

FIBFAR: Fenotipo hemodinámico-inflamatorio asociado con aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con riesgo cardiometabólico

FIBFAR: Hemodynamic-Inflammatory Phenotype Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Cardiometabolic Risk

PAOLA CHONG VELÁSQUEZ¹, PEDRO FORCADA², MTSAC, NICOLÁS MOSTEIRO³

RESUMEN

Introducción: La inflamación sistémica y las alteraciones hemodinámicas representan mecanismos fisiopatológicos complementarios involucrados en la enfermedad cardiovascular. La identificación de fenotipos integradores mediante herramientas no invasivas podría contribuir a una mejor caracterización de la aterosclerosis subclínica.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el fenotipo hemodinámico-inflamatorio de bajo flujo y alta resistencia vascular sistémica (FIBFAR) y la presencia de placa carotídea en pacientes con riesgo cardiometabólico, definido por la presencia de hipertensión arterial y diabetes o prediabetes.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico y transversal con análisis retrospectivo de 243 pacientes ambulatorios ≥ 18 años con hipertensión arterial y diabetes mellitus o prediabetes. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas, incluyendo proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), índice cardíaco (IC) y resistencia vascular sistémica (RVS) mediante cardiografía por impedancia. La placa carotídea fue evaluada mediante ecografía Doppler. La asociación entre el FIBFAR (PCR-us $\geq 2,5$ mg/L, IC $< 2,5$ L/min/m² y RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁶) y placa carotídea se determinó mediante regresión logística multivariada.

Resultados: La mediana de edad fue de 58 años (RIC 49-67) y el 64,0% fueron varones. La prevalencia de placa carotídea fue del 37,0%. El fenotipo FIBFAR estuvo presente en el 23,0% de la cohorte y se asoció independientemente con placa carotídea (OR 8,60; IC95% 4,39-17,70; $p < 0,001$), junto con la edad ≥ 65 años (OR 1,94; IC95% 1,01-3,72; $p = 0,047$). El modelo mostró adecuada calibración (Hosmer-Lemeshow $p = 0,374$) y capacidad discriminativa moderada (AUC 0,73; IC 95% 0,66-0,79; $p < 0,001$).

Conclusiones: En pacientes con riesgo cardiometabólico, el fenotipo FIBFAR se asoció independientemente con aterosclerosis carotídea subclínica. Debido al diseño transversal, estos hallazgos deben interpretarse como asociaciones estadísticas y requieren validación prospectiva antes de considerar su aplicación clínica.

Palabras clave: Fenotipo hemodinámico - Inflamación - Cardiografía por impedancia - Aterosclerosis carotídea - Placa carotídea

ABSTRACT

Background: Systemic inflammation and hemodynamic alterations represent complementary pathophysiological mechanisms involved in cardiovascular disease. The identification of integrative phenotypes using noninvasive tools could contribute to better characterization of subclinical atherosclerosis.

Objective: To evaluate the association between the low-flow, high-systemic vascular resistance hemodynamic-inflammatory phenotype (FIBFAR) and the presence of carotid plaque in patients with cardiometabolic risk, defined by the presence of hypertension and diabetes or prediabetes.

Methods: An observational, analytical, cross-sectional study based on a retrospective analysis of 243 outpatients aged ≥ 18 years with hypertension and diabetes mellitus or prediabetes. Clinical, biochemical, and hemodynamic variables were analyzed, including high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), cardiac index (CI), and systemic vascular resistance (SVR) measured by

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:382-391. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21044>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2026;94:373-374. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21058>

Recibido: 04/04/2026 - Aceptado: 11/08/2026

Dirección para correspondencia: Paola Chong Velásquez. Correo electrónico: dra.paolachong@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología e Imagen Cardiovascular, Sanatorio Modelo de Caseros, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio Vascular No Invasivo, DIM Prevención Cardiovascular; Cátedra de Mecánica Vascular, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Especialista en sistemas y análisis informático

impedance cardiography. Carotid plaque was assessed using Doppler ultrasound. The association between FIBFAR (hs-CRP ≥ 2.5 mg/L, CI < 2.5 L/min/m², and SVR > 1600 dynes·s·cm⁻⁵) and carotid plaque was assessed using multivariate logistic regression.

Results: The median age was 58 years (IQR 49-67), and 64.0% were male. The prevalence of carotid plaque was 37.0%. The FIBFAR phenotype was present in 23.0% of the cohort and was independently associated with carotid plaque (OR 8.60; 95% CI: 4.39-17.70; $p < 0.001$), along with age ≥ 65 years (OR 1.94; 95% CI: 1.01-3.72; $p = 0.047$). The model showed appropriate calibration (Hosmer-Lemeshow $p = 0.374$) and moderate discriminatory power (AUC = 0.73; 95% CI: 0.66-0.79; $p < 0.001$).

Conclusions: In patients with cardiometabolic risk, the FIBFAR phenotype was independently associated with subclinical carotid atherosclerosis. Given the cross-sectional design, these findings should be interpreted as statistical associations and require prospective validation before their clinical application can be considered.

