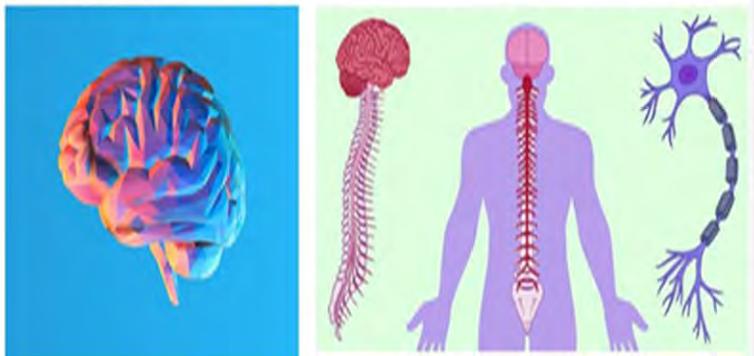


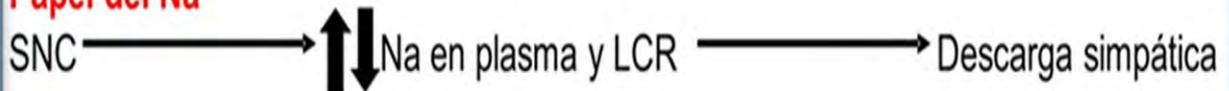
Regulación de la Presión arterial por parte del Sistema Nervioso Central

1. El inicio de la señal
2. Órgano sensor
3. La detección de la señal
4. Núcleos cerebrales
5. La vía efectora

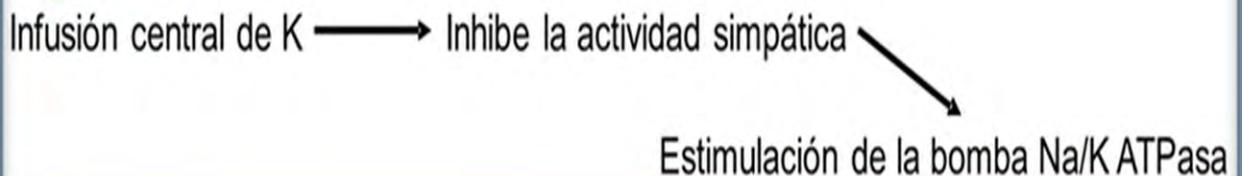


1) El Inicio de la señal:

Papel del Na



Papel del K





Sobre la Portada

La portada resalta los hallazgos de Vielma-Guevara JR y col, donde se presenta el esquema general para explicar la regulación de la presión arterial por parte del Sistema Nervioso Central (SNC). En el panel superior señalamos los cinco aspectos fundamentales del proceso. El panel inferior, señala el papel del sodio y el potasio en el inicio de la señal. Na = sodio; K = potasio; LCR = líquido cefalorraquídeo

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dr. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos

Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Morella Bouchard Pereira, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Juan Carlos Gabaldón Figueira, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Terán-Ángel Guillermo, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comité Editorial

Yelibeth Méndez, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University,
Richmond, VA, USA

Diego F Dávila Spinetti †, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional,
México DF, México



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

VOLUMEN 9, N°1, ABRIL 2020

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@ula.ve, avanbiomed.idic@gmail.com

Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

Agradecimiento:

Financiada parcialmente por CDCHT-ULA.

Factor de impacto 2018

1.04

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 1-2 **Del COVID19 en Agosto 2020, cuando la pandemia se propaga con fuerza por Latinoamérica**
Akbar Fuenmayor Arocha

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 3-15 **Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica**
Risk factors for cardiovascular diseases. Bibliographic review
Jorly Mejia-Montill , Nadia Reyna-Villasmil, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- 16-29 **Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión**
Arterial hypertension: sodium intake and pathogenic mechanism. A review
Buelvas Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón

CASOS CLÍNICOS

- 30-36 **Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro.**
Use of probiotics in female with sterility of unknown origin and implantation failures after in vitro fertilization
Jorge Cea García, Belén García Monte, M^a del Pilar Lara de la Rosa
- 37-38 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 39-40 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 41-42 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



Editorial

Del COVID19 en Agosto 2020, cuando la pandemia se propaga con fuerza por Latinoamérica

Soy pediatra intensivista desde hace 30 años, esa especialidad médica me ha puesto en contacto con la lucha por la supervivencia de niños gravemente enfermos y con la angustia que provoca esa terrible circunstancia en sus familias y en quienes los cuidamos, pero también me ha convertido en testigo presencial de la determinación por salvarlos. Les hablo pues, desde esa visión.

Quisiera no recurrir al recurso del miedo para hablarles de la enfermedad COVID19. Pero sería insensato y de estúpida arrogancia, ignorar que esta enfermedad es una amenaza real a la existencia individual y colectiva, que para hoy, nueve de septiembre de 2020, cuando escribo estas líneas, más de 28 millones de personas han enfermado en tan solo 9 meses.

COVID19 no es un castigo divino, no es el producto de una conspiración oriental, no es la consecuencia de los errores de un gobierno particular. La enfermedad es el resultado de la interacción entre un virus, animales y los seres humanos. Es pues, un producto de las relaciones ecológicas. El virus nos ha recordado que somos parte de ese conjunto de relaciones hipercomplejas en su diversidad y magnitud, nos ha enseñado con dureza que era cierta la parábola: el batir de las alas de una mariposa en China, en este caso de un murciélago, creará tempestades al otro lado del mundo.

El enorme poder de este virus sobre nosotros radica en que para propagarse y replicarse, utiliza a su favor los dos principales mecanismos de defensa que ha desarrollado la especie humana, estos son: la socialización y el sistema inmunológico.

El virus se propaga rápidamente en las poblaciones que no frenan su actividad social. Por otra parte, su potencial letal descansa en generar una respuesta exagerada del sistema inmune a la infección, respuesta que termina dañando al propio organismo del enfermo.

Todo el esfuerzo que se hace para contener el avance del virus descansa en cambiar adaptativamente las formas de socialización y en utilizar terapéuticas que modifiquen la respuesta del sistema inmunológico, muy poco éxito se ha tenido en combatir directamente al virus con medicamentos antivirales.

Lo que antes he dicho significa que nuestras respuestas sociales y biológicas determinan el comportamiento del virus en las poblaciones y en los cuerpos de la personas. Por esa razón, cada persona de este planeta juega un papel fundamental en el control o la diseminación de la pandemia. La conducta y la respuesta inmune de un solo individuo pueden determinar que enfermen miles de personas, que mueran decenas, que miles se queden sin empleo.

COVID19 nos ha demostrado que nuestros actos implican una grave responsabilidad. Esa responsabilidad implica que debemos, no solo

por imperativo moral sino por simple supervivencia, dar primerísima prioridad a una práctica olvidada, a una virtud fundamental: cuidar. Cuidarnos y cuidar a los otros, cuidar a los demás seres vivos y cuidar a las cosas.

Si la guía de nuestros actos fuese cuidar, el mundo sería otro. Si el valor que nos mueve es cuidar, entonces el distanciamiento físico, las cuarentenas, los tapabocas y el lavado frecuente de manos, dejan de ser un castigo para convertirse en un acto de humanidad, de conciencia social, de ciudadanía, de valor, de inteligencia, de vocación de futuro.

Dr. Akbar Fuenmayor Arocha
Médico Pediatra especialista en Cuidados
Intensivos.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los
Andes. Mérida - Venezuela

Email: ciro4658@gmail.com

Publicado online: 25 de Noviembre del 2020

Como citar éste artículo: *Fuenmayor Arocha A.* Del COVID19 en Agosto 2020, cuando la pandemia se propaga con fuerza por Latinoamérica. *Avan Biomed* 2020; 9: 1-2



Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica (Risk factors for cardiovascular diseases. Bibliographic review)

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil² ✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 24 de Abril del 2020.

Aceptado: 9 de Septiembre del 2020.

Publicado online: 22 de Noviembre del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0902-R

Resumen (español)

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte y representan casi la mitad de toda la mortalidad global. La aparición de estas enfermedades está estrechamente relacionada con los factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. El objetivo de la investigación fue describir los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y vigente de los potenciales efectos de los diferentes factores de riesgo sobre la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. Muchas características genéticas, bioquímicas y de la pared vascular pueden ser determinantes del riesgo cardiovascular. Algunos de ellos están relacionados en forma causal con el proceso aterosclerótico. Aunque estos determinantes del riesgo no mejoren la estratificación del riesgo, pueden proporcionar un valioso conocimiento sobre la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. Debe enfatizarse que, incluso si los nuevos determinantes del riesgo no mejoran la estratificación del riesgo, proporcionan un conocimiento valioso sobre la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. La eliminación o modificación de factores de riesgo, junto con el tratamiento farmacológico específico, puede mejorar la supervivencia, reducir la frecuencia de complicaciones y necesidad de intervención, mejorando la calidad de vida. El creciente conocimiento de factores de riesgo suministra una base para que alguno pueda ser utilizado en la práctica clínica cotidiana en un futuro cercano.

Palabras clave (español)

Enfermedades Cardiovasculares; Factores de riesgo; Epidemiología; Prevención

Abstract (english)

Cardiovascular disease is the most common cause of death, accounting for almost half of all global mortality. The appearance of these diseases is closely related to risk factors for the development of atherosclerosis. The objective of the research was to describe the risk factors for cardiovascular diseases. A bibliographic search was carried out in the electronic databases of biomedical scientific literature to investigate the eligible articles in the last 30 years. The evidence was included because it was relevant and currently in force on the effects of different risk factors on the epidemiology of

cardiovascular diseases. Many genetic, biochemical, and vascular wall characteristics can be determinants of cardiovascular risk. Some of them are causally related to the atherosclerotic process. Although these risk determinants do not improve risk stratification, they can provide valuable insight into the pathophysiology of cardiovascular disease. It must be emphasized that even if the new risk determinants do not improve risk stratification, they provide valuable insight into the pathophysiology of cardiovascular disease. Elimination or modification of risk factors, together with specific pharmacological treatment, can improve survival, reduce the frequency of complications and the need for intervention, improving quality of life. Increasing knowledge of risk factors provides a basis for some to be used in everyday clinical practice in the near future.

Keywords (english)

Cardiovascular Diseases; Risk factors; Epidemiology; Prevention.

Introducción

El concepto de factor de riesgo fue presentado a mediados del siglo XX, cuando investigadores del estudio Framingham identificaron de forma inicial los elementos responsables del desarrollo de aterosclerosis coronaria (1). Posteriormente, factores adicionales han demostrado relaciones con el proceso aterosclerótico. Pero mientras que algunos confirmaron su importancia, otros fueron descartados. Desde el punto de vista epidemiológico, el factor de riesgo es la característica o propiedad asociada a mayor riesgo de desarrollar una enfermedad o condición por un individuo o grupo poblacional (2,3). Estos pueden ser factores de riesgo clásicos y modernos (tabla 1).

Las acciones preventivas en sujetos asintomáticos y aparentemente sanos están basadas en la evaluación del riesgo cardiovascular total,

considerando los factores de riesgo más importantes para cada individuo. Existen sistemas para evaluar el riesgo de muerte en los siguientes 10 años en una población sana que incluyen 5 factores de riesgo que conducen a enfermedades cardiovasculares: edad, género, concentraciones séricas de colesterol, presión arterial sistólica y hábito tabáquico (4). Este sistema fue desarrollado con datos de países con alto y bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares. La necesidad de mejorar la capacidad de predecir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares es la razón de realizar investigaciones que evalúan la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población adulta (5).

Diferentes investigaciones han mostrado diferencias significativas en la frecuencia de factores de riesgo y mortalidad cardiovascular. Además, se han incluido nuevos factores de riesgo como concentraciones de homocisteína y proteína C reactiva

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Hábito tabáquico
Factores modificables	<ul style="list-style-type: none"> • Inactividad física • Dislipidemia • Diabetes • Hipertensión arterial • Obesidad • Síndrome metabólico • Factores trombóticos • Homocisteína
Factores no modificables	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de proceso inflamatorio • Edad • Género • Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. • Diagnóstico de enfermedades cardiovasculares u otros procesos de aterosclerosis • Marcadores genéticos

de alta sensibilidad (6). El objetivo de la investigación fue describir los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

Metodología de la búsqueda de la información

Entre enero y diciembre de 2019 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect, SciELO y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años (1986 - 2016). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "enfermedades cardiovasculares", "factores de riesgo", "epidemiología" y "prevención". Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. Muchas de las bases biológicas de los factores de riesgo cardiovasculares han sido reportados en los últimos 30 años. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y actualmente vigente de los efectos de los diferentes factores de riesgo sobre la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

Factores de riesgo clásicos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen 9 factores de riesgo clásicos potencialmente modificables como hábito tabáquico, dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad, factores psicosociales, dieta y actividad física, los cuales son responsables de más del 90 % del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, estos factores de riesgo son similares para diferentes grupos poblacionales, independientemente de región del mundo, religión, raza, género o edad (7).

Edad. La probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Presumiblemente como consecuencia de la exposición a diferentes factores de riesgo por largos periodos de tiempo, así como disminución del diámetro arterial asociada al proceso de envejecimiento. La disminución del impacto de todos los factores de riesgo en diferentes momentos de la vida probablemente altera el momento de aparición de estas enfermedades.

Algunas observaciones demuestran que el desarrollo de cardiopatía isquémica está sucediendo cada vez con mayor frecuencia en sujetos más jóvenes. Actualmente la incidencia de infarto del miocardio en menores de 45 años es de aproximadamente 10 % (8).

Aunque en este grupo de sujetos se puede presentar con mayor frecuencia de otras causas de oclusión de la arteria coronaria como: hipercoagulabilidad (especialmente en mujeres con hábito tabáquico que utilizan en forma concomitante anticonceptivos orales), anomalías congénitas de la arteria coronaria o espasmo arterial (especialmente bajo los efectos de drogas de uso ilegal como la cocaína). En 80 % de los pacientes que sufren infarto del miocardio es debido a aterosclerosis de las arterias coronarias (9).

Género. El riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en hombres comparado con mujeres (10). Sin embargo, la mortalidad en hombres ha disminuido en las últimas décadas comparado con las mujeres que han experimentado un aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente en los grupos de mayor edad (11). La incidencia de enfermedad cardíaca coronaria en menopáusicas es similar a la de hombres de su misma edad. Las mujeres más jóvenes tienen una tasa de mortalidad después de un infarto del miocardio más elevada comparado con los hombres de la misma edad. Además, las mujeres diabéticas tienen más probabilidades de morir por enfermedades cardiovasculares comparado con los hombres diabéticos. Las mujeres con diagnóstico de fibrilación auricular tienen mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica que los hombres. La falta de evidencia con respecto a las diferencias entre los géneros ha llevado a suposiciones erróneas sobre los efectos de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, llevando a diagnóstico incorrecto y tratamiento subóptimo, lo que influye significativamente en el pronóstico de estas pacientes (10).

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial es un factor de riesgo conocido para enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal en estudios epidemiológicos (12). El aumento de la presión arterial sistólica es un factor de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria similar al aumento de la presión diastólica. La hipertensión sistólica aislada también es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cerebrovascular (13). Los pacientes con hipertensión generalmente tienen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes y/o dislipidemia) comparado con aquellos sujetos con presión arterial normal. Debido a la posible interacción entre estos factores, el riesgo cardiovascular general en personas hipertensas es superior al de la población general (14). Diferentes ensayos clínicos demuestran que los fármacos antihipertensivos pueden disminuir el riesgo

de desarrollo de enfermedad cerebrovascular, cardiovascular e insuficiencia cardíaca asociado a la hipertensión arterial. El valor objetivo de presión arterial en prevención primaria y secundaria es menor a 140 / 90 mm de Hg y en pacientes con diabetes menor de 130 / 80 mm de Hg (15).

Obesidad. Estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento del índice de masa corporal elevado está asociado con aumento de la mortalidad por causa cardiovasculares. La obesidad es más común en las mujeres, probablemente asociado a menor actividad física (16). La acumulación de tejido graso, especialmente abdominal, tiene efectos potenciadores sobre otros factores de riesgo, como hipertensión, dislipidemias, alteración de la tolerancia a la glucosa e insulinoresistencia (17). El índice de masa corporal es el más comúnmente utilizado como medida de riesgo antropométrico. No obstante, la medición de la relación cintura / cadera agrega información sobre el riesgo cardiovascular (18). La obesidad está asociada con la hipertrofia ventricular izquierda (19). La reducción de peso es fundamental en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares (11,20).

