

Palabras clave

Hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus.

Abreviaturas utilizadas

SM: síndrome metabólico
ECV: enfermedad cardiovascular
HTA: hipertensión arterial
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
PA: presión arterial
RI: resistencia a la insulina
ROS: especies reactivas al oxígeno
ON: óxido nítrico
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
IL-6: interleuquina 6
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno -1
PCR: proteína C reactiva
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
IMC: índice de masa corporal
Ang II: angiotensina II

Síntesis Inicial

La epidemia de obesidad se está extendiendo fuera de control por todo el mundo.

La obesidad y el síndrome metabólico aparecen ligados al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y renal por la dislipemia, *disglucemia* y resistencia a la insulina asociadas.

El síndrome metabólico consiste en un grupo de desórdenes que predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular, renal y diabetes mellitus

La epidemia de Obesidad se ha extendido sin control por el mundo no solo en los países desarrollados sino también en los subdesarrollados

Kelly y col. estimaron en el 2005 que el 23.2% de la población adulta del mundo tenía sobrepeso y el 9.8% era obesa y calcularon que, para el año 2030, alrededor de 3280 millones de sujetos de la población mundial, incluyendo niños y adolescentes, serán obesos o tendrán sobrepeso¹.

La obesidad, aparentemente, aumenta el riesgo de ECV y enfermedad renal a través de una combinación de factores de riesgo que incluyen HTA, dislipemia, *disglucemia* y RI².

El término SM incluye un grupo de desórdenes que predisponen fuertemente al desarrollo de ECV, renal y diabetes mellitus².

La Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) propuso recientemente una nueva definición del SM que esta caracterizada por la presencia de aumento de la circunferencia de la cintura, triglicéridos y PA y disminución de los niveles de colesterol HDL³. (tabla 46-1)

En las décadas pasadas las sociedades desarrolladas han sufrido dramáticos cambios tecnológicos, culturales, socioeconómicos, y en el estilo de vida que originaron un incremento del riesgo de SM que alcanza niveles epidémicos.

La prevalencia de SM varía de acuerdo a la definición usada y la población estudiada. En Estados Unidos, la IDF estima que casi el 40% de la población adulta es portador de SM³.

Como la obesidad y, más específicamente, la obesidad abdominal, juegan un rol central en el desarrollo del SM y todos sus componentes multifactoriales, nosotros discutiremos el rol de los mecanismos más importantes que lo relacionan con la obesidad, y que terminan causando varias expresiones patológicas de la enfermedad en el sistema cardio-renal⁴. (fig. 46-1)

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El SRAA juega un rol central en la regulación de la PA y la homeostasis de los líquidos y electrolitos, y su disregulación origina HTA esencial⁴. En sujetos obesos, los niveles de actividad de renina plasmática se han descrito como sin cambios o bajos, en proporción inversa al peso corporal⁴. Sin embargo los adipocitos, y en especial los adipocitos viscerales son potencialmente el origen local y sistémico de todos los componentes del SRAA. Los adipocitos de los sujetos obesos liberan Ang II. El efecto de la Ang II no solo sería importante en el desarrollo de HTA en la obesidad sino que también afectaría la cascada de señales de la insulina, constituyendo

un paso esencial para el desarrollo de RI en los obesos, para la modulación del metabolismo lipídico, del crecimiento, la diferenciación de los adipocitos, y la activación local de los macrófagos. También se demostró en los adipocitos humanos aislados la existencia de productos secretorios que estimulan la génesis de esteroides en células humanas adrenocorticales. Estos productos podrían afectar la secreción de mineralocorticoides y aldosterona en la obesidad⁵.

RESISTENCIA A LA INSULINA, HIPERINSULINEMIA Y ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA

La obesidad es una causa común de RI^{2,4}. La RI puede tener influencia en el desarrollo de HTA por diferentes mecanismos. La hiperinsulinemia y la hiperglucemia causada por la RI están asociadas a un aumento de secreción de citoquinas por el adipocito. La RI también excede la capacidad del sistema de transporte de electrones de la mitocondria lo que resulta en la producción de ROS disminuyendo la biodisponibilidad de ON y exacerbando la vasoconstricción, lo que estaría relacionado con la aparición de HTA^{2,4}.