Key words: Hemodynamic phenotype - Inflammation - Impedance cardiography - Carotid atherosclerosis - Carotid plaque

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica continúa siendo la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial y su carga aumenta paralelamente a la creciente prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y síndrome metabólico. (1,2) Aunque los modelos actuales de estratificación incorporan factores de riesgo tradicionales, una proporción relevante de eventos cardiovasculares ocurre en individuos cuya carga aterosclerótica no es completamente explicada por estos determinantes, lo que ha impulsado la búsqueda de biomarcadores y fenotipos integradores del riesgo vascular subclínico. (3-5)

La inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel central en la aterosclerosis y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se ha consolidado como un marcador de inflamación residual y riesgo cardiovascular. (6-13) En paralelo, alteraciones hemodinámicas como el aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS) y la reducción del índice cardíaco se asocian con remodelado vascular y progresión de la enfermedad aterosclerótica, y pueden evaluarse de manera no invasiva mediante cardiografía por impedancia. (14-19)

La ecografía carotídea constituye un método validado para detectar placa aterosclerótica, uno de los marcadores de aterosclerosis subclínica con mayor valor pronóstico. (20-24) Sin embargo, los mecanismos inflamatorios y hemodinámicos suelen estudiarse por separado.

Sobre esta base, proponemos el fenotipo hemodinámico-inflamatorio de bajo flujo y alta resistencia vascular sistémica (FIBFAR), definido por PCR-us $\geq 2,5$ mg/L, índice cardíaco $< 2,5$ L/min/m² y resistencia vascular sistémica (RVS) > 1600 dinas·s·cm⁻⁵, establecidos a priori según referencias fisiológicas y clínicas ampliamente aceptadas. (12,13,18,25)

La integración de inflamación crónica de bajo grado (definida por PCR-us $\geq 2,5$ mg/L), reducción del índice cardíaco (IC $< 2,5$ L/min/m²) y aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁵) representa un constructo hemodinámico-inflamatorio preespecificado, asociado con mayor carga de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con riesgo

cardiometabólico. La inflamación crónica de bajo grado y la hipodinamia podrían favorecer la disfunción endotelial, aumento del tono vasoconstrictor, de la resistencia vascular, el desacople ventrículo-arterial y el remodelado vascular.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre el fenotipo FIBFAR y la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con riesgo cardiometabólico. Dado el diseño transversal del estudio, los resultados fueron interpretados exclusivamente en términos de asociación y no permiten establecer relaciones causales ni capacidad predictiva (Figura 1).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población

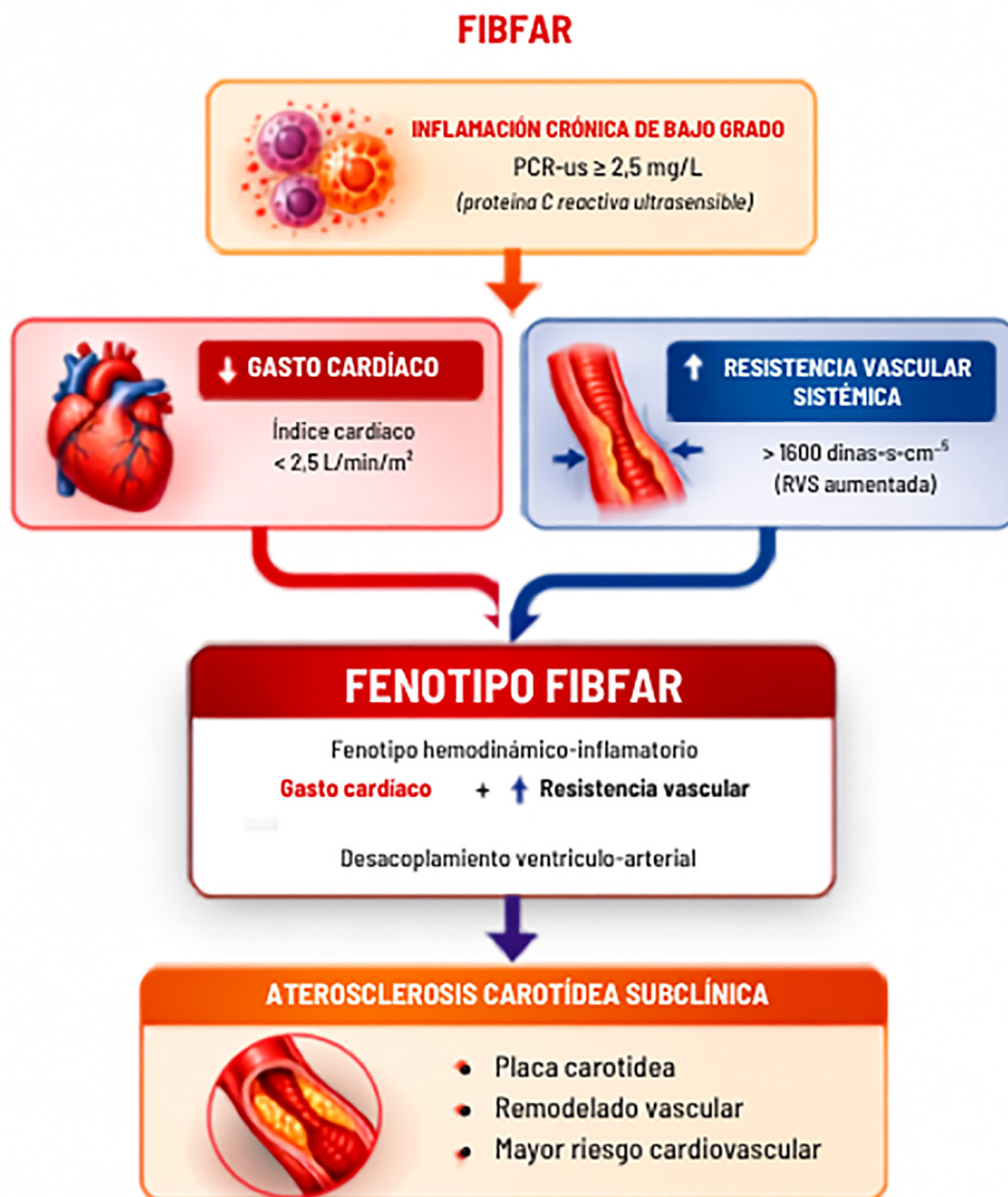
Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, con análisis retrospectivo de historias clínicas de pacientes ambulatorios derivados al Servicio de Cardiología del Sanatorio Modelo de Caseros (Buenos Aires, Argentina) entre agosto de 2024 y agosto de 2025 para evaluación de riesgo cardiometabólico.