Síndrome metabólico. El síndrome metabólico es la combinación de obesidad central o insulinoresistencia con otros factores de riesgo como hipertensión, bajas concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad, concentraciones elevadas de triglicéridos y glicemia en ayunas (21,22). Todos estos componentes del síndrome metabólico son fuertemente afectados por el estilo de vida. El énfasis principal del tratamiento de los sujetos con esta condición debe ser la disminución de peso corporal y el aumento de la actividad física. Sin embargo, algunos componentes del síndrome metabólico pueden necesitar tratamiento farmacológico.

Diabetes mellitus. La insulinoresistencia, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa promueven el desarrollo de aterosclerosis (23). Tanto la diabetes insulino dependiente como la diabetes no insulino dependiente aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y arterial periférica. La incidencia de diabetes aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres con edad similar. Comparado con los hombres, las mujeres con diabetes tienen 50 % más de probabilidades de sufrir enfermedad cardíaca coronaria que puede ser mortal (24). El impacto sobre el riesgo cardiovascular causado por la diabetes puede explicarse por los efectos adversos de la diabetes sobre otros factores de riesgo, como hipertensión o

dislipidemia, así como el efecto directo de la hiperglucemia o la diabetes (25). Las recomendaciones actuales para el manejo de la diabetes indican la necesidad de un tratamiento activo de los factores de riesgo adicionales (26).

Dislipidemia. Las concentraciones séricas elevadas de colesterol son un factor de riesgo cardiovascular (especialmente de enfermedad cardíaca coronaria) en ambos sexos (27). Estudios epidemiológicos, angiográficos y clínicos confirman el papel central de las lipoproteínas de baja densidad en la etiopatogenia de la aterosclerosis (28,29). También existe fuerte asociación negativa entre las bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular tanto en mujeres como en hombres (30). Sin embargo, los datos que indican que el aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad disminuye el riesgo de complicaciones severas en sujetos con enfermedad cardiovascular es contradictoria (31). La posibilidad de altas concentraciones de triglicéridos como factor de riesgo para la aterosclerosis aún no tiene una respuesta clara. Alguna evidencia sugiere que la hipertrigliceridemia puede ser un factor de riesgo independiente de enfermedad cardíaca coronaria (32), mientras que otros datos indican que pierden importancia predictiva de los triglicéridos después de considerar otros factores de riesgo, especialmente la concentración de lipoproteínas de alta densidad (33). Otros resultados muestran, de forma indirecta, que la disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos causa disminución significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares (34).

Lipoproteína (A). La importancia de la elevación de las concentraciones de la lipoproteína (a) como factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares ha sido demostrada en estudios tanto prospectivos como retrospectivos. Existe relación independiente entre las concentraciones séricas de lipoproteína (a) superiores a 30 mg/dL y enfermedad cardiovascular, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, re-estenosis después de angioplastia coronaria y cambios en la derivación de arteria coronaria (35). Las concentraciones elevadas acentúan los potenciales efectos negativos del aumento de las concentraciones séricas de colesterol. La disminución de las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad disminuye el potencial aterogénico de la lipoproteína (a) (36). Sin embargo, alguna evidencia no ha logrado demostrar el posible vínculo entre las concentraciones de lipoproteína (a) y la enfermedad cardiovascular (35). Las concentraciones

probablemente deberían determinarse en pacientes con enfermedad cardiovascular sin otros factores de riesgo conocidos.

Hábito tabáquico. Existe evidencia que el hábito tabáquico aumenta en forma significativa la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares. La severidad de los efectos adversos está asociados a la cantidad de cigarrillos diarios y duración del hábito tabáquico (37). Es importante hacer notar que el tabaquismo pasivo también aumenta el riesgo cardiovascular (38). Tanto la nicotina como el monóxido de carbono inhalados con parte del humo del tabaco producen vasoconstricción, disminuye las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, aumenta la concentración de lipoproteínas de baja densidad y la coagulabilidad sanguínea (39). El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, independientemente de la duración del hábito tabáquico y cantidad de cigarrillos consumidos (40).

Inactividad física. La falta de actividad física regular, que puede contribuir al inicio más temprano y progresión de la enfermedad cardiovascular, es un problema importante para la salud. La evidencia indica que la disminución marcada de la actividad física entre los jóvenes puede contribuir en forma significativa a la aparición de enfermedades cardiovasculares secundarias a aterosclerosis. El estilo de vida sedentario duplica el riesgo de muerte prematura y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de la actividad física en adultos puede mejorar la esperanza de vida al retrasar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (11). Las formas de entrenamiento físico con ejercicios regulares, al disminuir los efectos de la aterosclerosis, pueden reducir la mortalidad general entre 20 % y 25 % (41). La promoción de actividad física entre escolares, en el sitio de trabajo, durante el tiempo libre y después de la jubilación, puede contribuir a retrasar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Factores psicosociales. Cada vez existe mayor número de evidencia que demuestra que los factores psicosociales como bajo nivel socioeconómico, aislamiento social, falta de apoyo social, estrés laboral - familiar y emociones negativas (incluida depresión y hostilidad), afectan el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con enfermedad establecida lleva a agravamiento del curso clínico y pronóstico. Además de asociarse con mayor riesgo de severidad del cuadro clínico y mortalidad luego del primer incidente de enfermedad cardíaca coronaria, pueden obstaculizar los esfuerzos para cambiar estilos de vida y promoción de

actividades de promoción de la salud, afectando el estado de ánimo en los sujetos afectados. Estos factores no aparecen en forma individual, sino que se van acumulando en el sujeto o grupos de persona. Existe evidencia creciente que indica que las acciones destinadas a contrarrestar los factores de riesgo psicosocial, así como a promover un estilo de vida saludable, pueden prevenir la aparición y progresión de las enfermedades cardiovasculares (11).

Factores de riesgo modernos

Para comprender la patogénesis de la enfermedad cardiovascular y determinar los potenciales riesgos, se ha hecho hincapié en la búsqueda de factores para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. Existen factores de riesgo adicionales que aumentan la capacidad predictiva de los modelos existentes. Varios factores genéticos, marcadores bioquímicos o propiedades vasculares pueden ser determinantes del riesgo cardiovascular.

Algunos de estos factores están asociados con la aterotrombosis, como polimorfismos genéticos o factores de coagulación. Otros son considerados como causantes de la enfermedad (proteína C reactiva) o como marcadores tempranos del daño de la pared vascular (aumento del grosor de la íntima media carotídea e índice de calcificación de la arteria coronaria). No está claro si cada uno de estos elementos representa la causa o una etapa de daño vascular.

Factores genéticos. Las enfermedades cardiovasculares prematuras en familiares de primer grado (menos de 55 años en hombres y menos de 65 años en mujeres) están asociado con un aumento del riesgo para los sujetos. El riesgo de enfermedad cardíaca coronaria también aumenta cuando se tienen varios parientes jóvenes con diagnóstico de enfermedad cardíaca coronaria (42). El infarto del miocardio y otras enfermedades cardiovasculares asociadas a aterosclerosis, especialmente en edades tempranas, están fuertemente influenciadas por factores genéticos. Los polimorfismos genéticos pueden predisponer al desarrollo de estas enfermedades mediante cambios de inserción / eliminación y polimorfismos de un solo nucleótido. Se han identificado múltiples variantes de polimorfismos que están asociados en forma significativa en el riesgo cardiovascular. Estos incluyen polimorfismos de apolipoproteína E, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor de la enzima convertidora

de angiotensina y la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (43).

Existe alto riesgo de desarrollo temprano de enfermedad cardíaca coronaria en sujetos con hipercolesterolemia familiar, cuya frecuencia aproximada es de 1 caso por cada 500 personas. Es causada por la mutación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad y está presente en 5 % - 10 % de las personas que desarrollan enfermedad cardíaca coronaria antes de los 55 años de edad. Otra forma común de dislipidemia severa es la hiperlipidemia compleja familiar. Esta enfermedad ocurre aproximadamente en 1 de cada 100 personas y depende de varios trastornos genéticos (42). Cambios en el estilo de vida y uso de estatinas (incluso en jóvenes con hipercolesterolemia sin enfermedad) prolonga y mejora la calidad de vida (44). Sin embargo, aproximadamente 3 % de los sujetos tienen alteraciones en el gen de apoproteína B-100, que es un ligando del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Este defecto genético parece tener un curso clínico más leve comparado con la mutación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (45).

Homocisteína. Estudios epidemiológicos indican que existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína. La magnitud del riesgo ha sido estimada desde 20 % en estudios de cohorte prospectivos hasta 80 % en estudios retrospectivos (46-48). Esta elevación de las concentraciones está asociada en forma significativa con desarrollo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte por enfermedad cardiovascular y progresión de la enfermedad cardíaca coronaria (49). Sin embargo, otras investigaciones no han confirmado estos hallazgos (50,51). Una de las causas más importantes de hiperhomocisteinemia es la deficiencia de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12. La dieta rica en ácido fólico disminuye las concentraciones de homocisteína. No obstante, no existe evidencia de efectos benéficos de la suplementación de ácido fólico y/o vitaminas B en la disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular o diabetes, a pesar de la disminución de la hiperhomocisteinemia (52,53). Las concentraciones séricas aumentan en forma significativa en sujetos con antecedentes de hábito tabáquico, hipertensión e hiperlipidemia (42). En estos pacientes es recomendable controlar otros factores de riesgo.

Marcadores de inflamación. La principal forma de progreso de la aterosclerosis es a través de la inflamación. La evidencia que asocia inflamación y

aterogénesis proviene de estudios de enfermedad cardíaca coronaria. Los marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva, son fuertes predictores de eventos cardiovasculares futuros. En sujetos con enfermedad coronaria estable, las concentraciones más elevadas de proteína C reactiva identifican un aumento en el riesgo de síndrome coronario agudo. En pacientes con angina inestable y/o infarto del miocardio, estos valores indican peor pronóstico y riesgo de complicaciones durante la hospitalización y el seguimiento de 6 - 12 meses (54).

La proteína C reactiva es también indicador de disfunción vascular endotelial, promueve la aparición de trombos y aumenta el número de células inflamatorias dentro de la pared arterial. Las concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva, junto con las concentraciones de amiloide A, pueden demostrar un proceso inflamatorio más severo en la pared arterial, con invasión de células inflamatorias, liberación de enzimas proteolíticas, daño del revestimiento fibroso y ruptura placa aterosclerótica (55).

Las citocinas proinflamatorias también tienen un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. El factor de necrosis tumoral alfa aumenta la expresión de receptores de monocitos en la superficie del endotelio dañado, provocando aumento en el número de células que pasan al espacio endotelial y allí se transforman en macrófagos. Existe evidencia de concentraciones elevadas en pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio y enfermedad coronaria inestable. Las concentraciones elevadas luego del infarto del miocardio pueden aumentar el riesgo de infartos posteriores (56), pero esta relación no ha podido ser demostrada en pacientes sin infarto al miocardio previo (57).

La interleucina-6, otra citocina proinflamatoria, también está asociada al riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Existe evidencia de concentraciones elevadas en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, incluido el infarto de miocardio, así como en individuos sanos con antecedente de infarto de miocardio (58,59). También existe asociación positiva entre las concentraciones de interleucina-6, interleucina-18 y factor de necrosis tumoral-alfa con factores de riesgo cardiovascular, pero sin efecto confirmado sobre eventos cardiovasculares posteriores (60). Las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias muestran fuerte relación con los valores de otros marcadores séricos de inflamación, como proteína C reactiva, fibrinógeno o amiloide A y son un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares futuros (61).

Las concentraciones de interleucina-6 están elevadas en algunos casos de infecciones bacterianas y virales, por lo que pueden fomentar la aparición y desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, no se ha demostrado correlación significativa entre el aumento de los títulos de inmunoglobulina G contra *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simple y citomegalovirus con el riesgo cardiovascular, así como con las concentraciones de marcadores pro-inflamatorios (62,63). El uso de estatinas en prevención primaria ha mostrado que los sujetos sanos sin hiperlipidemia, pero con concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva ultra-sensible, presentan disminución significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares (64). Por lo tanto, el tratamiento anti-inflamatorio es útil en el tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Factores trombogénicos. Existe evidencia de un posible vínculo entre las concentraciones plasmáticas elevadas de fibrinógeno y el riesgo de enfermedad cardiovascular (65). La disminución de estas concentraciones en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria disminuye el número de muertes por causas cardíacas y cerebrovasculares (66). El cese del hábito tabáquico, pérdida de peso corporal, actividad física regular y uso de fibratos pueden reducir en forma marcada las concentraciones de fibrinógeno. También existe asociación entre el riesgo de eventos cardíacos coronarios y las concentraciones de factor von Willebrand, dímero D, factor de coagulación VII e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (67).

La fuerza de la asociación entre estos factores trombogénicos con las enfermedades cardiovasculares depende de factores modificables asociados al estilo de vida. Se ha descrito estrecha asociación entre el hábito tabáquico y las concentraciones de fibrinógeno y dímero D (42). En mujeres mayores de 35 años, el hábito tabáquico y uso de anticonceptivos orales en forma concomitante resulta en mayor número de episodios de síndrome coronario agudo secundario debido a coágulos sanguíneos. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales con baja concentraciones de etinilestradiol tienen concentraciones significativamente más elevadas de fibrinopéptido A y fibrinógeno, mientras que las mujeres fumadoras no presentan aumento compensatorio de la antitrombina III (68). El hábito tabáquico tiene efectos marcados sobre el sistema de coagulación e intensifica los procesos patológicos asociados a sus alteraciones.

Infecciones virales. La mortalidad relacionada a infecciones virales, y en especial a la influenza, es mayor en personas con enfermedades

cardiovasculares comparado con otras enfermedades crónicas. La influenza causa mayor sintomatología en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes. El riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte por influenza es mayor en sujetos mayores de 65 años con enfermedades crónicas (69). Actualmente existen dos hipótesis probables que explican como las infecciones virales puede acelerar la aparición de patologías cardiovasculares. La primera hipótesis propone que la infección produce anticuerpos contra las lipoproteínas de baja densidad, lo que provoca desarrollo y progresión de las lesiones ateroscleróticas en el vaso. La segunda hipótesis indica la posible presencia del agente infeccioso en la pared vascular, lo que lleva a reacciones autoinmunes localizadas que intensifican el proceso de aterogénesis (70).

La vacunación contra influenza en personas con enfermedades cardiovasculares protege tanto contra muertes por causas cardiovasculares como por otras causas (71). La administración de la vacuna tiene efecto protector, especialmente en sujetos mayores, ya que reduce la necesidad de hospitalización, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, reduce el riesgo de enfermedad cerebrovascular (72). Esto puede ser útil en sujetos con diagnóstico de diabetes, quienes a menudo presentan enfermedades cardiovasculares en forma concomitante (73). También puede ser usada como prevención secundaria de personas con enfermedad cardíaca coronaria y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas (72,74).

Contaminación ambiental. Estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado los efectos de la contaminación ambiental en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Contaminantes ambientales (como monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono, plomo y polvo) aumentan la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Existe aumento significativo insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias en este grupo de pacientes (75). Se debe prestar especial atención al hecho que la elevada concentración de partículas de polvo con diámetro menor o igual a 2,5 μm está asociada con mayor riesgo de infarto del miocardio (76). La exposición a largo plazo a este tipo de polvo está asociada con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (enfermedad cardíaca coronaria, infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular) y mayor mortalidad por estas causas en menopáusicas (77).

La exposición al polvo, tanto a largo como a corto plazo, causa aumento de la frecuencia cardíaca,

presión arterial, concentraciones de fibrinógeno y otros factores de coagulación, espasmos arteriales, aumento de las concentraciones de proteína C reactiva, disfunción endotelial y reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (78). Todo esto produce cambios isquémicos en la electrocardiografía, característicos de la aparición de angina de pecho, arritmias ventriculares graves y mayor riesgo de síndromes coronarios agudos (79,80). Controlar la calidad del aire y reducir las emisiones de escapes de automóviles y polvos industriales es parte de las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Frecuencia cardíaca. El aumento de la frecuencia cardíaca está asociado con mayor riesgo de mortalidad general. La frecuencia cardíaca en reposo elevada aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la población general y en pacientes hipertensos, diabéticos y con enfermedad coronaria preexistente (81). Este también es un factor de riesgo independiente de mortalidad por enfermedad cardiovascular, particularmente en hombres (82). La actividad cardíaca aumentada en reposo facilita la aparición de arritmias e isquemia miocárdica, así como la progresión de aterosclerosis. Los beneficios del tratamiento con betabloqueantes posterior al infarto de miocardio parecen ser dependientes del efecto cronotrópico negativo (83). Otros betabloqueantes e inhibidores selectivos de los canales de calcio también han demostrado ser efectivos (84).