Tabla 46-1 Diagnóstico clínico del síndrome metabólico

Criterio	Valores
Aumento de la circunferencia de la cintura	Valores de acuerdo a la población o país
Triglicéridos elevados (o drogas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia)	>150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL-C bajo (o drogas para el tratamiento del HDL-C bajo)	Hombres: <40 mg/dL (1.0 mmol/L) Mujeres: <50 mg/dL (1.3 mmol/L)
Presión arterial elevada (o pacientes con antecedentes de hipertensión en tratamiento)	Sistólica >130 y/o diastólica >85 mm Hg
Glucosa en ayunas elevada (o tratamiento para la hiperglucemia)	>100 mg/dL

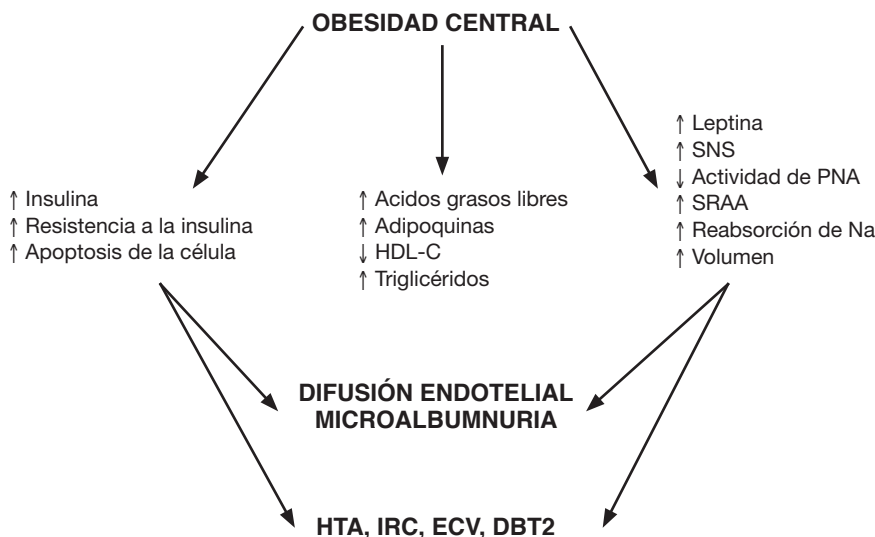


Figura 46-1. Mecanismos relacionados a la obesidad y el síndrome metabólico con la hipertensión. Modificado de Morse, SA et al. Am J Med Sci 2005;330:303 (con permiso). SNS: Sistema nervioso simpático. PNA: Péptido natriurético auricular. SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona. Na: Sodio. HTA: Hipertensión arterial. IRC: Insuficiencia renal crónica. ECV: Enfermedad cardiovascular. DBT2: Diabetes mellitus tipo 2.

La RI también está relacionada con un incremento de la estimulación del sistema nervioso simpático, que no solo genera HTA sino que también tendría un rol importante en los elevados niveles de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL que caracterizan al SM^{2,4}.

RESISTENCIA A LA LEPTINA, INFLAMACIÓN Y LIPOTOXICIDAD

La presencia de hiperleptinemia crónica característica de la obesidad puede causar una retención anormal de sodio a nivel renal y también vasoconstricción que puede estar asociada con activación renal simpática y deficiencia de óxido nítrico⁴. Estudios realizados en humanos demostraron una correlación positiva entre los niveles de leptina y la PA sistólica y diastólica en pacientes obesos⁴.

El aumento de la masa de adipocitos y macrófagos que infiltran los tejidos grasos también están involucrados con el aumento de la expresión de citoquinas como: TNF- α , resistina, PAI-1, IL-6, PCR, y adipoquinas⁶.

La contribución de cada una de las citoquinas en forma individual al SM es discutida pero se cree que la interacción entre ellas y con otros sistemas pueden producir muchos de los cambios metabólicos y endocrinos que ocurren en la obesidad y SM⁶.

En una publicación previa resumimos algunos de estos efectos deletéreos. La PCR se une a la membrana plasmática y puede causar muerte celular a través de la activación de la cascada del complemento. Los niveles altos de fibrinógeno contribuyen a un estado protrombótico. La IL-6, la leptina y la ang II pueden causar injuria de las células endoteliales, inflamación y contribuyen al proceso de aterosclerosis mientras que la resistina puede inducir RI. Los niveles bajos de adiponectina observados en la obesidad pueden exacerbar la RI y acelerar el proceso aterosclerótico².

