184)(171)</sup>.

La combinación de HTA y cardiometabolopatía incrementa el riesgo de eventos como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y insuficiencia cardíaca.

Así mismo, la HTA y las condiciones cardiometabólicas pueden dañar los riñones, lo cual puede llevar al desarrollo de una enfermedad renal crónica. La presencia simultánea de HTA y cardiometabolopatía está asociada con una mayor tasa de mortalidad debido a complicaciones cardiovasculares.

El manejo de estos pacientes requiere un enfoque integral que incluya cambios en el estilo de vida, control estricto de la presión arterial y tratamiento de las condiciones metabólicas subyacentes. La hipertensión arterial y la cardiometabolopatía están estrechamente relacionadas debido a varios factores fisiopatológicos comunes. La hipertensión arterial es un componente importante del síndrome metabólico, que también incluye obesidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipidemia. Estos trastornos aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción endotelial son mecanismos subyacentes que contribuyen tanto a la hipertensión como a la cardiometabolopatía. Estos mecanismos pueden llevar a un mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardíacas. Como ya se notó en los estudios mencionados, la combinación de hipertensión y otros factores del síndrome metabólico incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares como infartos y accidentes cerebrovasculares.

### **7.3. Abordaje del riesgo cardiovascular en la disfunción metabólica**

El tratamiento de la hipertensión en el contexto del síndrome metabólico requiere un enfoque integral que incluya cambios en el estilo de vida, como dieta y ejercicio, y en algunos casos, medicación para controlar la presión arterial y otros factores de riesgo. El riesgo cardiovascular en la disfunción metabólica, como el síndrome metabólico, se aborda mediante una combinación de cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos. Entre las estrategias

más indicadas se encuentran intervenciones educativas enfocadas en lograr modificaciones en el estilo de vida, así como cambios en la alimentación, con la adopción de una dieta saludable, rica en frutas, verduras, granos enteros y proteínas magras, y reducir el consumo de grasas saturadas, azúcares y sal.

El patrón alimentario denominado Dieta Mediterránea, ha sido recomendado repetida y ampliamente para prevenir y tratar la DMT2, con las complicaciones que presenta. Así mismo, hoy en día constituye una de las medidas más importantes para prevenir, tanto las enfermedades cardiovasculares y sus comorbilidades asociadas, es decir, la diabetes Mellitus tipo 2<sup>(185)</sup>.

El concepto de Dieta Mediterránea, hace referencia genéricamente al patrón alimentario, en gran parte constituido por vegetales de los países que rodean o están rodeados por el mar Mediterráneo; es decir, regiones mediterráneas, como Grecia y el sur de Italia, zonas donde tradicionalmente se cultivan olivos, con los cuales se elaboraba el aceite de oliva. Su origen se suele hacer remontar a los usos de las poblaciones mediterráneas de mediados del siglo XX, especialmente después de la Segunda Guerra Mundial cuando los alimentos escasearon y la población se garantizó un consumo relativamente elevado de alimentos accesibles, tales como cereales, verduras, legumbres, frutos secos, pescado, frutas frescas y aceite de oliva como principal fuente de grasa.<sup>(186)</sup>

En cuanto a las bebidas, el agua y las infusiones de hierbas se muestran como la forma más habitual y saludable de hidratar el organismo. Además, la dieta mediterránea considera el vino u otras bebidas fermentadas como una opción para los adultos, siempre que se tomen con moderación y respetando las costumbres<sup>(187)</sup>. Como puede observarse en la pirámide de alimentos, el patrón de dieta mediterránea consta de las siguientes características:

- La base principal es el cereal (como el pan integral, la pasta, el cuscús) y otros cereales sin refinar ricos en fibra.
- Otra parte importante de esta dieta es la abundancia de frutas y verduras ricas en micronutrientes, fibra y fitoquímicos.
- Productos lácteos, preferiblemente yogur bajo en grasa, queso, u otros productos lácteos fermentados, se recomiendan diariamente con moderación como fuente de calcio.
- El aceite de oliva virgen extra (AOVE) es la principal fuente de lípidos de la dieta con nueces, entre otros frutos secos y semillas.
- Se recomienda agua (1,5–2,0 L/día) como la principal fuente de hidra-

tación, mientras que el vino y otras bebidas alcohólicas fermentadas son generalmente permitidas con moderación.

- El pescado, la carne blanca y los huevos son las principales fuentes de proteína.
- Las legumbres también son una fuente de elección de proteínas de origen vegetal<sup>(27)</sup>.

Aunque hay varias versiones de dieta mediterránea, con mayor frecuencia se asume como sus principales características la siguientes:

- Un elevado consumo de verduras, frutas, frutos secos, legumbres y cereales integrales.
- Una alta ingesta de AOVE, utilizando este tanto para cocinar como para adobar o aliñar diferentes alimentos.
- Una baja ingesta de grasas saturadas
- Un consumo de pescado medio
- Entre baja y moderada ingesta de productos lácteos (principalmente en forma de queso y yogurt)
- Una baja ingesta de carne y productos cárnicos procesados
- Una moderada ingesta de vino, que además se toma regularmente.
- Un bajo consumo de cremas, mantequilla y margarina
- Un alto consumo de ajo, cebolla y especias<sup>(185)</sup>

En 2010, la UNESCO proclamó esta dieta como “Patrimonio Cultural de la Humanidad”; representando un modelo de comportamiento, una “forma de vida”, que puede garantizar una mayor esperanza de vida y mejorar la calidad de vida en sí misma. Hay pruebas consistentes y sólidas de que la dieta mediterránea se asocia inversamente con los factores de riesgo cardiovascular y directamente con el control glucémico en personas con diabetes. Varios análisis sugieren que una alta adherencia a MedDiet reduce el riesgo de desarrollarla en personas con prediabetes. Incluso puede mejorar la acción de GLP-1 lo que también demuestra ser útil en el manejo de la DMT2<sup>(188)</sup>.

Un trabajo ejemplar en la determinación de los beneficios de la Dieta Mediterránea fue el estudio PREDIMED<sup>(189)</sup> (Prevención con Dieta Mediterránea) que consistió en un ensayo aleatorizado y controlado cuya finalidad fue conocer el impacto alimentario en relación con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer y demencia. Los participantes se dividieron en tres grupos: el primero, tomaba como referencia a la dieta mediterránea y se añadía aceite de oliva virgen extra; el segundo, tomaba la misma referencia, pero se incorporaban frutos secos y el tercer grupo siguió la guía de la American Heart Association con bajo nivel de grasas vegetales y animales. Como resultados se obtuvieron que disminuyó un 30% y un 28% la probabilidad de adquirir un suceso primario en el primer y segundo grupo respectivamente.

Por otro lado, en los participantes del segundo grupo se redujo un 46% la probabilidad de padecer una enfermedad coronaria, a lo que se añadió con posterioridad la ralentización de la creación de la placa de ateroma. Por último, respecto a la diabetes mellitus tipo II, disminuyó la probabilidad en un 40% y un 18% en los grupos que tomaban aceite de oliva y frutos secos respectivamente en comparación a la American Heart Association<sup>(190)</sup>.

La dieta mediterránea es considerada uno de los patrones dietéticos con mayor evidencia científica acumulada en cuanto a sus beneficios en salud humana, por ello el mundo científico ha incrementado un interés en el estudio de su rol preventivo y como tratamiento en diversas patologías asociadas a la inflamación crónica, no únicamente la DM<sup>(191)</sup>.

En el plan de atención para las personas con enfermedades cardiometabólicas no puede faltar un programa de ejercicio regular que contemple al menos 150 minutos de actividad física moderada a la semana, como caminar, nadar o andar en bicicleta. Entre las metas, debe figurar la pérdida de peso, pues mantener un peso saludable puede mejorar la resistencia a la insulina y reducir la presión arterial y los niveles de colesterol.

Por supuesto, dependiendo del caso, no debe descartarse de entrada, el tratamiento farmacológico, que puede incluir los medicamentos para la hipertensión, tales como los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los diuréticos. Igualmente, los fármacos para la dislipidemia: Estatinas para reducir el colesterol LDL y fibratos para reducir los triglicéridos. También se suele indicar para la diabetes, la Metformina y otros agentes que mejoran la sensibilidad a la insulina.

La atención a este tipo de patologías supone una Intervención multidisciplinaria que implica la colaboración entre médicos, nutricionistas, y otros

---

profesionales de la salud para un enfoque coordinado y personalizado. También debe tener un componente educativo con el fin de explicar, informar y empoderar a los pacientes para que tomen decisiones saludables y sigan sus planes de tratamiento.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo VIII**

Diabetes mellitus tipo 2  
y enfermedad cardiovascular



## 8.1. Interacción con otros factores de riesgo cardiovascular

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la incapacidad del organismo para producir suficiente cantidad de la hormona insulina o por la respuesta alterada o negativa a la misma. Esta situación ocasiona el aumento anormal de las concentraciones de azúcar (glucosa) en sangre<sup>(192)</sup>.

La epidemiología de esta dolencia es alarmante en todo el mundo, pues se estima que la cantidad de pacientes con diabetes se ha incrementado, casi duplicándose cada año. Así mismo, la prevalencia de esta enfermedad aumenta a un ritmo más acelerado en los países de renta baja y mediana que en los de renta elevada. También la mortalidad se eleva con cada año. Ya en 2019, la diabetes era la novena causa más importante de muerte, por lo que se declaró el 14 de noviembre como día internacional de esa enfermedad y se anunció un programa especial de investigación sobre sus estragos en la población<sup>(193)</sup>.

La diabetes causa nuevas patologías como la ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores. La diabetes mal controlada aumenta las posibilidades de estas complicaciones y la mortalidad prematura. Además, las personas con diabetes tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y tuberculosis, especialmente aquellas con mal control glucémico<sup>(193)</sup>.

Aunque existen varios tipos de Diabetes mellitus, los más importantes, por razones epidemiológicas, son la de tipo 1 y tipo 2. La diabetes de tipo 2 se presenta la mayor parte de las veces en adultos jóvenes o a partir de los treinta años, pero después puede hacerse más frecuente a medida que aumenta la edad. Alrededor del 26% de las personas mayores de 65 años padece diabetes de tipo 2. Los últimos estudios revelan que la incidencia es cada vez mayor en niños y en adolescentes, pero la incidencia es cada vez mayor.

La diabetes tipo 2 es una discapacidad en la forma en que el cuerpo regula y usa el nivel de azúcar (glucosa) como combustible. Esta afección a largo plazo (crónica) aumenta la circulación de azúcar en el torrente sanguíneo. Eventualmente, los niveles elevados de glucosa en la sangre pueden provocar trastornos de los sistemas circulatorio, nervioso e inmunitario. En la diabetes tipo 2, hay principalmente dos problemas interrelacionados en el trabajo. El páncreas no produce suficiente insulina, una hormona que regula el movimiento del azúcar en las células, y las células no responden de manera adecuada a la insulina y consumen menos azúcar<sup>(194)</sup>.

Se han hecho estudios para tratar de determinar su incidencia en grupos étnicos, en los cuales se ha establecido que los afroamericanos y los americanos de origen asiático (en Estados Unidos) presentan un riesgo mayor de padecer diabetes de tipo 2. También los indios americanos y las personas con antepasados españoles o latinoamericanos que viven en Estados Unidos presentan un riesgo hasta dos y tres veces mayor que las personas de ascendencia caucásica. Igualmente se ha determinado que hay una predisposición hereditaria a padecer diabetes de tipo 2<sup>(195)</sup>.

La obesidad es el principal factor de riesgo de la diabetes de tipo 2. Esa condición se asocia a la resistencia a la insulina, las personas obesas necesitan dosis importantes de insulina para obtener una concentración normal de glucosa en la sangre. Otro factor que puede provocar trastornos en el procesamiento de la glucosa son algunos fármacos, lo cual provoca diabetes de tipo 2<sup>(192)</sup>.

Tener diabetes duplica el riesgo de enfermedad cardíaca diabética. Esto se debe a que, con el tiempo, el alto nivel de azúcar en la sangre por la diabetes puede dañar los vasos sanguíneos y los nervios que controlan el corazón y los vasos sanguíneos. Por lo tanto, es importante hacerse la prueba de la diabetes y, en caso de ser positiva, mantenerla bajo control. (Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.), 2021)<sup>(195)</sup>.

Se ha declarado como pandemia mundial, la diabetes mellitus (DM), y su alcance se incrementa constantemente, en relación directa con la cantidad de personas con sobrepeso, obesidad y la inactividad física. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos ha aumentado a más de 88 % en comparación con las cifras del año 2000, hoy en día se calcula que 9,3 % de los adultos entre las edades de 20 a 79 años padecen la enfermedad, que asciende a aproximadamente 463 millones de personas a nivel mundial<sup>(44)</sup>. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo de esta patología. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad son múltiples. Fundamentalmente se basa en enfermedades cardiovasculares, afectación visual, insuficiencia renal, enfermedad micro y macrovascular<sup>(196)</sup>.

Como se ha constatado de manera categórica que el vínculo entre diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, es intrínseco, se ha venido generalizando en la comunidad científica el término "diabesidad". Por una parte, esto dimensiona claramente el peligro de esta pandemia en todo el planeta, además de motivar el diseño de una intervención multifactorial dirigida a los factores de riesgo cardiovascular con el fin de reducir el riesgo de complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2.

Se ha observado que la inflamación inducida por la obesidad es el principal mecanismo para la intensificación de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Ello se debe a que el tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino capaz de producir hormonas según los estímulos que recibe. De esta manera, tanto el sistema inmune innato como el adaptativo participan en la inflamación del tejido adiposo. El tejido adiposo disfuncional observado en la obesidad se caracteriza por una falta de GPS2, lo cual predispone a un fenotipo pro-diabético. Las principales hormonas producidas por el tejido adiposo son la leptina y adiponectina, las cuales tienen acción antagonista. Después de una cirugía bariátrica, la relación adiponectina/leptina se invierte. La sensibilidad o la resistencia a la insulina predice la disminución o aumento, respectivamente, del riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2<sup>(194)</sup>.

Ahora bien, la diabetes mellitus se caracteriza por la hiperglucemia. En la diabetes del tipo 1, se produce un déficit de insulina a consecuencia de la destrucción de la célula beta pancreática; mientras que en la diabetes tipo 2, se distingue por la resistencia a la insulina. Si por un lado, se ha comprobado suficientemente que la obesidad es un factor creciente de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2, las complicaciones de esa enfermedad impactan a casi todos los tejidos del cuerpo. De hecho, es la causa fundamental de enfermedades cardiovasculares, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones. El diagnóstico en adolescentes y adultos jóvenes se ha vinculado con una forma más agresiva de la enfermedad, con el desarrollo de complicaciones graves de forma prematura<sup>(192)</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 interactúa de varias maneras con otros factores de riesgo cardiovasculares, con lo cual incrementa todavía más el riesgo de enfermedades del corazón y accidentes cerebrovasculares. En los adultos mayores con DM2 el riesgo de mortalidad es 10 % mayor que en los pacientes sin DM2. La mayor frecuencia de mortalidad se presenta en varones, y a mayor número de comorbilidades la mortalidad aumenta. Luego de realizar la regresión de Cox, los factores de riesgo para mortalidad de mayor importancia fueron fragilidad y número de comorbilidades<sup>(197)</sup>.

La población con DM2 tiene mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y este grupo es desproporcionadamente más afectado por enfermedades cardiovasculares en comparación con una población no diabética. Se ha comprobado que la enfermedad vascular diabética aumenta de dos a cuatro veces más la ocurrencia de una enfermedad arterial coronaria y de un paro cardíaco, además de aumentar de dos a ocho veces el riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>(198)</sup>.

Se ha observado que las personas con diabetes tipo 2 a menudo tienen presión arterial alta, lo que incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. La combinación de diabetes y hipertensión puede dañar las arterias y el corazón más rápidamente. En pacientes hipertensos adultos mayores, los ingresos al servicio de emergencias, usualmente, tienen mayor riesgo de mortalidad durante su estancia hospitalaria<sup>(199)</sup>.

