



Centro de Hipertensión¹
Arterial

del HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL

1 er Centro de Excelencia de European
Society of Hypertension en Argentina



Conferencia inaugural: Cardiovascular Care and Beyond
“Innovaciones y Desarrollos
en Arterioesclerosis y Ateroesclerosis”

Carol Kotliar

Doctora en Medicina

Investigadora Clínica de CONICET

3 llaves para comprender EVA

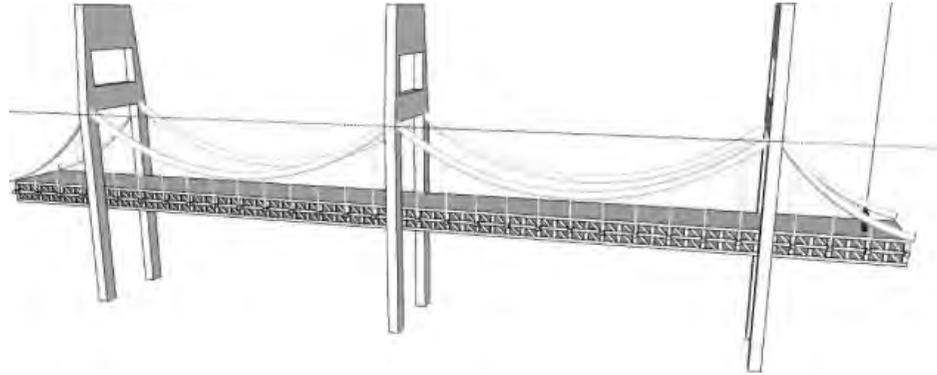
La rigidez vascular es un marcador de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular

El concepto de EVA se desarrolló para establecer prevención primordial. Intervenir sobre EVA es una oportunidad para incrementar la sobrevida libre de ECV

Diagnóstico de EVA: incremento de la rigidez arterial representado por un valor de VOP aórtica mayor de 2 DS del valor normal para ese grupo etario

También son signos diagnósticos

- Remodelado exagerado de la aorta (RMN, predominantemente torácica)
- Inflamación crónica e hiperglucemia (biomarcadores?)
- Enfermedad renal crónica +calcificación media
- Acortamiento exagerado telómerico



Puentes de EVA

1. De la macro a la microcirculación
2. De las arterias de conducción al cerebro
3. De la capa íntima arterial a la adventicia
4. De la inflamación vascular a la glicación de la pared

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13):1318-27.

Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:636-46.

Investigators:

1. Argentina: Laura Brandani, Patricia Carrizo, Ana Di Leva, Gabriela Fischer Sohn, Pedro Forcada, Mariana Haehnel, Ezequiel Huguet, Martín Koretzky, Gabriel Waisman;
2. Brasil: Nelson Dinamarco, Marco Mota, Martin Vilela;
3. Chile: Eduardo Lorca;
4. Colombia: Jannes Buelvas, Gabriel Robledo Káiser;
5. Costa Rica: Francisco Rivera Valvidia;
6. El Salvador: Freddis E.Molina, Jaime Ventura, José A.Velasquez;
7. Guatemala: Julio Arriola, Laura Voguel,
8. Honduras: Marcelino Abadie, Dora Arévalo, Jaqueline Gonzalez, Gerardo Sosa, Mauricio Varela, José R.Vasquez;
9. México: Ernesto Cardonna Muñoz;
10. Nicaragua: José D.Meneses, José A.Montiel;
11. Panama: José L.Donato;
12. Republica Dominicana: Nelson Baez, Luis Ney Novas, Solange R.Ureña.