Para los fines del presente estudio, el riesgo cardiometabólico se definió operacionalmente como la presencia concomitante de hipertensión arterial y diabetes mellitus (o prediabetes), criterios de derivación presentes en el 100% de la cohorte. La definición de ambas entidades se detalla en la sección de variables clínicas y bioquímicas. La dislipidemia, la obesidad y el síndrome metabólico, si bien fueron frecuentes en la población estudiada (Tabla 1), no constituyeron criterios obligatorios de inclusión.

Se incluyeron consecutivamente 243 pacientes de 18 años o más, con evaluación clínica, bioquímica, hemodinámica y ecográfica carotídea completas.

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico concomitante de hipertensión arterial y diabetes mellitus o prediabetes al momento de la derivación.
- Disponibilidad de determinación de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us).
- Evaluación hemodinámica mediante cardiografía por impedancia con registro de índice cardíaco (IC) y resistencia vascular sistémica (RVS).
- Ecografía Doppler carotídea completa para la evaluación de placa aterosclerótica.

Fig. 1. Marco fisiopatológico hipotético del fenotipo hemodinámico-inflamatorio FIBFAR

Asociación evaluada en cohorte transversal.

Figura creada con la colaboración de Inteligencia Artificial

Criterios de exclusión

- Datos clínicos o bioquímicos incompletos.
- Índice de masa corporal > 35 kg/m², debido a las limitaciones técnicas de la cardiografía por impedancia.
- Procesos infecciosos agudos, enfermedades inflamatorias sistémicas activas o neoplasias en tratamiento activo.
- Arritmias cardíacas, inestabilidad hemodinámica o insuficiencia cardíaca descompensada.

- Cualquier otra condición clínica susceptible de modificar significativamente los parámetros hemodinámicos o los niveles de PCR-us al momento de la evaluación.

Variables clínicas y bioquímicas

Se registraron edad, sexo y los principales factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

La hipertensión arterial se definió por antecedente diagnóstico o tratamiento antihipertensivo.

La diabetes mellitus se definió por diagnóstico previo, tratamiento hipoglucemiante o hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

La dislipidemia se definió por antecedente diagnóstico, tratamiento hipolipemiante o colesterol LDL ≥ 160 mg/dL.

El tabaquismo se definió como consumo activo o abandono dentro del último año.

La obesidad se definió por un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².

El síndrome metabólico se estableció según los criterios conjuntos IDF/AHA/NHLBI 2009. (2) Asimismo, se registró el uso de fármacos con potencial efecto antiinflamatorio o vasoactivo (estatinas, inhibidores del sistema renina-angiotensina y antiagregantes), así como la función renal estimada mediante la ecuación CKD-EPI. Estas variables fueron consideradas potenciales factores de confusión por su conocida asociación con la inflamación sistémica, la hemodinamia y la aterosclerosis carotídea, y fueron evaluadas durante la construcción del modelo multivariado.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron tras un ayuno de 12 horas e incluyeron colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, HbA1c, creatinina y PCR-us.

La presión de pulso se calculó como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

Evaluación hemodinámica

La evaluación hemodinámica se realizó mediante cardiografía por impedancia (sistema Z-Logic®, Exxer Ingeniería Electrónica, Buenos Aires, Argentina), una técnica no invasiva validada frente a métodos de referencia como la termomodulación y la ecocardiografía Doppler, y utilizada previamente para la evaluación y el manejo de pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. (18,19) Diversos estudios han demostrado una adecuada concordancia del método con estas técnicas de referencia para la estimación del gasto cardíaco en distintos escenarios clínicos.

Las mediciones se efectuaron en horario matutino, luego de 10 minutos de reposo en decúbito supino, evitando consumo de cafeína, tabaco y ejercicio intenso durante las 12 horas previas. Los estudios fueron realizados por operadores entrenados y con experiencia en cardiografía por impedancia, siguiendo un protocolo estandarizado de adquisición recomendado por el fabricante.