El número de comorbilidades representa un factor de riesgo importante para el aumento de la mortalidad. De tal manera que se ha comprobado la asociación de la diabetes con la enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y depresión en adultos mayores<sup>(200)</sup>, entre otras. Los adultos mayores frágiles tienen mayor riesgo de mortalidad. De hecho, la variable fragilidad agregaba 2,62 veces más la probabilidad de tener una complicación de diabetes independientemente de su edad, sexo o número de años diagnosticado con diabetes<sup>(197)</sup>.

Una condición coexistente con la diabetes es el síndrome metabólico, que comprende un grupo de factores de riesgo, en el cual se incluye la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la presión arterial elevada y la dislipidemia aterogénica. En la etiología del síndrome metabólico se han identificado factores genéticos y epigenéticos, estilo de vida y factores ambientales. El diagnóstico debe considerar tres o más de los siguientes criterios:

1. presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm/Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 85$  mm/Hg,
2. niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL,
3. niveles de HDL (198).

La enfermedad cardiovascular y la DM 2 son las principales condiciones coexistentes. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado que el Síndrome Metabólico aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, evento cerebrovascular y enfermedad arterial periférica; aumentando, no solo su prevalencia, sino también su severidad y mal pronóstico. Cada uno de los componentes del SM promueve la aterosclerosis de forma independiente, pero cuando se agrupan, se vuelven sinérgicos aumentando de forma proporcional el riesgo de aterosclerosis y con ello el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se ha observado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta de forma exponencial cuando se asocian más de 3 de los componentes del SM<sup>(201)</sup>.

Los estudios muestran que 9 de cada 10 pacientes con diagnóstico de enfermedad aterosclerótica coronaria, tienen SM, pacientes que también muestran un riesgo 1.3 veces mayor de infarto de miocardio, independientemente del IMC, y un aumento de 2 veces del riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con las personas sin SM. Las personas con SM también están más expuestas a vasculopatía periférica. Los individuos con SM tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar DM tipo 2, independientemente de otros factores de riesgo. La resistencia a la insulina produce elevación en los niveles de glucosa plasmáticos, lo cual aumenta la demanda en las células beta pancreáticas para producir más insulina. El hiperinsulinismo compensatorio funciona en estadios iniciales y permite restaurar la euglicemia; sin embargo, la exposición crónica al exceso de glucosa eventualmente produce disfunción de células beta y muerte celular causando DM tipo 2. En forma global, el riesgo de que surja DM tipo 2 en individuos con SM aumenta de tres a cinco veces<sup>(202)</sup>.

La diabetes tipo 2 puede alterar los niveles de lípidos en la sangre, como aumentar los niveles de colesterol LDL (malo) y disminuir los niveles de colesterol HDL (bueno). Esto contribuye a la formación de placas en las arterias, aumentando el riesgo de aterosclerosis. Por supuesto, la obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo tanto para la diabetes tipo 2 como para las enfermedades cardiovasculares. La obesidad puede llevar a la resistencia a la insulina, un precursor de la diabetes tipo 2, y también está asociada con la hipertensión y la dislipidemia.

La obesidad es una enfermedad muy compleja y uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La obesidad crea resistencia a la insulina en el hígado, el tejido adiposo blanco y el músculo esquelético, añadiendo una deficiente insulino-secreción por las células del tejido pancreático para superar esta resistencia, provocando la diabetes tipo 2<sup>(203)</sup>.

El tejido adiposo es una glándula endocrina que tiene un papel relevante en el balance de energía del organismo y, por tanto, en el metabolismo, mediante la secreción de hormonas como la leptina, además de realizar la lipogénesis y la lipólisis. Así, el adipocito contribuye a la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina, la ingesta de alimentos y el gasto energético, y en última instancia la regulación del peso corporal. Estudios recientes sugieren que uno de los mecanismos que impulsan el desarrollo de la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 es la inflamación inducida por la obesidad, y que esta inflamación está mediada principalmente por las células inmunes en los tejidos locales, el particular el tejido adiposo<sup>(204)</sup>.

Al producirse un desequilibrio energético positivo, se expande el tejido adiposo con el fin de almacenar el excedente, pero esta situación puede hacerse disfuncional, con lo cual favorece la deposición de grasa ectópica en otros tejidos, afectando la regulación metabólica y, en consecuencia, la resistencia a la insulina, para crear un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Esta expansión se logra mediante ampliación de los adipocitos preexistentes por acumulación de lípidos (hipertrofia) o mediante el aumento del número de adipocitos a través del reclutamiento de pre-adipocitos (hiperplasia)<sup>(203)</sup>.

El tejido adiposo blanco anormalmente aumentado en la obesidad se asocia con alteraciones metabólicas sistémicas, además de la resistencia a la insulina, con hiperglucemia y dislipemia. Un factor clave en la etiopatogenia de la obesidad es el tejido adiposo disfuncional, caracterizado por un adipocito hipertrofiado, con aumento de la inflamación, de la fibrosis, de la función y estructura vascular. La hipertrofia del tejido adiposo representa un mecanismo de mal adaptación, lo cual se vincula con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Se entiende entonces que los factores que relacionan obesidad y diabetes tipo 2 se asocian principalmente con el fenotipo de tejido adiposo hipertrófico en lugar de con la cantidad de grasa en sí<sup>(203)</sup>. Este tejido se comunica con muchos otros órganos mediante la liberación de moléculas pro y antiinflamatorias, conocidas como adipocinas. La expresión alterada de estas moléculas juega un papel crítico en la alteración de la homeostasis de todo el cuerpo, que contribuye a la progresión de complicaciones metabólicas inducidas por la obesidad<sup>(205)</sup>.

La infiltración del tejido adiposo por células inmunes y su participación en los procesos inflamatorios son importantes para la fisiopatología de la obesidad y en el metabolismo de las alteraciones sistémicas en la obesidad (como por ejemplo la resistencia a la insulina)<sup>(206)</sup>. La inflamación inducida por la obesidad comparte muchas características con la inducida por la infección. Las dos categorías de este sistema (innata y adaptativa) operan en dicha inflamación. La diabetes tipo 2 está asociada con niveles elevados de inflamación en el cuerpo, lo que puede dañar las paredes arteriales y contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

La falta de actividad física es un factor de riesgo común tanto para la diabetes tipo 2 como para las enfermedades cardiovasculares. Mantenerse activo ayuda a controlar el peso, mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la presión arterial. Controlar estos factores de riesgo mediante cambios en el estilo de vida y, si es necesario, medicamentos, puede ayudar a reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2.

## **8.2. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad Cardiovascular en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.**

Se ha establecido categóricamente que la Obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son factores que aumentan significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita cardíaca. Se ha observado también que este riesgo crece de manera proporcional al índice de masa corporal (IMC), además de agravarse con comorbilidades como la hipertensión y la dislipemia, e incluye factores de riesgo emergentes como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la tendencia a la trombosis. La distribución del tejido adiposo, especialmente la grasa visceral y el depósito ectópico en el corazón, son otros factores claves en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes, junto con el remodelado auricular y ventricular<sup>(201)(207)</sup>.

Los pacientes con obesidad y DM2 suelen presentar otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como la dislipemia y la HTA, que, a su vez, incrementan la posibilidad de enfermedades del sistema cardiovascular. El perfil lipídico en ambas enfermedades se caracteriza por elevados niveles circulantes de triglicéridos totales y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés very low density lipoproteins), niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés high density lipoproteins), y niveles normales de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés low density lipoproteins), pero a expensas de unas partículas caracterizadas por ser pequeñas y densas<sup>9</sup>. Además, el depósito de grasa gluteofemoral es más pasivo que el depósito abdominal en cuanto a una menor lipólisis y mayor captación de ácidos grasos, ofreciendo cierta protección CV mediante el almacenamiento de ácidos grasos a largo plazo<sup>(208)</sup>.

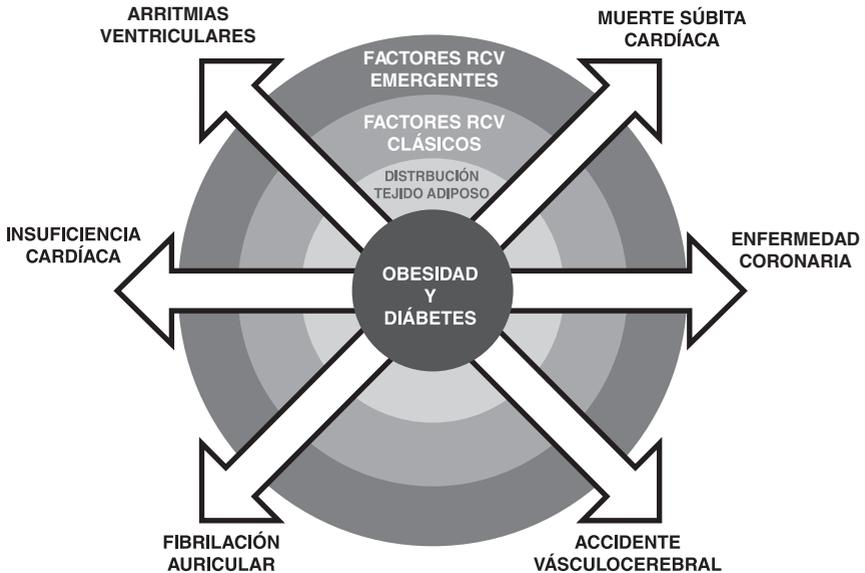
En pacientes con obesidad y diabetes, la Resistencia a la Insulina (RI) y la hiperinsulinemia son factores clave en el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA). Esta última causa un engrosamiento de las paredes ventriculares sin dilatación de la cámara, un proceso conocido como remodelado concéntrico si no hay aumento de la masa del VI, o hipertrofia concéntrica si la masa del VI aumenta. En cambio, en la obesidad sin HTA, se observa una dilatación creciente de la cámara cardíaca sin un engrosamiento significativo de la pared, lo que lleva a una hipertrofia excéntrica del VI.

Además, la inflamación crónica ligada a la obesidad tiene un papel clave en la promoción de fenómenos de trombosis, inflamación vascular, adhesividad plaquetaria y promoción de placas de ateroma. Así, las citocinas y adi-

pocinas proinflamatorias liberadas por el tejido adiposo, como ácidos grasos libres, interleucina-6, MCP-1, proteína C reactiva, leptina, TNF- y la disminución de los niveles de adiponectina, están fuertemente relacionadas con un mayor riesgo CV en el paciente con obesidad, más que los propios valores del IMC. Obesidad y DM2 están también vinculadas a una fibrinólisis disminuida debido a niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), aumentando el riesgo de tromboembolismo venoso y embolia pulmonar, particularmente en mujeres.

### Ilustración 3.

Factores implicados y manifestaciones de enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes y obesidad.



**Fuente:** Aguilera, R. et al. Enfermedad arterial periférica y Diabetes Mellitus tipo 2 en atención primaria. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. Febrero. 21(2)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden ser variadas y a menudo más graves debido a la coexistencia de múltiples factores de riesgo. Algunas de las manifestaciones más comunes incluyen:

- a. Enfermedad coronaria: Los pacientes pueden experimentar angina de pecho (dolor en el pecho) y, en casos más graves, infarto de miocardio (ataque al corazón) .
- b. Cardiopatía hipertensiva: La hipertensión es común en pacientes con diabetes tipo 2 y puede llevar a insuficiencia cardíaca.
- c. Miocardiopatía diabética: Esta condición se caracteriza por el deterioro del músculo cardíaco, lo que puede resultar en insuficiencia cardíaca.
- d. Neuropatía autónoma cardíaca: Puede causar una frecuencia cardíaca anormal y problemas con la regulación de la presión arterial.
- e. Insuficiencia cardíaca: Es frecuente en personas con diabetes debido a la combinación de enfermedad coronaria y miocardiopatía diabética.

Además, los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, fatiga, dolor en diversas partes del cuerpo (como el pecho, la garganta, la espalda, las piernas, el cuello, la mandíbula, el abdomen superior y los brazos), y debilidad o entumecimiento en los brazos o las piernas

La obesidad, al igual que la DM2, está asociada con un aumento en la prevalencia y gravedad de las lesiones vasculares ateroscleróticas, más frecuentes y difusas, y otros marcadores de enfermedad vascular como el aumento del grosor íntima-medial carotídeo, una mayor densidad de los vasa vasorum a nivel adventicial y el deterioro en la respuesta vasodilatadora del endotelio frente a la hipoxia. En los pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la sola presencia de prediabetes se asocia con un mayor grado de enfermedad ateromatosa<sup>(209)</sup>.

La DM2, especialmente los pacientes que requieren terapia para disminuir la glucosa, de 30 años ~ o más, muestran un riesgo CV comparable al de aquellos sin diabetes que ya han tenido un infarto de miocardio previo, independientemente del sexo y del tipo de diabetes. Esto sugiere que cualquier terapia reductora de la glucosa en pacientes con diabetes debe impulsar de forma paralela un tratamiento preventivo intensivo para las enfermedades CV<sup>12</sup>. En la DM2 también debe considerarse el grado de control metabólico. Hay estudios que han mostrado que los pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) dentro del rango objetivo presentaban poco o ningún exceso de riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en comparación con la población general<sup>13</sup>. Sin embargo, se identificó que un nivel de HbA1c fuera del rango objetivo

era el predictor más fuerte de accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio<sup>(44)</sup>.

La DM se considera un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores (EAP) y su diagnóstico indica la presencia de una arteriosclerosis sistémica, lo que significa un peligro adicional en estos pacientes y conlleva a realizar un tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular<sup>(43)</sup>. La prevalencia de la Enfermedad de las extremidades inferiores aumenta progresivamente con la edad, por lo que es considerada una de las más frecuentes complicaciones de la DM en pacientes de edad avanzada. De hecho, entre el 12 y el 20 % de los pacientes con EAP presentan DM, de tal forma que su riesgo de padecer arteriopatías periféricas es entre 2 a 4 veces superior al de la población general<sup>(210)(44)</sup>.

El Índice Tobillo Brazo (ITB) es una medición de diagnóstico clínico simple, de bajo costo. Hay consensos importantes a nivel internacional sobre la utilización de esta herramienta. La Fundación Cardiológica del Colegio Americano, recomienda realizar el cribado para la enfermedad con el ITB en todos los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con edad entre 50 a 64 años con aterosclerosis y pacientes con DM menores de 50 años con factores de riesgo adicional, aspectos que concuerdan con los criterios de la Asociación Europea de Cirugía Vasculare y la Asociación Americana de la Diabetes (ADA)<sup>(211)</sup>.

La enfermedad arterial periférica se encuentra infradiagnosticada a pesar de la elevada frecuencia del índice de presiones tobillo-brazo bajo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hay relación directa de esta enfermedad con la edad, el sexo femenino, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. El cribado sistemático a través del índice tobillo-brazo identifica más individuos de alto riesgo candidatos a un control intensivo de sus factores de riesgo cardiovascular y facilita la búsqueda activa de enfermedad vascular en otros territorios<sup>(44)</sup>.

### **8.3. Control glucémico intensivo vs. control glucémico moderado.**

Los pacientes que padecen de diabetes de cualquiera de los tipos, tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Por ello, es fundamental el control de los factores de riesgo cardiovascular para la prevención y/o el retraso de esas patologías. Se ha establecido que los principales factores de riesgo se refieren al estilo de vida, la obesidad, la hipertensión arterial, control de la glucemia y los lípidos. Por ello es muy importante mejorar el control cardiometabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y llegar a los objetivos terapéuticos del mayor número posible de factores de riesgo

cardiovascular. Otro aspecto de gran importancia es lograr en los pacientes el mayor cumplimiento del tratamiento, al tiempo que se establecen objetivos realistas mediante tratamientos y objetivos individualizados, considerando el ambiente que les rodea<sup>(195)</sup>.

El control glicémico intensivo y el control glicémico moderado tienen sus propias ventajas y desventajas, especialmente en el manejo de la diabetes. El control Glicémico Intensivo tiene como ventajas la reducción de riesgos de complicaciones microvasculares tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Así mismo se logra un mejoramiento en el control de la glucosa y se consigue mantener los niveles de glucosa en sangre más cercanos a los normales, con lo cual se puede mejorar la calidad de vida a largo plazo.