En resumen, el estado de SM y obesidad pueden ser responsables del proceso citotóxico asociado al daño multiorgánico. La lipotoxicidad aumenta la presencia de ácidos grasos libres generando la producción de acilCoA, diacilglicerol y ceramida, componentes citotóxicos que pueden inducir apoptosis y daño orgánico. Como consecuencia de esto, la presencia de elevados niveles de ácidos grasos libres en el SM son considerados un importante vínculo entre la obesidad abdominal, la microalbuminuria y el daño renal^{2,4,6}.

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO Y LA OBESIDAD EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Perfil hemodinámico de la obesidad

En un trabajo anterior resumimos los cambios hemodinámicos en la HTA inducida por la obesidad. Estos cambios se caracterizan por un aumento del volumen sanguíneo y una redistribución del volumen al área cardiopulmonar seguido de un aumento del volumen minuto. La respuesta normal

al elevado volumen minuto sería una caída de la resistencia periférica, pero esta respuesta está atenuada mostrando una resistencia periférica que nosotros la denominamos "inapropiadamente normal"⁷.

Adaptaciones vasculares

La aterosclerosis se origina por diferentes razones, entre ellas la alteración de la nutrición, inactividad, la programación metabólica del feto, la edad o la propensión genética que activa el sistema inmune innato.

La inflamación y la activación de la inmunidad innata están ligadas al desarrollo de ECV a través de la producción de citoquinas (IL6, TNF- α) que originan RI, diabetes tipo II, dislipemia, HTA y aumento del depósito de lípidos en la pared arterial, lo que causa alteración de la función endotelial^{4,6}.

La insulina disminuye la resistencia vascular a través de una disminución del calcio iónico intracelular y en los pacientes con SM y obesidad la presencia de RI altera el potencial efecto vasodilatador de la insulina.

La obesidad se asocia con el deterioro de la función microvascular en mujeres obesas y este efecto origina un aumento de la PA y la RI^{4,6}.

Alteraciones cardiacas

Los pacientes hipertensos esenciales con peso normal desarrollan hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. Los obesos, sin embargo, desarrollan hipertrofia cardiaca excéntrica a consecuencia de un aumento del volumen intravascular y ventricular izquierdo, con el consiguiente engrosamiento de la pared y dilatación de la cavidad. En hipertensos obesos nosotros describimos una hipertrofia cardiaca excéntrica-concéntrica. Estos cambios fueron confirmados por estudios con autopsia y estudios clínicos prospectivos⁷.

El sobrepeso y la obesidad son predictores de la aparición de arritmias y de ICC, la cual aumenta con la duración de la obesidad mórbida⁷. La probabilidad de padecer ICC después de 20 y 25 años de ser obeso llega al 66% y 93% respectivamente⁸.

Drenick y col. demostraron que la mortalidad en hombres obesos es mayor que la observada en la población masculina de Estados Unidos, y estas diferencias son más evidentes en el intervalo de edad de 25-34 y de 35-44 años (9).

IMPACTO DE LA OBESIDAD Y DEL SÍNDROME METABÓLICO EN EL RIÑÓN

La Obesidad y el SM están vinculados con la microalbuminuria y la enfermedad renal crónica. El análisis de una serie de estudios originales mostraron que cada unidad de aumento del IMC se asocia con un riesgo 1.2 veces mayor de padecer enfermedad renal luego de un seguimiento de 18.5 años^{2,10}.

Recientemente analizamos datos del *Bogalusa Heart Study* y reportamos que un aumento del IMC y de la PA en la

niñez pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal cuando esos niños llegan a la edad adulta¹¹.

Efectos hemodinámicos y alteraciones renales

Reisin y col. demostraron que los hipertensos obesos presentan un aumento del flujo plasmático renal². Otros investigadores han demostrado que la Ang II aumenta la vasoconstricción en las arteriolas post-glomerulares, incrementando así la presión hidrostática glomerular y la fracción de filtración.¹⁰ La elevada presión capilar glomerular aumenta el tamaño de los poros en la membrana glomerular afectando la función de la membrana y causan proteinuria^{2,10}. La Ang II también se une a los receptores de la superficie del citoesqueleto de los podocitos y produce cambios en la arquitectura de la hendidura del diafragma permitiendo que se produzca proteinuria. La Ang II puede también estimular la producción del factor transformador del crecimiento $\beta 1$ y puede por lo tanto aumentar la síntesis de colágeno tipo IV^{2,10}. Estudios realizados en humanos han confirmado el aumento de la velocidad de escape transcápilar de albúmina que caracteriza a los pacientes con RI y SM¹⁰.