Entre 20 y 30 años: 18,7 % tienen EVA



Entre 20 y 40 años: 9,8 % tienen EVA



Con EVA: Dislipemia, HTA y TBQ

Table 1 Baseline characteristics of the total OPTIMO study population ($n = 1416$)

Variable	Result
Age, mean (SD)	49.9 (15.5)
Male gender (%)	50.3
Height, cm (SD)	168.4 (9.8)
Weight, kg (SD)	75.9 (17.3)
Education level (%)	
<7 years (no or incomplete primary)	1.8
7 years (complete primary)	4.2
12 years (complete secondary)	23.3
>12 years (tertiary, no university)	22.7
>12 years (university or post-degree)	48
Cardiovascular risk factors (%)	
Current smoking	12.2
Dyslipidemia	58.3
Hypertension	41.2
Diabetes	11.6
Overweight	34.9
Obesity	24.4
Prior ASCVD event (%)	6.3
Aspirin treatment (%)	15.6
Antihypertensive drugs use (%)	39.2
Lipid-lowering drugs use (%)	48
Any statin	41
Regular alcohol intake (%)	61.3
Alcohol intake, days per week (SD)	3.7 (1.9)
Fruits, days per week (SD)	4.8 (2.2)
Vegetables, days per week (SD)	5 (2)
Fish, days per week (SD)	1.1 (0.9)
Seeds/nuts, days per week (SD)	1.4 (1.9)
Regular exercise (%)	60.2
Exercise, days per week (SD)	2.2 (1.9)

ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease

Variable	Resultado
Tabaquismo	12,2 %
Dislipidemia	58,3 %
- Trat. farmacológico	48,2 %
HTA	41,2 %
- Trat. farmacológico	40 %
Diabetes	11,6 %
- Trat. farmacológico	11,4 %
Prevención 2ria x ECV	6,4 %
- Uso de AAS	15,6 %
Sobrepeso	34,9 %
Obesidad	24,4 %

Alcohol en ultimos 12 meses	90,48 %
Alcohol, días/semana	3,76 (DE 1,93)
Frutas, días/semana	4,8 (DE 2,2)
Frutas, raciones/día	1,8 (DE 1,22)
Vegetales, días/semana	5,03 (DE 1,96)
Vegetales, raciones /día	1,95 (DE 1,56)
Pescado, días/semana	1,12 (DE 0,93)
Semillas, días/semana	1,43 (DE 1,89)
Ejercicio regular	60,17 %
Ejercicio, días/semana	2,19 (DE 1,97)

**Modelo de regresión logística múltiple en sujetos sin Antec CV.
Asociación con EVA en **toda la población restante** (n= 1.200)**

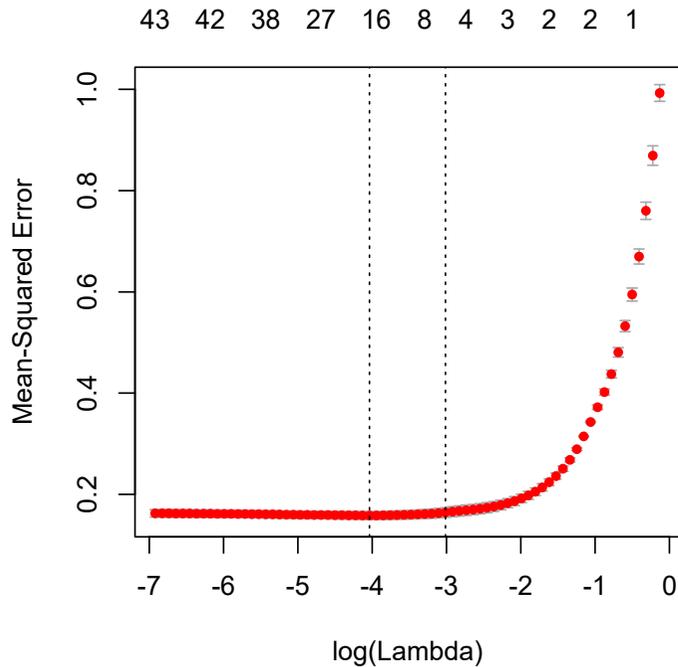
	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
Edad	.919	.011	-6.69	0.000	.896 .942
Dislipidemia	2.940	.899	3.52	0.000	1.614 5.357
Uso de AAS	5.196	2.202	3.89	0.000	2.264 11.925
Antec de HTA	1.219	.395	0.61	0.541	.645 2.303
Activ. Fisica	.7262	.201	-1.15	0.250	.422 1.252
_cons	1.074	.477	0.16	0.872	.449 2.562