Pero también existen algunas desventajas en el control intensivo. Por ejemplo, hay un mayor riesgo de hipoglucemia, pues se ha observado que los pacientes pueden experimentar episodios más frecuentes y severos de hipoglucemia, lo cual puede ser peligroso. Además, se produce una mayor carga de tratamiento, ya que requiere monitoreo constante y ajustes frecuentes en la medicación, lo que puede ser estresante y demandante para los pacientes.

En cambio, el control glicémico moderado tiene como ventajas un menor riesgo de hipoglucemia, pues, al no ser tan estricto, el riesgo de episodios de hipoglucemia es menor. Además, se reduce la carga de tratamiento; requiere menos monitoreo y ajustes, lo que puede ser más manejable para los pacientes y mejorar la adherencia al tratamiento. Ahora bien, también hay que considerar las desventajas de este régimen de control, pues puede traer consigo un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo. Puede no ser tan efectivo en la prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. Además, es probable que el control de glucosa sea menos óptimo. Los niveles de glucosa en sangre pueden ser más altos que los ideales, lo que puede afectar la salud general del paciente.

De tal manera pues que cada enfoque tiene sus pros y contras, y la elección entre uno y otro depende de las características individuales del paciente, incluyendo su capacidad para manejar el tratamiento y su riesgo de complicaciones.

Se ha recomendado alcanzar un control glucémico estricto ( $HbA1c < 7\%$ ) en el paciente con DM para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (recomendación I A), y con algo menos de evidencia para la reducción de complicaciones macrovasculares (recomendación II A). Los objetivos deben ser individualizados de  $HbA1c$  basados en la duración de la DM, las comorbi-

---

lidades o la edad. Se recomienda evitar las hipoglucemias (clase I C). Se recomienda además, el uso de sistemas de automonitorización o monitorización continua de la glucemia para mejorar el control glucémico<sup>(195)</sup>.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo IX**

Enfoque interdisciplinario  
en la disfunción  
cardiometabólica



## 9.2. Evaluación y Monitoreo Integrales: El Rol del Equipo de Salud en la Identificación Temprana y Seguimiento Continuo.

La evaluación y el monitoreo integrales de la disfunción cardiometabólica por parte del equipo de salud debiera seguir un enfoque multidisciplinario y estructurado, en el cual se cumplirían las siguientes tareas:

- a. **Evaluación Inicial:** Se realiza una evaluación pretest para identificar factores de riesgo y síntomas iniciales. Esto puede incluir pruebas de laboratorio, ecocardiogramas y la medición de péptidos natriuréticos.
- b. **Diagnóstico:** Se utilizan escalas ecocardiográficas y otras pruebas funcionales para confirmar el diagnóstico. En caso de dudas, se pueden realizar pruebas adicionales para determinar la etiología de la disfunción.
- c. **Monitoreo Continuo:** Una vez diagnosticado, el paciente es monitoreado regularmente. Esto incluye controles periódicos de los niveles de glucosa, lípidos, presión arterial y otros marcadores cardiometabólicos.
- d. **Intervenciones Terapéuticas:** Basado en los resultados de las evaluaciones, se implementan intervenciones terapéuticas que pueden incluir cambios en el estilo de vida, medicación y, en algunos casos, procedimientos quirúrgicos.
- e. **Seguimiento y Rehabilitación:** El seguimiento incluye la evaluación continua del progreso del paciente y ajustes en el tratamiento según sea necesario. La rehabilitación cardiaca también puede ser parte del proceso para mejorar la calidad de vida del paciente. Este enfoque integral asegura que se aborden todos los aspectos de la disfunción cardiometabólica, desde la prevención hasta el tratamiento y la rehabilitación.

Es importante conocer las experiencias concretas del enfoque multidisciplinario de la intervención del equipo de salud. En el estudio de García Flores y sus colaboradores<sup>(212)</sup> se plantearon como objetivos evaluar los efectos de una intervención multidisciplinaria, para mejorar la adhesión al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de comunidades rurales. En la investigación tomaron parte 26 pacientes (15 mujeres) con DM2 (M edad = 60 DT = 12) de dos comunidades rurales del noroeste de México. Se aplicaron los inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck y el Inventario de Calidad de Vida y Salud. Se midió la glucosa en el ayuno y la hemoglobina glicosilada antes y después

de la intervención. Como resultados se obtuvo una disminución de la depresión y la ansiedad en los pacientes atendidos, así como una mejor calidad de vida. También se detectó una disminución de la glucosa en ayuno. Se calculó la prueba t de Student para examinar las diferencias en las variables señaladas tomadas en dos momentos, antes de iniciar el programa y al finalizar el programa. Se observaron menores niveles de sintomatología depresiva, ansiedad y mayores niveles de calidad de vida al finalizar el programa. Además, el nivel de glucosa en sangre descendió de manera significativa.

Una de las conclusiones del estudio citado, es la detección de la necesidad de políticas públicas que permitan mejorar condiciones en las poblaciones vulnerables. Por otro, lado, se constató la efectividad de la intervención multidisciplinaria para un adecuado control de la diabetes. En ese sentido, se confirmó que consideran que la atención especializada y multidisciplinaria por parte de médicos generales, endocrinólogos, enfermeras, entrenadores físicos, educadores en diabetes y nutriólogos, brindan efectivamente un servicio que resulta en mayores beneficios a los pacientes y su entorno social<sup>(213)</sup>.

Por su parte, Rasekaba y colaboradores<sup>(214)</sup> mostraron que el manejo multidisciplinario beneficia la calidad de vida de las personas con diabetes. En el mismo sentido, se señala en el estudio de Bajaj, Aronson, Venn, Ye & Sharaan<sup>(215)</sup> que un programa integral de atención multidisciplinaria, acompañado de un programa de educación en diabetes, mejora notablemente el control de la enfermedad.

Las intervenciones psicológicas de corte cognitivo conductual han sido efectivas para mejorar la calidad de vida y la adhesión al tratamiento en pacientes con DM2, mediante técnicas como el modelamiento, de relajación y entrenamiento en solución de problemas<sup>(216)</sup>. También el control de estímulos resultó de gran utilidad para modificar hábitos alimentarios y de actividad física en padecimientos crónicos. El entrenamiento en asertividad se recomienda para mejorar la comunicación entre el paciente y las personas con las que se relaciona.

A pesar de todas estas ventajas, la mayoría de las experiencias de intervenciones multidisciplinarias, se registran en ambientes urbanos, pues se han implementado muy pocas iniciativas en el medio rural en países en vías de desarrollo<sup>(217)</sup>.

En el estudio del equipo encabezado por Zuluaga<sup>(218)</sup>, se analizó un programa con enfoque integral, el cual contemplaba la evaluación multidisciplinaria de diversas especialidades clínicas, intervenciones educativas para los

pacientes y a los cuidadores para introducir cambios en el estilo de vida, la alimentación saludable, la actividad física y el manejo emocional. Esta experiencia mostró como resultados positivos la disminución significativa del promedio del IMC (puntaje Z) al comparar el ingreso con el último control. Además, la proporción de pacientes con un puntaje Z del IMC mayor de 3 pasó del 33,4 al 14,6 %, en tanto que, en el 25 %, el diagnóstico de obesidad cambió a sobrepeso. Dado que no fue posible atender todos los pacientes durante el mismo número de meses, se tuvieron que estratificar los cambios en el IMC y en las variables metabólicas según el tiempo de seguimiento. A pesar de esta variabilidad en el tiempo de seguimiento, la mitad de ellos lograron contar con un acompañamiento por más de dos años.

En el estudio mencionado, se redujo el peso en un puntaje de 0,43, resultado que superó el límite internacional estandarizado de efectividad propuesto por la IOTF. Ello se relacionaría con el enfoque multidisciplinario que se mantuvo a lo largo del programa de obesidad, en el cual se incluyeron, no solo las áreas clínicas (endocrinología, nutrición infantil, fisioterapia, psiquiatría infantil), sino también las psicosociales (psicología, trabajo social y terapia de familia), para mejorar el cumplimiento e intervenir otras enfermedades asociadas. Además, el trabajo educativo grupal incluyó el componente nutricional, el de actividad física y el emocional. La educación y el enfoque multidisciplinario pueden contribuir a mejorar los resultados con base en las recomendaciones de diferentes guías y revisiones en torno al tratamiento de la obesidad<sup>(51-54)</sup>, lo cual justifica continuar con la implementación de este tipo de programas. En cuanto al efecto en los cambios metabólicos, se encontró una disminución en la proporción de pacientes que cumplía con los criterios del diagnóstico de síndrome metabólico. Si bien el porcentaje de diagnóstico de este síndrome no cambió mucho, sí disminuyó el número de criterios positivos y el riesgo metabólico acumulado. La proporción de pacientes que tenía cuatro o más criterios positivos (con mayor acumulación de riesgo metabólico) bajó del 15 al 2 %, lo que sugiere que se presentó una redistribución de la proporción que presentaba un gran número de criterios, es decir, los que antes cumplían con cuatro o cinco criterios positivos pasaron a tener tres o cuatro, lo que demuestra una reducción del riesgo metabólico.

Otro estudio, el de Reinehr y sus colaboradores<sup>(219)</sup>, 114 de 1.041 pacientes redujeron más de 0,5 DE su IMC. Esto corrobora la recomendación de la International Obesity Task Force (IOTF) de 2016 es una disminución de 0,2 en el puntaje Z del IMC como una medida estandarizada de efectividad del tratamiento de la obesidad<sup>(50)</sup>. Según este reporte, la reducción de 0,15 a 0,25 en

dicho puntaje se asocia con una mejoría en los resultados cardiometabólicos, siendo una reducción de 0,2 equivalente a una disminución de 5 % en el peso corporal<sup>(220)</sup>.

Se ha planteado la necesidad de enfocar el síndrome metabólico, no a partir de la dicotomía de cumplir con los criterios del diagnóstico o no, sino a partir de la evaluación del riesgo metabólico como un continuum según el número de criterios acumulados<sup>(221)</sup>. Igualmente, otras propuestas se dirigen a establecer puntajes continuos para el síndrome metabólico (continuous Metabolic Syndrome scores, cMetS), obtenidos de la suma de los puntajes Z de las variables individuales del síndrome metabólico, con el fin de mejorar el diagnóstico en niños y adolescentes. Un puntaje mayor del síndrome metabólico indicaría un perfil metabólico menos favorable<sup>(222)</sup>.

En cuanto a la evaluación individualizada de los criterios de impacto metabólico y cardiovascular, Reinehr, et al.<sup>(219)</sup>, encontraron una mejoría significativa de la presión arterial, la glucemia en ayunas y el perfil lipídico, similar a lo encontrado en el estudio de , en el cual se evidenció una disminución significativa de los triglicéridos y de la HbA1c. Al analizar específicamente la HbA1c de los pacientes del programa, se evidenció que la proporción de niños con valores anormales disminuyó entre el ingreso y el último control. Por su parte, en el estudio de Zuluaga y colaboradores<sup>(218)</sup> se encontró que el 79 % de los pacientes del programa, la mediana de la medición de la HbA1c en el ingreso fue de 5,5 % (RIC: 5,2-5,9 %) y en la última evaluación estos valores bajaron a 5,3 % (RIC: 5,1-5,4 %). Según estos resultados, se observa inicialmente un rango de HbA1c correspondiente a una prediabetes (ADA: 5,7-6,4 %)<sup>(60)</sup>.

En cuanto al efecto clínico y metabólico en obesidad infantil, los datos indicaron la mejoría del perfil del metabolismo de la glucosa en los sujetos con más tiempo de seguimiento en el programa. Los demás subgrupos en esta categoría no evidenciaron cambios significativos, pero no se descarta que haya sido por efecto del tamaño de la muestra. Otro de los cambios metabólicos que mejoró significativamente fue la mediana de los triglicéridos, la cual disminuyó entre el inicio del programa y la última evaluación en todos los pacientes. Esto refleja cambios dinámicos, no solo en el aspecto metabólico de la obesidad, sino también en la calidad de la alimentación<sup>(218)</sup>.

La orientación clínica y la educación nutricional deben ajustarse a las guías de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes, las cuales establecen que en pacientes con niveles de triglicéridos elevados, la reducción de la ingestión de carbohidratos simples y la pérdida de peso están asociadas con

disminución de los niveles de triglicéridos (evidencia de grado B)<sup>(223)</sup>.

Se ha anotado que la mayor duración de la intervención multidisciplinaria debe extenderse tanto como contribuya a atenuar el riesgo de recaída, lo que en parte explicaría el que algunos de los resultados del programa hayan sido más favorables que los obtenidos con un tiempo de seguimiento menor. Aun así, en los estudios con periodos muy cortos de seguimiento, se han logrado resultados favorables al inicio, pero no podría asegurarse si en el largo plazo existiría un riesgo de recaída. De hecho, se ha visto que algunos programas de seguimiento a corto plazo podrían tener un efecto de rebote, por lo que se recomiendan seguimientos mayores de un año. Este riesgo de recaída es el mayor reto en el manejo de la obesidad. Después de los 18 meses, la proporción que se acercó al IMC esperado para la edad aumentó progresivamente, con tendencia a estabilizarse luego de los 25 a 31 meses, lo que sugiere la importancia del seguimiento. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para conocer la evolución de los pacientes con un seguimiento a más largo plazo<sup>(218)</sup>.

En estudios recientes, se destaca la importancia de un mayor seguimiento en los programas de obesidad infantil, tal como lo evidencia el metaanálisis publicado por van Der Heijden, et al.<sup>(21)</sup>, en el que se plantea que el tratamiento continuado tiene un efecto estabilizador en el puntaje Z del IMC. Considerando la magnitud del problema de la obesidad infantil, este hallazgo resalta la necesidad de implementar estrategias de mantenimiento de la mejoría del IMC<sup>(21)</sup>. Además de los cambios antropométricos, se debería tener en cuenta la composición corporal para conocer con precisión las variaciones en el porcentaje de masa grasa y masa magra<sup>(64)</sup>. Una limitación del presente estudio fue no incluir la evaluación de la composición corporal, pues su diseño era retrospectivo y no se contaba con dicha información. Por lo tanto, no se pudo establecer con exactitud la magnitud del cambio en la composición corporal en cuanto a tejido grasa y magro. Por último, es importante analizar que hubo un porcentaje de 20,2 % de pacientes que no mejoraron su IMC. Entre los factores que influyen en que no se logre la mejoría esperada, resalta el cumplimiento del programa. Se observó que parte de estos pacientes tenían como factores de riesgo los trastornos psiquiátricos (trastorno de ansiedad, trastorno por atracones, depresión), mientras que otros tenían poco apoyo familiar, inclusive, limitaciones económicas o logísticas para asistir a todas las actividades del programa. Asimismo, además de los problemas de cumplimiento, y a pesar de que está demostrada la eficiencia de las intervenciones basadas en la alimentación, el ejercicio y la terapia conductual, especialmente

cuando los padres están involucrados, el impacto en la pérdida de peso de estos programas es moderado; es más efectivo en los niños más pequeños y con menor grado de obesidad<sup>(53,54)</sup>. Reinehr, et al., resaltan que las fallas en la reducción de peso no deben atribuirse solo a falta de motivación y voluntad de cambio, sino, también, al sustrato genético que predispone a la obesidad; además, influyen los cambios hormonales adaptativos que implican reducción de la tasa metabólica basal y aumento del apetito durante el seguimiento. Por ello, Reinehr, et al., plantean que la única explicación no puede ser la falta de cumplimiento del paciente y su familia, y que se requieren más estudios multicéntricos de calidad y con seguimiento a largo plazo para mejorar las estrategias de los programas contra la obesidad<sup>(53,54)</sup>.

## **9.2. Intervenciones Multidisciplinarias para la Modificación de Estilos de Vida: Un Enfoque Colaborativo para el Cambio Conductual.**

Las intervenciones multidisciplinarias para modificar los estilos de vida con un enfoque colaborativo son esenciales para abordar problemas de salud complejos y promover hábitos saludables de manera sostenible.

**Enfoque Integral:** Se abordan múltiples factores de riesgo simultáneamente, como la dieta, la actividad física, el tabaquismo y el manejo del estrés. Esto se hace a través de un equipo de profesionales de la salud que puede incluir médicos, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas y trabajadores sociales.