Grosor de la íntima-media carotídea. La medición del grosor de la íntima-media carotídea por ecografía en modo B puede detectar lesiones ateroscleróticas tempranas antes que ocurra obstrucción del vaso. El grosor normal es de 0,9 – 1,5 milímetros. Valores superiores a estos indican engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz del vaso, mientras que valores superiores a 1,5 milímetros indica presencia de placa aterosclerótica. Estas medidas también están asociadas con desarrollo de enfermedades cardiovasculares y son predictoras independientes de infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular (85,86). Varios factores de riesgo afectan el grosor de la íntima-media carotídea y el tratamiento farmacológico puede detener el progreso o reducir el grosor de las lesiones carotídeas pre-existentes (87). Además, puede ser considerado un indicador de severidad de la aterosclerosis y permite evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en personas asintomáticas con riesgo cardiovascular moderado (88).

Calcificación de las arterias coronarias. El índice de calcificación de las arterias coronarias,

evaluado mediante tomografía computada, es un marcador de severidad de las lesiones ateroscleróticas (89). Diferentes informes indican la importancia pronóstica, particularmente significativa en pacientes con riesgo moderado, de enfermedad cardíaca coronaria en los siguientes 10 años (90). Aunque existen diferencias entre grupos poblacionales, ya que en Europa el índice de calcificación es más bajo comparado con la población de América del Norte, especialmente en personas con enfermedades cardiovasculares no tratadas (91). La predicción del riesgo por el índice de calcificación de la arteria coronaria por debajo del valor de 100 unidades de Agatston es considerada demasiado bajo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria hemodinámicamente significativa. Mientras que valores por encima de 400 unidades está asociado con alto riesgo para desarrollar la enfermedad (92).

Un índice de calcificación de la arteria coronaria alto permite predecir la enfermedad cardíaca coronaria de forma independiente a otros factores de riesgo y a las concentraciones de proteína C reactiva (93). El grado de calcificación también puede asociarse con la aparición e intensidad de la vasoconstricción en la coronariografía clásica. Sin embargo, no ha sido posible demostrar asociación entre la ubicación de las calcificaciones y ubicación de las estenosis coronarias críticas. Un valor del índice de 0 unidades permite excluir la enfermedad cardíaca coronaria (94). Sin embargo, no todas las investigaciones comparten estos hallazgos. Algunos informes han demostrado que aproximadamente 19 % de los pacientes con valor de 0 puede experimentar estenosis significativa de las arterias coronarias, y aproximadamente el 12 % deben someterse a procedimientos de revascularización en los siguientes 30 días (95). Es necesario obtener mayor información de ensayos clínicos para establecer si este puede ser un marcador confiable para evaluar las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias.

Conclusión

Las enfermedades cardiovasculares asociadas a aterosclerosis aparecen lentamente. Los síntomas generalmente pueden manifestarse en estadios avanzados de la enfermedad. La prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en sujetos asintomáticos es fundamental. La eliminación o modificación de factores de riesgo, junto con el tratamiento farmacológico específico, puede mejorar la supervivencia, reducir la frecuencia de

complicaciones y necesidad de intervención, mejorando la calidad de vida.

Numerosos factores de riesgo facilitan comprender los procesos que conducen a la aterosclerosis, aunque algunos de estos factores no mejoran la estratificación de los sujetos de acuerdo al riesgo cardiovascular. El creciente conocimiento de factores de riesgo suministra una base para que alguno

pueda ser utilizado en la práctica clínica cotidiana en un futuro cercano.

Conflictos de interes

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias

1. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, Sanchez RJ, Khan I, Elassal J, D'Agostino RB Sr, Peterson ED, Sniderman AD. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2019; 139: 1603-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113: 791-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Preventing Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58: 463. [[PubMed](#)]
4. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, Carbayo JA, Gavrila D, Moral I, Tuomilehto J, Muñiz J; ERICE study group. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68: 205-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320: 281-297. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Jin J. Risk Assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors. *JAMA*. 2018; 320: 316. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388: 761-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kim MS, Kang SJ, Lee CW, Han S, Park DW, Lee SW, Kim YH, Park SW, Park SJ, Kim JJ. Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic healthy subjects: an intravascular ultrasound study of donor hearts. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20: 465-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, Singh M. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(1): 136-156. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 211-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Barbazza E, Yegeubayeva S, Akkazieva B, Tsoyi E, Zheleznyakov E, Tello JE. Improving clinical practice in primary care for the prevention and control of noncommunicable diseases: a multi-actor approach to two regional pilot projects in Kazakhstan. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019; 9(2): 129-139. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Yang WY, Zhang ZY, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Blood Pressure Indexes Associated With Mortality and Cardiovascular Outcomes-Reply. *JAMA*. 2019; 322: 2343-2344. [[PubMed](#)]
13. Midha T, Idris M, Saran R, Srivastava A, Singh S. Isolated systolic hypertension and its determinants - A cross-sectional study in the adult population of Lucknow district in North India. *Indian J Community Med*. 2010; 35: 89-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in women: Recent advances and lingering questions. *Hypertension*. 2017; 70: 19-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, Jousilahti P, Salomaa V, Valsta L, Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010; 39: 504-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Yang X, Luo W, Han S, Zha L, Zhang J, Li X, Zhao H, Liang S, Zhao R. Prevalence of high-risk coronary plaques in patients with and without metabolic syndrome and the relationship with prognosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20: 73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Page JH, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Manson JE. Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. *Epidemiology*. 2009; 20: 361-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Halland H, Lønnebakken MT, Pristaj N, Saeed S, Midtbø H, Einarsen E, Gerdtts E. Sex differences in subclinical cardiac disease in overweight and obesity (the

- FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 1054-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Efrat M, Tepper S, Birk RZ. From fat cell biology to public health preventive strategies - pinpointing the critical period for obesity prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 26: 197-209. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Kalra S, Gupta Y. Metabolic Syndrome: The drums are beating. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65: 1148. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Suzuki S, Iida K, Murakoshi N, Niho B, Yoshida T, Enomoto T, Koseki S, Watanabe S, Yamaguchi I. A slight increase of fasting plasma glucose after 2 years was associated with electrocardiogram changes suggestive of coronary heart disease in normal subjects. *Clin Cardiol.* 2005; 28: 225-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Ashraf H, Ahmad J. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: A critical analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13: 300-305. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Sone H, Yamada N. Progress in clinical care of cardiovascular diseases complicated with diabetes mellitus. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2009; 98: 794-801. [\[PubMed\]](#)
 26. Weitzman S. The link between diabetes and cardiovascular disease: The epidemiological perspective. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18: 709-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Myocardial Infarction in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2018; 64: 219-230. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, Kitabayashi H, Yamamoto H, Sakurai S, Kagoshima M, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U; ALPS-AMI Investigators. Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction – ALPS-AMI study. *Circ J.* 2015; 79: 161-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2020; 305: 139-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Ohmura H. Triglycerides as Residual Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019; 83: 969-970. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Robins SJ, Collins D, Nelson JJ, Bloomfield HE, Asztalos BF. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 1172-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Antihypertensive treatment, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen male study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8: 215-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Poledne R, Kovář J. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk. *Vnitr Lek.* 2020; 65: 783-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Iakobishvili Z, Hasin T, Klempfner R, Shlomo N, Goldenberg I, Brenner R, Kornowski R, Gerber Y. Association of Bezafibrate Treatment With Reduced Risk of Cancer in Patients With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1171-9. [\[PubMed\]](#)
 35. Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014; 51: 263-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, Ezhov MV, Adamova IY, Pokrovsky SN. Elevated lipoprotein(a) concentration and presence of subfractions of small dense low-density lipoproteins as independent factors of risk of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2016; 56: 5-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Iversen B, Jacobsen BK, Løchen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 659-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Clark ML, Butler LM, Koh WP, Wang R, Yuan JM. Dietary fiber intake modifies the association between secondhand smoke exposure and coronary heart disease mortality among Chinese non-smokers in Singapore. *Nutrition.* 2013; 29: 1304-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Menotti A, Puddu PE. Lifetime prediction of coronary heart disease and heart disease of uncertain etiology in a 50-year follow-up population study. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 55-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 40. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013; 381: 133-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 41. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 42. Brotons Cuixart C, Lobos Bejarano JM. Nuevas guías europeas de prevención cardiovascular y su adaptación española. *Aten Primaria.* 2017; 49: 201-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 43. Joseph PG, Pare G, Anand SS. Exploring gene-environment relationships in cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 37-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 44. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2020; 63: 103831. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 45. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1297-1302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 46. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 422-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

47. Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2003; S131-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015; 14: 6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Peng HY, Man CF, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015; 16: 78-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Wong CK, Hammett CJ, The R, French JK, Gao W, Webber BJ, Elliott JM, Hamer AW, Ormiston JA, Webster MW, Stewart RA, Ameratunga RV, White HD. Lack of association between baseline plasma homocysteine concentrations and restenosis rates after a first elective percutaneous coronary intervention without stenting. *Heart.* 2004; 90: 1299-302. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Pizzolo F, Friso S, Olivieri O, Martinelli N, Bozzini C, Guarini P, Trabetti E, Faccini G, Corrocher R, Girelli D. Homocysteine, traditional risk factors and impaired renal function in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 698-704. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1578-88. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 299: 2027-36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013; 168(6): 5126-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Lowe GD. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 2357-62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Kobielski-Gembala I. Serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2003; 14: 431-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 494-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 699-706. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Welsh P, Woodward M, Rumley A, Lowe G. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. *Br J Haematol.* 2008; 141: 852-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2015; 238: 296-303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Siscock DS, Schwartz SM, Corey L, Grayston JT, Ashley R, Wang SP, Psaty BM, Tracy RP, Kuller LH, Kronmal RA. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2000; 102: 2335-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Arcari CM, Gaydos CA, Nieto FJ, Krauss M, Nelson KE. Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1123-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Kunze R. C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial.* 2019; 23: 494-496. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 867-79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, Behar S. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol.* 2009; 103: 41-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Ghebre MA, Wannamethee SG, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Morris RW. Prospective study of seasonal patterns in hemostatic factors in older men and their relation to excess winter coronary heart disease deaths. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 352-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, Sciomer S, Gastaldelli A, Kaski JC; Working Group on "Gender difference in cardiovascular disease" of the Italian Society of Cardiology. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol.* 2019; 286: 190-7. [[PubMed](#)]
69. Zhang WQ, Yu J, Chen LL, Cheng FF, Zhang R, Gao JM, Zhang J, Zhao GM, Tian JM, Zhang T. Hospitalization rates for influenza-associated severe acute respiratory illness in children younger than five years old in Suzhou of China, 2016-2018. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za*

- Zhi. 2019; 53: 1056-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Toplak N, Avcin T. Influenza and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 619-26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 25-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Bittner V, Sanderson BK. Influenza vaccination in secondary prevention: an opportunity missed. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007; 27: 202-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Romeo GR, Abrahamson MJ. The 2015 standards for diabetes care: maintaining a patient-centered approach. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 785-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018; 51: pii: 1701794. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Tan YQ, Rashid SKA, Pan WC, Chen YC, Yu LE, Seow WJ. Association between microenvironment air quality and cardiovascular health outcomes. *Sci Total Environ.* 2020; 716: 137027. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Wolf K, Schneider A, Breitner S, Meisinger C, Heier M, Cyrys J, Kuch B, von Scheidt W, Peters A; KORA Study Group. Associations between short-term exposure to particulate matter and ultrafine particles and myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218: 535-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. de Kluizenaar Y, van Lenthe FJ, Visschedijk AJ, Zandveld PY, Miedema HM, Mackenbach JP. Road traffic noise, air pollution components and cardiovascular events. *Noise Health.* 2013; 15: 388-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Curr Pharm Des.* 2016; 22: 28-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110: 634-42. [\[PubMed\]](#)
80. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut.* 2017; 230: 1000-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Anselmino M, Ohrvik J, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2010; 31: 3040-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993; 70: 49-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Park JJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ. Differential effect of β -blockers according to heart rate in acute myocardial infarction without heart failure or left ventricular systolic dysfunction: A cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 2476-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009; 30: 540-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Effoe VS, Rodriguez CJ, Wagenknecht LE, Evans GW, Chang PP, Mirabelli MC, Bertoni AG. Carotid intima-media thickness is associated with incident heart failure among middle-aged whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000797. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, Prejbisz A, Demkow M, Kadziela J, Naruszewicz M, Januszewicz M, Juraszynski Z, Korewicki J, Ruzyllo W. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 1058-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, Shear CL, Duggan WT, Vicari RM, Grobbee DE, Kastelein JJ; RADIANCE 2 Investigators. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007; 370: 153-160. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, Kränkel N, Halle M, Krauss RM, Scherr J. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 394-406. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Gziut AI. Comparative analysis of atherosclerotic plaque distribution in the left main coronary artery and proximal segments of left anterior descending and left circumflex arteries in patients qualified for percutaneous coronary angioplasty. *Ann Acad Med Stetin.* 2006; 52: 51-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Patel AR, Bamberg F, Branch K, Carrascosa P, Chen M, Cury RC, Ghoshhajra B, Ko B, Nieman K, Pugliese F, Schoepf J, Blankstein R. Society of cardiovascular computed tomography expert consensus document on myocardial computed tomography perfusion imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020; 14: 87-100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Schmermund A, Möhlenkamp S, Berenbein S, Pump H, Moebus S, Roggenbuck U, Stang A, Seibel R, Grönemeyer D, Jöckel KH, Erbel R. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. *Atherosclerosis.* 2006; 185: 177-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Willeminck MJ, van der Werf NR, Nieman K, Greuter MJW, Koweek LM, Fleischmann D. Coronary artery calcium: A technical argument for a new scoring method. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019; 13: 347-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Dirrachs T, Penzkofer T, Reinartz SD, Kraus T, Mahnken AH, Kuhl CK. Extracoronary Thoracic and Coronary Artery Calcifications on Chest CT for Lung Cancer Screening: Association with Established Cardiovascular Risk Factors - The "CT-Risk"

- Trial. Acad Radiol. 2015; 22: 880-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Javadrashid R, Salehi A, Tarzamni MK, Aslanabadi N, Pak N. Diagnostic efficacy of coronary calcium score in the assessment of significant coronary artery stenosis. Kardiol Pol. 2010; 68: 285-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE,

Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-

Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 379-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica. *Avan Biomed* 2020; 1: 3-15.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión (Arterial hypertension: sodium intake and pathogenic mechanism. A review)

Buelvas Jimenez Neudo¹, Vielma-Guevara José Ramón^{2,3} ✉

¹ Pharmacology Laboratory and Pulmonary Physiopathology. Valdivia, Chile.

² Unidad Educativa Privada Colegio "Santa Mariana de Jesús". Maracaibo, Venezuela.

³ Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR). Santa Bárbara de Zulía, Venezuela.

Recibido: 4 de Abril del 2020.

Aceptado: 23 de Agosto del 2020.

Publicado online: 27 de Agosto del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0903-R

Resumen (español)

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de morbimortalidad, siendo el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales a nivel mundial. La misma puede tener diversas causas: alto consumo de cloruro de sodio, aspectos genéticos, edad, sexo, obesidad, estrés, reducción de la masa nefronal, y el compromiso de factores hormonales y del sistema inmunitario, entre otros, lo que genera un incremento en el débito cardíaco y en la resistencia periférica, produciendo una elevación de la presión arterial sobre los valores considerados como referencia. El elemento central de nuestra revisión es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que posee una acción anormal en la hipertensión, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtglomerular, esto lleva al descenso de la capacidad de la excreción renal de sodio y desvía la curva presión-natriuresis hacia la derecha en los pacientes hipertensos. El objetivo de la presente revisión es destacar la relación entre los aspectos fisiológicos, la ingesta de sal y los principales mecanismos de patogénesis en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Palabras clave (español)

Hipertensión arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sodio, potasio, hipertensión sal sensible, morbimortalidad, bomba sodio/potasio, riñón, pulmón, corazón

Abstract (english)

Hypertension is one of the main morbidity and mortality factors, being the main risk factor for cardiovascular, cerebrovascular and kidney diseases worldwide. Various causes may participate in it: high intake of sodium chloride, genetic aspects, age, sex, obesity, stress, reduction of nephron mass, hormonal factors and immune system participation, among others, that produce an increase in cardiac output and in peripheral resistance, producing a rise in blood pressure above the values considered as reference. The central element of our review is the renin-angiotensin-aldosterone system, which has an abnormal action in hypertension, is not inhibited by the pressure increase in the juxtaglomerular apparatus; this leads to a decrease in the capacity of renal sodium excretion and deviates the pressure-natriuresis curve to the right in hypertensive patients. The aim of this review is to highlight the link between physiological aspects, salt intake, and the main

pathogenic mechanisms in the development of hypertension.