Se registraron el índice cardíaco (IC, L/min/m²) y la resistencia vascular sistémica (RVS, dinas·s·cm⁻⁵). El punto de corte de RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁵ se seleccionó con base en el límite superior del rango fisiológico de referencia (700-1600 dinas·s·cm⁻⁵) establecido en la literatura, y ha sido utilizado previamente para definir resistencia vascular elevada en estudios clínicos. (18,25)

No se realizó una evaluación formal de la variabilidad intraobservador o interobservador dentro de la presente cohorte. La reproducibilidad del método se fundamenta en estudios de validación previamente publicados frente a termomodulación y ecocardiografía Doppler. (18,19)

Definición de los fenotipos hemodinámico-inflamatorios

Los puntos de corte utilizados para definir los fenotipos fueron establecidos a priori, antes del análisis de la base de datos, sobre la base de fundamentos fisiopatológicos y evidencia clínica previamente publicada, sin derivación mediante curvas ROC ni percentiles de la presente cohorte. Esta estrategia buscó preservar la reproducibilidad del constructo y evitar la optimización de umbrales basada en los resultados observados.

El IC $< 2,5$ L/min/m² corresponde al umbral utilizado para definir un estado de bajo flujo en estudios de cardiografía por impedancia y algoritmos clínicos previamente publicados. (18) La PCR-us $\geq 2,5$ mg/L se encuentra dentro del rango asociado a mayor riesgo inflamatorio según la clasificación AHA/CDC y es cercana al umbral ≥ 2 mg/L utilizado para definir riesgo inflamatorio residual en estudios contemporáneos. (12,13,26,27) La RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁵ corresponde al límite superior del rango fisiológico de referencia (700-1600 dinas·s·cm⁻⁵) y fue seleccionada como expresión de aumento de la poscarga arterial y resistencia vascular elevada. (25,30-31)

Estos umbrales no fueron desarrollados específicamente para la evaluación de aterosclerosis carotídea subclínica. Por lo tanto, el fenotipo FIBFAR debe interpretarse como un constructo fisiopatológico preespecificado cuya asociación con aterosclerosis subclínica requiere confirmación en poblaciones independientes y estudios prospectivos.

Como análisis exploratorio, se evaluó posteriormente el desempeño individual de los componentes del fenotipo mediante curvas ROC univariadas frente a la presencia de placa carotídea. Este análisis tuvo carácter exclusivamente exploratorio y no modificó los puntos de corte definidos inicialmente.

Se definieron cuatro fenotipos hemodinámico-inflamatorios mutuamente excluyentes:

- Fenotipo adaptativo: PCR-us $< 2,5$ mg/L, IC $\geq 2,5$ L/min/m² y RVS ≤ 1600 dinas·s·cm⁻⁵.
- Fenotipo inflamatorio vasoconstrictor: PCR-us $\geq 2,5$ mg/L, IC $\geq 2,5$ L/min/m² y RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁵.
- Fenotipo FIBFAR (fenotipo inflamatorio de bajo flujo y alta resistencia): PCR-us $\geq 2,5$ mg/L, IC $< 2,5$ L/min/m² y RVS > 1600 dinas·s·cm⁻⁵.
- Fenotipo indeterminado: pacientes que no cumplieran simultáneamente los criterios de los fenotipos anteriores.

Evaluación de aterosclerosis carotídea

La evaluación carotídea se realizó mediante ecografía Doppler (Mindray Consona 7®, transductor lineal de 7-14 MHz), explorando de forma bilateral la arteria carótida común, el bulbo carotídeo y la arteria carótida interna. Las exploraciones fueron realizadas por operadores con experiencia en imagen vascular siguiendo un protocolo estandarizado de adquisición e interpretación basado en las recomendaciones internacionales para la evaluación ecográfica de la enfermedad carotídea.

La presencia de placa carotídea se definió de acuerdo con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* y el Consenso de Mannheim como un engrosamiento focal que protruye hacia la luz arterial o un espesor íntima-media $\geq 1,5$ mm en cualquier segmento carotídeo. (20,21)

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Sanatorio Modelo de Caseros. Se eximió consentimiento informado por el uso de datos anonimizados.

Análisis estadístico

Las características clínicas, bioquímicas y hemodinámicas se compararon según la presencia de placa carotídea. Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), según su distribución evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk; y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante prueba t de Student o Mann-Whitney para variables continuas y χ^2 o test exacto de Fisher para variables categóricas, según correspondiera.

Se efectuó un análisis univariado para identificar variables asociadas con la presencia de placa carotídea. Las variables con relevancia clínica preestablecida y/o asociación univariada ($p < 0,10$) fueron consideradas candidatas para un modelo de regresión logística binaria.

El modelo multivariado incluyó el fenotipo FIBFAR (variable de exposición principal), edad ≥ 65 años, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, HbA1c, colesterol HDL y uso de diuréticos. La selección de covariables combinó criterios clínicos preespecificados con los resultados del análisis univariado, priorizando un modelo parsimonioso y evitando variables redundantes o altamente correlacionadas. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus no se incorporaron como variables dicotómicas debido a que estuvieron presentes en el 100% de la cohorte por definición de los criterios de inclusión; su gravedad biológica se representó mediante presión arterial sistólica y HbA1c. La PCR-us no se incluyó como covariable independiente por constituir un componente definitorio del fenotipo FIBFAR y para evitar problemas de colinealidad.

Con 90 eventos (presencia de placa carotídea) y nueve variables en el modelo, se obtuvo una relación aproximada de 10 eventos por variable (EPV), considerada adecuada para minimizar el riesgo de sobreajuste en modelos de regresión logística binaria.