**Evaluación Personalizada:** Cada individuo recibe una evaluación personalizada para identificar sus necesidades específicas y los factores que influyen en su estilo de vida. Esto permite diseñar un plan de intervención adaptado a sus circunstancias particulares.

**Educación y Capacitación:** Se proporciona educación continua sobre la importancia de los hábitos saludables y cómo implementarlos en la vida diaria. Esto puede incluir talleres, sesiones de grupo y materiales educativos.

**Apoyo Psicológico:** El apoyo emocional y psicológico es crucial para ayudar a las personas a superar las barreras para el cambio de comportamiento. Los psicólogos y consejeros trabajan con los pacientes para desarrollar estrategias de afrontamiento y motivación.

**Tecnología y Monitoreo:** Se utilizan herramientas digitales, como aplicaciones de salud y dispositivos de monitoreo, para seguir el progreso del paciente y ajustar las intervenciones según sea necesario.

**Colaboración y Comunicación:** La comunicación efectiva entre los miembros del equipo de salud y con el paciente es fundamental. Las reuniones

regulares y el intercambio de información aseguran que todos estén alineados y que el paciente reciba un apoyo coherente.

**Participación Activa del Paciente:** Se fomenta la participación activa del paciente en su propio cuidado, empoderándolo para tomar decisiones informadas y asumir la responsabilidad de su salud.

Estas intervenciones colaborativas no solo mejoran la salud física, sino que también tienen un impacto positivo en el bienestar emocional y social de los individuos.

En numerosos estudios se ha evaluado la efectividad de los programas multidisciplinarios con apoyo familiar para tratar el sobrepeso y la obesidad infantil. El manejo de la obesidad infantil con una intervención multidisciplinaria asociada a apoyo educativo grupal continuo puede influir significativamente en los cambios clínicos y metabólicos. Es necesario prolongar el tiempo de seguimiento para prevenir las recaídas. Describir los cambios clínicos y metabólicos en pacientes con obesidad después de su participación en un programa de atención integral en obesidad infantil. Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional y analítico retrospectivo de una cohorte de pacientes de 6 a 17 años de edad atendidos en el programa de obesidad del Hospital Universitario de San Vicente Fundación (2012-2015), el cual incluyó la atención multidisciplinaria y una intervención educativa. Se evaluaron variables antropométricas y de laboratorio en el momento del ingreso al programa y en la última evaluación. Se exploraron las diferencias según el tiempo de seguimiento. Resultados. Se evaluaron 53 pacientes con una edad promedio de  $11 \pm 2$  años, 52,8 % de los cuales eran hombres. El seguimiento de los pacientes fue de  $18 \pm 6$  meses, aunque en el 30 % de ellos fue de 31 a 36 meses. Se encontró una disminución del índice de masa corporal (IMC; puntaje Z) entre el ingreso ( $2,75 \pm 0,58$ ) y el último control ( $2,32 \pm 0,63$ ) con un valor de p de 0,000 (IC95% 0,27-0,58). El 79,25 % de los pacientes redujo el puntaje Z del IMC. Esta disminución fue significativa independientemente del tiempo de seguimiento. La proporción de pacientes con un puntaje Z del IMC mayor de 3 pasó del 33,4 al 14,6 %. El número de criterios positivos para el síndrome metabólico disminuyó en el seguimiento. Los niveles de triglicéridos y de hemoglobina A1c (HbA1c) mejoraron significativamente<sup>(218)</sup>. Descripción de las actividades del programa Ingreso y atención clínica. Los pacientes ingresaban al programa remitidos de las consultas de endocrinología pediátrica, de nutrición o de medicina física y rehabilitación, y luego eran remitidos a las demás especialidades (endocrinología pediátrica, nutrición clínica pediátrica, medicina física y rehabilitación, psicología, psiquiatría, trabajo social

y terapia de familia). Al ingreso, se solicitaban los siguientes exámenes de laboratorio: colesterol total, triglicéridos, cLDL, cHDL, glucemia en ayunas y transaminasas. Estas pruebas se repetían cada 3 a 6 meses, dependiendo del resultado. Además, se solicitaban exámenes complementarios según las comorbilidades de cada paciente, por ejemplo, hemoglobina A1c (HbA1c), 25-hidroxivitamina D, glucosa basal y dos horas poscarga, entre otros. Estos exámenes se ordenaban convencionalmente a lo largo del seguimiento en el programa y eran autorizados por las aseguradoras, las cuales determinaban en qué laboratorios se harían según su red de atención. Durante el seguimiento, los pacientes recibían atención por las especialidades tratantes cada tres a seis meses o más frecuentemente según su condición clínica. La duración del programa era mínimo de un año, con posibilidad de extenderse por más tiempo si las condiciones del paciente lo requerían. En cada una de las consultas, se brindaba educación individualizada al paciente y a su familia sobre estilos de vida saludable y riesgo de comorbilidades. Junta médica. Los pacientes con evolución tórpida eran analizados en una junta médica que incluía la participación de especialistas en psiquiatría infantil, terapia de familia, medicina física y rehabilitación, nutrición clínica pediátrica y endocrinología. Estas juntas se realizaban cada mes, aproximadamente. Componente educativo del programa. Se desarrolló una intervención educativa dirigida a los pacientes y a sus padres o cuidadores, con base en la metodología cognitivo-conductual y según los lineamientos del programa “Niños en movimiento” (Universidad Autónoma de Barcelona)<sup>(26)</sup> para niños de 6 a 12 años de edad, previa autorización y entrenamiento por parte de los autores de dicho programa. La intervención se adoptó con modificaciones según las condiciones socioculturales propias de la población intervenida. Se realizaron ocho sesiones quincenales de 90 minutos de duración, en paralelo para padres y niños (máximo diez pacientes por sesión), a cargo de nutricionistas, psicólogas y educadores físicos. Cada sesión incluía secciones teóricas y prácticas, con ejercicios didácticos y experienciales para el aprendizaje de contenidos que incluían temas como la alimentación saludable (importancia del desayuno, clasificación de los alimentos, diversificación de la alimentación), manejo de la alimentación a deshoras, actividad física (actividad física en la vida cotidiana, ejercicio programado), horas frente a las pantallas, publicidad engañosa, autocontrol, imagen corporal, comunicación, asertividad y autoestima. Además, se hicieron talleres prácticos interactivos de cocina saludable para padres y niños, de una hora de duración, orientados por nutricionistas y un chef. Actividad física. A todos los pacientes se les recomendó el ejercicio y se les ordenaron doce sesiones de rehabilitación cardíaca, según su tolerancia a la actividad física y su evolución a lo largo de las sesiones, y también, se les

dieron indicaciones específicas para optimizar el ejercicio en casa. La rehabilitación cardíaca se realizaba dos veces a la semana en sesiones de una hora de duración, en las cuales se monitorizaban los signos vitales y se tomaban las medidas antropométricas; se hacían 5 minutos de calentamiento y, luego, 30 a 45 minutos de ejercicio aeróbico (en banda sin fin, bicicleta estacionaria, actividades deportivas o baile usando la consola Wii), que aumentaba progresivamente hasta lograr una intensidad moderada a fuerte según la escala de evaluación subjetiva de cansancio (escala de Borg)<sup>(27)</sup> y la respuesta hemodinámica durante el ejercicio. Hubo monitorización continua con telemetría del trazado electrocardiográfico y oximetría de pulso durante todo el ejercicio y la sesión finalizaba con cinco minutos de ejercicios de relajación.

**Tabla 3.**

Descripción de una intervención Multidisciplinaria.

SESION	ACTIVIDADES
1. Integración grupal	Cada participante se presenta, se establecen los objetivos de la intervención y las reglas de convivencia.
2. Información sobre diabetes/ automonitoreo	Los psicólogos exponen información sobre diabetes: definición, fisiología, complicaciones y tratamiento. Se modela el uso del glucómetro.
3. Psicoeducación/ respiración diafragmática	Los psicólogos exponen información sobre la relación entre pensamiento, emoción, conducta y síntomas de la diabetes. Los participantes identifican como influyen esas variables en su situación actual. Se lleva a cabo la práctica de la técnica de relajación. En el resto de las sesiones se practica la respiración diafragmática al finalizar.
4. Alimentación	El nutriólogo expone información sobre alimentación saludable. Los pacientes identifican los alimentos y porciones recomendables. Se comprometen con un cambio para la semana. Los psicólogos apoyan con estrategias de control de estímulos.
5. Ejercicio	El licenciado en ciencias del ejercicio físico expone los beneficios del ejercicio y describe los ejercicios apropiados y condiciones idóneas para Los psicólogos apoyan en la elaboración de un plan para la semana.
6. Asertividad	Los psicólogos entrenan a los pacientes en conductas asertivas para decir no cuando se les ofrecen alimentos no saludables y para pedir ayuda.
7. Cuidado de los pies/ inyección de insulina	Los psicólogos modelan a los pacientes la revisión de los pies y la inyección de insulina.
8. Cierre	Se realiza una reunión en la que cada participante lleva un alimento saludable y lo comparte con los integrantes del grupo.

**Fuente** (218)

Generalmente, un plan de actividades en las experiencias de atención multidisciplinaria, pasa por realizar los siguientes puntos en las reuniones:

- 1. Integración grupal:** momento en el cual cada participante se presenta. Seguidamente, se establecen los objetivos de la intervención y las reglas de convivencia.
- 2. Información sobre diabetes/ automonitoreo:** Esta parte le corresponde preferiblemente a los médicos, quienes pueden exponer información sobre diabetes: definición, fisiología, complicaciones y tratamiento. Se modela el uso del glucómetro.
- 3. Psicoeducación/ respiración diafragmática:** este punto debiera ser asumida por los psicólogos, quienes exponen información sobre la relación entre pensamiento, emoción, conducta y síntomas de la diabetes. Los participantes identifican como influyen esas variables en su situación actual. Se lleva a cabo la práctica de la técnica de relajación. En el resto de las sesiones se practica la respiración diafragmática al finalizar.
- 4. Alimentación:** El nutriólogo es el profesional encargado de exponer datos, conceptos y explicaciones acerca de la alimentación saludable. Los pacientes identifican los alimentos y porciones recomendables. Se comprometen con un cambio para la semana. Los psicólogos apoyan con estrategias de control de estímulos.
- 5. Ejercicio:** Preferiblemente, un profesional de educación física explicará a los participantes los beneficios del ejercicio y describirá los ejercicios apropiados y condiciones idóneas para pacientes con DM2. Los psicólogos apoyan en la elaboración de un plan para la semana.
- 6. Asertividad:** El entrenamiento en conductas asertivas será conducido por los psicólogos quienes instruirán acerca de la actitud y la respuesta ante la oferta de alimentos no saludables así como para pedir ayuda.
- 7. Cuidado de los pies/inyección de insulina:** Los educadores pueden contribuir a modelar la actitud y el comportamiento de los pacientes la revisión de los pies y la inyección de insulina.
- 8. Cierre:** En la sesión final, se propone que cada participante lleva un alimento saludable y lo comparte con los integrantes del grupo. (212)

### **9.3. La Importancia de la Comunicación y el Trabajo en Red.**

Desarrollar una comunicación efectiva y un trabajo en red en el equipo de salud que atiende a pacientes con disfunción cardiometabólica es crucial para proporcionar una atención integral y de alta calidad. La comunicación es un proceso que puede verse distorsionada si no se promueve la sinceridad, la claridad en el lenguaje, el uso de códigos compartidos, así como referentes del entorno común para lograr un buen entendimiento. No se trata de realizar una simple información, en la cual el flujo de información vaya unidireccionalmente del conocedor, en este caso el profesional de la salud, y el paciente; sino que se trata de promover un diálogo donde se expongan también interrogantes, dudas y experiencias propias en el manejo y vivencia de la enfermedad.

Es un asunto de seguridad del paciente, que la actitud de los coordinadores o directores de la prestación del servicio no tengan una actitud punitiva, sino que, al contrario, busque soluciones inmediatas a las fallas o a los eventos adversos, sin rebajar la significación de los otros participantes de la experiencia de trabajo multidisciplinario.

Es fundamental que todos los miembros del equipo de salud mantengan una comunicación clara y abierta. Esto incluye el uso de un lenguaje comprensible y la práctica de la escucha activa para asegurar que todos los puntos de vista sean considerados. En este es importante respetar las normas del buen oyente y del buen hablante, con el debido respeto a las personas.

Hay que programar reuniones periódicas que permitan al equipo discutir el progreso de los pacientes, ajustar planes de tratamiento y resolver cualquier problema que surja. Estas reuniones fomentan la colaboración y aseguran que todos estén alineados con los objetivos de atención. Las herramientas digitales, como los sistemas de registros médicos electrónicos (EMR) y las aplicaciones de comunicación, facilitan el intercambio de información en tiempo real y mejoran la coordinación entre los miembros del equipo.

Los roles y las responsabilidades de cada miembro del equipo deben estar claras. Para ello es esencial definirlos claramente para evitar confusiones y asegurar que todas las tareas necesarias sean cubiertas. Esto también facilita la rendición de cuentas y la eficiencia en el trabajo. La formación continua en habilidades de comunicación y trabajo en equipo es esencial. Esto puede incluir talleres, cursos y sesiones de entrenamiento que fortalezcan las competencias necesarias para una colaboración efectiva. Es necesario fomentar un ambiente de empatía y apoyo mutuo entre los miembros del equipo mejora

la moral y reduce el estrés. Esto es especialmente importante en entornos de alta presión como los hospitales. Proporcionar y recibir feedback constructivo ayuda a mejorar continuamente las prácticas de comunicación y colaboración. Esto debe hacerse de manera respetuosa y orientada a soluciones. Implementar estas estrategias puede mejorar significativamente la calidad de la atención proporcionada a los pacientes con disfunción cardiometabólica, asegurando que reciban un cuidado coordinado y comprensivo.

Poder comunicarse con los pacientes tiene efectos positivos tales como<sup>(224)</sup>:

- Favorecer su independencia y autonomía: el paciente pasa de un estado de dependencia total a ser una persona que deja la unidad en una condición totalmente distinta habiendo recuperado parte de su independencia.
- Mejorar los resultados clínicos: este corresponde a uno de los principales logros de la comunicación. De acuerdo con los participantes del estudio aquel paciente que logra comunicar sus necesidades mejora progresivamente su condición clínica acelerando el proceso de recuperación. “Porque vemos que el paciente avanza, hasta pueden conversar y ser más autónomos cada día”
- Desarrollar un mayor nivel de confianza con el EE: el contacto diario con un grupo de técnicos y profesionales le permite el paciente desarrollar un mayor nivel de confianza, a través de la voz reconoce a quienes lo cuidan y en quienes confía. “Facilita la confianza. Fortalecen el vínculo... reconocen la voz”
- Mejorar los resultados clínicos: este corresponde a uno de los principales logros de la comunicación. De acuerdo con los participantes del estudio, aquel paciente que logra comunicar sus necesidades mejora progresivamente su condición clínica acelerando el proceso de recuperación.

Uno de las principales factores que influyen en la adherencia terapéutica se relaciona con el equipo o el sistema de asistencia sanitaria: una buena relación agente de salud-paciente puede mejorar la adherencia terapéutica, pero hay muchos factores que ejercen un efecto negativo, como falta de conocimiento y adiestramiento del personal sanitario en el control de las enfermedades crónicas, proveedores de asistencia sanitaria recargados, poca capacidad para educar a los pacientes e incapacidad para establecer el apoyo y acompañamiento a la persona y la comunidad<sup>(225)</sup>.

Valerse de herramientas disponibles en la atención primaria, tales como las visitas domiciliarias integrales, consejerías, educación para la salud, controles individuales y grupales, entre otros, facilitaría el proceso de acompañamiento de enfermería en los pacientes diagnosticados con ECNT en el primer nivel de atención.

Las terapias alternativas o complementarias se constituirían en una herramienta para llevar a cabo los cuidados holísticos, ya que estos permiten conectar a las personas con la conciencia y su propio ser, para desarrollar principalmente las emociones y la espiritualidad, dimensiones que habitualmente son olvidadas por el paradigma biomédico y mecanicista. El uso terapias alternativas o complementarias con otros productos medicinales, como las hierbas, es un coadyuvante en el abordaje de las ECNT, máxime considerando cuán prolongadas son estas últimas<sup>(226)</sup>.