Keywords (english)

Arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, sodium, potassium, sensitive salt hypertension, morbidity and mortality, sodium/potassium pump, kidney, lung, heart.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal factor de riesgo a enfermedades cardiovasculares, que genera mortalidad mundial. Menos de la mitad de las personas con hipertensión conocen su condición, y muchas otras son conscientes, pero o no son tratadas o están tratadas inadecuadamente, aun cuando, el tratamiento de la hipertensión reduce la carga de morbimortalidad (1).

La hipertensión afecta aproximadamente a 1,3 billones de personas en todo el mundo y su prevalencia se prevé que aumente continuamente. En los Estados Unidos de Norteamérica, al menos 43 millones de adultos en la población general padecen HTA, cuya prevalencia se incrementa con la edad y con el origen étnico africano-americano, al compararse con otros grupos. La HTA es el mayor de los factores de riesgo modificables para enfermedad de arteria coronaria, infarto, fallo cardiaco congestivo y la fase final de la enfermedad renal (2). El individuo tiene un estilo de vida que incrementa el riesgo de padecer una enfermedad hipertensiva, con una dieta rica en sodio (Na) y pobre en potasio (K), interaccionando esto con los riñones, que están adaptados intrínsecamente a conservar Na y a excretar K, contrario a otras épocas de la historia, donde la alimentación era baja en Na (3-5).

El exceso de Na y el déficit de K, trabajan de la mano con el cerebro y la pared de los vasos periféricos, para aumentar la resistencia vascular periférica y establecer HTA (4-5). Otro elemento importante es el sistema inmunitario (3, 6-7) el cual juega un papel activo en el desarrollo y progresión de la hipertensión y la ingesta de sal no solo impulsa cambios hemodinámicos, sino que también está asociada con cambios en la respuesta inmune innata y adaptativa (3, 5-8).

El Na, es el catión de la sal común, descubierto en 1807, y es encontrado normalmente en los alimentos en forma de cloruro de sodio (NaCl), constituyendo un nutriente esencial, necesario para mantener el volumen extracelular y la osmolaridad sérica (9). Existen numerosos estudios que aseguran la estrecha relación entre la ingesta de sal y la presión

arterial (PA), y se ha demostrado a su vez que el promedio de las cifras de PA es más elevado en poblaciones cuya alimentación tiene un alto contenido de sal; por su parte, los grupos humanos que se alimentan con dietas pobres en sal, presentan prevalencias de HTA bajas (9-12).

La tabla 1 resume la prevalencia de HTA en algunos países: Cuba (13-15), España (16), Sur África (17), Ghana (17), Argentina (18-21), Perú (22), México (23), Irán (24) Venezuela (25) y Japón (26). Por otra parte, reducir la cantidad de sal en la alimentación de 10 a 5 gramos por día, durante 4 semanas, conlleva a una reducción en 5 mmHg de la PA sistólica y en 2,7 mmHg de la PA diastólica en personas hipertensas. Estos pequeños cambios en la ingesta de Na, son mucho más notables en aquellas personas que han sido catalogadas como sal sensibles. La sensibilidad a la sal se define como una elevación marcada de la PA, después de una carga de Na de ≥ 5 gramos, y se caracteriza por una elevación de la PA sistólica de al menos 10 mmHg, en unas pocas horas después de la ingestión (1).

En la HTA deben producirse no solo modificaciones en los valores plasmáticos de Na, también es necesario que se establezcan alteraciones de los sistemas reguladores: el sistema nervioso central (SNC) y el riñón. Ambos generan modificaciones que determinan el proceso fisiopatológico de la enfermedad (3, 27). El trabajo de Kanbay et al., en el año 2018 señala que la habilidad de incremento agudo en la presión sanguínea mediada por la sal, parece depender más de cambios en la osmolaridad del plasma, que a la cantidad de sal ingerida. Los hallazgos de este grupo, sugieren que la ingesta concurrente de agua, debería ser considerada cuando se evalúa el papel del NaCl sobre la presión sanguínea (28).

El objetivo de la presente revisión es destacar la relación entre los aspectos fisiológicos, la ingesta de sal y los principales mecanismos de patogénesis en la HTA. Utilizamos las bases de datos: PUBMED, Scielo y Google académico, con la combinación de palabras claves en inglés y español. Uno de los criterios utilizados para la búsqueda de información fue el esquema expositivo propuesto, sin límites de tiempo y

Tabla 1. Prevalencia de hipertensión arterial en poblaciones de Cuba, España, Sur África, Ghana, Argentina, Perú, México, Irán, Venezuela y Japón

País	Muestra (n)	Tipo de estudio	Prevalencia (%)	Referencia
Cuba ^a	1216	Observacional, descriptivo de corte transversal	74,30	13
Cuba	5186	Descriptivo, transversal, retrospectivo	49,98	14
Cuba	3609	Descriptivo, transversal	12,10	15
España	4009	Descriptivo, prospectivo	68,30	16
Sur África	2980	Descriptivo, transversal	46,00	17
Ghana	4565	Descriptivo, transversal	42,40	17
Argentina	1080	Descriptivo, prospectivo	39,80	18
Argentina	1523	Descriptivo, prospectivo	35,83	19
Argentina ^b	12468	Transversal, retrospectivo	31,00	20
Argentina	522	Descriptivo, prospectivo	28,00	21
Perú	14256	Transversal, prospectivo	23,70	22
México	5802	Transversal comparativo	21,90	23
Irán ^c	10040	De cohorte	15,70	24
Venezuela	38354	Descriptivo transversal	15,00	25
Japón ^d	3584	De cohorte retrospectivo	na	26

^a La prevalencia de HTA ajustada fue de 74,3% (IC95% = 71,7-76,9) y la detección previa de HTA resultó superior al 70% en todos los policlínicos seleccionados, pero la adhesión al tratamiento osciló entre 47 y 68%, y menos de la mitad de los hipertensos se encontraban controlados; ^b Criterio de inclusión utilizado: consenso sobre HTA del año 2013 de la Sociedad Argentina de Cardiología; se realizaron electrocardiogramas a toda la población; ^c En el análisis multivariado, se encontraron asociaciones significativas entre el nivel de conocimientos y el sexo femenino, la edad avanzada, estar casado, en lugar de ser soltero, alfabetización, vivir en áreas rurales, tener antecedentes familiares y comorbilidades, con una mayor probabilidad para aquellos que tenían diabetes y dislipidemia, entre los pacientes hipertensos; ^d Estudio de incidencia. La incidencia acumulada de hipertensión desde prehipertensión en un lapso de 5 años fue de 25,3%. HTA = hipertensión arterial, na = no aplica, n = número de individuos incluidos en el estudio.

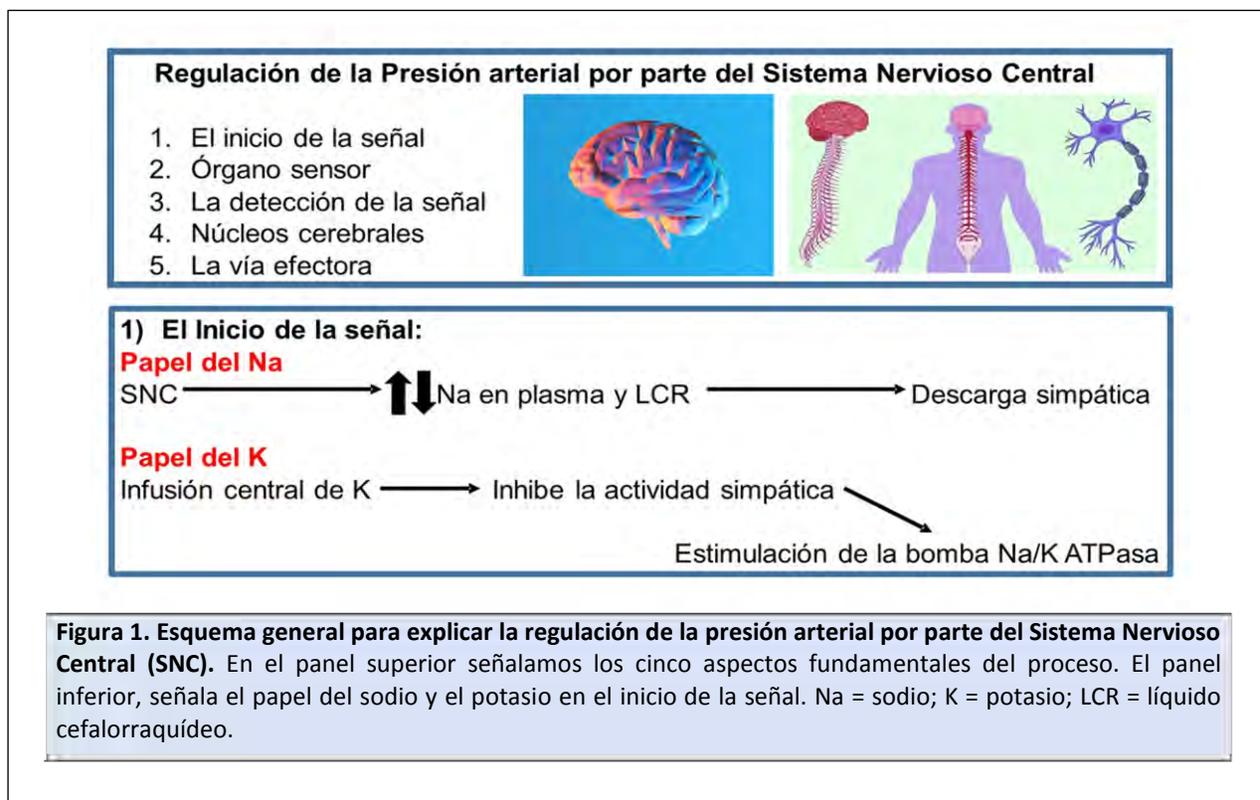
consultamos trabajos de expertos nacionales e internacionales.

Sal e hipertensión arterial: mecanismo de control

Entender como las dietas ricas en sal, llevan al establecimiento de un cuadro patológico como la hipertensión, requiere primero de la comprensión de los mecanismos de control de la PA (Fig. 1): El SNC, específicamente el sistema nervioso simpático (SNS), es el responsable de la mayor morbimortalidad cardiovascular, lo cual afecta a los individuos hipertensos durante las primeras horas de la mañana. Los niveles de adrenalina empiezan a aumentar al despertar, y los de noradrenalina, aumentan bruscamente con la bipedestación. Además, el SNS es el responsable de los aumentos de la frecuencia cardíaca presente en muchos hipertensos, lo que se ha

venido asociando a un aumento de la mortalidad cardiovascular (29-30).

El inicio de la señal: Para que sea posible detectar lo que ocurre, en el sistema nervioso central (SNC), deben existir aumentos y disminuciones, ya sean agudos o crónicos, en el Na dietético, que van a ocasionar cambios en el plasma (30) y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (figura 1). Estos cambios pueden atribuirse a alteraciones establecidas por la alimentación, o a la liberación del Na retenido en depósitos de almacenamiento, como los que se encuentran en la piel, hueso y el músculo. Ello promueve una respuesta presora, que esta comandada en el SNC por una descarga simpática. Pero también, se ha dado a conocer que las respuestas centrales, no solo responden a los cambios en los niveles plasmáticos de Na, se ha descubierto también que el efecto antihipertensivo, de la infusión central de K, produce una inhibición de la actividad simpática, mediada por estimulación de la bomba Na/K ATPasa,



lo que promueve un descanso neuronal, por disminución de la excitabilidad celular, llevando su potencial de reposo lejos del potencial umbral (4, 31).

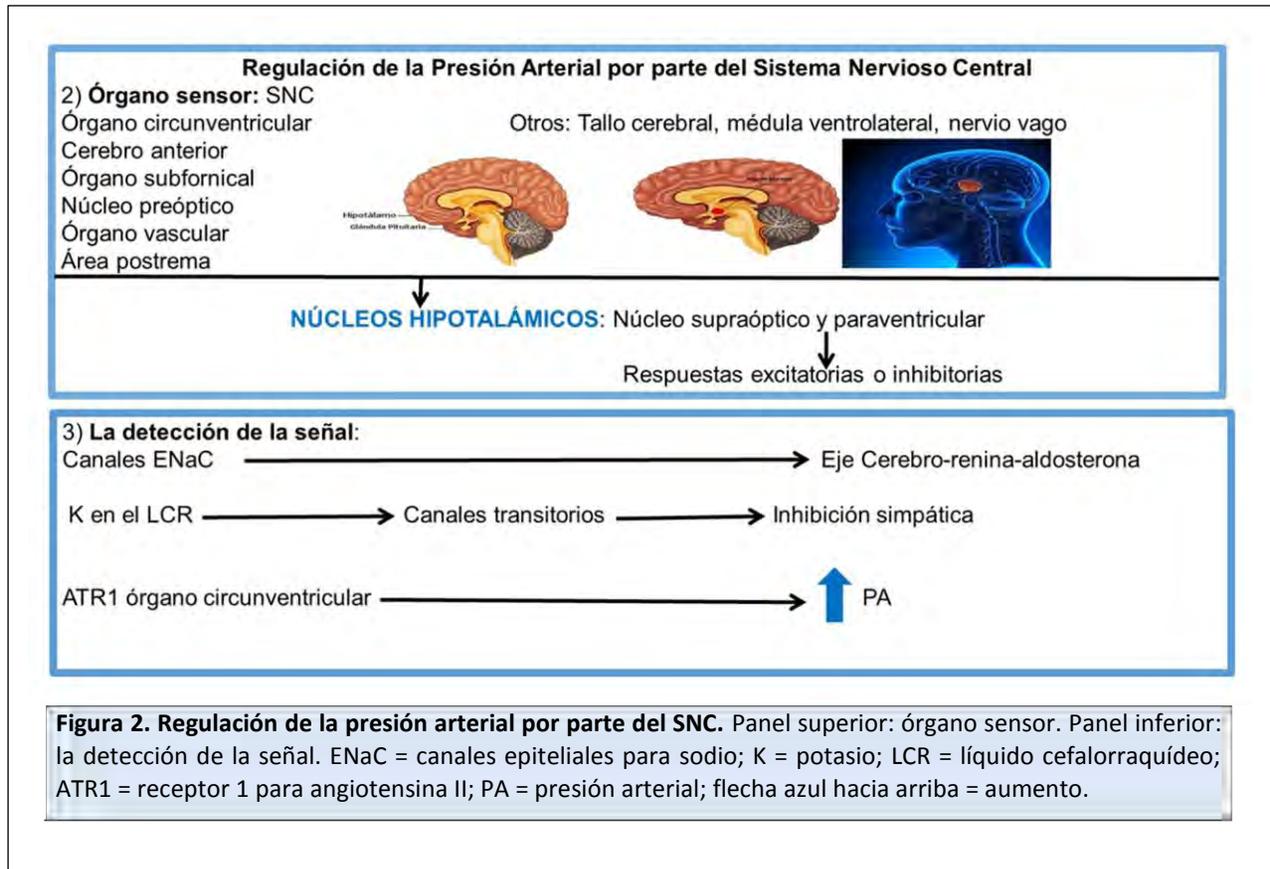
Lo expuesto anteriormente, evidencia el protagonismo del Na y K en el proceso de despolarización y repolarización, para llevar a cabo el aumento o cese de la descarga simpática, que ocasionará cambios en la vasculatura periférica y en la miocárdica; sin embargo, cabe destacar que las alteraciones de los valores de presión sanguínea, también se ven modificados por órganos como el riñón y la corteza suprarrenal, a través de moléculas como la angiotensina y la aldosterona (27, 32).

El órgano sensor: El SNC representa el centro de integración de todos los estímulos y respuestas emitidos por nuestro cuerpo, pero en el proceso de control de la PA, es necesario reconocer ¿qué áreas específicas? de nuestro cerebro, tronco encefálico y medula espinal, son las responsables (Fig. 2). El órgano circunventricular (tercer ventrículo), los sensores en el cerebro anterior, incluido el órgano subfornical, el núcleo preóptico, órgano vascular de la lámina terminal y el área postrema, detectan señales provenientes del flujo sanguíneo y del LCR (4) y esto debido a que estas áreas están desprovistas de barrera hematoencefálica y dotadas de sensores, que están ampliamente conectados con núcleos hipotalámicos, incluido el núcleo supraóptico y paraventricular.