Chagnac y col. demostraron en obesos normotensos que el aumento de la presión hidrostática causa hiperfiltración originada por mayor aumento de la filtración glomerular

que en el flujo plasmático renal, con la consecuente elevación en la fracción de filtración¹².

Otros mecanismos que impactan el riñón de los pacientes con Obesidad o Síndrome Metabólico

Los cambios metabólicos, hormonales e inflamatorios previamente descritos, que ocurren en la obesidad, juegan un rol importante en la lesión renal. El aumento de la masa de adipocitos, y más específicamente adipocitos viscerales, está asociada con un aumento de la expresión de leptina, resistina, angiotensinógeno, TNF- α y PAI-1 que serían los causantes del daño renal. La elevada circulación de ácidos grasos libres origina la acumulación celular de ácidos grasos que inhiben la secreción de adiponectina reduciendo la captación mitocondrial y oxidación de ácidos grasos^{2,10}.

La resistencia a la leptina en pacientes con obesidad y SM promueve la acumulación citosólica de ácidos grasos. Los compuestos reactivos creados como diacilglicerol, acilCoA y ceramida son citotóxicos que inducen apoptosis celular y daño orgánico. La lipotoxicidad causa inflamación y fibrosis túbulointersticial en las células del túbulo contorneado proximal^{2,10}.

En resumen, los cambios hemodinámicos, hormonales, metabólicos e inflamatorios mencionados previamente (fig. 46-2) contribuyen al desarrollo de glomerulomegalia, glo-

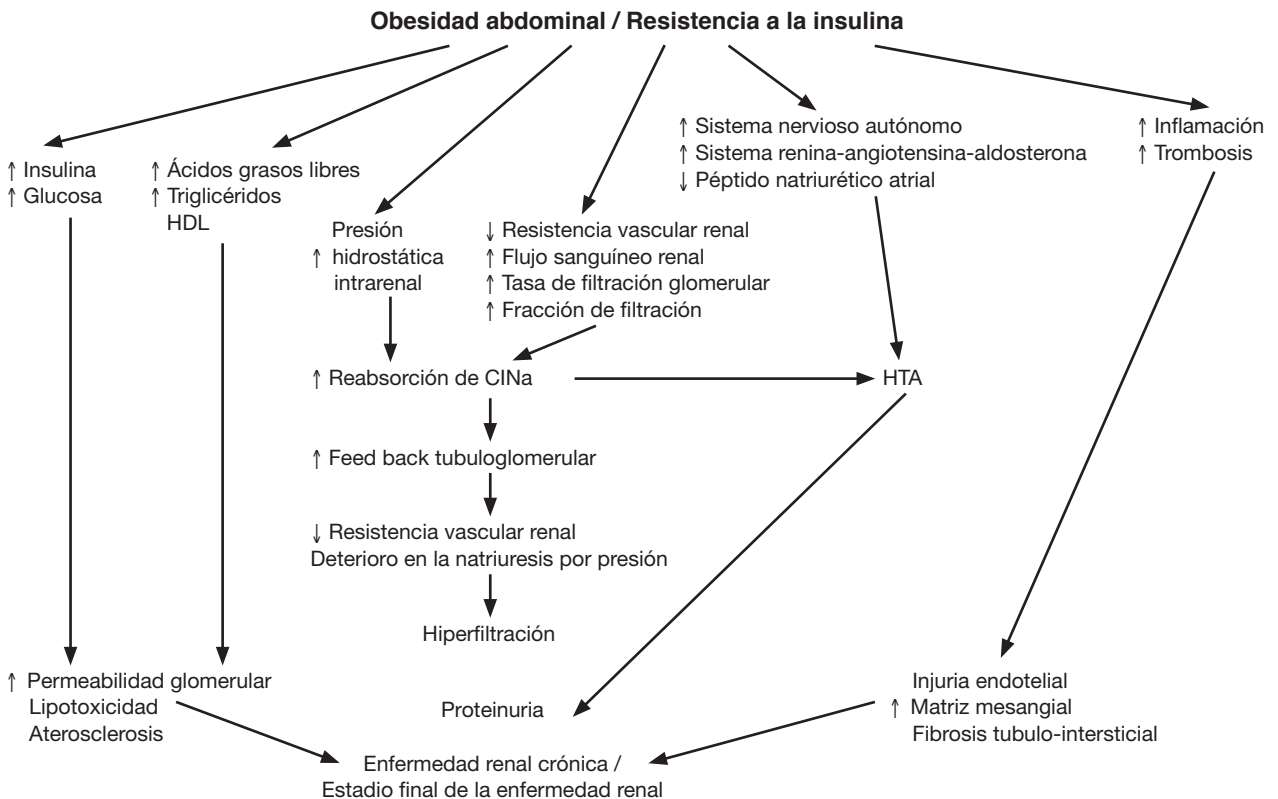


Figura 46-2. Mecanismos de la injuria renal en la obesidad y el síndrome metabólico. Modificado de: ZhangR y otros. Am Med Sci 2005; 330: 319. (Con permiso).

meruloesclerosis focal y segmentaria, inflamación tubulointersticial y fibrosis en pacientes hipertensos obesos¹⁰.