Los enfermos crónicos “disponen de tiempo” suficiente para intentar diversos tratamientos para aliviar y mejorar su enfermedad, o para tener un mayor bienestar; no obstante, en el sector salud prevalece la lógica excluyente, desde la que solo se considera la medicina occidental como método eficaz, aun cuando en muchas prácticas cotidianas de la comunidad se observa la lógica aditiva, es decir, el uso simultáneo o secuencial de diferentes alternativas para mejorar su estado de salud.

La utilización de terapias alternativas o complementarias podría explicarse por diversos factores que influyen en la decisión de utilizar estas terapias, tales como el deseo de evitar la toxicidad, evitar los efectos secundarios o, bien, alcanzar niveles de bienestar que no son posibles con las terapias convencionales.

Es necesario incorporar los cuidados holísticos en personas con ECNT que consideren las creencias, costumbres, y prácticas ejercidas por las personas respecto del uso de terapias alternativas o complementarias, especialmente de las utilizadas para tratar o controlar las dolencias o malestares de las enfermedades crónicas.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## **Capítulo X**

Avances en medicina  
personalizada para el  
manejo cardiometabólico



## **10.1. Importancia de la atención personalizada en el ámbito Cardiometaabólico**

Hay un aforismo que se ha repetido entre los profesionales de la salud que buscan un enfoque más comprensivo, rescatando la vieja tradición de Hipócrates, según el cual no hay enfermedades sino enfermos. La frase hace énfasis en la relevancia del trato personal y en la unicidad de cada caso. Además, llama la atención hacia la inspiración profundamente humanista que debe orientar las acciones del médico, enfermera o cualquier otro miembro del equipo de salud, en el trato con los pacientes. Por supuesto, hay una preocupación relevante hoy en día en la seguridad de este; pero la noción de que la atención médica no debe hacer abstracción de las características personales, las especificidades del entorno y las vivencias del paciente en relación a su condición, adquiere cada vez más significación.

También, las llamadas de atención acerca de la atención personalizada se deben al avance de concepciones holísticas de la salud, a una concepción que la vincula al bienestar de todas y cada una de las personas, y trascender los enfoques exclusivamente biologicistas, mediante la consideración social, psicológica y, en general, humana, donde actitudes como la empatía y la comunicación clara y sincera, lejana a la manipulación, sean las constantes esenciales de la atención en salud.

Además, está el elemento, resultado de muchas investigaciones, que da cuenta de que el propio cuerpo humano, en su realidad anatómica, fisiológica e incluso bioquímica, hace síntesis con los aspectos psicológicos y emocionales de las personas, así como con su dignidad que atiende al aspecto bioético, reflexión que debe estar presente siempre que se trata de enfocar la atención en salud. La atención personalizada en pacientes es importante en relación con todas las dolencias o condiciones de las personas, y con aquellas que sufren debido a la disfunción cardiometaabólica, adquiere características distintivas, pero manteniendo la misma orientación general holística y humanista. Se centra, en primer término, en adaptar el tratamiento a las necesidades específicas de cada individuo.

En esta época, marcada por innumerables y sorprendentes avances tecnológicos, vale destacar que ya existe la tecnología adecuada para realizar los pasos propios de esa atención, incluso si es monitorizada a distancia por los profesionales de la salud. Implementar estos elementos asegura que la atención sea holística y centrada en el paciente, mejorando así los resultados de salud y la calidad de vida.

Nuevas estrategias se requieren para obtener mayor eficacia en la prevención y manejo de estas enfermedades, entre ellas, la nutrición personalizada constituye un aporte fundamental para la confección de adecuadas recomendaciones dietéticas, tomando en cuenta la interacción entre la biología, el estilo de vida, comportamiento y factores del entorno del paciente. Además, hay avances en el campo de la genómica, así como en el estudio del metabolismo y la microbiología de los intestinos gracias a las nuevas tecnologías. Entre las nuevas disciplinas y campos de estudio cabe mencionar el fenotipología, los perfiles de la microbiota, y las historias personales y familiares, lo cual tiene ramificaciones en nuevas tecnologías. Las investigaciones se están orientando actualmente en el análisis y monitoreo de los hábitos alimenticios, la actividad física y la profundización en los fenotipos. De esta manera, se están mejorando también programas informáticos y aplicaciones para móviles que personalizan las recomendaciones dietéticas y las técnicas de la práctica clínica<sup>(227)</sup>.

La atención personalizada comprende los siguientes pasos:

- a. Evaluación Integral:** Se realiza una evaluación exhaustiva que incluye historial médico, análisis de laboratorio, pruebas de imagen y evaluación de factores de riesgo. Esto permite identificar las necesidades y condiciones específicas de cada paciente.
- b. Plan de Tratamiento Individualizado:** Basado en la evaluación, se diseña un plan de tratamiento personalizado que puede incluir cambios en la dieta, ejercicio físico, medicación y, en algunos casos, intervenciones quirúrgicas. Este plan se ajusta continuamente según la respuesta del paciente.
- c. Educación y Empoderamiento del Paciente:** Se proporciona educación continua sobre la enfermedad y su manejo. Esto incluye información sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, la auto-monitoreización y el reconocimiento de síntomas de alerta.
- d. Monitoreo y Seguimiento Regular:** Los pacientes son monitoreados regularmente para evaluar su progreso y ajustar el tratamiento según sea necesario. Esto puede incluir visitas periódicas al médico, pruebas de laboratorio y el uso de dispositivos de monitoreo en el hogar.
- e. Apoyo Multidisciplinario:** Un equipo de salud multidisciplinario, que puede incluir cardiólogos, endocrinólogos, nutricionistas, psicólogos y fisioterapeutas, trabaja en conjunto para proporcionar un cuidado integral. La comunicación efectiva entre los miembros del equipo es crucial para asegurar una atención coherente y coordinada.

- f. **Uso de Tecnología:** Las herramientas digitales, como aplicaciones de salud y dispositivos de monitoreo, facilitan el seguimiento del paciente y permiten ajustes en tiempo real del plan de tratamiento.
- g. **Enfoque en el Bienestar General:** Además de tratar la disfunción cardiometabólica, se presta atención al bienestar general del paciente, incluyendo su salud mental y emocional. Esto puede incluir terapias de manejo del estrés y apoyo psicológico.

## **10.2. Datos, Tecnología y Privacidad: Los Pilares de la Medicina Personalizada Cardiometabólica y sus Implicaciones.**

Puede afirmarse que hoy en día todas las actividades humanas están siendo impactadas por la revolución tecnológica que se despliega ante nuestros ojos, desde hace ya varias décadas. Este profundo cambio civilizacional tiene antecedentes en la primera mitad del siglo XX y tal vez antes, pero viene dando pasos significativos desde la última década del siglo XX.

La salud como campo de acción no podía ser una excepción. Las profesiones del campo de la salud cuentan hoy con un nuevo apoyo tecnológico. Así ocurre con la medicina en general, y en todas las profesiones relacionadas como la Enfermería y demás especialidades de la salud, específicamente en tareas como el diagnóstico y la detección temprana de las enfermedades, lo cual puede ser crucial para su atención oportuna, sistemática y precisa, rasgos que también están garantizando las nuevas tecnologías que se incluyen en el concepto de la Inteligencia Artificial (IA). Por supuesto, el alcance y la rapidez de estos cambios despiertan algunas aprensiones, principalmente por la posibilidad de que estas nuevas tecnologías puedan desplazar a los seres humanos, por su capacidad de realizar trabajos intelectuales de manera sorprendente. Por ello, se han elaborado diversos marcos legales y éticos para el uso de estas tecnologías respetando los derechos fundamentales y el beneficio humano. Algunos de sus desarrolladores han hecho dramáticas advertencias, pero se han dado pasos para garantizar que siempre estará el ser humano en el centro de las preocupaciones de la tecnología.

Las formas en que la IA está apoyando hoy las labores de los profesionales de la salud, son muy diversas, y abarcan desde el diagnóstico y la detección temprana de enfermedades pues los algoritmos de IA pueden analizar grandes cantidades de datos médicos, como imágenes de rayos X, resonancias magnéticas y resultados de pruebas de laboratorios. Esto ayuda a los profesionales de la Salud a detectar enfermedades o anomalías de manera más rápida y precisa. Además, la IA puede automatizar la gestión de registros

electrónicos de pacientes, lo que facilita el acceso a la información relevante. También los sistemas de IA pueden proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento y la atención de los pacientes, lo cual ayuda a tomar decisiones informadas y personalizadas. Los integrantes del equipo de salud debieran ahora, con este apoyo tecnológico, poder concentrarse en la atención personalizada al paciente en lugar de consumir tiempo en otras tareas, como las administrativas.

Otros beneficios que puede brindar la IA se refieren a la monitorización continua, pues los dispositivos en contacto con los cuerpos y conectados a la IA pueden rastrear constantemente los signos vitales de los pacientes y alertar al personal de enfermería en caso de cambios significativos. Esto permite una intervención temprana y mejora la seguridad del paciente. Los chatbots basados en la IA pueden proporcionar respuestas a preguntas comunes de los pacientes, ofrecer orientación sobre cuidados en el hogar e incluso brindar apoyo emocional. Esto libera tiempo para que las enfermeras se puedan concentrar en los casos más complejos.

El diagnóstico y la detección temprana de las enfermedades es un elemento clave en su tratamiento oportuno y en el éxito de la curación. Se trata de identificar la enfermedad en sus primeras fases, para poder indicar y seguir un tratamiento eficaz que, si se retrasa, puede hasta tener desenlaces fatales. Consiste en un conjunto de exámenes médicos para detectar dolencias antes de que existan síntomas determinantes, cuando sean fáciles de tratar. Son claves en patologías como las cancerígenas (de mama, cuello de útero, próstata, páncreas, etc.), virus de Papiloma humano, enfermedades infecciosas como el SIDA, entre otras muchas. Los algoritmos de IA pueden analizar grandes cantidades de datos médicos, como imágenes de rayos X, resonancias magnéticas y resultados de pruebas de laboratorio. Esto ayuda efectivamente a los profesionales de enfermería a detectar dolencias o anomalías de manera más rápida y certera<sup>(228)</sup>.

Perona, G. et al<sup>(229)</sup> mencionan algunos ejemplos de cómo se podría utilizar la IA para beneficiar al personal de salud, personal administrativo de salud y a las personas: a) procesamiento de mayor flujo de trabajo administrativo, a la vez que evita el fraude administrativo; b) uso de Asistentes de enfermería virtuales, c) logro de reducción de errores en la dosificación de fármacos, d) robotizar algunas cirugías para hacerlas menos invasivas. De hecho, ya hay pruebas de que los robots habilitados para IA podrían ser utilizados para trabajar con mayor precisión y menor error alrededor de órganos y tejidos sensibles para ayudar a reducir la pérdida de sangre, el riesgo de infección y el dolor postoperatorio.

A pesar de la existencia de algunas aprensiones, por el temor, muchas veces difundidas por los medios de comunicación, el estudio de Carreón, W.<sup>(230)</sup> evidenció una actitud positiva del personal de salud hacia la incorporación de la IA en la atención de la salud. Se determinaron los factores asociados a la percepción del uso de inteligencias artificiales para la toma de decisiones clínicas, en trabajadores de salud en Perú, mediante el empleo de un diseño transversal para encuestar a esa población. Los resultados mostraron que los trabajadores de la salud del sector privado tienen una actitud más favorable al uso de IA, en comparación con los profesionales del área pública. Sin embargo, no se encontró asociación entre el sexo, tipo de profesional o años de experiencia. Los investigadores concluyen que hay una actitud generalmente favorable hacia la IA entre los profesionales de la salud peruanos, especialmente aquellos en el sector privado.

El estudio de Ramírez-Pereira et al.<sup>(231)</sup> plantea la necesidad de revisar los aspectos éticos que podrían implicar el uso de la IA en la atención en salud en general. En primer lugar, se debe considerar la privacidad y seguridad de los datos. En la mayoría de los países del mundo existen regulaciones con respecto al acceso a la información de tipo personal de cada paciente y su uso. Con la inteligencia artificial esto se hace más necesario, ya que puede ser usado desde un punto de vista predictivo de condiciones de salud y, con esto, limitar el acceso a seguros de esta índole. Otro aspecto interesante tiene que ver con los sesgos en el ingreso de datos cuando la IA está en entrenamiento. Esto puede llevar a errores de diagnóstico y tratamiento en caso de poblaciones subrepresentadas, como así también a la discriminación en otros grupos minoritarios. Es necesario abordar estos sesgos y garantizar la equidad en el acceso y la calidad de la atención médica impulsada por la IA. La IA modificará la relación enfermera-paciente, mejorando la calidad y la eficiencia. Si bien el cuidado de enfermería directo es irremplazable, el impacto de las tecnologías sanitarias de inteligencia artificial requerirá un replanteo de la práctica de enfermería que incluirá nuevos conceptos.

Este cambio conlleva el advenimiento de nuevos roles de los integrantes del equipo de la salud, modelos de prestación de cuidado virtual y actualización de los flujos de trabajo. Desde el punto de vista de la aplicación de la IA, sus usos pueden ser tan variados como robots de asistencia, robots humanoides y robots de movilidad, análisis predictivo, sistemas de soporte de decisiones clínicas, hogares inteligentes y chatbots de asistencia virtual.

Existen hoy en día muchos sitios y blogs que ofrecen servicios de apoyo on line a la Salud, gracias a la IA. Se pueden mencionar los siguientes, en-

tre muchos otros: Enfermería Blog<sup>(232)</sup>, Blog Cursos Enfermería<sup>(233)</sup>, Salusone App<sup>(234)</sup> y Herramientas para consulta de NANDA NOC NIC<sup>(235)</sup> con aplicaciones de Enfermería en IA, que incluyen diagnósticos NANDA, NOC, NIC; Atornos para simplificar y optimizar la gestión de los cuadrantes en los hospitales; AempsCIMA: que permite el acceso a información acerca de 15 mil medicamentos y 1600 principios activos, Infusión Nurse: que calcula medicación, EIR, para realizar el examen Enfermero/Interno/Residente; Universal Doctor Speaker que brinda apoyo a las enfermeras en todos los idiomas, NurseTest: que incluye multitud de tests y cuestionarios de aplicación sanitaria; IRCP un asistente interactivo que a través de voces, alarmas, textos y señales, guía y asiste durante la reanimación cardiopulmonar; PrevenApp: evalúa el tiempo y el riesgo para que una persona convaleciente sufra úlceras por presión; BCXEVA: valora el dolor de forma analógica en aquellos pacientes que son reticentes a utilizar palabras para cuantificar su dolor; Food Linker: identifica en segundos los ingredientes que contienen un producto, útil para pacientes alérgicos; Asistente RCP: guía en tiempo real para situaciones de emergencia grave y técnicas de resucitación; HIPOT CNV: facilita la comunicación a personas que sufren dificultad en la expresión oral, por enfermedad o por idioma, mediante un lenguaje audiovisual; NDCalculator: calcula el volumen final a diluir determinados fármacos endovenosos; HealthScience: proporciona los abstract de publicaciones para informar a profesionales de la salud; ScoresPediatría: aplica 70 pruebas de pediatría: desde el de Apgar, Capurro hasta el de Ballard; Parenteral: guía dirigida al personal sanitario que quiera complementar sus conocimientos relacionados con la administración de medicamentos por vía parenteral, Salud Infantil: donde se pueden descargar esquemas de actuación para salvar la vida de bebés y niños a través de una información práctica, completa, actualizada u útil.

Esta proliferación de aplicaciones y programas de IA tienen que ver con lo que Maud H. de Korte et al<sup>(236)</sup> señalan acerca de que los proveedores de cuidados de salud caseros han adoptado crecientemente la terminología adecuada como parte de los registros electrónicos que alimentan modelos predictivos. En las pruebas realizadas se observó que las predicciones hechas por estos sistemas aciertan y son válidas en un 22,4%. Los sistemas existentes de predicción para cuidados caseros tienen varios grados de eficiencia, pero los últimos desarrollos SNT son los más eficientes.