Además, las neuronas del órgano subfornical y el órgano vascular de la lámina terminal, se proyectan hacia el núcleo preóptico mediano. La detección de la señal por los órganos sensores desencadena respuestas de tipos excitatorias o inhibitorias. Las conexiones de los órganos sensores también se dan a niveles más bajos, como el tallo cerebral, incluido el núcleo del tracto solitario, la medula ventrolateral y el núcleo motor dorsal del nervio vago (4, 33).

La detección de la señal: percibir los cambios de los valores de Na en el plasma y LCR, por los órganos sensores, esta mediado por los canales epiteliales de sodio (ENaC) (figura 2). Tal activación refleja un estímulo del eje cerebro-renina-aldosterona, que en sí mismo surge del exceso y déficit de Na y K respectivamente (4). Otra señal detectada, viene dada por los valores de K, el cual se comporta como un antídoto para la hipertensión mineralocorticoidea. Los aumentos del K en el LCR, activan canales transitorios de proteínas receptoras que evocan inhibición simpática (4, 34-36).

Los receptores para angiotensina II tipo 1 (AT1R) y mineralocorticoides, están concentrados en el órgano circunventricular. La estimulación de esta hormona directamente sobre los órganos subfornical o el órgano vascular de la lámina terminal, lleva a aumentos en la PA.



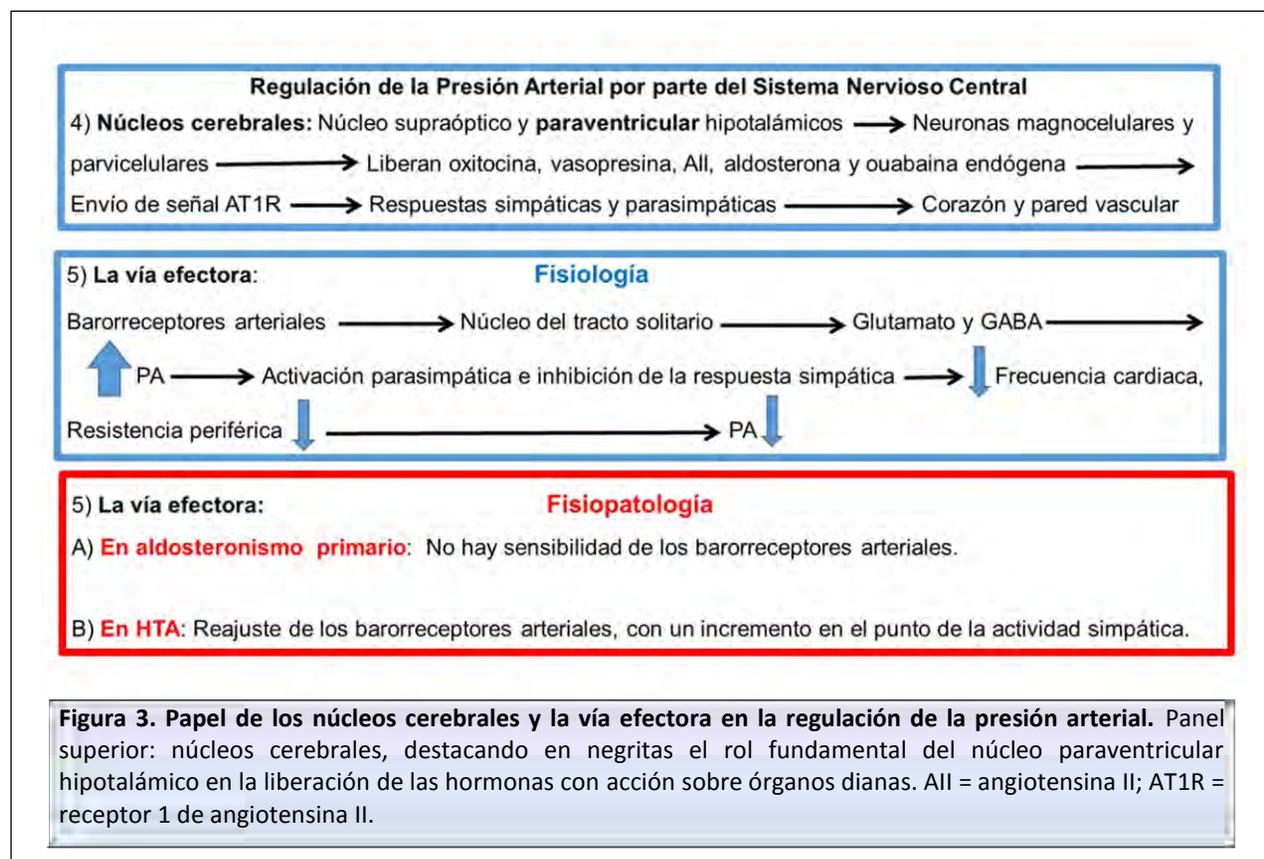
Núcleos cerebrales: Las señales recogidas en el plasma y LCR por los órganos sensores, son llevadas al hipotálamo en el núcleo supraóptico y paraventricular (figura 3). Estudios señalan al **núcleo paraventricular** como el núcleo hipotalámico dominante en la homeostasis de la PA. Tanto las neuronas magnocelulares, como las parvicelulares, reciben información de los órganos sensores, permitiendo la liberación de neurohormonas como: la oxitocina, la vasopresina, la angiotensina II (AII), la aldosterona y la ouabaina endógena (4, 37-38). Las neuronas parvicelulares del núcleo paraventricular, envían numerosas proyecciones angiotensinérgicas descendentes a la médula, al núcleo del tracto solitario, la médula ventrolateral y el núcleo motor dorsal del nervio vago, así como a las neuronas preganglionares de la médula espinal.

Estas estructuras nerviosas receptoras son ricas en AT1R. En el núcleo del tracto solitario, los procesos de entrada desde el hipotálamo, los órganos sensores, así como otras áreas del cerebro y de la periferia, actúan como una central, que regula la salida de respuestas simpáticas y parasimpáticas, hacia el corazón y la pared vascular. El núcleo del tracto solitario, también es el sitio de terminación de las vías

aferentes de los barorreceptores de la carótida y de la aorta, dichos receptores de presión también emiten proyecciones directamente e indirectamente al núcleo paraventricular. La médula ventrolateral, es otro sitio importante de control cardiovascular en el tronco encefálico, que funciona en la regulación de la actividad del SNS (38-39).

La vía efectora: el sistema nervioso autónomo controla la homeostasis de la enfermedad cardiovascular y es un protagonista fundamental en la génesis de la patología hipertensiva (Fig. 3 y 4) (4, 38). El barorreceptor arterial, le envía información al núcleo del tracto solitario, el cual se extiende a la médula ventrolateral, desempeñando un rol en la respuesta aguda y rápida, para el control hemodinámico, a través de neurotransmisores como el glutamato y el ácido gamma amino butírico (GABA). La elevación de la PA, genera activación parasimpática e inhibición de la respuesta simpática, como consecuencia, habrá disminución de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular periférica, revirtiéndose el aumento en la PA. Esto ocurre en condiciones fisiológicas.

Establecer un estado de hipertensión arterial, provoca un reajuste del barorreceptor (figura 3 y 4), lo



que provoca que el punto de disparo de la actividad simpática, se encuentre más alto. Ante situaciones de aldosteronismo primario (exceso de Na y déficit de K) hay un control central desorganizado, que borra la sensibilidad barorreceptora (Fig. 3). Su restablecimiento, se produce con la normalización de los niveles de K, en pacientes con aldosteronismo primario no tratado (4).

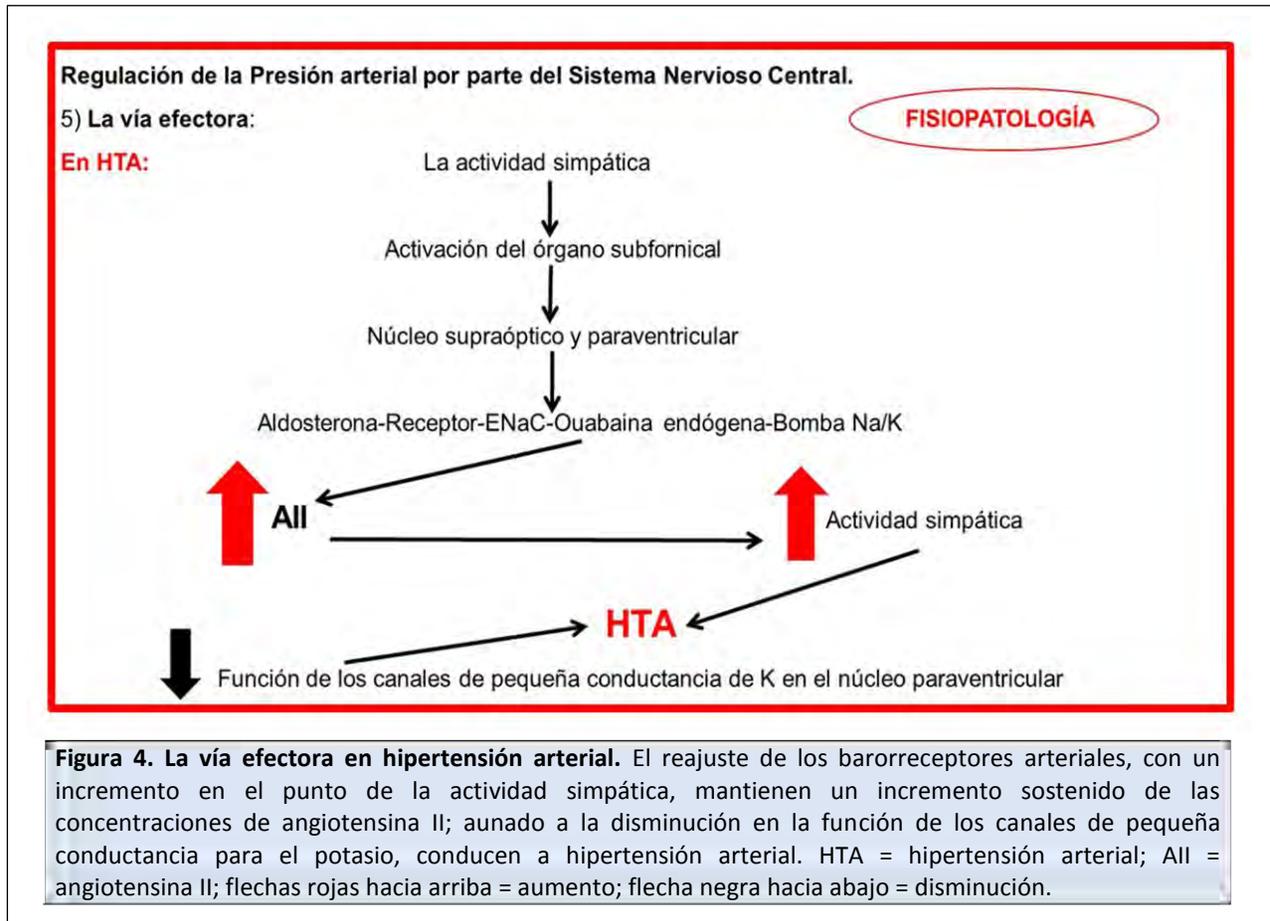
La respuesta vasopresora inicial a incrementos de los niveles de Na en plasma y LCR, dependen de la presencia de All en el órgano subfornical y de la activación de vías simpático-excitadoras angiotensinérgicas que se extienden hacia los núcleos paraventriculares, núcleos del tronco encefálico y neuronas preganglionares espinales (39).

Mantener una alta actividad simpática necesita de la activación del órgano subfornical, para activar otras vías que abarcan al núcleo supraóptico y paraventricular, produciéndose una cascada de señalización de aldosterona-receptor-canal epitelial de sodio-ouabaina endógena- bomba de Na, aumentándose y perpetuándose así la liberación de All (figura 4), lo que eleva la actividad simpática y la HTA (40). Se ha encontrado que un componente que contribuye con la HTA, está dado por una función reducida de los canales de pequeña conductancia de K

en el núcleo paraventricular, contribuyendo a la simpático-excitación (4, 40) (figura 4).

La alimentación rica en K y la infusión central de K, estimulan a la bomba Na/K y también aumenta la probabilidad de mantener en un estado abierto a los canales de K, que alejan el potencial de membrana del umbral de disparo, por lo que disminuye la excitabilidad neuronal. De hecho, la administración de K, podría contrarrestar la función reducida de los canales de K de pequeña conductancia, contribuyendo así a la disminución de la PA, evidenciándose la gran importancia que tiene una dieta rica en Na, en la génesis de un estado de excitación, que conlleva a una sobreestimulación del SNS, para establecer un estado de HTA (40).

En este proceso también participan los riñones, los cuales ejercen múltiples funciones tales como la excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas, regulan el equilibrio hidroelectrolítico y el equilibrio ácido básico, secretan, metabolizan y excretan hormonas, desempeñan funciones gluconeogénicas y regulan la PA, por medio de cambios en el volumen de líquido corporal y a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esta última función permite explicar cómo su adecuado funcionamiento,



contribuye a controlar la PA y como la dieta rica en sal en algunos individuos, ha llevado a pensar la existencia de una población de hipertensos conocidos como hipertensos-sal sensibles (41-42).

Antes de desarrollar lo relativo al SRAA, queremos esbozar brevemente la participación de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa en el desarrollo de HTA, estableciendo un estado inflamatorio crónico (43). La autoinmunidad posee bases experimentales sólidas en el desarrollo de la hipertensión. Los principales autoantígenos implicados son las proteínas modificadas por la generación de isoketales, que resultan de la peroxidación de lípidos (44) y las proteínas de estrés de 70 kDa (HSP70) (45-47).

El inflammasoma NLRP3, la IL-1 β y a la IL-18, están implicados en el desarrollo y evolución de enfermedades tales como: HTA, aterosclerosis, diabetes tipo II, gota, malaria, entre otras, y se han sugerido como un blanco quimioterapéutico para la prevención de estas patologías (48-49). En la modulación de la actividad del inflammasoma NLRP3 participan mecanismos como: los polimorfismos en los genes codificadores de las proteínas del inflammasoma,

la ubiquitinación, la regulación redox, la concentración de ATP y la señalización paracrina, mediante factores de transcripción e interleucinas, mecanismos epigenéticos, como la metilación y la expresión de micro-RNA (50). En este sentido, se propone estudiar nuevas terapias que se centren en la eliminación o inhibición de los componentes del inflammasoma NLRP3, de manera individual y conjunta, como opción de tratamiento en enfermedad renal (51); en otro contexto, otros autores sugieren explorar opciones quimioterapéuticas independientes de la vía inflammasoma NLRP3 en enfermedad renal aguda (52).

El sistema SRAA desempeña un rol importante en la regulación de la PA, es clave en el daño a órganos diana, los eventos cardiovasculares y del avance de la enfermedad renal, regula las resistencias vasculares periféricas de forma directa por medio de los efectos de la AII y el volumen intravascular de forma indirecta a través de los efectos de la AII y de la aldosterona. En este sistema la renina, se sintetiza y almacena como prorenina (inactiva) en las células yuxtglomerulares, estas a su vez, son miocitos lisos modificados ubicados en las paredes de las arteriolas aferentes, inmediatamente proximales a

los glomérulos renales; su liberación se da cuando la PA desciende demasiado, cuando la concentración de Na desciende (señal de macula densa), o cuando la estimulación nerviosa aumenta, elevando la PA (53-55) (figura 5).

La renina actúa sobre su sustrato el angiotensinógeno (α -2-globulina), para liberar un péptido de 10 aminoácidos: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, la Angiotensina I (AI) con propiedades vasoconstrictoras discretas, insuficientes para provocar cambios significativos en la función circulatoria (27, 53-54); la renina se mantiene en la sangre durante 30 minutos hasta 1 hora, donde sigue provocando la formación de más AI, segundos después, se escinden otros 2 aminoácidos a partir de la AI para obtener el péptido de 8 aminoácidos: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, la AII. Esta catálisis se da en los pulmones, cuando el flujo sanguíneo atraviesa los pequeños vasos, por acción de la enzima convertidora de Angiotensina (ACE), que se localiza en el endotelio de los vasos pulmonares en mayor cantidad, también se puede ubicar en riñón, formándose AII localmente (53-54) (Fig. 5).

