

## ARTÍCULO de REVISIÓN

Historia del concepto de factor de riesgo

# DESARROLLO HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL

## *HISTORICAL DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF CARDIOVASCULAR AND RENAL RISK FACTOR*

Ana María Cusumano<sup>1</sup>, María Eugenia Victoria Bianchi<sup>2</sup>

1) *Instituto Universitario CEMIC (Ciudad de Buenos Aires). Instituto de Nefrología Pergamino, Pergamino, Buenos Aires.*

2) *Fundación Renal del Nordeste Argentino, Resistencia, Chaco.*

Recibido en su forma original: 13 de diciembre de 2024

En su forma corregida: 24 de abril de 2025

Aceptación final: 13 de mayo de 2025

Ana María Cusumano

Instituto Universitario CEMIC. Instituto de Nefrología Pergamino, Buenos Aires, Argentina.

ORCID: 0000-0001-9943-0286

E-mail: [anacusumano@yahoo.com.ar](mailto:anacusumano@yahoo.com.ar)

### ABSTRACT

At the beginning of the 20th century, infectious diseases were the leading cause of death, but with advances in medicine and greater access to healthcare, mortality from these diseases decreased; by 1940, cardiovascular diseases (CVD) were the leading causes of death. In 1947, the Framingham Study began, focusing on the main causes of CVD (atherosclerotic and high blood pressure (HBP)). In the 1950s, the causes of coronary heart disease were hypertension, high cholesterol, smoking, and diabetes (DBT). In 1961, the concept of "risk factor" (RF) was coined, recognizing that a combination of factors increased risk. In 1998, the Framingham Score became a key tool in the prevention, diagnosis, and treatment of CVD. In 2000, CVD was recognized as the leading cause of death in patients with CKD, and similar strategies should be used to prevent both CVD and CKD, given the common RFs (diabetes, hypertension, low HDL cholesterol). Albuminuria was identified as a marker and predictor of CKD and CVD progression. Non-traditional RFs for CVD in CKD were later recognized: chronic inflammation, oxidative stress, and altered phosphocalcic metabolism. Subsequently, low birth weight (LBW) was associated with an increased risk of chronic non-communicable diseases, including CVD and CKD (Barker hypothesis); renal studies confirmed a reduction in the number of nephrons in newborns with LBW.

### RESUMEN

A inicios del siglo XX, las enfermedades infecciosas eran la principal causa de muerte, pero con los progresos en medicina y mayor acceso a la salud, la mortalidad por estas enfermedades disminuyó; para 1940 las principales causas de muerte ya eran las enfermedades cardiovasculares (ECV). En 1947 inició el estudio de Framingham, centrado en las principales causas de ECV (ateroscleróticas e hipertensión arterial (HTA)). En los años 50, las

causas de enfermedad coronaria eran la HTA, el colesterol (col.) elevado, el tabaquismo y la diabetes (DBT). En 1961 se acuñó el concepto de "factor de riesgo" (FR), reconociendo que la combinación de factores aumentaba el riesgo. En 1998, el Score de Framingham fue una herramienta clave en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ECV.

En el año 2000, se reconoció la ECV como principal causa de muerte en pacientes con ERC, y que debían usarse estrategias similares para prevenir la ECV y la ERC ya que los FR eran comunes (DBT, HTA, col. HDL bajo). La albuminuria se identificó como marcador y predictor de progresión de ERC y ECV. Luego se reconocieron FR no tradicionales de ECV en la ERC: inflamación crónica, estrés oxidativo y alteraciones del metabolismo fosfocálcico. A posteriori, se asoció el bajo peso (BP) al nacer con mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas la ECV y la DBT (hipótesis de Barker); estudios a nivel renal confirmaron reducción del número de nefrones en recién nacidos con BP.