Gianfranco Damiani, et al<sup>(237)</sup> aportó una revisión sistemática acerca de la efectividad e impacto de la IA que identifica errores en la medicación en atención primaria. El acercamiento es multidisciplinario, los estudios son muy

heterogéneos. Los estudios revisados indican que hay una efectiva reducción de los errores de medicación de acuerdo a estos nuevos desarrollos de la IA. Esto lleva a concluir que la aplicación de la AI en cuidados primarios es deseable y necesario, pues significa una herramienta importante para apoyar el manejo de la medicación en un entorno no hospitalario.

Entre los servicios que podrían prestar las aplicaciones de IA relacionados con los trastornos metabólicos, síndrome metabólico, e incluso Diabetes de tipo 1 y 2, obesidad y otras condiciones relacionadas, como la lipidemia, la inflamación crónica, la disfunción endotelial y otros, puede mencionarse el control de la hiperglicemia postprandial que conlleva a la resistencia de la insulina y la inflamación crónica, además de la enfermedad del hígado graso (MAFLD). También se han desarrollado programas para la predicción de la glicemia postprandial mediante la aplicación del digital twin (DT). Esta tecnología puede hacer recomendaciones de nutrición personalizadas, guías para actividad física y para el suelo destinados a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio de Shashank y sus colaboradores<sup>(238)</sup>, se evaluó la efectividad del programa Digital Twin (DT) para personalizar la dieta y los otros aspectos del cuidado personalizado de los pacientes con enfermedades metabólicas, incluida la diabetes en sus varios tipos. También la aplicación de análisis de resonancias magnéticas derivadas de la fracción protón de la grasa en pacientes de diabetes tipo 2. Se observó que el programa HbA1C fue más efectivo que el DT en varios aspectos, aunque el DT dio buenos resultados en el tratamiento personalizado de los pacientes de la enfermedad del hígado graso. En conclusión, se afirmó que en un año de atención personalizada con las aplicaciones tecnológicas DT se lograron mejoras importantes en los pacientes.

Por otra parte, el Big Data<sup>(239)</sup> organiza las formas en que nos relacionamos afectiva, social y económicamente; informa un nuevo acceso al conocimiento y las prácticas, incluida la atención médica, y así transforma nuestra comprensión de nosotros mismos y de nuestro entorno, debido a una capacidad significativamente mayor para procesar volúmenes de datos grandes, complejos y conectables<sup>(240)</sup>.

Se ha denominado las 5 V a los 5 atributos que caracterizan las tecnologías exponentes del fenómeno Big Data: volumen, variedad, velocidad, validez y valor<sup>(241)</sup>. El aspecto de volumen se refiere a que, en la actualidad, la gran mayoría de los datos, más del 99%, se encuentran en formato digital. De esta manera, las tecnologías deben poder manejar un volumen masivo de datos<sup>(242)</sup>. La variedad describe la diversidad de tipos de datos y fuentes

que se manejan. La obtención de datos Big Data incluye datos estructurados (aquellos que se derivan de colecciones con campos fijos y que, por tanto, siguen patrones predeterminados); datos semiestructurados (los que no se obtuvieron de campos fijos, sino que tienen identificadores o etiquetas que diferencian cada uno de sus elementos) y datos no estructurados (datos variados obtenidos de actividades aleatorias de los usuarios, sin seguir patrones).

En el campo de la salud, los datos pueden provenir de recopilaciones realizadas sobre la atención de pacientes individuales, datos de laboratorio, datos genéticos, datos de salud pública, datos de compañías de seguros, datos recopilados por investigadores, datos de estilo de vida, etc. Además, los datos de todas estas fuentes se pueden clasificar de diferentes maneras, según diferentes criterios, como: datos personales, datos anonimizados, metadatos, datos primarios y secundarios<sup>(243)</sup>. El atributo de velocidad describe la necesidad de que dichos datos sean procesados a alta velocidad, para que las soluciones tecnológicas actuales puedan generar análisis e incluso producir recomendaciones inmediatas. El término validez se refiere al requisito de calidad y confiabilidad de los datos, lo que implica el requisito de adecuación y exactitud del contenido. Finalmente, el término valor traduce la importancia que asume un determinado conjunto de datos para la comprensión de un determinado tema, es decir, describe la indispensabilidad de un conjunto de datos para abordar el objeto de interés. En cuanto al uso de la tecnología en el campo de la salud, es un hecho que la recopilación y el análisis de datos ofrecen una guía indispensable para las prácticas de planificación y toma de decisiones, especialmente en el campo de la salud pública, en una temporalidad que se remonta al menos al siglo XVIII. De alguna manera, también es posible afirmar que desde entonces se han señalado implicaciones éticas relacionadas con el uso de datos personales<sup>(244)</sup>. El papel crucial de la organización de los sistemas y mecanismos de vigilancia de la salud, como la notificación obligatoria de enfermedades, en el tratamiento de fenómenos epidemiológicos, como las epidemias y la lucha contra las enfermedades endémicas, es ampliamente aceptado.

La peculiaridad del Big Data no se deriva únicamente de la cantidad de datos procesados, sino del potencial de cruce de información de los más diversos sectores. Se trata de una capacidad sin precedentes para interpretar y predecir el comportamiento humano. En el área de la salud, por ejemplo, ya existen aplicaciones que monitorean datos personales e información corporal, que permiten a los usuarios predecir patrones y sugerir hábitos más saludables de manera individual<sup>(240)</sup>. Datos ambientales, financieros, geográficos, de

redes sociales y de salud se pueden comprender de una manera interconectada, lo que ofrece nuevas posibilidades de análisis y aplicaciones<sup>(245)</sup>, así como nuevos y mayores riesgos.

La atención personalizada del paciente con disfunción cardiometabólica mediante nuevas tecnologías debe considerar varios aspectos clave relacionados con los datos y la privacidad. Es fundamental garantizar que la información médica y personal del paciente se mantenga confidencial. Esto incluye implementar medidas de seguridad robustas para proteger los datos contra accesos no autorizados y asegurar que solo el personal autorizado tenga acceso a la información del paciente. Por otro lado, los pacientes deben ser informados sobre cómo se recopilarán, almacenarán y utilizarán sus datos. Es esencial obtener su consentimiento explícito antes de utilizar cualquier tecnología que maneje su información personal y médica. Además, los avances en genómica, proteómica y metabolómica están permitiendo una nutrición de precisión y tratamientos personalizados basados en el perfil biológico único de cada paciente. Estas tecnologías no solo mejoran la precisión del diagnóstico y el tratamiento, sino que también facilitan una atención más personalizada y accesible para los pacientes con disfunción cardiometabólica.

Las instituciones de salud deben cumplir con las leyes y regulaciones locales e internacionales sobre protección de datos. Por ejemplo, en muchos países existen leyes específicas que regulan la privacidad de los datos de salud, como la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico (HIPAA) en Estados Unidos. Las tecnologías empleadas, como dispositivos de mHealth, inteligencia artificial y big data, deben contar con protocolos de seguridad avanzados para prevenir brechas de datos. Esto incluye el uso de cifrado, autenticación de usuarios y auditorías regulares de seguridad. Mantener una comunicación abierta y transparente con los pacientes sobre cómo se manejan sus datos puede ayudar a construir confianza. Los pacientes deben sentirse seguros de que su información está protegida y que tienen control sobre sus datos.

Los profesionales de la salud tienen la responsabilidad ética y legal de proteger la privacidad de los pacientes. Esto implica no solo seguir las normativas, sino también adoptar una postura proactiva en la protección de datos. Implementar estas consideraciones puede ayudar a asegurar que la atención personalizada mediante nuevas tecnologías sea efectiva y respetuosa con la privacidad del paciente.

Para la atención cardiometabólica, se utilizan diversas tecnologías avanzadas que permiten un monitoreo y tratamiento más efectivo de los pacientes. Existen aplicaciones móviles, tales como la aplicación ESC CVD Risk Calculation permiten a los médicos calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes de manera rápida y precisa. Estas aplicaciones utilizan datos específicos del paciente para proporcionar una evaluación personalizada del riesgo.

También son importantes los dispositivos de Monitoreo Remoto que incluyen los portátiles, como los relojes inteligentes y los monitores de actividad física, pueden rastrear parámetros vitales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de actividad física. Estos datos se pueden enviar directamente a los profesionales de la salud para un seguimiento continuo.

Ya existe como una rama completa de servicios, la denominada Telemedicina, que posibilitan las consultas virtuales permiten a los pacientes recibir atención médica sin necesidad de desplazarse, lo cual es especialmente útil para aquellos con condiciones crónicas que requieren seguimiento regular. La telemedicina es el uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para proporcionar atención médica a distancia. Esta práctica ha revolucionado la forma en que se brinda la atención médica, especialmente en áreas remotas o para personas con movilidad limitada. La telemedicina permite a los profesionales de la salud diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades y lesiones a través de medios electrónicos. Esto incluye el uso de teléfonos móviles, computadoras, tabletas y otros dispositivos conectados a Internet. Los pacientes pueden programar citas con sus médicos a través de plataformas digitales. Durante estas consultas, se utilizan videollamadas para evaluar síntomas, discutir tratamientos y realizar seguimientos. Los dispositivos portátiles, como relojes inteligentes y monitores de presión arterial, pueden enviar datos en tiempo real a los profesionales de la salud, permitiendo un seguimiento continuo sin necesidad de visitas presenciales. Así mismo, los pacientes pueden obtener una segunda opinión de especialistas sin tener que viajar, lo que es especialmente útil para condiciones complejas o raras.

**Tabla 4.**

Ventajas de la Telemedicina

Acceso Mejorado:	Elimina las barreras geográficas, permitiendo que las personas en áreas rurales o remotas accedan a atención médica especializada.
Conveniencia:	Ofrece flexibilidad en los horarios de atención, reduciendo la necesidad de desplazamientos y tiempos de espera.
Reducción de Costos:	Al evitar desplazamientos y hospitalizaciones innecesarias, la telemedicina puede reducir los costos tanto para los pacientes como para los sistemas de salud.
Mayor Accesibilidad:	Facilita el acceso a la atención médica para personas con discapacidades o movilidad limitada
Control de Enfermedades Crónicas:	Pacientes con diabetes, hipertensión o enfermedades cardiometabólicas pueden ser monitoreados de manera continua, ajustando tratamientos en tiempo real según sea necesario.
Salud Mental:	Las consultas de telepsiquiatría permiten a los pacientes recibir apoyo psicológico y psiquiátrico desde la comodidad de su hogar
Atención Primaria:	Las consultas de rutina, como revisiones generales y seguimiento de tratamientos, se pueden realizar de manera virtual, mejorando la eficiencia del sistema de salud. La telemedicina está transformando la atención médica, haciéndola más accesible y eficiente.

**Fuente:** elaboración propia

El futuro de la salud cardiometabólica se perfila como un campo en constante evolución, especialmente en las áreas de predicción, prevención y participación del paciente. La IA está revolucionando la predicción de enfermedades cardiometabólicas. Por ejemplo, investigadores han desarrollado modelos que utilizan electrocardiogramas (ECG) mejorados con IA para predecir el índice de masa corporal (IMC) y, a su vez, el riesgo de enfermedades cardiometabólicas. Estos modelos pueden identificar cambios subclínicos y proporcionar predicciones precisas, lo que permite intervenciones tempranas.

Se ha propuesto un enfoque que redefine el riesgo y la prevención de enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. Este enfoque incluye la identificación de factores de riesgo desde etapas tempranas y la implementación de estrategias preventivas personalizadas. La medicina personalizada, basada en el perfil genético y metabólico de cada individuo, está ganando terreno. Esto permite diseñar planes de prevención y tratamiento específicos para cada paciente, mejorando los resultados de salud.

---

Otro aspecto interesante de la incorporación de las nuevas tecnologías en la atención en Salud es el empoderamiento del Paciente. La tecnología está facilitando que los pacientes participen activamente en su cuidado. Aplicaciones móviles y dispositivos portátiles permiten a los pacientes monitorear su salud en tiempo real, recibir recordatorios de medicación y acceder a información personalizada sobre su condición. También hay que mencionar la creación de programas de educación para la salud están ayudando a los pacientes a comprender mejor sus condiciones y a tomar decisiones informadas sobre su cuidado. Esto incluye la promoción de estilos de vida saludables y la adherencia a tratamientos médicos.

1era Edición

# **DISFUNCIÓN CARDIOMETABÓLICA:** BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

## *Referencias*



1. Lizarzaboru J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2013 Octubre- Diciembre; 74(4).
2. Aschner P, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latinamerican men and women. *Diabetes Residence Clinical Practice*. 2011 Marzo; 93(2).
3. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Epidemiología, diagnóstico control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Revista Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2010 Enero; 18(1).
4. Reaven G. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?. *American Journal Clinical Nutrition*. 2006 Noviembre; 83(6).
5. Miranda P, et al. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *American Heart Journal*. 2005 Enero; 149(1).
6. Lyon C, al e. REview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003 Octubre; 148(6).
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Enero; 35(Suplemento 1).
8. Sacks D, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *National Academy of Clinical Chemistry*. 2002 febrero; 48(3).
9. Tsatsoulis A, et al. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.*. 2020 Febrero; 9(2).
10. Zhou Z, et al. Are people with metabolic healthy obesity really healthy? A prospective cohort study. *Diabetología*. 2021 Enero; 64(1).
11. Vásquez-Jiménez J, et al. Comprendiendo el síndrome metabólico en niños y adolescentes: Efectos cardiometabólicos en respuesta al ejercicio. *Retos*. 2024 Febrero; 62(1).
12. Sun H, et al. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Enero; 21(10).
13. Saavedra P, et al. Interacción de FABP4 con proteínas de membrana de células endoteliales. *Clínica e Investigación en Aterosclerosis*. 2015 Enero; 27(1).

14. Mera- Flores J, et al. Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica. *Anatomía Digital*, 6(3). 2023 Mayo; 6(3).
15. Saltiel A. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Enero; 127(1).
16. Virdis A, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity.. *Curr hypertension*. 2019 Mayo; 21(4).
17. Kwaifa G, et al. *Biomolecules*. 2020 Abril; 10(2).
18. Kaur R, et al. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies.. *Cardiovascular Diabetology*. 2018 Diciembre; 17(1).
19. Biro K, et al. Allithiamine Alleviates Hyperglycaemia-Induced Endothelial Dysfunction. *Nutrients*. 2020 Junio; 12(6).
20. Huang X, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biology Science*. 2018 Noviembre; 14(11).
21. Idris-Kodhja G, et al. Endothelin-1 Overexpression Exaggerates Diabetes-Induced Endothelial Dysfunction by Altering Oxidative Stress. *American Journal Hypertension*. 2016 Noviembre; 11(1).
22. Guannitsi M, et al. Endothelial dysfunction and heart failure A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *Cardiovascular Discussion*. 2019 Enero; 8(20).
23. Mera R, et al. Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica. *Anatomía Digital*. 2023 Juio; 6(3).
24. González Y, et al. Efectividad de la actividad física en la prevención y tratamiento de la obesidad: una revisión de la literatura. *ACTividad f*
25. Insignares I, et al. Beneficio del ejercicio en las enfermedades cardiometabólicas. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2024 Febrero; 13(1).
26. Pang-Weng X, al e. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2011 Noviembre; 378.
27. Ho T, et al. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Annals Academic Medicine Singapur*. 2009 Enero; 38(1).

28. Fernández C, et al. Fundamentos de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Quito: Cuevas editores; 2023.
29. Zimet M, et al. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes : fundamento y resultados. Revista Española Cardiología. 2005 Diciembre; 58(12).
30. Insignares J, et al. Alteraciones cardiometabólicas asociadas al consumo de alimentos ultraprocesados y estrategias de prevención. Ciencias Biomédicas. 2023 Abril; 12(2 DOI: <https://doi.org/10.32997/rcb-2023-4514>).
31. Martí A, et al. Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática. Nutrición Hospitalaria. 2021 Enero; 38(1).
32. Plagiau P, et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and metanalysis. British Journal of Nutrition. 2021; 125(3).
33. Miera-Flores R, et al. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. Revista Cubana de Endocrinología. 2021;35(1). 2021 Marzo; 35(1).
34. Violante R, et al. Diabetes: un enfoque epidemiológico y preventivo. Medicina Interna de México. 2005 Junio; 21(5).
35. Cano R, et al. From obesity to diabetes: Insulin-resistance is a defense mechanism and not a disease.. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2017 Septiembre; 15(1 Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvdem/v15n1/art04.pdf>).
36. González Á. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Madrid: Elsevier; 2014.
37. Reyes-Castillo Z, et al. Los anticuerpos más allá de la defensa contra microorganismos: papel emergente en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario. Journal of Behavior and Feeding. 2022 Julio; 2(2).
38. Smitka K, et al. Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders.. Frontiers in Endocrinology. 2021 Noviembre; 12(293).
39. Torres-Fuentes A, et al. The microbiota–gut–brain axis in obesity. The Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2017 Octubre; 2(10).