**Modelo de regresión logística múltiple.
con EVA en sujetos <50 años (n= 557)**

Asociación

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
Edad	.827	.023	-6.59	0.000	.782 .875
Dislipidemia	5.715	2.256	4.41	0.000	2.635 12.391
Cons Alcohol	3.211	1.254	2.99	0.003	1.493 6.905
Antec de HTA	3.097	1.537	2.28	0.023	1.171 8.194
_cons	8.096	5.873	2.88	0.004	1.953 33.553

Estudio OPTIMO y predicción de EVA



Algoritmo glmnet permite identificar 16 variables por validación cruzada para la predicción de VOP (como variable continua)

1.Ingesta aspirina

-0.047073207

2.Educación

-0.022561668

3.Estado marital

-0.004132918

4.Días/semana ingesta semillas, almendras,y/o nueces

0.003493759

5.Número comidas de delivery en el hogar

0.001337645

6.País

0.001168027

7.Ingesta frutas semanal

0.001230426

8.Ingesta frutas diaria

0.001683185

9.Indice de aumentacion

0.002039215

10.Uso fármacos antihipertensivos

0.005413096

11.Presión pulso periférica

0.006051167

12.PAS braquial (promedio 3 registros)

0.011189052

13.Trabajo

0.016728586

14.Número de familiares con demencia (Antonovski Score)

0.022455121

15.HTA en embarazo

0.044568286

16.Edad

0.048251513

No-modificables	Modificables	
Etnia Sexo Edad cronológica Historia familiar Genética Historia personal	FRC clásicos	Presión arterial Hiperglucemia/insulino resistencia/DBT Obesidad/grasa abdominal Síndrome metabólico Dislipidemia Tabaquismo Ausencia de actividad física adecuada
	FRC adicionales	Alta ingesta de sal Inflamación crónica de bajo grado Estrés oxidativo Deprivación social Estrés percibido Dieta inadecuada Consumo de alcohol Patrón anormal de sueño Factores trombogénicos Radiación UVA y UVB Estado hormonal Bajo peso para edad gestacional

Mecanismos probables de EVA y FRC: INFLAMACIÓN CRÓNICA?

- ❑ **disfunción endotelial,**
- ❑ **activación inmune (LT, IL 17),**
- ❑ **activación de R-MNC;**
- ❑ **liberación de metaloproteinasas de la matriz,**
- ❑ **elastocalcinosis,**
- ❑ **acumulación proteinglicanos en la media,**
- ❑ **liberación de linfocitos y citoquinas desde vasa vasorum en respuesta a la
isquemia vascular.**

I)Alerta: Inesperado y elevado riesgo de EVA en menores de 40 años

II)FRC predictores negativos:

1. AAS
2. Consumo de semillas, frutas y verduras
3. Reducido consumo de comidas no hogareñas
4. Educación
5. Estado marital

III)FRC predictores positivos

1. Dislipemia
2. HTA
3. TBQ
4. Alcohol
5. Edad

Envejecer saludablemente para ser capaces de hacer durante el mayor tiempo posible las cosas a las que les damos valor