## **ORÍGENES DEL CONCEPTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

En los primeros años del siglo XX, en EE. UU, el foco en salud continuaba dirigido a las enfermedades infecciosas como causa de muerte, particularmente en la edad pediátrica. En esos años, de la mano de un incremento en el conocimiento médico, un mayor acceso a la salud, progresos en la sanidad ambiental, un vigoroso plan nacional de salud y mejoras en el estilo de vida, la tasa de mortalidad cayó en 50 años (de 1900 a 1950), de 17.2 a 9.6 por 1000 habitantes. En pediatría, la reducción de la mortalidad se produjo fundamentalmente en relación a las enfermedades infecciosas (tales como difteria, sarampión, tos ferina, escarlatina), y la diarrea y la fiebre tifoidea, que prácticamente desaparecieron en esos años como causa de muerte <sup>(1)</sup>.

Para 1940, la enfermedad cardiovascular (ECV) constituía la primera causa de muerte en EE. UU (1 cada 2 muertes) <sup>(2)</sup>. Víctima de esta enfermedad fue el propio presidente de los EE. UU, Franklin D Roosevelt (1933-1945), quien padecía hipertensión desde 1932, desarrolló luego insuficiencia cardíaca y falleció en 1945, estando en el poder, por accidente cerebro vascular (su presión arterial en valores 300/190) <sup>(3)</sup>. Esto contribuyó a poner aún más en evidencia que el foco debía ponerse en estudiar y eventualmente controlar las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte. Así, en 1947 comenzó a planearse, desde el Servicio de Salud pública de EE. UU., el desarrollo en cooperación con el estado y las agencias locales de salud, de un estudio epidemiológico focalizado en la enfermedad aterosclerótica e hipertensiva, reconocidas ambas como las principales causas de ECV. La hipótesis de trabajo asumió que estas enfermedades no tendrían un único origen, sino que eran el resultado de múltiples causas que actuarían lentamente a lo largo del tiempo en cada individuo. El estudio diseñado, prospectivo observacional, consistió inicialmente en seleccionar al azar un grupo de personas en el rango de edad donde éstas enfermedades aparecían, luego de excluir, a través de un completo examen clínico, a las que las padecieran; este grupo de "normales" sería seguido hasta que un número considerable desarrollara estas enfermedades, y ahí se identificaría que factores influenciaban el desarrollo de la enfermedad en un grupo y no en el otro. Se seleccionó para realizar este estudio Framingham, una ciudad industrial de población predominantemente blanca, localizada a 21 millas de Boston (Massachusetts), con una población estable de alrededor de 28000 habitantes, y que contaba como antecedente a su favor que en ella se había desarrollado, con éxito, entre 1917 y 1923 el estudio poblacional de Demostración de Salud y Tuberculosis de Framingham (Framingham Health and Tuberculosis Demonstration Study) <sup>(4)</sup>.

En junio de 1948, el presidente Truman firmó el Acta Nacional del Corazón (National Heart Act); en concordancia el Congreso estableció el financiamiento para un estudio epidemiológico de enfermedades del corazón por 20 años, y creó el Instituto Nacional del Corazón (hoy Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (National Heart, Lung and Blood Institute) <sup>(3)</sup>. Ese mismo año se inició el estudio de Framingham.

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

En 1957, en el Simposio “Measuring the Risk of Coronary Heart Disease in Adult Population Groups”, se presentaron estudios sobre ECV realizados en Albany, Framingham y California (EE. UU), concluyéndose que la HTA y el colesterol elevado incrementaban el riesgo de enfermedad cardíaca <sup>(5)</sup>.

En 1961 Kannel y col, en su publicación a 6 años de desarrollo del estudio de Framingham, esbozaron el concepto de factor de riesgo (FR) al identificar al colesterol alto, la hipertensión arterial (HA) y la patente de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG, como tres características claramente asociadas con el desarrollo de enfermedad coronaria, no sólo en forma individual sino también su potenciamiento cuando se sumaban. Identificaron también las diferencias con respecto a las mujeres, que a igual edad tuvieron mucho menor riesgo <sup>(6)</sup>.