40. van de Wouw M, et al. Microbiota-gut-brain axis: Modulator of host metabolism and appetite., 147(5). *Journal of Nutrition*. 2017 Mayo; 147(5).
41. Dominique T, et al. Effects of bacterial clpb protein fragments on food intake and PYY secretion. *Nutrients*. 2021 Septiembre; 23(7).
42. Gomes H, et al. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018 Julio; 9(4).
43. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad Vascul ar Periférica. DEclaración. Sociedad ARgentina de Cardiología; 2015.
44. Aguilera R, et al. Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul ar*. 2020 Febrero; 21(2).
45. Zamarrón E. Estudio de los polimorfismos de los genes proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y adn metiltransferasa 3 (DNMT3A) en pacientes mexicanos con enfermedad arterial coronaria prematura. Tesis de postgrado. Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021.
46. Qiu C,ea. What is the impact of PCSK9 rs505151 and rs11591147 polymorphisms on serum lipids level and cardiovascular risk: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2017 Febrero; 16(1).
47. Ready S, et al. A novel study to examine the association of PCSK9 rs505151 polymorphism and coronary artery disease in north Indian population. *Journal of Genetics*. 2018 Junio; 97(5).
48. Hank K, et al. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *European Review Medicine and Pharmacology Sciences*. 2019 Noviembre; 23(21).
49. Poledne O, et al. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk. *Vnik Lek*. 2020 Diciembre; 65(12).
50. Vianas H, et al. *Revista Española de Cardiología*. 2019 Julio; 72(9).
51. Tatton-Brown K, et al. The Tatton-Brown-Rahman Syndrome: A clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants.. *Wellcome Open Res*. 2018 Enero; 3(1).

52. Acosta S, et al. Genética del metabolismo lipídico en la biología del desarrollo de la aterosclerosis. *NOVA*. 2024 Abril; 22(42 DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.8196>).
53. Shuvalova G, et al. Contribution of Interleukin-6 system genes polymorphisms to the development of coronary atherosclerosis. *Gene*. 2023 Septiembre; 20(86).
54. Campedelli F, et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genetics Molecular Residence*. 2017 Mayo; 16(2).
55. Kong P, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention.. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Febrero; 7(1).
56. Que X, et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice.. *Gene*. 2018 Febrero; 12(8 DOI: Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>).
57. Charla E, et al. Extracellular vesicle signalling in atherosclerosis. *Elsevier*. 2020 Agosto; 24(2).
58. Calderón V, et al. Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad. *Ciencia, Tecnología y Salud*. 2023 Octubre; 10(1. DOI: <https://doi.org/10.36829/23CTS.3V10i1.1014>).
59. Gajewska V, et al. Complementary Effects of Genetic Variations in LEPR on Body Composition and Soluble Leptin Receptor Concentration after 3-Month Lifestyle Intervention in Prepubertal Obese Children.. *Nutrients*, 8(6). 2016 Julio; 8(6 DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8060328>).
60. Illangasekera Y, et al. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Research Notes*. 2020 Febrero; 13(1 DOI: <https://doi.org/10.1186/>).
61. García-Solis P, et al. *British Journal of Nutrition*. 2016 Noviembre; 116(10 DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>).
62. López-Rodríguez M, et al. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020 Octubre; 75(4 DOI: <https://doi.org/10.1016/J.gene.2020.144840>).

63. Manriquez V, et al. *Molecular Diagnosis and Therapy*. 2018 Marzo; 22(1 DOI:<https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>).
64. Campos M. Identificación de variantes genéticas en el DNA mitocondrial y sus haplogrupos en población mestizo-mexicana de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión. Tesis de Postgrado. México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Especialización en Genética y Biología Molecular; 2023.
65. Park J, et al. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *Journal of Biology Chemistry*. 2004 Octubre; 279(48).
66. Ordovas M, et al. Epigenetics and cardiovascular disease. *National Review Cardiology*. 2010 Julio; 7(9).
67. Hamidi T, et al. Genetic alterations of DNA methylation machinery in human diseases. *Epigenomics*. 2015 Mayo; 7(2).
68. Rohm L, et al. Inflammation in Obesity, Diabetes and related Disorders. *Immunity*. 2022 Enero; 11(55 DOI: [doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013)).
69. Shuay-Yan. Inflammation causes insulin resistance in mice via interferon regulatory factor 3 (IRF3)-mediated reduction in FAHFA levels. *Nat. Commun*. 2024 May 30;15(1) Mayo; 30(15 DOI:<https://doi.org/10.1038/s41467-024-48220-5>).
70. Saltiel A, Olefsky J. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017 Enero; 127(1 DOI:[10.1172/JC192035](https://doi.org/10.1172/JC192035)).
71. Medina A, et al. Adipose Tissue Immunometabolism: Unveiling the Intersection of Metabolic and Immune Regulation. *Revista Investigacion Clinica*. 2024 Marzo; 76(2 DOI: [10.24875/RIC.23000231](https://doi.org/10.24875/RIC.23000231)).
72. Zhenhua L, et al. Characterization and Treatment of Inflammation and Insulin Resistance in Obese Adipose Tissue. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020 Octubre; 13(doi: [10.2147/DMSO.S271509](https://doi.org/10.2147/DMSO.S271509)).
73. Houstis E, et al. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006 Octubre; 440(9 Disponible en <https://www.nature.com/articles/nature04634>).

74. Arti S, et al. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Journal Parenteral Nutrition*. 2008 Noviembre; 32(6 DOI:10.1177/0148607108325251).
75. Zhou R, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Natural Immunology*. 2010 Noviembre; 13(11).
76. Lee H, et al. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cellular Metabolics*. 2016 Diciembre; 23(68 doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.002).
77. Lawler B, et al. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese Insulin-Sensitive and Obese Insulin Resistant Subjects.. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2016 Julio; 101(14).
78. Lee B, et al. Increased adipocyte O<sub>2</sub> consumption triggers HIF-1 $\alpha$ , causing inflammation and insulin resistance in obesity.. *Cell*. 2014 Junio; 15(6).
79. Ormazabal G, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Agosto; 17(1 DOI:<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0162-4>).
80. Imtiyaz H, Simon C. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010 Marzo; 34(5 DOI: 10.1007/82\_2010\_74).
81. Lang C, et al. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*. 1992 Abril; 130(43).
82. Eguchi C, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation.. *Cell Metabolics* 15, 51. 2012 Junio; 15(51).
83. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metabolics*. 2010 Marzo; 59(12).
84. Li P, et al. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. *Cell*. 2016 Septiembre; 16(45).
85. Dang H, et al. Exosomal transfer of obesity adipose tissue for decreased miR-141-3p mediate insulin resistance of hepatocytes. *International Journal of Biology Science*. 2019; 15(35).

86. Huaishi W, et al. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Residence*. 2020 Mayo; 126(11 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.).
87. Santos E. Resistencia a Insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Honduras*. 2022 Marzo; 90(1 DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.13824>).
88. Nogueira J, Cusi B. Role of Insulin Resistance in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: From Bench to Patient Care. *Diabetes Journal*. 2024 Octubre; 23(13 DOI:<https://doi.org/10.2337/dsi-23-0013>).
89. Zhao X, al e. The crucial role and mechanism of insuline resistance in metabolic deseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Marzo; 14(11 DOI:10.3389/fendo.2023.1149239).
90. Sha A, et al. Adipose Inflammation, Insulin Resistance, and Cardiovascular disease. *Journal of Parenter Enteral Nutrition*. 2008 Marzo; 32(6 doi:10.1177/0148607108325251).
91. Lee Y, et al. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *GENES & DEVELOPMENT* 35:307-. 2021 Enero; 35(307).
92. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Online].; 2022 [cited 2024 Diciembre 12. Available from: <https://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
93. Clínica Mayo. Obesidad. [Online].; 2021 [cited 2024 noviembre 14. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742>.
94. Godinez S, et al. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002:10(3)Julio-Septiembre. 2002 Julio; 10(3).
95. Roncari D. *TIBS* 1984; 9: 486-. 1984 Abril; 9(4).
96. Lau H, et al. Paracrine interactions in adipose tissue development and growth.. *International Journal Obesity*. 1996 Enero; 20(1).
97. Comuzzi A. The search for human obesity genes. *Science*. 1998 Noviembre; 280(13).
98. Bouchard C, et al. Genetic and non genetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev. Review of Endocrinology*. 1993 Junio; 34(4).

99. Huang T, et al. Growth of visceral fat, subcutaneous abdominal fat and total body fat in children. *Obesity Research*. 2001 Marzo; 9(1).
100. Goran M, et al. Visceral fat in Caucasian and African-American pre-pubertal children.. *American Journal of Clinics Nutrition*. 1997 OCTubre; 65(17).
101. Goran M, et al. Influence of total vs Visceral fat on insulin action and secretion in African-American n and white children.. *Obesity Research*. 2001 Marzo; 9(1).
102. Bjortorp M. Neuroendocrine perturbations as a cause of insuline resistance. *Diabetes/Metabolism Research Review*. 1999 Enero; 15(1).
103. Bjorntop P. Abdominal fat distribution and disease: An overview of epidemiological data. *Annals Medic*. 1992 Noviembre; 24(1).
104. Muñoz M. Síndrome Metabólico.. *Pediatría Integral*. 2007 Julio; 11(7).
105. Lam B, et al. Comparison of body mass index, body adiposity index, waist circumference, waist to hip ratio and waist to height ratio as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore.. *Plus One*. 2015; 10(4 doi:10.1371/journal.pone.0122985.).
106. Bacopoulos M, et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio. *BMC Pediatrics*. 2015 Abril; 15(50).
107. Ortega R, et al. Relación entre índices de adiposidad visceral con componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. *Nutrición clínica dietética hospitalaria*. 2017 Agosto; 37(3 DOI: 10.12873/373ortegacortes).
108. Alberti K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. *Circulation*. 2009 febrero; 120(16 DOI:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>).
109. Márquez S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011 Noviembre; 14(17 <https://doi.org/10.1017/s1368980010003320>).
110. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. Informe Mundial. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
111. Zugasti M, et al. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Hipertensión.. *Hipertensión*. 2005 Enero; 22(1).

112. López M, et al. Obesidad y corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2011 Abril; 64(2).
113. Alayón A, et al. Complicaciones crónicas, hipertensión y obesidad en pacientes diabéticos en Cartagena, Colombia.. *REvista de Salud Pública*. 2009 Enero; 11(1).
114. Ascaso J, et al. Obesidad abdominal, resistencia a la insulina y riesgo metabólico y vascular.. *Medicina Clínica*. 2008 Octubre; 131(10).
115. Cabrera R, et al.. Relación de la resistencia a la insulina con el riesgo cardiovascular, según diferentes tablas y factores de riesgo cardiovascular en sujetos sobrepesos y obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2013 Febrero; 23(2).
116. González T, et al. Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España) Estudio GUADIX. *Nutrición Hospitalaria*. 2012 Febrero; 27(1).
117. Manzur F, et al. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular.. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2010 Enero; 17(1).
118. Ramírez F, al e. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria*. 2012 Enero; 27(1).
119. Cameron T, et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study.. *Journal International Medicine*. 2008 Marzo; 26(1).
120. Osorio J, et al. Desarrollo de la conducta alimentaria en la infancia y sus alteraciones.. *Revista Chilena de Nutrición*. 2002 Febrero; 29(1).
121. Delgado A, et al. Obesidad visceral: predictor de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*. 2016 Enero; 63(2).
122. Fajed G, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management. *International Journal of Molecular Science*. 2022 Enero; 23(2).
123. Castro D, et al. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*. 2023, Febrero; 8(2 DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i2.960>).

124. Meigst J, et al. impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome.. *Diabetes Care*. 2007 Marzo; 30(1).
125. Suárez-Ortegón M, et al. Association of self-reported familial history of cardiometabolic disease with metabolic syndrome in apparently healthy urban Colombian men. *Am J Hum Biol* 2013;25. *American Journal Biology*. 2013 Marzo; 25(1 DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22371>).
126. Ozcam R, al e. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 30(6 DOI:<https://doi.org/10.1126/science.1103160>).
127. Fragoso M. Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Medicina & Laboratorio*. 2022 Noviembre; 26(1 DOI: <https://doi.org/10.36384/01232576.559>).
128. Zhang L, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome According to Absolute and Relative Values of Muscle Strength in Middle-Aged and Elderly Women.. *Int J Environ Res Public*. 2021 Aug 27;18(17) Agosto; 18(17 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph.18179073>).
129. Shreya R, et al. The Impact of Exercise and Pharmacological Interventions on Visceral Adiposity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-term Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Process*. 2019 Febrero; 94(2 DOI:10.1016/j.mayocp.2018.09.019).
130. Chroni A, et al. Procesamiento de los lípidos. *Journal of Lipids*. 2012 Marzo; 20(11).
131. Garg R, et al. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and comorbid conditions: A descriptive study.. *Journal of Natural Science Biology Medic*. 2015 Enero; 6(1).
132. Castro R, et al. Low grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases.. *Revista Médica del Hospital General de México*.. 2017 Abril; 80(2).
133. Nowak W, et al. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis.. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology*. 2017 Mayo; 37(5).
134. Li H, et al. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(27). *Current Pharm Des*. 2009 Octubre ; 15(27).

135. Tabas I, et al. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis.. *Circulation*. 2007 Agosto; 116(16).
136. Winter M, et al. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Mayo; 25(5).
137. Maiolino G, et al. The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediators Inflamm*. 2013 Noviembre; 20 (13).
138. González L, et al. Macrophage Apoptosis and Necrotic Core Development in Atherosclerosis: A Rapidly Advancing Field with Clinical Relevance to Imaging and Therapy.. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017 Marzo; 33(3).
139. Hu D, et al. Vascular Smooth Muscle Cells Contribute to Atherosclerosis Immunity.. *Frontiers of Immunology*. 2019 Enero; 10(1).
140. Chiluisa R, et al. Impacto de las dislipidemias en el riesgo cardiovascular. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 18 - N° 1, 2023. 2023 Enero; 18(1).
141. Caja L. Papel del endotelio en la enfermedad cardiovascular. Tsis de postgrado. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2018.
142. Sun H, et al. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 21;10.. *Frontiers of Pharmacology*. 2020 Enero; 21(10).
143. Geneser F, et al. *Histología*. Cuarta ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2014; 2014.
144. Kruger A, et al. Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Octubre; 20(18).
145. Carvajal C. El endotelio: estructura y función. *Disfunción endotelial. Medicina Legal de Costa Rica*. 2017 Septiembre; 34(2).
146. Godo S, et al. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Octubre; 37(9).
147. Dubosc M. Endotelio Vascular.. *Revista Argentina de Hematología*. 2017 Marzo; 21(1).
148. Saltiel J, et al. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Marzo; 12(1).

149. Viridis A, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity.. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Abril; 4(21).
150. Kalupahana N, et al. Overproduction of Angiotensinogen from Adipose Tissue Induces Adipose Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance.. *Obesity.* 2013 Enero; 20(1).
151. Kwaifa J, et al. *Biomolecules.* 2020 Febrero; 10(2).
152. Florido A, et al. Obesity, Galectin, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *Journal American Heart Association.* 2022 Mayo; 11(9).
153. Papapanagiotou A , et al. Novel Inflammatory Markers in Hyperlipidemia: Clinical Implications.. *Curr Medical Chemical.* 2015 Agosto; 19(22).
154. Hadi H, et al. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome.. *Vascular Health and Risk Management.* 2015 Enero; 1(3).
155. Yau J, et al. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disorders.* 2015 Enero; 15(1).
156. Gimbrone N, et al. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology.* 2013 Octubre; 22(1).
157. Zhou L, et al. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function.. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology.* 2014 Octubre; 34(10).
158. Funk J, et al. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *International Journal of Vascular Medicine.* 2012 Enero; 19(1).
159. Paneni F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical Consequences, and medical therapy. *European Heart.* 2013 Marzo; 34(2).
160. Huang A, et al. Exacerbation of endothelial dysfunction during the progression of diabetes: role of oxidative stress.. *American Journal of Regul Integr Comp Physiology.* 2012 Marzo; 30(2).
161. Hamilton S, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Review of Diabetic Studies.* 2013 Junio; 10(33).