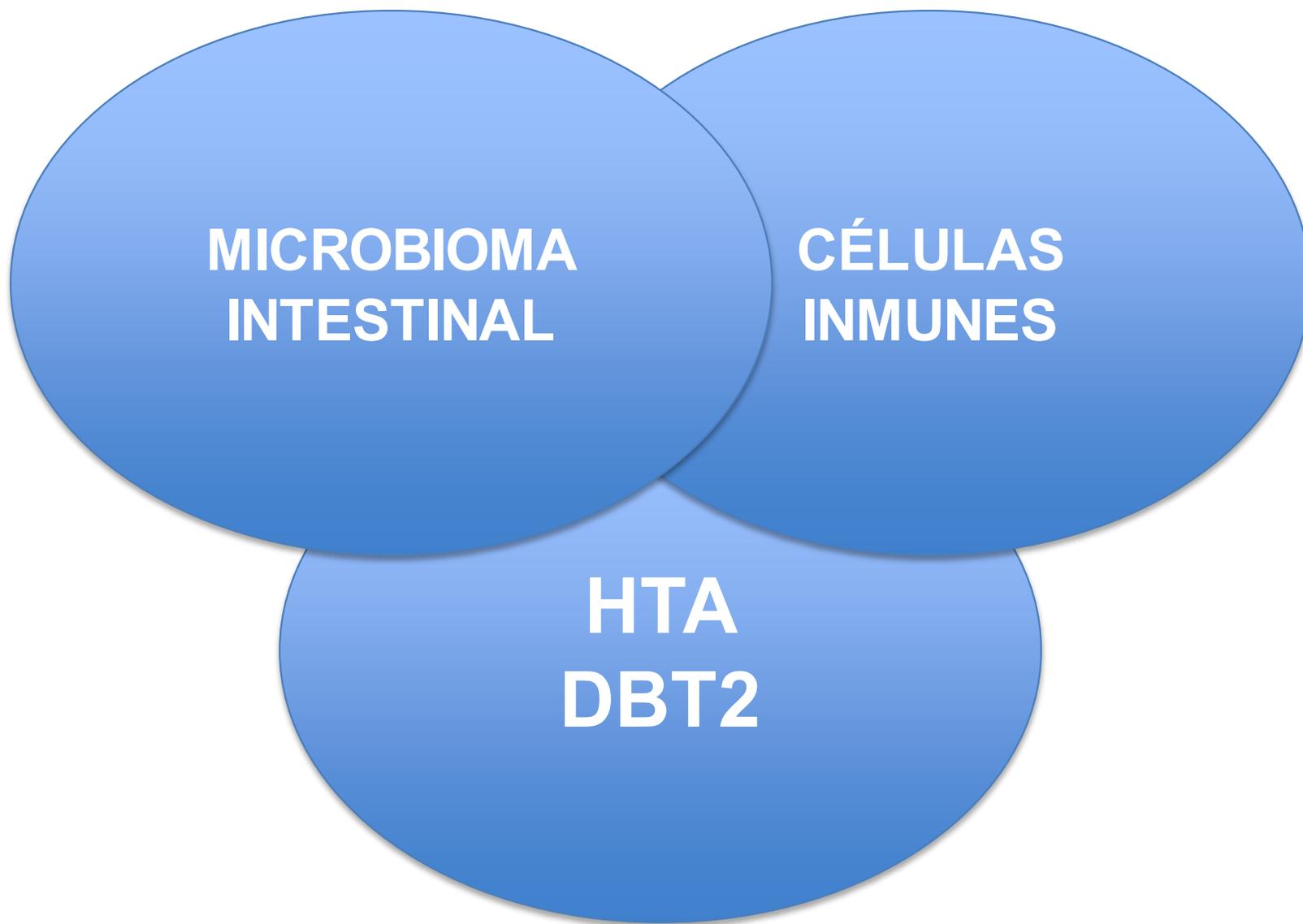
Lactobacilo

Estómago

- 10 trillones de microorganismos,
- 1000 especies diferentes de bacterias
- 3 millones de genes (150 veces más que los genes humanos conocidos)
- 2 kg
- 1/3 es común a la mayoría de las personas
- 2/3 son específicos de cada persona individual