En 1964, a 10 años de iniciado el estudio de Framingham, se reconoció la clara relación entre tabaquismo y mortalidad total, así como la incidencia de nuevas manifestaciones de enfermedad coronaria tanto en este estudio como en un seguimiento a 8 años en un estudio similar realizado en Albany (NY). El riesgo de infarto de miocardio en hombres que fumaban 20 o más cigarrillos/día resultó ser tres veces mayor que en no fumadores, fumadores previos, fumadores de cigarros o en pipa <sup>(7)</sup>.

En 1967, Truett y col, luego de 12 años del estudio de Framingham, incorporaron definitivamente el concepto de FR considerando 7 de ellos: la edad avanzada, colesterol total elevado, peso corporal aumentado, electrocardiograma alterado (0 para normal y 1 para hipertrofia ventricular izquierda (HVI), anormalidades no específicas y bloqueo intraventricular), hemoglobina disminuida, número de cigarrillos fumados/día (en paquetes por día: nunca, menos de uno, uno y más de uno) y presión arterial sistólica. Concluyeron que los más importantes FR, además de la edad, eran el colesterol elevado, el tabaquismo, las anormalidades electrocardiográficas y la presión arterial alta; con respecto al peso, si bien resultaba significativo, en ese estudio tuvo menos valor que los otros cuatro <sup>(8)</sup>.

En 1967, Frederic Epstein, basado en su trabajo en el Estudio de Tecumseh, planteó que debe reconocerse la hiperglucemia como un FR coronario <sup>(9)</sup>. En el mismo año, W.B. Kannel publicó, con datos del estudio de Framingham, que el bajo nivel de actividad física era un FR de enfermedad coronaria <sup>(10)</sup>.

En 1974 se confirmó que los diabéticos, en general, tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de causas cardiovasculares (enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva); riesgo mayor que persistía luego de tomar en cuenta los niveles más elevados de lípidos séricos, de presión arterial y de obesidad, por lo que se consideró a la propia diabetes como aumentadora del riesgo <sup>(11,12)</sup>.

Con respecto a la obesidad, si bien algunos estudios sugerían que el aumento de peso se relacionaba con la enfermedad coronaria <sup>(13)</sup>, se aceptaba que este aumento de riesgo se debía primariamente a la influencia de los factores de riesgo asociados y no al grado de obesidad por sí misma. Incluso se consideraba que la obesidad per se era benigna si no se acompañaba de otros factores de riesgo <sup>(14)</sup>. En 1983 Helen Huber y col. demostraron, fuera de toda duda, reexaminando la cohorte original de Framingham (5209 hombres y mujeres) a 26 años de seguimiento, que la obesidad era un predictor significativo de ECV, particularmente en la mujer, e independientemente de la edad, el colesterol, la presión arterial sistólica, el grado de tabaquismo, la HVI y la intolerancia a la glucosa <sup>(15)</sup>.

Ya en 1977, en el estudio de Framingham se había identificado al HDL colesterol aumentado como un factor de protección contra la enfermedad coronaria <sup>(16)</sup>, pero no había sido reconocido aún que su disminución significara aumento del riesgo. Esto fue posteriormente definitivamente comprobado <sup>(17)</sup>, demostrándose también que este aumento del riesgo era independiente del nivel de triglicéridos séricos <sup>(18)</sup>.