La AII es una sustancia vasoconstrictora muy potente (27, 53); sin embargo, persiste en sangre solo 1-2 minutos, porque muchas angiotensinasas la inactivan. En sangre, tiene dos efectos que generan la elevación de la PA:

A) Vasoconstricción de muchas zonas del organismo. Se produce rápidamente, es más intensa en las arteriolas y de menor intensidad en las venas. La respuesta presora de las arteriolas incrementa la resistencia periférica total, con lo que se eleva la PA. La constricción leve de las venas, favorece el incremento del retorno de sangre venosa hacia el corazón, con lo que se facilita la función de bomba cardíaca contra una presión en aumento (53-54).

B) Descenso de la excreción de sal y agua, aumentando lentamente el volumen de líquido extracelular, a su vez habrá un incremento de la PA, que se irá reflejando al cabo de horas e incluso días. Dicho efecto es menos agudo, ya que se ejerce a largo plazo, pero llega a ser mucho más potente que el efecto vasoconstrictor. Esto se puede explicar por dos vías adicionales: La primera a través de la acción directa de la AII en los riñones, produce contracción de las arteriolas renales, reduciéndose la presión hidrostática de los capilares peritubulares, lo que aumenta la reabsorción tubular neta, en especial en los túbulos proximales, luego al reducir el flujo sanguíneo, aumenta la fracción de filtración en el glomérulo y también la concentración de proteínas y la

presión coloidosmótica en los capilares peritubulares, esto a su vez, incrementa la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y la reabsorción tubular de Na y agua. A su vez, la AII estimula directamente la reabsorción de Na en los túbulos proximales, asas de Henle, túbulos distales y colectores, al estimular la bomba ATPasa Na/K, en la membrana basocelular de la célula epitelial tubular, o estimular el intercambio de Na por hidrógeno en la membrana luminal y por último estimular el cotransporte de bicarbonato-Na en la membrana basolateral (27, 33, 39, 53-55).

La segunda de forma indirecta a través de la AII, la cual provoca la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales. Dicha molécula es el principal mineralocorticoide secretado por estas glándulas, aumentando la reabsorción tubular renal de Na y agua en los túbulos renales, con lo que aumenta el Na en el líquido extracelular, y la secreción de K. Este aumento de Na, provoca a su vez la retención hídrica, aumentando el volumen del líquido extracelular, provocando secundariamente una elevación de la PA a largo plazo (27, 53-54).

Mecanismo de control a la acción de la Angiotensina II

El SRAA juega un papel muy importante en diversos procesos fisiopatológicos, y la AII constituye uno de los mediadores mejor conocidos y caracterizados. No obstante, existen otros péptidos biológicamente activos producidos por este sistema, como la angiotensina 1-7 (A1-7), la cual es un heptapéptido, formado por acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, acrónimo del inglés). La A1-7 actúa a través de los receptores ATR1, ATR2 y el receptor Mas. En el riñón, esta molécula posee acción vasodilatadora, disminuye la fibrosis, disminuye la hipertrofia, es antiproliferativa, regula el balance hidroelectrolítico, lo cual lo realiza mediante la modulación de la excreción renal de Na, tanto en los segmentos proximales como distales de la nefrona. Es tal su importancia, que en conjunto al receptor Mas, ACE2 y la A1-7, han sido sugeridas como blancos de acción potenciales, para el tratamiento de la enfermedad renal (56).

En un estudio realizado en México, se pudo observar que en la muestra analizada de 45 pacientes con estenosis aórtica de importante repercusión hemodinámica y con características de adecuada función contráctil del ventrículo izquierdo, el estrés condicionado al miocardio, parece modificar el grado de activación de los elementos tisulares del SRAA, de tal manera que es capaz de modificar las

concentraciones urinarias de AII y Ang1-7. Esto en comparación con 21 sujetos voluntarios y clínicamente sanos desde el punto de vista cardiovascular (57). La A1-7 se puede obtener a partir de la AII, por la acción de varias enzimas como la ACE2, angiotensinasa C y prolil endopeptidasa. La conversión de otro de los péptidos bioactivos del SRAA, la A1-9 hasta A1-7 se realiza por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y la neprilisina, previo paso de la ACE2, que cataliza la hidrólisis de la AI para formar A1-9. Sin embargo, la ACE2 es más afín por la AII que por la AI. Por otra parte, se puede obtener A1-7 directamente de la AI, mediante la neprilisina, la prolil endopeptidasa o la timet oligopeptidasa. La A1-7 puede actuar a través de sus receptores: el receptor Mas, ATR1 y ATR2, mediando sus acciones biológicas, opuestas a las de la AII (56).

La hipótesis del rol patogénico del riñón en el desarrollo de la hipertensión arterial fue aceptada tras los experimentos de transmisión de HTA, desde animales genéticamente hipertensos y sal-sensibles a sus controles normotensos, mediante un trasplante renal (10). Estos animales, al igual que muchos sujetos hipertensos, adolecían de un defecto en la excreción de la sal, una de las funciones renales más importantes y es por ello que surgen distintas hipótesis que establecían la relación riñón-hipertensión, dada por la observación de una reducción de la PA, frente a una disminución en la ingesta de sal, y a ello se sumó la frecuente presencia de HTA en la enfermedad renal crónica (6,10, 29).

Por otro lado, las personas normotensas pueden ingerir una dieta alta en NaCl, sin tener cambios significativos en su PA. Estos hechos sugieren que la hipertensión en muchos individuos podría implicar un defecto en la excreción renal de Na, vínculo que tuvo su ratificación con la descripción del fenómeno de natriuresis por presión (10, 41). Guyton a principios de la década de los 70, estableció la existencia de diferencias en la relación de la PA y la excreción urinaria de Na, la denominada curva de presión-natriuresis entre los normotensos y los hipertensos (58).

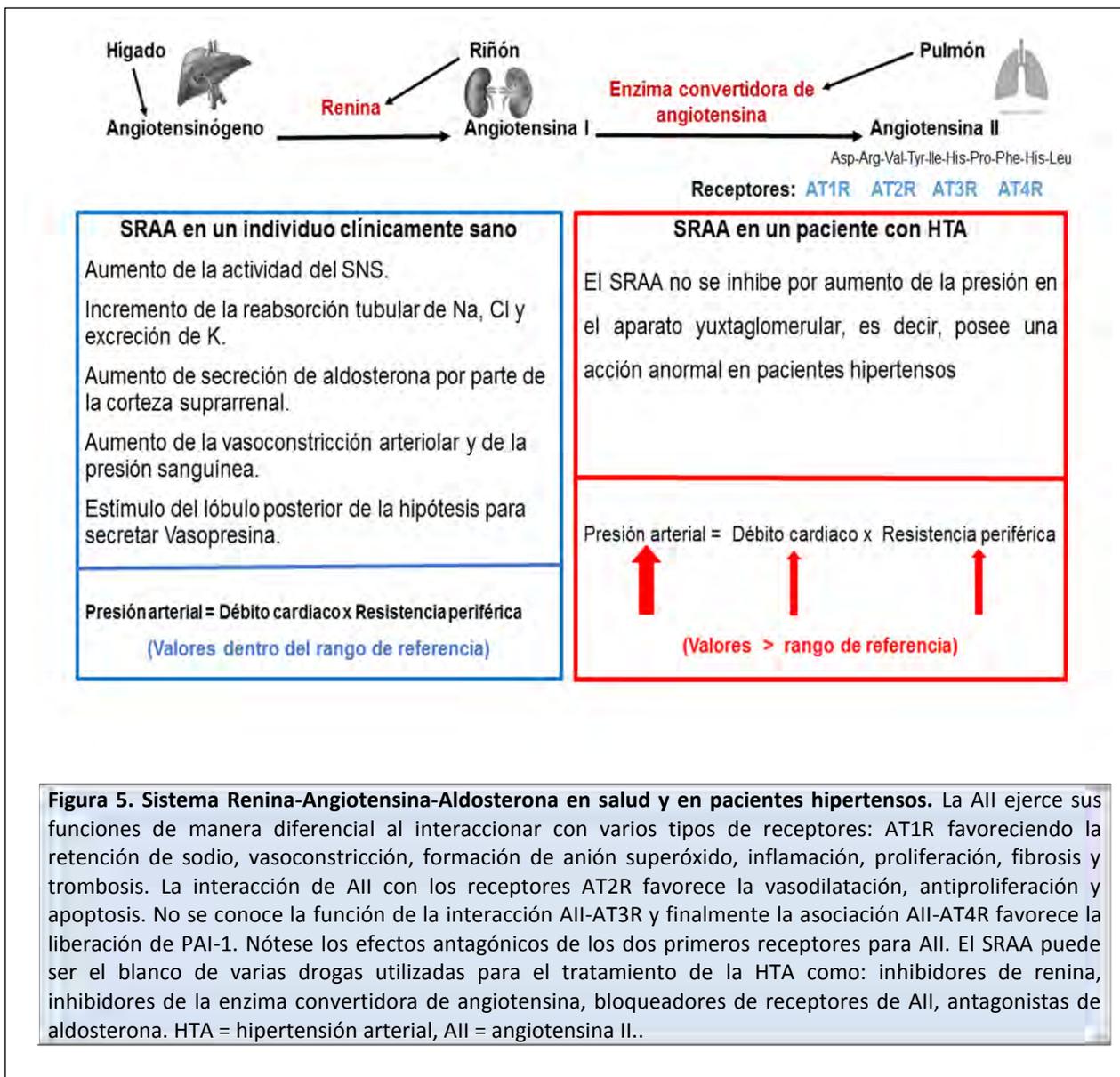
Esta teoría plantea que en los normotensos el aumento de la PA genera una elevación de la excreción urinaria de Na (fenómeno presión-natriuresis, que permite la normalización de la PA). En los hipertensos, este efecto se ve modificado; se produce un reajuste de la curva con desplazamiento hacia la derecha, de forma que para excretar la misma cantidad de Na, se necesitan cifras más elevadas de PA. Por lo tanto, la hipertensión solo puede desarrollarse cuando la relación de presión natriurética está desplazada (58).

Estudios posteriores de trasplante renal han respaldado esta hipótesis e indican que alguna forma de disfunción en la reabsorción renal de Na, subyace al desarrollo de hipertensión en seres humanos y animales de experimentación (10, 37). Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o disminución de la pendiente, según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al Na (37, 41). En los pacientes sensibles al Na, el aplanamiento de la curva se produce por un descenso de la ultrafiltración glomerular o por el aumento de la reabsorción proximal de Na, a través de procesos humorales o genéticos y por la adquisición de un daño túbulo intersticial.

En el individuo existen factores que actúan como mecanismos de reajuste de la relación presión-natriuresis: el SRAA, la actividad del SNS, el factor natriurético auricular, los metabolitos del ácido araquidónico y el óxido nítrico intrarrenal (41). El elemento central de nuestra revisión, el SRAA, posee una acción anormal en la hipertensión, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtglomerular (Fig. 5). Esto lleva al descenso de la capacidad de la excreción renal de Na y desvía la curva hacia la derecha. La principal acción ejecutada por la AII es la reabsorción tubular de Na, por un efecto directo sobre el transporte de membrana. El bloqueo del SRAA desplazará de nuevo la curva hacia la normalidad: La excreción renal de Na se elevará con niveles más bajos de PA, manteniendo así el balance de Na, sin expansión de la volemia (41-42).

¿Cuáles son los mecanismos involucrados en este defecto?

El riñón tiene la capacidad de generar una gran cantidad de sustancias vasoactivas, incluyendo al SRAA, calicreína-cininas, prostaglandinas y óxido nítrico, los cuales pueden afectar el manejo renal de Na, el tono vascular y finalmente, la PA. Por lo tanto, el riñón podría ocasionar HTA, cada vez que se alteren los mecanismos involucrados en el balance de Na. Un primer hecho destacable, tanto en pacientes hipertensos esenciales como en los modelos experimentales de sal-sensibilidad, es un aumento del grosor de la pared de la arteriola aferente (4, 10, 37). Esta lesión vascular se asocia con una vasoconstricción cortical, reduciendo el flujo plasmático renal, la velocidad de filtración glomerular y el coeficiente de ultrafiltración, teniendo como resultado directo una reducción en la filtración de Na, e indirectamente un



aumento en la reabsorción tubular del mismo (4, 10, 37).

En la historia natural de la patología hipertensiva esencial, se puede reconocer en algunos individuos un periodo inicial en la que la persona presenta alzas tensionales transitorias y episódicas, que dependen de la hiperactividad del sistema nervioso y del SRAA, antes de recaer en la hipertensión sostenida. Es así que por la acción de la norepinefrina y de la All, pueden generarse transiciones desde ese periodo episódico a una hipertensión persistente y sal-sensible (10, 32, 41).

Los modelos animales de sal-sensibilidad expresan una leve afección tubulointerstitial demostrado por un infiltrado de linfocitos y macrófagos, pérdida de la integridad de los capilares peritubulares, aumento en la expresión y actividad del SRAA intrarenal, estrés oxidativo y la remodelación estructural de la pared de la arteriola aferente. Este daño tubulointerstitial es producido por alteraciones en el flujo y presión capilar peritubular, ya que la mayor parte de la transmisión glomerular del trastorno hipertensivo sistémico que ocurre en las fases precoces de la hipertensión esencial son disminuidas por la vasoconstricción de la arteriola aferente, desencadenando su hipertrofia e isquemia anterógrada; sin embargo, este mecanismo de

protección es finalmente superado, transmitiéndose el estrés tensional al glomérulo y a la vasculatura posglomerular, especialmente en la región yuxtamedular, donde los capilares peritubulares reclutan miofibroblastos creándose un nuevo sitio de resistencia vascular intrarenal (4, 10).

El daño endotelial producido por la hipertensión capilar peritubular puede generar que la producción de moléculas vasoactivas se vea afectada, y a su vez puede ocasionar la pérdida de la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) potenciando la isquemia local. Es así como es posible ver en las biopsias de pacientes hipertensos esenciales la reducción significativa en el número de capilares peritubulares, tal como se ve en los modelos animales (10).

Todo lo expuesto, propicia a una alteración del balance glomérulo-tubular, cuya función exagerada, se da debido a la activación de mediadores vasoconstrictores y a la reducción de vasodilatadores en el tejido isquémico, alterando el tono de la arteriola aferente y el control tubular del Na. Se ha determinado, la participación de las células inmunocompetentes que constituyen parte del infiltrado tubulointersticial y son productoras de Ang II y activadoras de estrés oxidativo. Estas células serían también mediadoras del estado sal-retenedor, a tal punto que su reducción mediante drogas inmunosupresoras como el micofenolato de mofetilo, puede mejorar significativamente la sal-sensibilidad en modelos experimentales (4, 10, 32).

Manejo del sodio por el riñón como mecanismo regulador de la volemia

El Na es el ion más abundante en el compartimiento extracelular (94%), la concentración plasmática es regulada dentro de límites estrechos 140 -145 mEq/L y cuya osmolaridad es de 298mOsm/L. El Na junto con sus aniones asociados (bicarbonato y cloro) son los principales determinantes del movimiento de líquido a través de la membrana celular. Múltiples mecanismos controlan la cantidad de Na y agua que excretan los riñones (27, 33, 39), dos sistemas fundamentales están implicados en la regulación de la concentración de Na y agua y la osmolaridad del líquido extracelular:

1. Sistema de retroalimentación osmorreceptor vasopresina:

Un aumento de la osmolaridad hace que se retraigan las células osmorreceptoras localizadas en la región anterior del hipotálamo, cerca de los núcleos supraópticos, la retracción de las células

osmorreceptoras desencadena su activación y el envío de señales a otras neuronas presentes en los núcleos supraópticos, que después transmiten estas señales a través del tallo de la hipófisis, hasta el lóbulo posterior de la hipófisis, dichos potenciales de acción, estimulan la liberación de vasopresina, que esta almacenada en las vesículas secretoras en las terminaciones nerviosas, la vasopresina entra en el torrente sanguíneo y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua en la parte final de los túbulos distales, colectores corticales y colectores medulares. La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada (59-60).

De este modo se conserva el agua en el organismo mientras el Na y otros solutos continúan excretándose en la orina, esto diluye los solutos en el líquido extracelular lo que corrige el líquido extracelular, excesivamente concentrado inicialmente, se produce la secuencia opuesta de acontecimientos cuando el líquido extracelular es hipoosmótico (27, 33, 39).

2. Mecanismo de la sed:

Para minimizar la pérdida de líquido durante las deficiencias de agua, el riñón cuenta con el sistema osmorreceptor-vasopresina, pero también es necesaria una ingestión adecuada de líquidos para equilibrar cualquier pérdida de estos, que tenga lugar mediante la sudoración, respiración o a través del aparato digestivo, con el fin de mantener un control preciso de la osmolaridad y concentración de Na en el líquido extracelular (27).