EL TRATAMIENTO DE LOS HIPERTENSOS-OBESOS

El manejo de la obesidad e HTA incluye modificaciones del estilo de vida e intervenciones farmacológicas que fueron resumidas en las recomendaciones publicadas por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología¹³ (tabla 46-2)

Discutiremos solo las opciones terapéuticas relacionadas con nuestras líneas de investigación que dejaron una huella temprana en el enfoque terapéutico de la HTA-obesidad que están incluidas en las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Las modificaciones del estilo de vida incluyen pérdida de peso, reducción de sodio, moderación en el consumo de alcohol y aumento de la actividad física¹³.

En una publicación clásica de nuestro grupo, demostramos que en el 75% de los pacientes tratados con una dieta baja en calorías, en la cual la ingesta de sal no fue reducida, un promedio de disminución de 10 kg de peso fue seguido de un mejor control de la PA. Los pacientes que no incrementaron su peso mantuvieron la reducción de la PA después de 12 a 18 meses¹⁴.

Un metaanálisis de 25 trabajos minuciosamente seleccionados sobre el efecto de la reducción de peso sobre la HTA concluyó que por cada Kg de disminución de peso la PA disminuye 1 mmHg¹⁵. Sin embargo, la falta de datos sobre el efecto a largo plazo de la dieta baja en calorías en los enfermos hipertensos es usada por algunos autores para poner en duda el efecto positivo de la reducción de peso en la PA¹⁶. Contrariamente, Harsha y Bray explican que la pérdida de peso no es solo efectiva en reducir la PA sino que también es útil para mejorar otras anormalidades metabólicas¹⁷. En consecuencia nosotros y otros autores consideramos que la reducción de peso es la medida más importante en el espec-

tro de las modificaciones del estilo de vida que generalmente se recomiendan para los enfermos hipertensos.

Tratamiento farmacológico

Considerando que el cumplimiento a largo plazo de las modificaciones del estilo de vida sigue siendo el mayor obstáculo para el control efectivo de la PA en pacientes con obesidad y SM, el tratamiento farmacológico debe ser indicado cuando sea necesario porque no solo controlará la PA sino que también reducirá el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales.

Las recomendaciones europeas incluyen como primera elección un inhibidor de la enzima de conversión o un bloqueante de los receptores de angiotensina y como segunda opción un bloqueador de los canales de calcio o beta bloqueantes con actividad vasodilatadora. Ellos también subrayan que los diuréticos tiazídicos o los beta bloqueantes o la combinación de ambos deben ser evitados salvo que haya una indicación precisa para su utilización¹³.

Nosotros publicamos el primer trabajo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, en hipertensos obesos, comparando el efecto de un inhibidor de la enzima de conversión con un diurético y encontramos que el inhibidor de la enzima de conversión producía una respuesta equivalentemente efectiva en la reducción de la PA con menores efectos colaterales.

Abordaje terapéutico futuro

En una serie de estudios experimentales en ratas Zucker, un modelo que en el inicio de la vida se asemeja al SM humano, recientemente publicamos que la reducción de peso y un inhibidor de la enzima de conversión induce protección renal a través de la inhibición de la expresión de la actina del músculo liso (marcador de fibrosis intersticial y glomerular)^{2,10}.