En 1998, a 50 años de iniciado el estudio de Framingham, se publicó un sistema de puntaje, denominado Score de Framingham, que permitió establecer el riesgo cardiovascular global de padecer un evento coronario a 10 años. Para elaborarlo, se realizó un estudio prospectivo de 12 años de evaluación, con 2489 hombres y 2856 mujeres entre 30 a 74 años de edad al inicio, tomando como parámetros los establecidos en las guías del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) y del National Cholesterol Education Program (NCEP) <sup>(19-21)</sup>. Este score incluía tabaquismo (cualquier número de cigarrillos/día), presión arterial elevada, niveles elevados de colesterol total y de colesterol LDL, bajos niveles de colesterol HDL, diabetes mellitus y edad avanzada. Rápidamente se convirtió en una herramienta de uso clínico

en el propio consultorio, ya que permitía rápidamente identificar pacientes con alto riesgo que requerían intervención inmediata, implementar estrategias de reducción de riesgo, y adaptar estas últimas en función del riesgo global estimado <sup>(22)</sup>.

## RECONOCIMIENTO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES Y LA ENFERMEDAD RENAL

En el año 2000, Sarnak MJ y Levey AS advierten que la ECV, además de ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en la enfermedad renal crónica (ERC), está presente antes que los pacientes ingresen a tratamiento dialítico crónico, por lo que postulan que la implementación precoz de estrategias de reducción de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) podría prevenir tanto la ECV como la ERC. Proponen así un nuevo paradigma: que la ECV y la ERC serían etapas finales de los mismos desordenes subyacentes, por lo cual la estrategia de prevención de riesgo CV en población general debería ser aplicada en los pacientes con ERC, con la expectativa de prevenir tanto la progresión de esta última como la de la ECV, procediendo a clasificar a los factores de riesgo en cardiovasculares y relacionados a uremia. Puede observarse en la **Tabla 1** que, hasta ese momento, se conocía que eran factores de riesgo tanto para la ECV como para la ERC la edad avanzada, ser varón, el colesterol HDL disminuido, la Diabetes, el Tabaquismo, y la presencia de proteinuria; la raza blanca no era factor de riesgo para la ERC, y los antecedentes familiares de ERC no eran FR de ECV.

**Tabla 1:** Factores de riesgo tradicionales y renales. Mod. de Ref 23.

Factores de riesgo	Factores de riesgo cardiovasculares	Factores de riesgo relacionados a uremia
Edad avanzada	+	+
Género Masculino	+	+
Raza Blanca	+	-
Hipertensión arterial	+	+
Colesterol LDL elevado	+	¿?
Colesterol HDL reducido	+	+
Diabetes	+	+
Tabaquismo	+	+
Inactividad física	+	¿?
Menopausia	+	¿?
Estrés psicosocial	+	¿?
Historia familiar de ECV	+	¿?
Albuminuria/proteinuria	+	+
Sobrecarga extracelular de V	+	¿?
Alteración balance electrolítico	+	¿?
Triglicéridos elevados	+	¿?
Anemia	+	¿?
Malnutrición	+	¿?
Factores trombogénicos	+	¿?
Estrés Oxidativo	+	¿?
Homocisteína elevada	+	¿?
Infección/inflamación	+	¿?
Toxinas urémicas	+	¿?
Historia familiar de ERC	-	¿?

**Nota:** Asociación entre factores de riesgo de ECV tradicionales y relacionados con la uremia e incidencia, prevalencia y progresión de ECV y ERC; +, evidencia que apoya una correlación positiva (en algunos casos causal) entre el FR y el resultado. (-): una correlación negativa entre el FR y el resultado. Por definición, los factores de riesgo CV están asociados con la ECV (con excepción de antecedentes familiares de ERC)

Con el resto de los factores de riesgo CV ya identificados, se ignoraba si también constituían riesgo en la ERC<sup>(23)</sup>. Resultó muy importante la identificación de la proteinuria, un signo claro de enfermedad renal, como factor de riesgo de ambas enfermedades.

En una publicación posterior, centrados en la observación de la disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares a través de los trabajos de Framingham, pero a su vez remarcando el aumento de mortalidad en la población de pacientes con ERC por enfermedades cardiovasculares, proponen una clasificación de FR tradicionales y no tradicionales (**Tabla 2**)<sup>(24)</sup>.