Los centros de la sed se localizan en la misma zona a largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo, que favorece la liberación de vasopresina y otra pequeña zona anterolateral en el núcleo preóptico, que cuando se estimula con una corriente eléctrica, estimula a que el individuo beba de inmediato agua y mientras dure el estímulo, las neuronas responden a las inyecciones de soluciones hipertónicas de sal, estimulando la búsqueda de agua, funcionando como osmorreceptores, para activar el mecanismo de la sed, de la misma forma que los osmorreceptores estimulan la liberación de vasopresina (59-60), un aspecto importante a destacar, son los diferentes estímulos de la sed:

a) Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular que provoca una deshidratación intracelular en los centros de la sed, lo que estimula la sensación de sed, ayudando a diluir los líquidos extracelulares y normalizando la osmolaridad (27, 33, 39).

b) Reducción del volumen de líquido extracelular y disminución de la PA a través de una vía independiente (27, 33, 39). Por ejemplo, por la pérdida de sangre a través de una hemorragia, se estimula la sed, así no cambie la osmolaridad plasmática, se liberarán impulsos neuronales procedentes de baroreceptores cardiopulmonares y arteriales sistémicos a la circulación.

c) Papel de la AII, porque actúa sobre el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina termina, estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica, por lo que la angiotensina difunde. Debido a que la AII también es estimulada por factores asociados a la hipovolemia y la PA baja, su función sobre la sed contribuye a reponer el volumen sanguíneo y la PA hasta valores normales. En este sentido, los mecanismos osmorreceptores-vasopresina y la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y las concentraciones de Na del líquido extracelular a pesar de desafíos deshidratadores constantes (27, 53).

Mecanismo de apetito por sal para el control de la concentración de sodio y el volumen del líquido extracelular

El mantenimiento del volumen y la concentración de Na del líquido extracelular exigen un

equilibrio entre la excreción del catión y de su ingestión (27, 33, 39). Los dos principales estímulos que se cree aumentan en general el apetito por la sal son:

1. La disminución de la concentración de Na en el líquido extracelular,
2. La caída del volumen sanguíneo o de la PA, asociada a una insuficiencia circulatoria.

Estos son los mismos estímulos que desencadenan la sed. El mecanismo del apetito por la sal es análogo al del mecanismo de la sed, al parecer participan algunos centros neuronales de la región anteroventral del tercer ventrículo del encéfalo, porque los daños en esa zona ocasionan simultáneamente daños a la sed y al apetito por la sal, en modelos animales. Los reflejos circulatorios que se activan por la PA baja o por la disminución de la volemia, alteran tanto la sed como el apetito por la sal (27, 33, 39).

Conflictos de interes

Ninguno por declarar

Referencias

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18014. [\[PubMed\]](#)
2. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. Med Clin North Am 1997; 81: 1077-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Rodríguez-Iturbe B. La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial. Nefrología 2020. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Adrogue HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. Semin Nephrol 2014; 34:257-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Siriopol D, Covic A, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Kanbay M. Salt Intake and Immunity. Hypertension 2018; 72:19-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of renal microvascular disease and interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension. Hypertens Res 2010; 33: 975-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Rodríguez-Iturbe B, Franco M, Tapia E, Quiroz Y, Johnson RJ. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 2012; 39: 96-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. Physiol Rev 2017; 97: 1127-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Ardiles L, Mezzano S. [Role of the kidney in salt sensitive hypertension]. Rev Med Chil 2010; 138: 862-7. [\[PubMed\]](#)
10. Ardiles LG, Poblete H, Ortiz M, Elgueta S, Cusumano AM, Vukusich A, Mezzano S. The health system in Chile: the nephrologist perspective. J Nephrol 2011; 24: 149-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Ardiles L, Mezzano S. [Diabetic renal disease: The World Kidney Day in Chile]. Rev Med Chil 2010; 138: 397-400. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ardiles L, Cardenas A, Burgos ME, Droguett A, Ehrenfeld P, Carpio D, Mezzano S, Figueroa CD. Antihypertensive and renoprotective effect of the kinin pathway activated by potassium in a model of salt sensitivity following overload proteinuria. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 304: F1399-410. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Libre Rodríguez J, Laucerique Pardo T, Noriega Fernández L, Guerra Hernández M. Prevalencia de hipertensión arterial, adhesión al tratamiento y su control en adultos mayores. Revista Cubana de Medicina 2011; 50: 242-51. [\[Google Scholar\]](#)

14. González-Rodríguez R, Martínez-Cruz M, Castillo-Silva D, Rodríguez-Márquez O, Hernández-Valdés J. Caracterización clínico-epidemiológica de la hipertensión arterial en adultos mayores. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2017. [\[Google Scholar\]](#)
15. Hechavarria Torres M, Fernández Álvarez N, Betancourt Llopiz I. Caracterización de pacientes con hipertensión arterial en un área rural de Santiago de Cuba. *MEDISAN* 2014; 18: 521-7. [\[Google Scholar\]](#)
16. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, García-Robles R, Tamargo J, Rey-Calero J. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Gebreselassie KZ, Padyab M. Epidemiology of Hypertension Stages in Two Countries in Sub-Sahara Africa: Factors Associated with Hypertension Stages. *Int J Hypertension* 2015; 2015: 959256. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. de Lena SM, Cingolani HE, Almirón MA, Cheverría RF. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en una Población Rural Bonaerense. *Medicina (B Aires)* 1995; 55: 225-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Carbajal H, Salazar M, Riondet B, Rodrigo HF, Quaini SM, Rechifort V, Aizpurua M, Echeverría RF. Variables asociadas a la hipertensión arterial en una región de la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 801-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ferrari FD, Fontela Mj, Lorenzo DS, Ortiz-Pereyra I, Martínez VH. Prevalencia de hipertensión arterial en la población de San Javier, Misiones. *Cienc salud (Ciudad Autónoma. B. Aires)* 2015; 5: 12-6. [\[Google Scholar\]](#)
21. Coghlan E, Bella Quero L, Schwab M, Pellegrini D, Trimarchi H. Prevalencia de hipertensión arterial en una comunidad aborigen del norte argentino. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2005; 65: 108-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Augusti R. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. *Acta Med Per* 2006; 23: 69-75. [\[Google Scholar\]](#)
23. Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M. Prevalencia de hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. *Salud Publica Mex* 1998; 40: 339-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Rajati F, Hamzeh B, Pasdar Y, Safari R, Moradinazar M, Shakiba E, Bazargan-Hejazi S, Karim H, Najafi F. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension and their determinants: Results from the first cohort of non-communicable diseases in a Kurdish settlement. *Nature Scientific Reports* 2019; 9: 12409. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Mendoza Fonseca NL, Serrano Borrego Y, Forment Poutou Z, Cuten Lobaina, I, Campo Cuevas N. Caracterización clínico-epidemiológica de hipertensión arterial en Venezuela. *Revista Información Científica* 2015; 92: 729-44. [\[Google Scholar\]](#)
26. Kuwabara M, Hisatome I Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, Nakagawa T, Andres-Hernando A, Sato Y, Jensen T, Garcia G, Rodríguez-Iturbe B, Ohno ML, Lanaspá MA, Johnson RJ. Uric Acid is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension from Prehypertension: A 5-year Japanese Cohort Study. *Hypertension* 2018; 71: 78-86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Hall JE. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología*. S.A. Elsevier España. ISBN: 9788491130246. 1168 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
28. Kanbay M, Aslan G, Afsar B, Dagele T, Siritopol D, Kuwabara M, Incir S, Camkiran V, Rodríguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Covic A, Johnson RJ. Acute effects of salt on blood pressure are mediated by serum osmolality. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1447-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 2454-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int* 2012; 81: 407-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Frithiof R, Xing T, McKinley MJ, May CN, Ramchandra R. Intracarotid hypertonic sodium chloride differentially modulates sympathetic nerve activity to the heart and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 316-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Barret KE, Barman SM, Boltano S, Brooks HL. *Ganong Fisiología Médica*. McGraw-Hill Lange. ISBN: 9786071513656. 762 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
34. Seller H. Carl Ludwig and the localization of the medullary vasomotor center: Old and new concepts of the generation of sympathetic tone. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1996; 432: R94-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Zoccal DB, Machado BH. Coupling between respiratory and sympathetic activities as a novel mechanism underpinning neurogenic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 229-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *J Clin Med* 2020; 9: 591. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Rodríguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiologic mechanisms of salt sensitive hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 655-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill Medical, New York, NY, USA, 2008. [\[Google Scholar\]](#)
40. Capasso G, Cantone A, Evangelista C, Zacchia M, Trepiccione F, Acone D, Rizzo M. Channels, carriers, and pumps in the pathogenesis of sodium-sensitive hypertension. *Semin Nephrol* 2005; 25: 419-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Maicas Bellido C, Lázaro Fernández E, Alcalá López J, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión esencial. *Monocardio* 2003; V: 141-60. [\[Google Scholar\]](#)
42. Elliot WJ. Systemic Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 201-59. [\[PubMed\]](#)
43. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanaspá MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 56-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J. DC isoketal-modified proteins activate T cells and

- promote hypertension. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4642-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Rodríguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1829-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Parra G, Quiroz Y, Salazar J, Bravo Y, Pons H, Chavez M, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Experimental induction of salt-sensitive hypertension is associated with lymphocyte proliferative response to HSP70. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S55-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Pons H, Ferrebuz A, Quiroz Y, Romero-Vasquez F, Parra G, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F289-99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clin* 2015; 56: 74-99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Liu D, Zeng X, Li X, Mehta JL, Wang X. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol* 2017; 113: 5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R. Regulación del inflammasoma: bioquímica y más allá de ella. *IATREIA.* 2015; 28: 170-80. [\[Google Scholar\]](#)
51. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Pública* 2017; 19: 118-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Kim S-M, Kim YG, Kim D-J, Park SH, Jeong K-H, Lee YH, Lim SJ, Lee S-H, Moon J-Y. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front Immunol* 2018; 9: 2563. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Almeida LF, Tofteng SS, Madsen K, Jensen BL. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 641-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Azushima K, Morisawa N, Tamura K, Nishiyama A. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 22 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Lu CC, Hu ZB, Wang R, Hong ZH, Lu J, Chen PP, Zhang JX, Li XQ, Yuan BY, Huang SJ, Ruan XZ, Liu BC, Ma KL. Gut microbiota dysbiosis-induced activation of the intrarenal renin-angiotensin system is involved in kidney injuries in rat diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin* 2020; doi: 10.1038/s41401-019-0326-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Figueira L, Villalobos J, Colina VL. Sistema Renina Angiotensina Renal: El papel de la Angiotensina 1-7 y la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 en el riñón. *Vitae* 2009; 38: 1-15. [\[Google Scholar\]](#)
57. López-de la Vega C, Rosas-Peralta M, Lomelí-Estrada C, Pastelín-Hernández G, del Valle-Mondragón L. Niveles urinarios de angiotensina-(1-7) y angiotensina II en pacientes con estenosis aórtica de importante repercusión hemodinámica. *Arch Cardiol Mex* 2011; 81: 292-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Guyton AC, Coleman TG, Fourcade JC, Navar LG. Physiologic control of arterial pressure. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 811-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Gonzalez AA, Salinas-Parra N, Cifuentes-Araneda F, Reyes-Martinez C. Vasopressin actions in the kidney renin angiotensin system and its role in hypertension and renal disease. *Vitam Horm* 2020; 113: 217-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Sandgren JA, Linggongoro DW, Zhang SY, Sapouckey SA, Claffin KE, Pearson NA, Leiding MR, Pierce GL, Santillan MK, Gibson-Corley KN, Sigmund CD, Grobe JL. Angiotensin AT1A receptors expressed in vasopressin-producing cells of the supraoptic nucleus contribute to osmotic control of vasopressin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314: R770-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Buelvas Neudo J, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed* 2020; X: XX-XX.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro

(Use of probiotics in female with sterility of unknown origin and implantation failures after in vitro fertilization)

Jorge Cea García ¹✉, Belén García Monte¹, M^a del Pilar Lara de la Rosa².

¹ FEAs Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla Espana.

² FEA Alergología e Inmunología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla Espana

Recibido: 4 de Abril de 2020.

Aceptado: 20 de Agosto de 2020.

Publicado online: 17 de Septiembre de 2020.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(20)0904-CC

Resumen (español)

Varios estudios han sugerido que la microbiota endometrial humana está relacionada con el éxito de la implantación embrionaria. La presencia de una microbiota no dominada por lactobacilos se ha asociado con una disminución significativa en tasas de implantación, de embarazo, de embarazo evolutivo y de recién nacido en casa. El objetivo fue aportar información sobre el posible beneficio de la microbiota endometrial dominada por lactobacilos en mujer con fallos implantatorios tras fertilización in vitro y establecer una estrategia efectiva de tratamiento para el endometrio disbiótico. Se presenta el caso de una mujer de 37 años diagnosticada de una esterilidad de origen desconocido con el antecedente de dos fallos implantatorios tras fertilización in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoides. La paciente fue diagnosticada mediante biopsia y cultivo endometriales de endometritis crónica por *Streptococcus* spp. Tras haber sido tratada con antibióticos orales y, finalmente, con terapia adyuvante con probióticos orales, que contenían varias especies de lactobacilos, logró restablecer una microbiota endometrial normal consiguiendo una gestación en el siguiente ciclo de fertilización in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoides y manteniendo los probióticos orales durante toda la gestación. Se concluye que puede ser importante la evaluación de la receptividad endometrial no sólo en la morfología y niveles moleculares, sino también desde el punto de vista microbiológico en pacientes infértiles con fallos implantatorios. La recuperación de la microbiota no dominada por lactobacilos podría beneficiar la implantación embrionaria.

Palabras clave (español)

Esterilidad, endometrio, endometritis, lactobacillus, probióticos.

Abstract (english)

Antecedents: Several studies have suggested that human endometrial microbiota is related to the success of embryonic implantation. The presence of a microbiota not dominated by lactobacilli has been associated with a significant decrease in implantation, pregnancy, evolutionary pregnancy, and home newborn rates. Objective: To provide information on the possible benefit of lactobacilli-dominated endometrial microbiota in a female with implantation failures after in vitro fertilization and to establish an effective treatment strategy for dysbiotic endometrium. Case description: We present the case of a 37-year-old female diagnosed with a sterility of unknown origin with the history of implantation failures after two intracytoplasmic sperm injection-in vitro fertilization cycles. The patient was diagnosed with a chronic endometritis by *Streptococcus* spp by a biopsy and an endometrial culture. After having been treated with oral antibiotics and, finally, with an adjuvant therapy with oral probiotics, which contained several species of lactobacilli, she was able to restore the normal

endometrial microbiota. She achieved a gestation in the next intracytoplasmic sperm injection-in vitro fertilization cycle, keeping the oral probiotics during the whole pregnancy. Conclusions: The evaluation of endometrial receptivity may be important not only in morphology and molecular levels, but also from the microbiological point of view in infertile patients with implantation failures. The recovery of a microbiota not dominated by lactobacilli could benefit embryonic implantation.

Keywords (english)

Sterility, endometrium, endometritis, lactobacillus, probiotics.

Introducción

La microbiota vaginal fue identificada por primera vez en 2002 por Burton y col (1) y se define como normal por la presencia de bacterias del género *Lactobacillus*. La microbiota vaginal típicamente cambia a lo largo del ciclo menstrual, por el estado menopáusico y según factores como la higiene vaginal, la actividad sexual y la composición de la ropa interior. Además, la microbiota vaginal ha demostrado ser diferente en mujeres embarazadas y no embarazadas en términos de estabilidad y composición (2), demostrando que la microbiota vaginal podría tener implicaciones en la reproducción (3).

Los lactobacilos en general dominan la vagina de mujeres sanas, y presumiblemente juegan un papel clave en la prevención de la vaginosis bacteriana disminuyendo el pH ambiental a través de la producción de ácido láctico (3). Los estudios de la microbiota vaginal han demostrado que la presencia de lactobacilos se asocia con un aumento de las tasas de embarazo (4,5). Además, los lactobacilos administrados en forma de probióticos por vía oral o vaginal pueden colonizar con seguridad el ecosistema vaginal y desplazar a las bacterias patógenas, modulando así la respuesta inmunitaria e interferir con la cascada inflamatoria que conduce al fracaso de implantación (6).

La cavidad uterina había sido considerada estéril hasta recientes estudios que utilizan la secuenciación del gen 16S rRNA revelando la existencia de una microbiota endometrial representada por lactobacilos y otras bacterias (7-9).