La calibración del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y su capacidad discriminativa mediante el área bajo la curva ROC (AUC). Se estimaron odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%), así como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en el punto de corte óptimo. Como análisis exploratorio, se evaluó el desempeño diagnóstico individual de la PCR-us, IC y RVS mediante curvas ROC univariadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con R versión 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron 243 pacientes ambulatorios con riesgo cardiometabólico, todos con hipertensión arterial y diabetes mellitus o prediabetes, de acuerdo con los criterios de inclusión predefinidos. La mediana de edad fue de 58 años (RIC 49-67) y el 64,0% fueron varones.

La prevalencia global de placa carotídea fue del 37,0% (90/243). Las características clínicas, bioquímicas, hemodinámicas y del tratamiento farmacológico concomitante, estratificadas según la presencia de placa carotídea, se presentan en la Tabla 1.

Los pacientes con placa carotídea presentaron una mayor frecuencia de tabaquismo (62,2% vs. 47,1%; $p=0,020$) y mayor perímetro de cadera (89 vs. 85 cm; $p=0,001$), sin diferencias significativas en la prevalencia de dislipidemia (66,6% vs. 64,1%; $p=0,900$) ni en el índice de masa corporal (32,0 vs. 30,9 kg/m²; $p=0,080$). Es relevante destacar que, a pesar de la elevada prevalencia global de dislipidemia (66% en la cohorte), esta no mostró asociación con la presencia de placa carotídea, lo que subraya la contribución independiente de los componentes inflamatorio y hemodinámico del fenotipo FIBFAR.

Desde el punto de vista bioquímico y hemodinámico, los pacientes con placa mostraron mayores valores

de HbA1c (7,4% vs. 6,9%; $p=0,002$), PCR-us (3,5 vs. 1,6 mg/L; $p=0,001$), RVS (2250 vs. 2165 dinas·s·cm⁻⁵; $p=0,012$) y presión de pulso (63 vs. 60 mmHg; $p=0,002$), junto con un menor IC (2,4 vs. 2,6 L/min/m²; $p=0,009$) y menores concentraciones de colesterol HDL (38 vs. 42 mg/dL; $p=0,022$). No se observaron diferencias significativas en la edad, el sexo, el colesterol LDL, los triglicéridos ni la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En relación con el tratamiento farmacológico concomitante, únicamente el uso de diuréticos fue más frecuente entre los pacientes con placa carotídea (29% vs. 18%; $p=0,043$). No se observaron diferencias significativas en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes cálcicos, betabloqueantes, estatinas, ezetimibe, fenofibrato ni inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Distribución de los fenotipos hemodinámico - inflamatorios

La distribución de los cuatro fenotipos hemodinámico-inflamatorios se muestra en la Tabla 2. El fenotipo más frecuente fue el indeterminado (131 pacientes; 53,9%), seguido por FIBFAR (56; 23,0%), inflamatorio vasoconstrictor (32; 13,2%) y adaptativo (24; 9,9%).

La prevalencia de placa carotídea difirió significativamente entre los distintos fenotipos ($p < 0,001$). El fenotipo FIBFAR (fenotipo inflamatorio de bajo flujo y alta resistencia) presentó la mayor proporción de pacientes con placa carotídea (75,0%), seguido del fenotipo inflamatorio vasoconstrictor (56,2%), mientras que las menores prevalencias se observaron en los fenotipos adaptativo (25,0%) e indeterminado (18,5%).

Análisis de sensibilidad de los puntos de corte

El IC mostró una capacidad discriminativa modesta (AUC=0,60) y el punto de corte óptimo determinado mediante el índice de Youden fue de 2,5 L/min/m², coincidiendo exactamente con el umbral utilizado para definir el fenotipo.

La proteína C reactiva ultrasensible presentó una capacidad discriminativa moderada (AUC=0,70), con una mediana poblacional de 2,7 mg/L y un punto de corte óptimo de 3,2 mg/L. Este valor fue ligeramente superior al umbral predefinido de 2,5 mg/L, lo que sugiere que el punto de corte seleccionado privilegia la sensibilidad sobre la especificidad para identificar inflamación residual.

La resistencia vascular sistémica (RVS) mostró la menor capacidad discriminativa individual (AUC=0,60). El punto de corte óptimo según el índice de Youden fue de 2235 dinas·s·cm⁻⁵, superior al valor preespecificado de 1600 dinas·s·cm⁻⁵, correspondiente al límite superior del rango fisiológico de referencia. Estos hallazgos sugieren que la RVS aislada posee una capacidad limitada para discriminar la presencia de placa carotídea en esta cohorte.