Peptococo
Peptostreptococo
Prevotellace
Roseburia
Ruminococci
Verrucomicrobia

Apéndice



**MICROBIOMA
INTESTINAL**

**CÉLULAS
INMUNES**

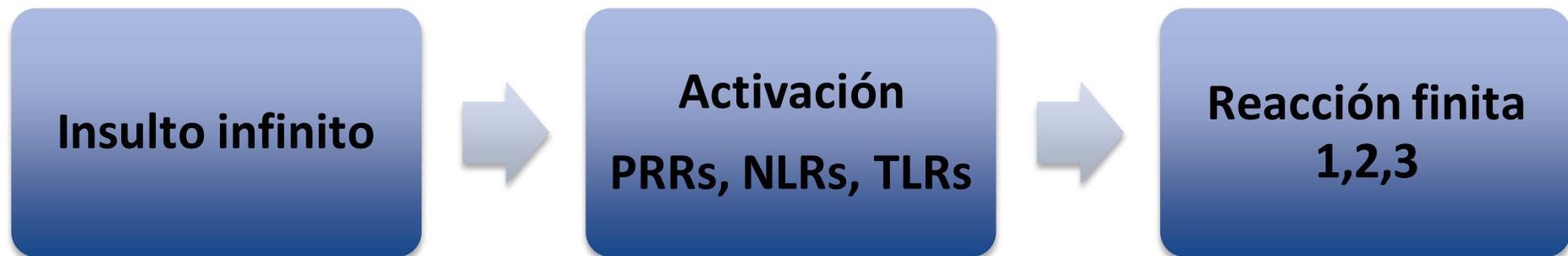
**HTA
DBT2**

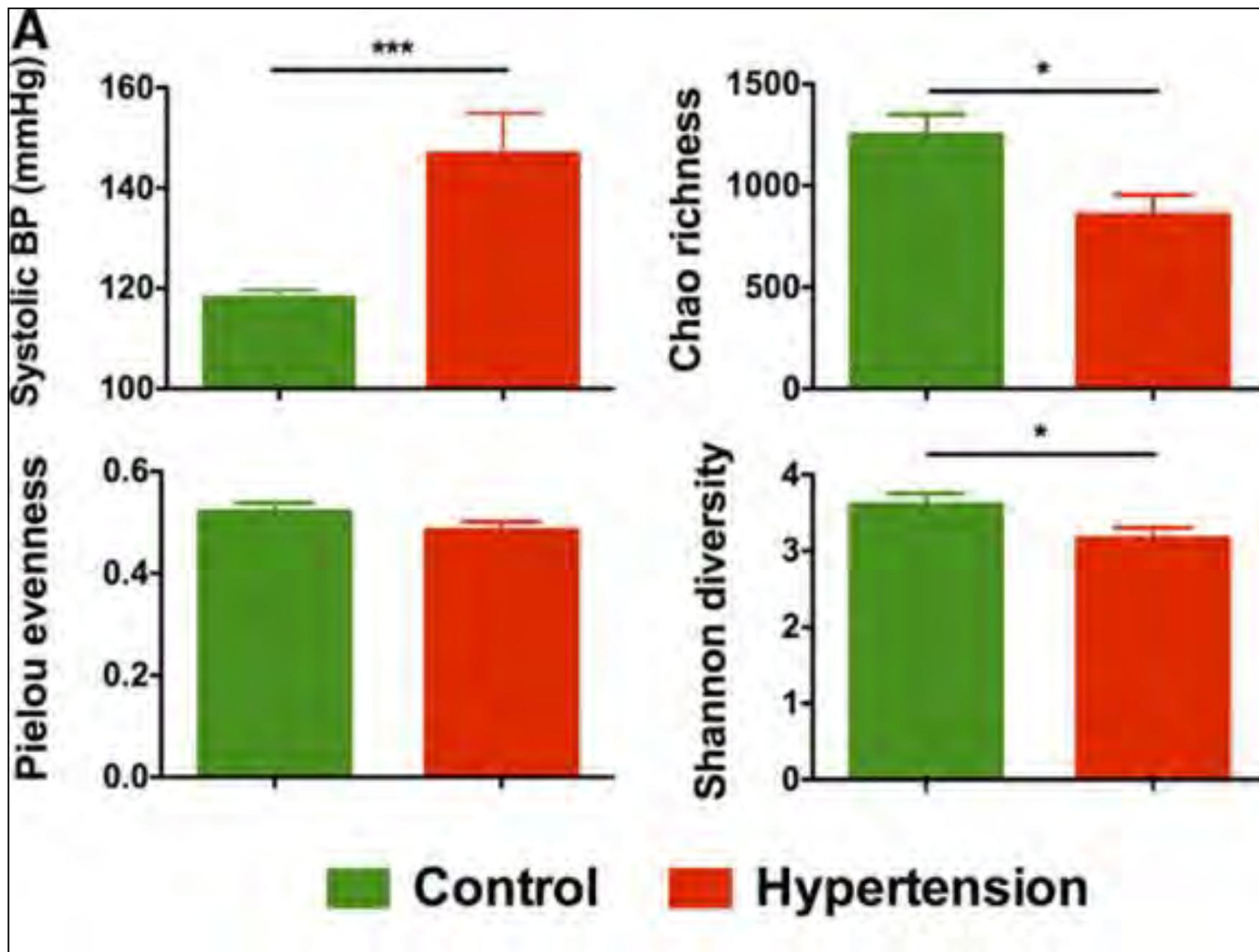
Las 3 llaves de la enfermedad CV

(1) Estrés oxidativo

(2) Inflamación (PCRus, NLR, IL6, SRAA)

(3) Disfunción autoinmune (CD4 TH17, CD8)





En 3 pasos la microbiota como llave de HTA

[Nicola Wilck. Nature. 2017 Nov 30; 551\(7682\): 585–589.](#)

- 1. Una alta ingesta de sal
reduce la sobrevivencia del
lactobacilo**
- 2. La reducción del
lactobacilo permite la
expresión de linfocitos
TH17 , IL 17 y TNF**
- 3. La activación inmune-
inflamatoria se asocia a
elevación de la PA**

EL MICROBIOMA HUMANO, UNA BIOLOGÍA ÚNICA QUE CONTRIBUYE EN NUESTRO DESARROLLO FISIOLÓGICO, ORGÁNICO Y METABÓLICO.

El Proyecto del Microbioma Humano (HMP - financiado por el Instituto de salud nacional de Estados Unidos) y Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT - financiado por la Comisión Europea)

- ❑ material genético de 11.174 muestras de microorganismos (242 individuos, 129 hombres) durante 22 meses.
- ❑ la diversidad taxonómica y genética es mayor en las muestras de dientes y heces, intermedia en piel y en la superficie interna de la mejilla, y baja en las muestras vaginales.

Reference values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a biomarker of cardiovascular risk, according to age and gender in a mixed Latin American population. (Accepted Current Problems in Cardiology, april 2019). Ezequiel Huguet^a, G Maccallini^b, P Pardini^b, M Hidalgo^b, S Obregon^a, F Botto^a, M Koretzky^a, P.Nilsson^c, K Ferdinand, Carol Kotliar^a.

$$\frac{\text{Neutrophil absolute count}}{\text{Lymphocyte absolute count}} = \text{NLR}$$

- Coronary Heart Disease
- Diabetes
- Heart Failure
- Chronic Kidney Disease
- Autoimmune Disease
- Cancer

- 1. El DDM se asocia a desarrollo de DBT2 y de HTA**
- 2. Los principales mecanismos son el estrés oxidativo, la activación de receptores, la inflamación y activación inmune**
- 3. La alta ingesta de sal reduce el nivel de lactobacilo, generando la activación exagerada de Th17 y la reducción del metabolismo de triptofano**
- 4. La medición del patrón de microbiota e inflamación debería ser accesible a la práctica médica cotidiana**