En pacientes sometidas a fertilización in vitro, el efecto de la colonización vaginal o cervical con bacterias en los resultados de embarazo aún es controvertido. Algunos estudios informaron acerca de un efecto favorable de los lactobacilos (4,5) y de un efecto perjudicial con otras bacterias (4,10), mientras que en otros estudios la presencia de lactobacilos no mostró ningún efecto (11,12) en las tasas de gestación por fertilización in vitro como así indica el metaanálisis

de van Oostrum y col (13). El efecto deletéreo de la colonización cervicovaginal con bacterias puede explicarse por la presencia de una infección concomitante intrauterina (14), aunque estudios posteriores revelan que la microbiota vaginal no refleja con precisión la microbiota endometrial (7).

Enterobacteriaceae spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, y bacterias gram negativas se han asociado con menores tasas de implantación y resultados obstétricos desfavorables (4,5,15,16). Varios estudios han sugerido que la microbiota endometrial humana está relacionada con el éxito de la implantación embrionaria (17). Moreno y col (17) definieron el estado bacteriano endometrial como microbiota dominada por lactobacilos (>90% de *Lactobacillus* spp) o microbiota no dominada por lactobacilos (<90% de *Lactobacillus* spp con >10% de otras bacterias). La presencia de microbiota no dominada por lactobacilos se asoció con una disminución significativa en tasas de implantación, de embarazo, de embarazo evolutivo y de recién nacido en casa (17).

En el estudio de Kyono y col (18) la concentración de lactobacilos en pacientes sometidas a fertilización in vitro fue significativamente más baja que la de pacientes sin fertilización in vitro y voluntarias sanas (18). La microbiota dominada por lactobacilos humana podría beneficiar la implantación embrionaria (18).

En qué medida las microbiotas endometriales humanas están involucradas en el fracaso de la implantación aún no está clara, y la estrategia de tratamiento para el endometrio disbiótico todavía no está establecida.

Caso Clínico

Anamnesis. Mujer de 37 años diagnosticada de esterilidad primaria de origen desconocido.

Antecedentes personales y familiares. La paciente no tiene ningún antecedente familiar de interés. En cuanto a sus antecedentes personales

destacan: ansiedad, hipotiroidismo, colon irritable, gastritis aguda y crónica, deficiencia de vitamina D, delgadez (índice de masa corporal 17 kg/m²), intolerancia a lactosa y vaginosis de repetición por *Streptococcus* spp. No alergias medicamentosas.

Tratamiento habitual: Lorazepam 1 mg/8h oral, levotiroxina 75 µg/día oral, ranitidina 150 mg/día oral, colecalciferol 25000 UI 2 veces/semana oral, ácido acetilsalicílico 100 mg/día oral, complejo vitamínico con vitamina D 10 µg, ácido fólico 400 µg y mioinositol 4 g 1 sobre/día oral.

Diagnóstico. La pareja está diagnosticada de esterilidad primaria de origen desconocido de 3 años de evolución. Se sometió a 3 intentos de inseminación artificial conyugal sin éxito. A continuación se realizó un intento de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides en ciclo natural con transferencia de 1 blastocisto en fresco de 5 días sin éxito. Tras este fallo de implantación se completó el estudio añadiendo un test de receptividad endometrial, revelando un desplazamiento de la ventana de implantación hacia las 131 horas. Se realizó un segundo intento de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides con 1 blastocisto desvitrificado en día 6 que resultó también en fallo implantatorio. En consecuencia, se decidió ampliar el estudio de la pareja solicitando una técnica de hibridación fluorescente in situ de espermatozoides (5 cromosomas) que resultó sin aneuploidías, un estudio inmunológico de antígenos leucocitarios humanos con resultado KIR AA (HLA distinto de C2) y una histeroscopia diagnóstica con hallazgo de endometrio grueso, en fresa, con punteado blanquecino, muy friable, edematoso y presencia de micropólipos (<1mm) sugerente de endometritis crónica; dicho diagnóstico fue confirmado en biopsia endometrial por la presencia de células plasmáticas (CD138+) y un cultivo endometrial y análisis microbiológico mediante secuenciación con resultado de microbiota endometrial no dominada por lactobacilos, con aislamiento de *Streptococcus* spp.

Tratamiento y evolución. La paciente fue tratada con varias pautas de antibioterapia oral sin que recuperase la microbiota endometrial. Finalmente se realizó un tratamiento con probióticos orales: complejo alimenticio que contenía la cepa 35624 clasificada como *Bifidobacterium longum* subsp. infantis para el tratamiento del síndrome de intestino irritable y un complejo vitamínico con *Lactobacillus rhamnosus* 1×10⁹ unidades formadoras de colonias y *Lactobacillus reuteri* 1×10⁹ unidades formadoras de colonias como coadyuvantes del tratamiento antibiótico con amoxicilina 1g/día vo durante 7 días. Al

mes del uso de los probióticos se realizó una segunda histeroscopia que resultó sin hallazgos patológicos y el análisis microbiológico resultó en microbiota dominada por lactobacilos. En un siguiente ciclo sustituido se transfirió un blastocisto en día 6 obteniéndose un embarazo evolutivo con recién nacido en casa. Se le recomendó continuar con los probióticos orales durante toda la gestación y no presentó ninguna complicación obstétrica ni recidiva de vaginosis bacteriana durante el embarazo y mejoró de su cuadro de colon irritable.

Discusión

Una enfermedad inflamatoria pélvica en el momento crítico de la implantación en un ciclo de fertilización in vitro puede afectar adversamente la posibilidad de embarazo (19). Las bacterias desencadenan la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos y la producción de anticuerpos específicos y citoquinas. Las citoquinas juegan un papel directo en la implantación y en el desarrollo embrionario precoz (20,21), su exceso en esta etapa puede interferir en el delicado equilibrio entre el sistema inmune y reproductivo que resulta en fracasos reproductivos (22).

Salim y col (5) concluyeron que la incapacidad para concebir en fertilización in vitro se asocia significativamente con la colonización bacteriana cervical, pero no indicaron la influencia del tipo y número de colonias de la bacteria. Por el contrario, Fanchin y col (23) hallaron un predominio significativo de *E. coli* (68%) entre los cultivos positivos, encontrando una asociación entre la flora microbiana cervical y el fallo implantatorio en la fertilización in vitro.

En relación a la microbiota endometrial, existen estudios pilotos para establecer una estrategia de recuperación de una microbiota dominada por lactobacilos y el estudio de Kyono y col (18) fue el primero que informó acerca de las estrategias de tratamiento para el endometrio disbiótico en mujeres infértiles en Japón (18) sugiriendo además que el parto, ya sea por parto vaginal o por cesárea, puede interferir con la microbiota endometrial materna. Informaron sobre factores que pueden interferir con la microbiota endometrial como procedimientos de fertilización in vitro o antecedentes de pacientes con fertilización in vitro, período de infertilidad, factor seminal, exposición frecuente a exámenes ginecológicos transvaginales, cateterización uterina, como inseminación intrauterina o

histerosalpingografía, punción folicular, transferencia de embriones, administración frecuente de antibióticos, fluctuación hormonal debida a la estimulación ovárica controlada, etc. (18). En este caso clínico la paciente tenía un período de esterilidad de 3 años, se había sometido a múltiples exámenes vaginales, varios regímenes de antibioterapia por vaginosis bacteriana de repetición por *Streptococcus*, 3 inseminaciones artificiales, 1 punción folicular, 2 transferencias embrionarias y 2 biopsias endometriales.

En el estudio de Kyono y col (18), la microbiota dominada por lactobacilos fue favorable en términos de resultados del embarazo pero éste no fue tan significativo como en el estudio de Moreno y col (17) en mujeres sometidas a fertilización in vitro. Las razones pueden ser el corto período de seguimiento y las diferencias étnicas. Moreno y col (17) informaron que el resultado del embarazo podría ser predicho por la abundancia relativa de lactobacilos en el endometrio, y <90% de lactobacilos en el endometrio tuvieron un efecto adverso en el embarazo. En el estudio de Kyono y col (18), las pacientes clasificadas como con microbiota no dominada por lactobacilos pero con >80% de lactobacilos en el endometrio mostraron buenos resultados en el embarazo; Así, el porcentaje de lactobacilos endometriales >80% podría ser suficiente para la implantación de embriones. Además, incluso si estaba clasificada como microbiota no dominada por lactobacilos y en el endometrio dominaba *Bifidobacterium* también podría ser un ambiente aceptable para la implantación. Una limitación de este estudio fueron las diferencias entre los grupos microbiota dominada por lactobacilos y microbiota no dominada por lactobacilos.

Moreno y col (17) hallaron que el efecto adverso de la microbiota no dominada por lactobacilos en el embarazo fue más evidente en las mujeres que presentaban como dominante *Gardnerella* y *Streptococcus*. Bacterias de las que se informa que son responsables de endometritis crónica (EC), como *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* y *Neisseria* (17) pueden tener efectos adversos en la implantación, pero el mecanismo mediante el cual las bacterias patógenas afectan al embrión y a la implantación aún no está claro. Actualmente, la EC se diagnostica mediante histeroscopia, histología con inmunohistoquímica positiva para el marcador de plasmocitos CD138 y cultivo microbiano, solos o en combinación. Recientemente, un informe demostró que un método de análisis molecular microbiológico utilizando

secuenciación puede ser una herramienta de diagnóstico más rápida y mejor para la determinación de EC en comparación con los otros tres métodos diagnósticos, con un alto grado de concordancia con los mismos (24). Sin embargo, los criterios diagnósticos de EC aún no se han establecido (25). En este caso clínico la paciente se diagnosticó de EC por biopsia endometrial histeroscópica con CD138+ y cultivo endometrial hallando como dominante el *Streptococcus*.

Para el tratamiento de la EC, se han investigado varios tipos de antibióticos eficaces (26) aunque existe el riesgo de alterar la microbiota endometrial con el uso acumulativo de antibióticos. Si la EC es realmente causada por bacterias específicas no *Lactobacillus*, el tratamiento sería con antibioterapia dirigida junto con la administración de probióticos (18) al igual que en las vaginosis bacteriana (27,28). El tiempo necesario para que una microbiota no dominada por lactobacilos se convierta en microbiota dominada por lactobacilos puede depender de los tipos y porcentajes de bacterias no *Lactobacillus* y de su susceptibilidad a los antibióticos. Existe la posibilidad de que no sea necesario erradicar cada bacteria no *Lactobacillus* del endometrio porque pueden ser simplemente residentes y no patógenas del endometrio (29). En los estudios de Otsuki y col (28, 30), los lactobacilos gradualmente se volvieron dominantes después de la administración del prebiótico lactoferrina durante un mes. En el estudio de Kyono y col (18), los lactobacilos parecían ser dominantes en el endometrio 1-3 meses desde el inicio de lactoferrina y alrededor de un mes desde el inicio de probióticos en combinación con los antibióticos. En cualquier caso, la duración del tratamiento con probióticos es un tema aún por dilucidar. En los estudios de Otsuki y col (28, 30), el uso de lactoferrina se prolongó durante todo el embarazo hasta el parto, sin efectos adversos en ninguna de las madres o neonatos. En el presente caso clínico se emplearon como coadyuvantes de la antibioterapia probióticos orales que contenían la cepa 35624 clasificada como *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* y la microbiota endometrial se volvió dominada por lactobacilos en 1 mes obteniéndose la implantación en la siguiente transferencia embrionaria sin objetivar complicaciones obstétricas derivadas del uso prolongado de probióticos durante toda la gestación.

El mecanismo por el cual las bacterias afectan la implantación embrionaria y las pautas de tratamiento antibiótico y duración quedan por establecer. Los antibióticos seguidos de prebióticos

y/o probióticos son efectivos en la restauración de la microbiota no dominada por lactobacilos. Se necesitan más estudios para establecer regímenes para el tratamiento de la microbiota no dominada por lactobacilos ya que la transferencia de embriones euploides en una ventana personal de implantación (31) bajo una microbiota dominada por lactobacilos podría aumentar las tasas de implantación.

Conclusión

La microbiota endometrial existe y es independiente de la regulación hormonal. La existencia de una microbiota no dominada por lactobacilos en el endometrio se correlaciona con un impacto negativo en las tasas de implantación tras fertilización in vitro. Si bien los resultados presentados en este caso clínico no pueden demostrar necesariamente el beneficio claro de establecer una microbiota dominada por lactobacilos en términos del

resultado del embarazo, puede ser importante la evaluación de la receptividad endometrial no sólo en la morfología y niveles moleculares, sino también desde el punto de vista microbiológico en pacientes infértiles con fallo implantatorio ya que la recuperación de la microbiota dominada por lactobacilos podría beneficiar la implantación embrionaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

El estudio fue aprobado por el comité de ética asistencial del centro y la paciente firmó un consentimiento informado.

Referencias

- Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis*. 2002; 186: 1770-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont R, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2:4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket C, Brotman R, Davis C, Ault K, Peralta L, Forne L. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (Suppl. 1): 4680-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto VY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2000; 74: 1118-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Salim R, Ben-Shlomo I, Colodner R, Keness Y, Shalev E. Bacterial colonization of the uterine cervix and success rate in assisted reproduction: results of a prospective survey. *Hum Reprod*. 2002;17: 337-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce A. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35: 131-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 611.e1-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33: 129-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017; 8: 875. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, Vo KC, Zelenko Z, Davis RW, Giudice LC. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 105-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MGR. The influence of bacterial vaginosis on in vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 1999; 14: 2411-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of Bacterial Vaginosis on Conception and Miscarriage in the First Trimester: Cohort Study. *BMJ*. 1999; 319: 220-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1809-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 1998; 339: 573-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Mencacci A, Bistoni F, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, Angelini A.

- Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet* 2007;24: 395-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, Chaemsathong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 2: 18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 684-703. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol.* 2018; 17: 297-306. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Orvieto R, Ben-Rafael Z. Bleeding, severe pelvic infection and ectopic pregnancy following ART. In: Gardner DK, Weissman A, Howles C, Shoam Z, eds. *A Comprehensive Textbook of Assisted Reproductive Technology: Laboratory and Clinical Perspectives.* Martin Dunitz. London; 2001. pp. 655-62. [\[Google Scholar\]](#)
 21. Dominguez F, Gadea B, Mercader A, Esteban FJ, Pellicer A, Simón C. Embryologic outcome and secretome profile of implanted blastocysts obtained after coculture in human endometrial epithelial cells versus the sequential system. *Fertil Steril* 2010;93: 774-82.e1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Cha J, Vilella F, Dey SK, Simon C. "Molecular Interplay in Successful Implantation" in *Ten Critical Topics in Reproductive Medicine.* In: S. Sanders, ed. Science/AAAS, Washington. [\[Google Scholar\]](#)
 23. Ben-Rafael Z, Orvieto R. Cytokines--involvement in reproduction. *Fertil Steril.* 1992; 58: 1093-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, Lundkvist U, Olivennes F, Frydman R. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1998; 70: 866-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Moreno I, Cicinelli E, García-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 602.e1-602.e16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018; 109: 832-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015; 30: 323-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017; 168 : 782-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T. Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of *Lactobacillus* in vaginal flora followed by term delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 583-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018; 9: 208. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Otsuki K, Imai N. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis. *Biochem Cell Biol.* 2017;95: 31-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;100: 818-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Jorge García C, García Monte B, Lara de la Rosa MP. Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro. *Avan Biomed* 2020; 9: 30-36.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: avanbiomed.idic@gmail.com, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin

referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Máximo al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: avanbiomed.idic@ula.ve ó avanbiomed.idic@gmail.com, **al momento de someter el manuscrito a la revista**

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.**



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la **Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela**, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: avanbiomed.idic@gmail.com; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixelated or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: avanbiomed.idic@ula.ve or avanbiomed.idic@gmail.com., It should be sent when submitting the manuscript to the journal

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



Advances in Biomedicine is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is no charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 1-2 **Del COVID19 en Agosto 2020, cuando la pandemia se propaga con fuerza por Latinoamérica**
Akbar Fuenmayor Arocha

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 3-15 **Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica**
Risk factors for cardiovascular diseases. Bibliographic review
Jorly Mejia-Montill , Nadia Reyna-Villasmil, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- 16-29 **Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión**
Arterial hypertension: sodium intake and pathogenic mechanism. A review
Buelvas Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón

CASOS CLÍNICOS

- 30-36 **Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro.**
Use of probiotics in female with sterility of unknown origin and implantation failures after in vitro fertilization
Jorge Cea García, Belén García Monte, M^a del Pilar Lara de la Rosa
- 37-38 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 39-40 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 41-42 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**