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas, hemodinámicas y tratamiento farmacológico concomitante según presencia de placa carotídea

Variable	Con placa (n=90)	Sin placa (n=153)	p
Edad, años, mediana (RIC)	60 (52-67)	57 (52-65)	0,200
Sexo masculino, n (%)	58 (64,4)	85 (55,6)	0,200
Tabaquismo, n (%)	56 (62,2)	72 (47,1)	0,020
Dislipemia, n (%)	59 (66,6)	98 (64,1)	0,900
IMC, kg/m ² , mediana (RIC)	32 (28,7-33,9)	30,9 (28,1-33,7)	0,080
Perímetro de cadera, cm, mediana (RIC)	89 (84-101)	85 (77-89)	0,001
PAS, mmHg, mediana (RIC)	140 (134-146)	140 (124-145)	0,018
LDL-c, mg/dL, mediana (RIC)	100 (74-123)	110 (84-140)	0,120
HDL-c, mg/dL, mediana (RIC)	38 (34-45)	42 (36-54)	0,022
Triglicéridos, mg/dL, mediana (RIC)	145 (137-187)	168 (116-211)	0,400
HbA1c, %, mediana (RIC)	7,4 (6,8-7,5)	6,9 (6,4-7,5)	0,002
PCR-us, mg/L, mediana (RIC)	3,5 (2,6-5,9)	1,6 (0,85-3,45)	0,001
FEVI, %, mediana (RIC)	65,5 (58-68)	63 (58-68)	0,500
Índice cardíaco, L/min/m ² , mediana (RIC)	2,4 (2,2-2,6)	2,6 (2,2-3,4)	0,009
RVS, dinas-s-cm ⁻⁵ , mediana (RIC)	2250 (1182-2613)	2165 (1238-2551)	0,012
Presión de pulso, mmHg, mediana (RIC)	63 (59-64)	60 (45-64)	0,002
Tratamiento farmacológico concomitante, n (%)			
IECA	19 (21,1)	38 (24,8)	0,500
ARA2	63 (70,0)	105 (68,6)	0,900
Bloqueantes cálcicos	36 (40,0)	52 (34,0)	0,400
Betabloqueantes	40 (44,4)	77 (50,5)	0,300
Diuréticos	26 (28,9)	27 (17,6)	0,043
Antagonistas de aldosterona	0 (0,0)	1 (0,7)	0,990
Estatinas	59 (65,6)	101 (66,0)	0,900
Ezetimibe	3 (3,3)	10 (6,6)	0,400
Fenofibratos	10 (11,1)	14 (9,2)	0,600
Inhibidores de SGLT2	35 (39,9)	52 (34,0)	0,500

ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HDL-c: colesterol HDL; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; LDL-c: colesterol LDL; PAS: presión arterial sistólica; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; RIC: rango intercuartílico; RVS: resistencia vascular sistémica; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.. Comparaciones mediante prueba de Mann-Whitney (variables continuas) o Chi-cuadrado/test exacto de Fisher (variables categóricas), según correspondiera.

Tabla 2. Distribución de fenotipos hemodinámico-inflamatorios y prevalencia de placa carotídea

Fenotipo	n (%)	Placa carotídea, n (%)
Adaptativo	24 (9,9)	6 (25,0)
Inflamatorio vasoconstrictor	32 (13,2)	18 (56,2)
FIBFAR	56 (23,0)	42 (75,0)
Indeterminado	131 (53,9)	24 (18,5)
Total	243 (100)	90 (37,0)

FIBFAR: fenotipo inflamatorio de bajo flujo y alta resistencia
 χ^2 global para la asociación entre fenotipo y placa: $p<0,001$.

No obstante, la combinación simultánea de inflamación sistémica elevada, bajo índice cardíaco y aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS) en el fenotipo compuesto FIBFAR mostró una asociación considerablemente más fuerte con la presencia de placa carotídea (OR ajustado 8,60; IC95% 4,39-17,70), superior a la observada para cualquiera de sus componentes evaluados de manera individual, lo que respalda la hipótesis de que la integración de estos dominios aporta información complementaria.

Análisis multivariado

En el análisis de regresión logística multivariada (Tabla 3), ajustado por tabaquismo, sexo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, HbA1c, colesterol HDL y uso de diuréticos, el fenotipo hemodinámico-inflamatorio FIBFAR se asoció de manera independiente con la presencia de placa carotídea (OR 8,60; IC95%: 4,39-17,70; $p < 0,001$). La edad ≥ 65 años también se asoció independientemente con placa carotídea (OR 1,94; IC95%: 1,01-3,72; $p = 0,047$), mientras que ninguna de las restantes covariables incluidas en el modelo alcanzó

significación estadística. Es relevante señalar que la dislipidemia, a pesar de su elevada prevalencia en la cohorte (66%), no ingresó en el modelo multivariado por no mostrar asociación significativa en el análisis univariado ($p = 0,90$), lo que refuerza la contribución independiente del fenotipo FIBFAR más allá de los factores de riesgo lipídicos tradicionales.

El modelo presentó una adecuada calibración, evidenciada por la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,374$), y una capacidad discriminativa moderada (AUC 0,73; IC95%: 0,66-0,66-0,79; $p < 0,001$; Figura 2). En el punto de corte óptimo, la sensibilidad fue del 65% y la especificidad del 73%. Considerando la prevalencia de placa carotídea observada en la cohorte (37%), el valor predictivo positivo fue del 58,6% y el valor predictivo negativo del 78,0%.