162. Mera R, et al. Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica.. Anatomía Digital. 2023 Junio; 6(3 DOI:<https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2590>).
163. Thiriet B. Vasculopathies: Behavioral, chemical, environmental, and genetic factors ( Nueva York: Springer; 2019).
164. Patel S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies.. Biomedicine y Pharmacotherapy. 2017 Marzo; 94(3).
165. Pereira J, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Latin America: A review of the published evidence 2010-2015. Revista Mexicana de CArdiología. 2015 Marzo; 26(3).
166. Mackey R, et al. High density lipoprotein cholesterol and vascular stiffness in older adults.. American Journal of Hypertension. 2012 Julio; 15(6).
167. Zurita L, Torrejón C. Dislipidemia asociada en pacientes con hipertensión arterial atendidos en el centro de salud Ambato Tamborapa- Bellavista, 2023. Revista científica Pakamuros. 2024 Abril; 12(2 DOI: <https://doi.org/10.37787/et8cgh10>).
168. Mera R, et al. Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica. Anatomía digital. 2023 Abril; 6(3 DOI:<https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2590>).
169. Gupte A, et al. Mitochondrial function in non-ischemic heart failure. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Springer; 2017.
170. Alem M, et al. Cardiovascular Therapy. 2018 Agosto; 36(1).
171. Piskorz I, et al. Hipertensión arterial y daño en órgano blanco en pacientes cardiometabólicos. Revista Argentina de Cardiología. 2023 Febrero; 52(1).
172. Gimenez M, et al. Síndrome metabólico y otros modificadores de riesgo cardiovascular en adultos hipertensos de 65 o menos años de edad. Revista Clínica familiar. 2020 Abril; 13(3).
173. García A, et al. Fisiopatología de la hipertensión arterial. Ponencia en Congreso científico. Granma: Primer Congreso Virtual Ciencias Básicas Biomédicas de Granma, Manzanillo; 2020.

174. Ciau-Solís M, et al. Sistema renina-angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial. Journal of negative and no positive results. 2021 Enero; 6 (1 DOI: 10.19230/jonnpr.3712).
175. Nawaz K, et al. Identification and in silico characterization of a novel peptide inhibitor of angiotensin converting enzyme from pigeon pea (*Cajanus cajan*).. Phytomedicine, 2017, 9:13. 2017 Mayo; 9(13).
176. Ponce Y, et al. El sistema Renina Angiotensina desde la circulación hasta la célula: implicaciones más allá de la hipertensión. CorSalud, 2012. 2012 Abril; 4(4).
177. Peinado M, et al. Síndrome Metabólico en Adultos: Revisión Narrativa de la Literatura. Archivos de Medicina. 2021 Febrero; 17(2 DOI:10.3823/1465).
178. Castro Q, et al. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica Sinergia. 2023 FEBrero; 8(2 DOI:<https://doi.org/10.31434/rms.v8i2.960>).
179. Oneil D, et al. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies: Metabolic syndrome. Obes Rev 16: 1-12. Obesity Review. 2015 Enero; 12(1).
180. Hall J, et al. Obesity-induced hypertension interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res 2015; 116. Circulatory research. 2015 Enero; 16(1).
181. Yang I, et al. Epigenetic marks of in utero exposure to gestacional diabetes and childhood adiposity outcomes: the EPOCH study.. Diabetes Medicine. 2018 Junio; 35(6).
182. Escovedo J, et al. Impacto de la diabetes en la salud cardiovascular. Cardiovascular Diabetol. 2009 Marzo; 8(52).
183. DE la Sierra A, et al. Red Iberoamericana de Síndrome Metabólico. Diferencias en el impacto de los componentes del síndrome metabólico entre la población hipertensa latinoamericana y la española.. Medicina Clínica. 2009 Mayo; 133(47).
184. Yusuf S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155.722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(80).

185. Arias E, et al. Papel de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular. *Journal of negative and no positive results*. 2023 Octubre; 10(10. DOI: 10.19230/jonnpr.5331).
186. Wahrburg U, et al. Mediterranean diet, olive oil and health. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2014 Octubre; 9(10. DOI:[https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200210\)104:9/103.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200210)104:9/103.0.CO;2-A)).
187. Enfermera virtual. Alimentación saludable, Actividades de la vida diaria. [Online].; 2022 [cited 2024 octubre 10. Available from: <https://www.enfemeravirtual.com/esp/alimentacion-saludable-actividades-de-la-vida-diaria>.
188. La Pontezuela. Especial Dieta Mediterránea: AOVE en la mejor dieta del mundo. [Online].; 2023 [cited 2024 octubre 14. Available from: <https://lapontezuela.com/especial-dieta-mediterranea-aove-en-la-mejor-dieta-del-mundo/?srsltid=AfmBOoph8BHK84>.
189. Salas J, et al. El ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutritional Clinic Medical*. 2020 Abril; 11(1).
190. Navarro J. Efectividad de la dieta mediterránea (PREDIMED) en adultos de 65 o más años con síndrome metabólico diagnosticado de prediabetes o diabetes Mellitus II. Tesis de grado. Madrid: Universidad Miguel Hernández, Facultad de Medicina; 2020.
191. Docplayer. Un patrón de alimentación saludable: la dieta mediterránea tradicional. [Online].; 2022 [cited 2024 Octubre 14. Available from: <https://docplayer.es/2393678-un-patron-de-alimentacion-saludable-la-dieta-mediterranea-tradicional.html>.
192. Brutsaert E. Diabetes mellitus. *Manuales SDM*; 2022.
193. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial de la Diabetes. [Online].; 2024 [cited 2024 Diciembre 20. Available from: <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-diabetes-2024>.
194. Clínica Mayo. Diabetes tipo 2. [Online].; 2020 [cited 2024 Diciembre 22. Available from: <https://mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type2-diabetes/symptoms-causes/syc20351193>.
195. Vera W, et al. Prevención de la enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes Mellitus tipo 2. *Recimundo*. 2022 Abril; 6(1 DOI: 10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.432-441).

196. Rodríguez C, et al. Análisis de la relación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y la obesidad con los factores de riesgo cardiovascular. *Journal of negative and positive results*. 2020 Febrero; 8(2 DOI: 10.19230/jonnpr.3817).
197. Huaman V, et al. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. *Horizontes Médicos*. 2020 febrero; 20(1).
198. Castro D, et al. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*. 2023 febrero; 8(2 DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i2960>).
199. Núñez M, et al. Estudio de la población hipertensa muy anciana ingresada en un hospital comarcal.. *Medicina Interna*. 2006 Abril; 23(4).
200. Farroqi M, et al. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: a systematic review and meta analysis. *Diabetes Res Clin Pract*.. 2019 Octubre; 156(10).
201. Araujo C, al e. Relación del síndrome metabólico en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*. 2021 Enero; 5(1 DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/5-\(1\)enero20-21.120-128](https://doi.org/10.26820/recimundo/5-(1)enero20-21.120-128)).
202. Hudish L, et al. Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. . *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Octubre; 129(10 DOI:<https://doi.org/10.1172/JCI129188>).
203. Fahed J, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Enero; 23(2).
204. Saclayen M, et al. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome.. *Curr. Hypertension Research*. 2018 Febrero; 20(2 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812z>).
205. Zhang Y, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome According to Absolute and Relative Values of Muscle Strength in Middle-Aged and Elderly Women. *Int J Environ Res Public Health*. *International Journal of Environment Research Public Health*. 2021 Agosto; 18(17 DOI:<https://doi.org/10.3390/ijerph.18179073>).
206. Chait A, et al. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease.

- Frontiers Cardiovascular Medicine. 2020 Febrero; 7(22 DOI:<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>).
207. Lecube A. Impacto de la obesidad y la diabetes en la salud y en la enfermedad cardiovascular. Atención Primaria. 2024 Julio; 56(1 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103044>).
208. Hernández J, et al. Índice cintura/talla y su utilidad para detectar riesgo cardiovascular y metabólico.. Revista Cubana de Endocrinología. 2018 Enero; 26(1 ).
209. Brahim Q, et al. Measurement of Visceral Fat, Abdominal Circumference and Waist-hip Ratio to Predict Health Risk in Males and Females.. Pakistan Journal of Biological Science. 2019 Enero; 22(4 DOI:<https://doi.org/10.3923/pjbs.1029.168.173>).
210. Vera L, et al. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos tipo 2, aplicando el índice tobillo -brazo en el Hospital Seguro Social Universitario. Revista Médica la Paz. 2014 Enero; 20(1).
211. American Diabetes Association. Complicaciones microvasculares y cuidado de los pies: estándares de atención médica en diabetes. Diabetes Care. 2015 Enero; 38.
212. García-Flores R, et al. Intervención multidisciplinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comunidades rurales: un estudio piloto. Horizonte sanitario. 2022 Enero; 21(1 DOI:[10.19136/hs.a21n1.3928](https://doi.org/10.19136/hs.a21n1.3928)).
213. Organización para la Cooperación y el Desarrollo. Health at a Glance 2017: OECD Indicators. Informe ejecutivo. México: OECD México; 2017. Report No.: en: <https://www.oecd.org/mexico/Health-at-a-Glance-2017-Key-Findings-MEXICO-in-Spanish.pdf>.
214. Rasaekaba E, et al. Impact of a diabetes disease management program on diabetes control and patient quality of life. Popul Health Manag.. Population Health Management. 2012 Enero; 15(1 DOI:[10.1089/pop.2011.0002](https://doi.org/10.1089/pop.2011.0002)).
215. Bajaj M, et al. The Need Associated with Diabetes Primary Care and the Impact of Referral to a Specialist-Centered Multidisciplinary Diabetes Program (the NADIR Study).. Canadian Journal of Diabetes. 2016 Febrero; 40(2 DOI:[10.1016/j.jcjd.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.07.004)).
216. Safren S, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type

- 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Junio; 39(6 DOI:10.2337/dc13-0816).
217. Ross S, et al. Issues that impact type-2 diabetes self-management in rural communities. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(11). *Journal American Association of Nurse Practice*. 2015 Marzo; 15(27).
218. Zuluaga N, et al. Efecto clínico y metabólico de una intervención multidisciplinaria en el marco de un programa de atención integral para niños y adolescentes con obesidad. *Biomédica*. 2020;1:166-84. *Biomédica*. 2020 Agosto; 8(1 DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4593>).
219. Reinehr T, al e. Medical care of overweight children under real-life conditions: The German BZgA observation study. *International Journal of Obesity*. 2009 Abril; 33(4 <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.50>).
220. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Driving action and progress on obesity prevention and treatment: Proceedings of a workshop. *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*. 2017 Junio; 7(DOI: <https://doi.org/10.17226/24734>).
221. Mameli C, al e. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric population. *Pharmacology Research*. 2017 Abril; 119(1 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.017>).
222. Eisenmann T. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research.. *Cardiovascular Diabetology*. 2008 Junio; 5(7 DOI:<https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-17>).
223. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128. *Pediatrics*. 2011 Julio; 128(6. DOI:<https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>).
224. Rojas N, et al. Comunicación entre equipo de enfermería y pacientes con ventilación mecánica invasiva en una unidad de paciente crítico. *Aquichan* 2014; 14(2):. *Aquichan*. 2014 febrero; 14(2).
225. Herrera L, Hernández L, Pérez T. Proceso de atención de enfermería: el comienzo de la madurez profesional desde la mirada de las enfermedades crónicas. *FINLSAY*. 2020 Agosto; 20(2).

226. Borral R, Vázquez N, et al. Apoyo al automanejo de condiciones crónicas: un desafío para los sistemas de salud en América Latina. *FINLAY*. 2017 Septiembre; 7(4).
227. Napolski M,PN. Personalized Nutrition for the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases: Opportunities and Perspectives. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022 Abril; 22(1 DOI:<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34>).
228. Elsevier. Consulta inmediata a taxonomías NANDA, NIC y NOC en clinical key students. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 15. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/consulta-inmediata-a-taxonomias-nanda-nic-y-noc-en-clinical-students>.
229. Perona G, al e. La Inteligencia Artificial y sus beneficios en la atención a la salud. *Diagnóstico*. 2023; 62(4).
230. Carreón W. Factores asociados a la percepción del uso de las inteligencias artificiales para la toma de decisiones clínicas en trabajadores de salud en Perú. Tesis de grado. Lima: Universidad César Vallejo, Escuela profesional de Medicina; 2023.
231. Ramírez-Pereira M, al e. La Inteligencia Artificial en el cuidado: un reto para la Enfermería. *Enfermería. Cuidados humanizados*. 2023 Junio; 12(1. DOI:10.22235/ech.v12i1.337-2).
232. Enfermería Blog. *Enfermería Blog*. [Online]. [cited 2024 junio 15. Available from: <https://enfermeriablog.com/apps-enfermeria>.
233. blog cursosfnn. 10 Apps recomendadas para enfermeras. *Aplicaciones para enfermería*. [Online]. [cited 2024 Junio 15. Available from: <https://cursosfnn.com/blogcursosfnn/enfermeria-y-especialidades/10-apps-recomendadas-para-enfermeras/>.
234. Salusone. *Salusone*. [Online]. [cited 2024 junio 15. Available from: <https://www.salusone.app>.
235. Salud Castilla y León. *Salud Castilla y León apps*. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 15. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/nanda-noc-nic>.
236. Maud D, et al. Using MACHine learning ti assess the predictive potential of estandardized nursing data for home halthcare case-mix classification. *The European Journal of Health Economics*. 2020; 21(1. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01213-9>).

237. Damiani G, et al. Potentiality of algorithms and artificial intelligence adoption to improve medication management in primary care: a systematic review. *BMJ Open*. 2023 febrero; 13 (1 DOI: doi:10.1136/bmjopen-2022-065301).
238. Shashank J, et al. Digital Twin-Enabled Personalized Nutrition Improves Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: Results of a 1-Year Randomized Controlled Study. *Endocrine Practice*. 2023 Enero; 29(1 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.08.016>).
239. Cambraia L, et al. *Big Data y Salud Buenos Aires: Teseo*; 2023.
240. Mittelstaat B, et al. The ethics of Big Data: current and foreseeable issues in biomedical contexts. *Science. Science and Engineering Ethics*. 2016 Febrero; 22(2).
241. Demchenko D, et al. Addressing Big Data issues in scientific data infrastructure. Ponencia en evento internacional. Washington: International conference on collaboration technologies; 2013.
242. Al-Mekhal H, et al. A synthesis of Big Data: definitions and characteristics. In IEEE international conference on computational science and engineering (CSE) and IEEE international conference on embedded and ubiquitous computing (EUC). ; 2019; New York. p. 314-322.
243. UNESCO- IBC. Report of the IBC on Big Data and health.. Informe ejecutivo. Ginebra: UNESCO- IBC; 2017. Report No.: disponible <http://bit.ly/3oShRhu>.
244. Vayena E, et al. Ethical challenges of Big Data in public health. *PLoS Computational Biology*. 2015 Febrero; 11(2).
245. Khoury M, et al. Big data meets public health. *Science*. 2014 Octubre; 346(6213).

1era Edición

# CUIDADO HUMANIZADO: **LA ESENCIA DE LA ENFERMERÍA**



Publicado en Ecuador  
Enero 2025

Edición realizada desde el mes de octubre del 2024 hasta  
enero del año 2025, en los talleres Editoriales de MAWIL  
publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito.

Quito – Ecuador

Tiraje 50, Ejemplares, A5, 4 colores; Offset MBO  
Tipografía: Helvetica LT Std; Bebas Neue; Times New Roman.  
Portada: Collage de figuras representadas y citadas en el libro.