La convicción que la reducción de los lípidos puede ayudar a evitar las alteraciones que se produce en el SM nos llevo a analizar los cambios inducidos por rosuvastatina en

Tabla 46-2 Recomendaciones de tratamiento en el Síndrome Metabólico

Tratamiento	Otras Consideraciones
Tratamiento no farmacológico	
Reducción de peso: Dieta baja en calorías Aumento de la actividad física	Los diuréticos tiazídicos deben evitarse como monoterapia o en altas dosis
Suspender el tabaco	Los beta bloqueantes deben evitarse si no hay indicaciones precisas
Tratamiento farmacológico	La combinación de beta bloqueantes y diuréticos tiazídicos debe evitarse
Inicialmente IECA o BRA De ser necesario Bloqueantes calcicos o beta bloqueantes con actividad vasodilatadora	

la injuria renal de las ratas obesas tipo Zucker alimentadas con una dieta aterogénica y encontramos que, en este modelo animal de SM acelerado, el tratamiento temprano con rosuvastatina no solo mejora la RI y la PA sino que también atenúa el daño renal demostrado a través de marcadores histológicos y bioquímicos¹⁹.

En otro estudio analizamos el efecto metabólico y renal de tesaglitazar (agonista dual alfa/gamma de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas) en ratas Zucker y demostramos que reduce los niveles de glucosa, PCR y albuminuria y mejora la dislipemia. Tesaglitazar también ejerce un efecto protector sobre el daño glomerular e intersticial²⁰.

CONSIDERACIONES FINALES

La epidemia de obesidad se está extendiendo fuera de control no solo en los países occidentales industrializados sino también en los subdesarrollados y un gran número de pacientes obesos o con SM tienen una prevalencia alta de HTA.

El curso de la HTA relacionada con la obesidad es complejo y multifactorial. Los cambios hemodinámicos asociados al trastorno metabólico, la disfunción endotelial, inflamación y el aumento del estrés oxidativo acentúan la progresión de la ECV.

La hemodinamia hipertensiva intraglomerular, la alteración natriurética, la sobrecarga excretora y los mecanismos mencionados previamente que causan ECV, producen también enfermedad renal en la obesidad.

El tratamiento debe incluir la reducción de peso, el tratamiento farmacológico con fármacos que inhiben el SRAA y como una segunda elección un bloqueante de los canales de calcio y un beta bloqueante con actividad vasodilatadora. Existen además otras posibilidades terapéuticas promisorias para el futuro que abren el camino para nuevos y originales trabajos clínicos prospectivos de investigación.

Bibliografía sugerida

1. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-1437
2. Thakur V, Morse S, Reisin E. Functional and structural renal changes in the early stages of obesity. *Contrib Nephrol* 2006;151:135-150
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM y col; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;
4. National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645
5. Morse SA, Zhang R, Thakur B, Reisin E. Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Am Med Sci* 2005; 330:303-310
6. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local Adipose Tissue Renin-Angiotensin System. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 93-98
7. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
8. Reisin E, Frohlich ED. Hemodynamic in obesity. En: Zanchetti A, Tarazi RC Ed *Handbook of Hypertension: Pathophysiology of hypertension: cardiovascular aspects*. Vol 7. Amsterdam, Elsevier Science Publishers; 1987. Pag. 280-292
9. Alpert MA, Terry BE, Muleker M y col. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effects of weight loss. *Am J Cardiol* 1997;80: 736-740
10. Drenick E, Bale G, Seltzer F, Johnson D.G. Excessive Mortality and Causes of Death in Morbidly Obese Men. *JAMA* 1980; 243:443-445
11. Zhang R, Liao J, Morse SA, Donelon S, Reisin E. Kidney Disease and the Metabolic Syndrome. *Am Med Sci* 2005; 330:319-325
12. Muntner P, Arshad A, Morse SA y col. End-stage renal disease in young black males in a black-white population: longitudinal analysis of the Bogalusa Heart Study. *BMC Nephrol* 2009;10:40
13. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F817-F822
14. Redon J, Cifkova R, Laurent S y col; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008;26:1891-1900
15. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298:1-6
16. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884
17. Mark AL. Dietary therapy for obesity: an emperor with no clothes. *Hypertension* 2008; 51:1426-1434
18. Harsha DW, Bray GA. Weight loss and blood pressure control. *Hypertension* 2008; 51:1420-1425
19. Weir MR, Reisin E, Falkner B, Hutchinson HG, Sha L, Tuck ML. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens* 1998;11:914-920
20. Reisin E, Ebenezer PJ, Liao J y col. Effects of the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin on early kidney injury in obese Zucker rats fed with an atherogenic diet. *Am J Med Sci* 2009; 338:301-309
21. Liao J, Soltani Z, Ebenezer P y col. Tesaglitazar, a dual peroxisome proliferator-activated receptor agonist (PPAR alpha/gamma), improves metabolic abnormalities and reduces renal injury in obese Zucker rats. *Nephron Exp Nephrol* 2010;114:e61-e68