DISCUSIÓN

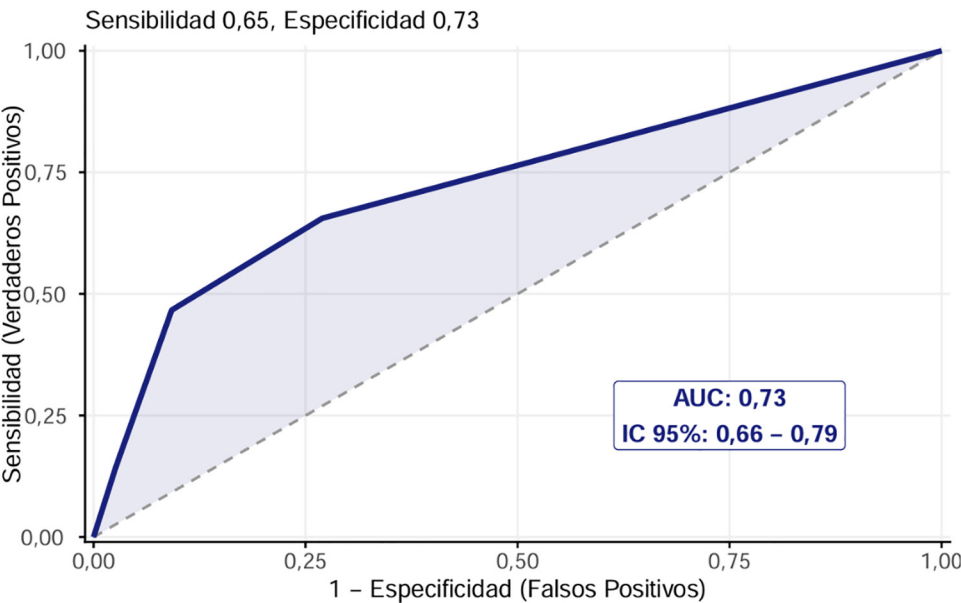
En este estudio observacional de corte transversal, el fenotipo hemodinámico-inflamatorio FIBFAR se asoció de forma independiente con la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con riesgo

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariada para predicción de placa carotídea

Variable	OR	IC95%	p
FIBFAR	8,6	4,39-17,70	<0,001
Edad ≥ 65 años	1,94	1,01-3,72	0,047

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio. Modelo ajustado por tabaquismo, sexo, IMC, presión arterial sistólica, HbA1c, colesterol HDL y uso de diuréticos (covariables sin asociación independiente significativa en el modelo final). Nueve variables sobre 90 eventos (10 eventos por variable).

Fig. 2. Curva ROC del modelo multivariado para predicción de placa carotídea



cardiometabólico, incluso después del ajuste por edad y otros potenciales factores de confusión. La magnitud de la asociación observada (OR ajustado 8,60) sugiere que la integración de inflamación sistémica y alteraciones hemodinámicas podría reflejar un perfil biológico asociado con una mayor carga aterosclerótica. Debido al diseño transversal, estos hallazgos deben interpretarse exclusivamente como asociaciones estadísticas y no permiten establecer relaciones causales, temporales ni capacidad predictiva.

El modelo multivariado mostró una capacidad discriminativa moderada (AUC 0,73) y adecuada calibración, lo que respalda la consistencia interna del fenotipo propuesto. Aunque no se realizó una comparación formal con modelos tradicionales de estratificación del riesgo cardiovascular, este rendimiento es comparable al comunicado en estudios que integran biomarcadores inflamatorios y parámetros de rigidez arterial. (28,29)

Nuestros hallazgos son consistentes con la elevada prevalencia de aterosclerosis subclínica descrita en pacientes con riesgo cardiometabólico en el estudio PESA, (22) así como con el valor pronóstico de la placa carotídea demostrado en las cohortes ARIC y MESA. (23,24) A diferencia de esos estudios, que evaluaron los componentes inflamatorios y hemodinámicos de manera independiente, el presente trabajo propone un constructo fisiopatológico que integra ambos dominios en un único fenotipo clínico.

Los puntos de corte utilizados para definir FIBFAR fueron establecidos a priori sobre fundamentos fisiopatológicos y evidencia clínica previamente publicada, y no mediante optimización estadística dentro de la cohorte. (12,13,18,25) El análisis exploratorio mostró una mayor frecuencia de placa carotídea cuando coexistían simultáneamente inflamación sistémica elevada, bajo IC y aumento de la RVS, en comparación con la presencia aislada de cada uno de estos componentes.