**Tabla 2:** Manifestaciones de ECV en la ERC y factores propios asociados

Patología	FR tradicionales	FR no tradicionales
<b>Cardiomiopatía</b>	Edad avanzada Hipertensión Enfermedad valvular Dislipidemia Tabaquismo Diabetes	Albuminuria TFG disminuida Anemia Inflamación Arteriosclerosis
<b>Aterosclerosis</b>	Edad avanzada Género masculino Hipertensión Diabetes Dislipidemia Tabaquismo Inactividad física HVI	Albuminuria TFG disminuida Anemia Inflamación Estrés oxidativo Disfunción endotelial Homocisteína aumentada Lipoproteína a Malnutrición Factores trombotogénicos Actividad simpática Resistencia insulínica/síndrome metabólico
<b>Arteriosclerosis</b>	Edad avanzada Género masculino Tabaquismo Diabetes Dislipidemia	Albuminuria TFG disminuida Disfunción endotelial Anormal metabolismo del Calcio y del Fósforo Síndrome metabólico

Puede observarse en la **Tabla 2** que la presencia de albuminuria y la reducción de la función renal (evaluada por la tasa de filtrado glomerular, TFG), constituyen factores de riesgo de la ECV.

Otra observación, con respecto a la **Tabla 2**, es que se divide la enfermedad vascular arterial en dos tipos: aterosclerosis y arteriosclerosis, reconociendo dos mecanismos de daño que existen tanto en la ECV como en la ERC. Se entiende por aterosclerosis una enfermedad de la íntima arterial caracterizada por la presencia de placas y lesiones oclusivas, altamente prevalentes en la ERC<sup>(25)</sup>. Con respecto a la arteriosclerosis, ésta implica un remodelado de grandes arterias que puede deberse al aumento de la presión de carga (con hipertrofia de la pared y aumento de la relación pared/lumen) o sobrecarga de flujo (con proporcional aumento del diámetro arterial y engrosamiento de la pared)<sup>(26,27)</sup>.

En el 2003, la Asociación Americana de Cardiología reconoce como un FR cardiovascular no tradicional a la albuminuria (**Tabla 3**)<sup>(28)</sup>, aceptando que su presencia no solo define la existencia de ERC, sino que tiene importantes implicancias para el diagnóstico del tipo de ERC y se asocia con peor pronóstico tanto para la progresión de la ERC como de la ECV.

**Tabla 3:** Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales presentes en la ERC (Modif. de Ref 28)

Factores de riesgo tradicionales	Factores de riesgo no tradicionales
Edad avanzada Sexo masculino Hipertensión HDL colesterol aumentado Diabetes Tabaquismo Inactividad física Menopausia Historia familiar de ECV Hipertrofia ventricular izquierda	Albuminuria Homocisteína aumentada Isoformas de lipoproteínas y apolipoproteínas circulantes Remanentes de lipoproteínas circulantes Metabolismo alterado del Ca y P Sobrecarga extracelular de Volumen Alteraciones electrolíticas Estrés oxidativo Inflamación (aumento de Proteína C Reactiva) Malnutrición Factores trombogénicos Alteración del balance óxido nítrico-endotelina

Define microalbuminuria de 30 a 300 mg/día y como albuminuria/proteinuria clínica más de 300 mg/día. Recomiendan, para el diagnóstico de proteinuria, utilizar en orina puntual la relación albúmina/creatinina o proteinuria/creatinina <sup>(28)</sup>.

El concepto de FR, y que la asociación de factores aumenta el riesgo, de modo que puede desembocar en ECV, cambió la práctica de la medicina, al incorporar el tratamiento de los factores de riesgo para prevenir o demorar el desarrollo de la enfermedad; por otro lado, su inclusión en encuestas nacionales de salud ha contribuido al desarrollo de políticas nacionales preventivas, tales como la lucha contra el tabaco y la reducción de sodio. Si se agrega a esto la relación reconocida entre la ECV y la ERC, queda claro que la identificación precoz de factores de riesgo y su tratamiento en población general contribuye claramente a la reducción de la carga de enfermedad en la sociedad.

