

Propionato de imidazol un nuevo actor en el desarrollo acelerado de aterosclerosis

Dr. Rodrigo Sabio.

Especialista en Medicina Interna, certificado en Hipertensión arterial. Vocal de la Comisión directiva SAHA y coordinador de los Grupos de Trabajo SAHA. Director del consejo de Enfermedades cardiovasculares SAM.

Comentario del artículo: Mastrangelo, A., Robles-Vera, I., Mañanes, D. et al. Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis. Nature (2025). doi.org/10.1038/s41586-025-09263-w

Este estudio recientemente publicado en la revista Nature, investiga el papel del propionato de imidazol (ImP), un metabolito derivado del microbioma intestinal, como un factor causal en el desarrollo de la aterosclerosis y un potencial blanco terapéutico, independiente de los niveles lipídicos.

Mecanismo proinflamatorio mediado por I1R
A través de un abordaje traslacional que incluyó modelos animales y estudios en humanos, los autores demuestran que niveles elevados de ImP inducen inflamación vascular al activar el receptor de imidazolina tipo 1 (I1R), lo que desencadena la vía de señalización a nivel de los macrófagos y aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF). El ImP, no sería en este caso solamente un marcador asociado a la aterosclerosis, sino que actuaría como un agente causal directo. Esto se debería, a que, al activar el receptor I1R en células inmunitarias, desencadena una señalización proinflamatoria que promueve el desarrollo de placas ateromatosas.

Evidencia preclínica en modelos animales
En la fase preclínica, la administración crónica de ImP en modelos murinos favoreció la formación de placas ateroscleróticas sin modificar parámetros lipídicos, lo que refuerza un mecanismo alternativo al clásico modelo lipídico. A nivel molecular, se confirmó que ImP activa el receptor I1R en células mieloides, estimula la vía mTOR en macrófagos y promueve una respuesta inmunitaria proinflamatoria. Un hallazgo clave fue que la inhibición farmacológica del I1R mediante la molécula experimental AGN192403 neutralizó el efecto aterogénico del ImP, consolidando la relevancia del eje ImP–I1R en esta patología.

Asociación clínica con aterosclerosis subclínica

Se analizaron dos cohortes con evaluación simultánea de niveles plasmáticos de ImP y extensión de aterosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen en múltiples territorios vasculares.

- En la cohorte PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), compuesta por 400 adultos asintomáticos (295 con aterosclerosis subclínica y 105 sin aterosclerosis), se observó un aumento significativo de ImP en quienes presentaban enfermedad subclínica, con asociaciones tanto lineales como no lineales entre los niveles de ImP y la extensión de la aterosclerosis.
- En una segunda cohorte independiente, integrada por 1844 sujetos (1315 con aterosclerosis subclínica y 529 controles), también se replicaron estas asociaciones.

En ambas cohortes, la ImP se correlacionó directamente con la glucemia en ayunas y un perfil cardiometabólico adverso, incluyendo un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us), el índice de masa corporal, la grasa visceral, la dislipidemia y la hipertensión, y un menor colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). La prevalencia de los criterios de valoración de la aterosclerosis y la puntuación CAC también aumentaron en los terciles más elevados de ImP. Tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales en ambas cohortes, los niveles más altos de ImP se asociaron de forma independiente con los principales resultados de aterosclerosis, lo que sugiere que los niveles altos de ImP son un indicador de un mayor riesgo de aterosclerosis.

Implicancias terapéuticas y preventivas

Estos hallazgos aportan un nuevo enfoque que incluye la identificación bioquímica de ImP para detectar pacientes con desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, independientemente de los niveles lipídicos. También aporta información para enfocarse en estrategias preventivas, actuando a nivel de la microbiota intestinal y considerar el desarrollo de futuras terapéuticas mediante el bloqueo del receptor I1R. Sin embargo, aún no se ha evaluado la toxicidad del fármaco AGN192403 ni de otros antagonistas del receptor I1R en humanos, lo cual resulta fundamental antes de avanzar hacia ensayos clínicos. Además, será necesario estudiar en profundidad los posibles efectos inmunológicos del bloqueo de esta vía inflamatoria, más allá del sistema vascular.

Conclusión

Este estudio destaca que niveles elevados de ImP en personas asintomáticas se correlacionan con signos de aterosclerosis subclínica, lo que podría posicionarlo como un biomarcador diagnóstico temprano. Sin dudas, este trabajo representa un avance significativo al integrar la microbiota intestinal en la fisiopatología cardiovascular, más allá de los factores tradicionales como la dislipidemia o la hipertensión.