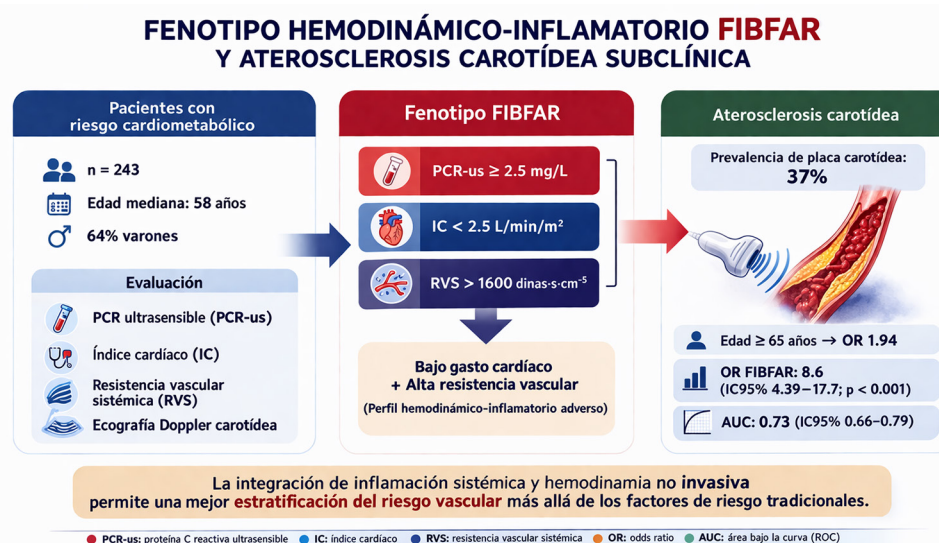
Desde una perspectiva fisiopatológica, la inflamación crónica de bajo grado y la hipodinamia se han asociado con disfunción endotelial, reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y aumento del tono vasoconstrictor, fenómenos considerados eventos tempranos de la cascada aterogénica. Este proceso puede favorecer el incremento de la resistencia vascular sistémica, la rigidez arterial y, posteriormente, el desacople ventrículo-arterial y el remodelado vascular. (6-9,14-17) En este contexto, FIBFAR constituye una representación clínica de la coexistencia de inflamación residual y alteraciones hemodinámicas potencialmente mediadas, al menos en parte, por disfunción endotelial. Aunque el presente diseño no permite demostrar que dichos mecanismos expliquen directamente la presencia de placa carotídea, los resultados observados son compatibles con el modelo fisiopatológico descrito en la literatura.

Es relevante destacar que la dislipidemia, a pesar de su elevada prevalencia en la cohorte (66%), no mostró asociación significativa con la presencia de placa carotídea en el análisis univariado ($p=0,90$), mientras que el fenotipo FIBFAR mantuvo una asociación fuerte e independiente (OR 8,60, $p=0,001$). Este hallazgo sugiere que la integración de parámetros inflamatorios y hemodinámicos podría aportar información complementaria a los factores de riesgo lipídicos tradicionales.

La correlación positiva y débil observada entre la RVS y la PCR-us ($\rho=0,37$; $p<0,001$) sugiere que ambos componentes representan dimensiones fisiopatológicas parcialmente independientes dentro del fenotipo FIBFAR, lo que respalda su integración en un constructo compuesto.

Desde el punto de vista clínico, la combinación de cardiografía por impedancia y PCR-us constituye una estrategia completamente no invasiva y potencialmente

Abstract gráfico



aplicable en el ámbito ambulatorio. En caso de confirmarse en estudios prospectivos, la identificación del fenotipo FIBFAR podría contribuir a seleccionar pacientes con mayor carga aterosclerótica subclínica candidatos a una evaluación más intensiva o a estrategias terapéuticas dirigidas tanto al riesgo inflamatorio residual como a las alteraciones hemodinámicas. (30-31)

Limitaciones

Las principales limitaciones derivan del diseño transversal, que impide establecer relaciones causales o capacidad predictiva. La cohorte fue unicéntrica e incluyó exclusivamente pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus o prediabetes, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Los puntos de corte empleados para definir el fenotipo FIBFAR fueron establecidos sobre fundamentos fisiopatológicos y referencias clínicas previas, pero requieren validación específica en poblaciones independientes. Finalmente, no se evaluó la reproducibilidad intraobservador e interobservador de la cardiografía por impedancia en esta cohorte, aunque esta técnica cuenta con validación previa frente a métodos de referencia. (18,19)

CONCLUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con riesgo cardiometabólico, el fenotipo hemodinámico-inflamatorio FIBFAR se asoció de forma independiente con la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. Estos hallazgos sugieren que la integración de parámetros inflamatorios y hemodinámicos podría aportar información complementaria para la caracterización del riesgo vascular. Sin embargo, debido al diseño transversal, no se pueden establecer relaciones causales ni capacidad predictiva. La validación del fenotipo FIBFAR requiere estudios prospectivos y multicéntricos que evalúen su reproducibilidad, asociación con eventos cardiovasculares y potencial utilidad clínica.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.

- Circulation. 2009;120:1640-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2019;140:e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIRC.0000000000000678>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524-33. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>.
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
- Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016;37:1720-22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Koenig W, Libby P, Everett BM, et al. Inflammation, residual cardiovascular risk, and clinical benefit of anti-inflammatory therapy. *Lancet* 2020;395:1833-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30319-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30319-6).
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:544302. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>.
- Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension*. 2010;56:563-70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157339>.
- Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4:5-16. <https://doi.org/10.1177/1753944709348236>.
- Wang L, Lu Y, Wang H, Li J, Liu M, Zhang Y, et al. Effectiveness of an impedance cardiography guided treatment strategy to improve blood pressure control in a real-world setting: results from a pragmatic clinical trial. *Open Heart* 2021;8:e001719. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001719>.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ES, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:917-33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus.

- Cerebrovasc Dis 2007;23:75-80. <https://doi.org/10.1159/000097034>.
22. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>.
23. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>.
24. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: the MESA study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2):e005179. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005179>.
25. Baim DS, Grossman W. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>.
27. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>.
28. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>.
29. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655>.
30. Vogel WM. Programmed Problem Set on Cardiovascular Drugs. Boston University School of Medicine; [citado 20 de julio de 2026]. Disponible en: <https://www.bumc.bu.edu/ppb/education/pharmacology/problem-sets/problem-5/#t3>.
31. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:251-7. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00015-X).