## MARCADOR BIOLÓGICO DE RIESGO O BIOMARCADOR

Debe diferenciarse el concepto de FR de una enfermedad y de marcador biológico (o biomarcador) de potencial riesgo. Así, FR puede definirse como una característica biológica mensurable de un individuo que precede una evolución bien definida de la enfermedad (ej. Infarto de miocardio), y predice la evolución, con la que tiene causalidad biológica. Mientras que un biomarcador es un indicador para procesos que están involucrados en el desarrollo de la enfermedad, pero pueden o no ser causa de ella <sup>(29)</sup>. Claramente, la diferencia es muy fina, ya que un marcador podría considerarse como un tipo de FR que no es causal <sup>(30)</sup>. Por supuesto, un marcador biológico puede calificar como un FR cuando es causal, pero no constituye una característica necesaria del biomarcador. La identificación sobre que es un biomarcador tiene particular importancia en pediatría, porque contribuye a identificar individuos asintomáticos que tienen mayor chance de desarrollar la enfermedad en el futuro. Para ser útil del punto de vistas clínico, un biomarcador tiene que cumplir al menos dos criterios: debe haber evidencia en estudios prospectivos, de cohorte o randomizados, en amplias poblaciones demostrando que es predicción independiente de evento CV con una significativa reclasificación del riesgo, más allá de global algoritmos que evalúan riesgo, como el propio Score de Framingham; hay terapias que modifican este biomarcador disponibles para ser utilizadas en el individuo en riesgo, que puedan ser medidas, tengan baja variabilidad, sean altamente reproducibles y tengan plausibilidad biológica <sup>(30-32)</sup>. Por eso, cuando un biomarcador no es predictivo o causal de enfermedad, no puede ser considerado un FR, pero puede contribuir a comprender los procesos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, y a diseñar terapéuticas para mejorarla y medir la evolución. Constituyen ejemplos de biomarcadores de riesgo CV: Proteína C Reactiva ultrasensible, lipoproteína a, péptido natriurético cerebral (BNP), porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), y troponina I, factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros.

En los últimos años el estudio de las enfermedades asociadas a factores de riesgo ha avanzado hacia la genética, la epigenética y la biología molecular con las ciencias ómicas (genómica, transcryptómica, metabolómica, proteómica) <sup>(33)</sup>, pero esto excede los alcances de este artículo.

## **EL BAJO PESO AL NACER COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES**

El bajo peso (BP) al nacer no es sólo un predictor de muerte perinatal y mortalidad, sino que también aumenta el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta, tales como diabetes y ECV, según estudios que se vienen realizando durante los últimos 40 años <sup>(34)</sup>. El primero en alertar sobre esto fue el médico epidemiólogo inglés David Barker, quien advirtió que adultos que habían nacido con BP al nacer (ya sea por prematuridad o por restricción nutricional intrauterina), y luego del nacimiento hacían un rápido “catch up”, fallecían ya adultos de enfermedades crónicas no transmisibles, siendo las más comunes la ECV, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Esto se denominó “Hipótesis de Barker” o “hipótesis de la programación fetal” que proponía que el ambiente en que se desarrollaba el feto y el infante en los primeros años de vida (determinado por la situación nutricional materna) determinaba las patologías en la edad adulta <sup>(35)</sup>. Posteriormente, el mismo Barker junto con Hales hipotetizaron que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 se relacionaba con una mala nutrición fetal y postnatal temprana, que imponía mecanismos de ahorro nutricional en el sujeto en crecimiento, y una de las posibles consecuencias a largo plazo de esta nutrición temprana inadecuada era el deficiente desarrollo del páncreas endocrino y una susceptibilidad mayor al desarrollo de la diabetes tipo 2 (hipótesis conocida como “the thrifty genotype hypothesis” o la hipótesis del fenotipo ahorrativo) <sup>(36)</sup>.

Casi simultáneamente, estudios a nivel animal confirmaron que el feto se adaptaba a la malnutrición alterando la producción o la sensibilidad de los tejidos a hormonas y en particular a la insulina, que tiene un rol clave en regular el crecimiento fetal <sup>(37)</sup>. Estos cambios, adaptativos en la etapa fetal, conducirían a cambios permanentes en la estructura y función corporal que persistirían después del nacimiento, con el desarrollo eventual del síndrome metabólico y sus consecuencias.

A nivel renal, Brenner y col., en 1988 hipotetizaron que los factores que llevaban al BP al nacer conducirían a una reducción programada en el número de nefrones, lo que derivaría en hiperfiltración a nivel glomerular como mecanismo fisiopatológico etiológico de la Hipertensión Arterial y el desarrollo de ERC <sup>(38,39)</sup>. Ya antes, en 1980, Guyton, desde la fisiología renal normal, había postulado que el riñón con menos nefronas tenía menor capacidad para excretar sodio (por lo que aumentaría la presión arterial), y estaba menos capacitado para responder a la injuria, y por lo tanto era más sensible a desarrollar ERC <sup>(40)</sup>. En humanos, alrededor del 60% de los nefrones se desarrollan durante el tercer trimestre de gestación hasta las 35-36 semanas; en recién nacidos prematuros o nacidos con BP se ha comprobado en estudios post mortem una reducción del número de glomérulos <sup>(41,42)</sup>, por lo que la hiperfiltración como mecanismo de daño parece plausible.

Se desprende de lo anterior que el BP al nacer debe considerarse un factor de riesgo no tradicional para enfermedades no transmisibles, como la ECV y la ERC, entre otras.

## **COMENTARIOS FINALES**

Hoy no hay duda de la existencia de la relación que existe entre las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales, al punto que se habla de un síndrome cardio-reno-metabólico, que la American Heart Association define como un trastorno de salud atribuible a conexiones entre la obesidad, la diabetes, la enfermedad renal crónica (CKD) y la enfermedad cardiovascular (CVD), incluyendo la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica <sup>(43)</sup>.

Pero el objetivo de este relato evolutivo no es demostrar la existencia de la relación entre la patología de estos tres sistemas, sino mostrar cómo se ha ido desarrollando el concepto de factor y de marcador de riesgo a lo largo del tiempo, y en particular los efectos sobre el riñón, desde etapa muy tempranas (incluso prenatales), que obligan a la detección precoz de las enfermedades renales, incluso desde la etapa en que sólo se manifiesta la hiperfiltración glomerular.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Gordon T. Mortality in the United States, 1900-1950. *Public Health Rep.* 1953;(68): 441-44
- 2) Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 1990;(15):206–11
- 3) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *The Lancet.* 2014;383(9921):999–1008
- 4) Dawer TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-81. doi: 10.2105/ajph.41.3.279
- 5) Watt J. Measuring the Risk of Coronary Heart Disease in Adult Population Groups ; summary. *Am J Public Health Nations Health.* 1957; 47(4 Pt 2): 58–59. doi: 10.2105/ajph.47.4\_pt\_2.63
- 6) Kannel WB. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease. Six Year Follow-up Experience—The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine.* 1961; 1;54(5):1035.
- 7) Doyle JT, Dawber TR, Kannel W. The Relationship of Cigarette Smoking to Coronary Heart Disease. The Second Report of the Combined Experience of the Albany, NY, and Framingham, Mass, Studies. *JAMA.* 1964;190(10):886-890. doi:10.1001/jama.1964.03070230022006
- 8) Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *Journal of Chronic Diseases.* 1967; Jul;20(7):511–24.
- 9) Epstein FH. Hyperglycemia A Risk Factor in Coronary Heart Disease. *Circulation.* 1967; 36:609-619. doi: 10.1161/01.CIR.36.4.609
- 10) Kannel WB. Habitual Level of Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Can Med Assoc J.* 1967;96(12):811-2.
- 11) Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham study. *J Occup Med.* 1967;9(12):611-9.
- 12) Garcia MJ, McNamara PM; Gordon T, Kannel WB Morbidity and Mortality in Diabetics in the Framingham Population: Sixteen Year Follow-up Study. *Diabetes.* 1974;23(2):105–111. <https://doi.org/10.2337/diab.23.2.105>
- 13) Kannel WB; Hjortland M, Castelli WP Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974 Jul;34(1):29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- 14) Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH: Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of Young North American men after a 26-year observation period. The Manitoba Study. *Am J Cardiol.* 1977;39:452.
- 15) Chapman JM, Coulson AH, Clark VA, Borun ER: The differential effect of serum cholesterol, blood pressure and weight on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. *J Chronic Dis.* 1971;23:631. DOI: 10.1016/0021-9681(71)90159-7
- 16) Hubert EB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an Independent Risk factor for cardiovascular disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67:968-977. DOI: 10.1161/01.cir.67.5.968
- 17) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9.
- 18) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA.* 1986; 256: 2835–2838. doi:10.1001/jama.1986.03380200073024
- 19) Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol.* 1992; 70: 733–737. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90550-i

- 20) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998 12;97(18):1837–47. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837
- 21) The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993;153:154–183. doi:10.1001/archinte.1993.00410020010002
- 22) Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, Luther T., Denke M, Havel RJ, et al. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993;269(23):3015-3023. doi:10.1001/jama.1993.03500230097036
- 23) Moey S.S. AHA and ACC Outline Approaches to Coronary Disease Risk Assessment. *Am Fam Physician*. 2000;61(8):2534-2542.
- 24) Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000;35 (4 suppl 1): S117–S131. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70239-3.
- 25) Vandana M, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int*.2005;68:1413–1413–1418. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x>
- 26) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1713–1724. DOI: 10.1093/ndt/17.10.1713
- 27) Mitchell GF, Izzo JL, Lacourciere Y, et al., Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*. 2002; 105: 2955–2961. DOI: 10.1161/01.cir.0000020500.77568.3c
- 28) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434–2439. DOI: 10.1161/01.cir.99.18.2434
- 29) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, McCulloug PA, et al. AHA Scientific Statement. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42 (5): 1050-1065. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>
- 30) Balagopal P, de Ferranti S, Cook S, Daniels SR, Gidding, SS, Hayman L, et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(23):2749-2769. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31821c7c64>
- 31) Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335–2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570
- 32) Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109(suppl I): IV-6–IV-19. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133444.17867.56
- 33) Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et.al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. . *Circulation*. 2009;119:2408–2416. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278
- 34) World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief. *Geneva: World Health Organization*; (2014). Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149020> (accessed October 2, 2021).
- 35) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet*. (1989) 2:1335. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90710-1

- 36) Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetology*. 2012;55(8):2085–2088. DOI: 10.1007/s00125-012-2589-y
- 37) Thompson JA, Regnault TR. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin. Reprod. Med.* 2011;29:211–224. DOI: 10.1055/s-0031-1275522.
- 38) Brenner BM. The etiology of adult hypertension and progressive renal injury: a hypothesis. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 1994;149(1-2):121-5; discussion 125-7.
- 39) Brenner BM, Garcia DH, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988(4 Pt 1):335-47. DOI: 10.1093/ajh/1.4.335.
- 40) Guyton AC, Coleman TG, Young DB, Lohmeier TE, DeClue JW. Salt balance and long-term blood pressure control. *Annu Rev Med.* 1980;31:15-27. DOI: 10.1146/annurev.me.31.020180.000311.41) Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(4):296-301. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x
- 42) Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000;58(2):770-3. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x.
- 43) Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184