

Alteraciones metabólicas de la obesidad y riesgo cardiovascular

A. Lecube Torelló



PUNTOS CLAVE

- Conocer la evidencia más relevante que permite afirmar que la obesidad se asocia a una mayor prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular.
- Comprender los mecanismos etiopatogénicos que subyacen en el incremento del riesgo cardiovascular de la obesidad.
- Identificar correctamente en la práctica clínica al paciente con obesidad en el que es prioritario implementar las medidas terapéuticas para disminuir su riesgo cardiovascular.
- Aplicar los conocimientos aprendidos en el manejo eficaz del riesgo cardiovascular del paciente con obesidad.

INTRODUCCIÓN

La obesidad está ligada a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV) en ambos sexos. Esta enfermedad CV incluye a la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la fibrilación auricular (FA), la insuficiencia cardíaca (IC) y la muerte súbita. A lo largo de este tema, se ahondará en esta rotunda afirmación, aportando la evidencia necesaria para poder defenderla en cualquier situación.

Es fácil pensar que este mayor riesgo está relacionado con la influencia negativa que ejerce la obesidad sobre muchos factores de riesgo CV, incrementando la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), de dislipidemia, de resistencia a la insulina, de diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) e, incluso, del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. De hecho, en comparación con los adultos de peso normal, los adultos con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ tienen un riesgo un 64 % mayor de presentar DM2, un riesgo un 54 % mayor de presentar HTA y un riesgo un 9 % mayor de mostrar cifras elevadas de colesterol. El desarrollo de esta comorbilidad es proporcional al IMC y al grado de obesidad. Además, junto a esta comorbilidad «clásica», también está presente en la obesidad comorbilidad «emergente» como la resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio crónico de bajo grado, una situación tendente a la trombosis y el estilo de vida actual, con la inactividad física y una menor adherencia a la dieta mediterránea. Pero hay que recordar que la propia obesidad, por sí misma y en ausencia de comorbilidad metabólica, también ejerce un impacto negativo sobre el sistema vascular.

Además, no solo es importante evaluar la cantidad de tejido adiposo, sino también su distribución. Ante un mismo grado de obesidad, cuantificada mediante el IMC,

aquellos individuos con un exceso de tejido adiposo visceral y depósitos de grasa ectópicas presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad CV. Es decir, sujetos con el mismo IMC pueden mostrar distintos factores de riesgo y distintas manifestaciones de la enfermedad CV. Así, el grado de obesidad, la distribución del tejido adiposo y los factores de riesgo que la obesidad favorece actúan de forma sinérgica en el desarrollo de la enfermedad CV. Por este motivo, cada paciente con obesidad que acuda a consulta requiere una evaluación individual y un abordaje personalizado (**Fig. 7-1** y **Tabla 7-1**).

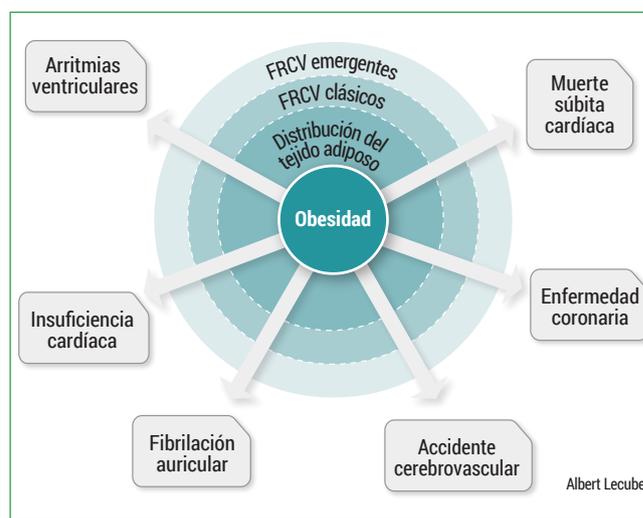


Figura 7-1. La obesidad, con especial impacto de la distribución del tejido adiposo, y junto con los factores de riesgo cardiovascular «clásicos» y «emergentes», favorece el desarrollo de las diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular. FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 7-1. Datos numéricos procedentes de estudios poblacionales que ayudan a mostrar la importancia de la obesidad en la incidencia de la enfermedad cardiovascular

Cada incremento del IMC de...	<ul style="list-style-type: none"> • 1 kg/m² aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca un 5 % en hombres y un 7 % en mujeres • 1 kg/m² aumenta un 4 % el riesgo de fibrilación auricular • 1 kg/m² aumenta un 4 % el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico • 1 kg/m² aumenta un 6 % el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico • 5 kg/m² aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en un 41 %
Cada incremento del PC de...	<ul style="list-style-type: none"> • 1 cm aumenta un 2 % el riesgo de presentar un evento cardiovascular • 10 cm aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en un 29 %
Cada incremento del ICC de...	0,01 unidades aumenta un 5 % el riesgo de presentar un evento cardiovascular
Importancia del tiempo con obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • 20 años aumentan en un 70 % el riesgo de insuficiencia cardíaca • 30 años aumentan en un 90 % el riesgo de insuficiencia cardíaca
A partir de los dos años de cirugía bariátrica, se reduce hasta en un 50 % la incidencia de enfermedad cardiovascular	
Ganar 10 kg de peso aumenta un 12 % el riesgo de enfermedad coronaria	
Los pacientes con obesidad de grado III sufrirán un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST 12 años antes que un sujeto con normopeso	
El tejido adiposo subcutáneo (abdominal y gluteofemoral) representa el 80 % de la masa grasa total	Los pacientes con enfermedad coronaria muestran un 22 % más de tejido adiposo visceral
El 56 % de los pacientes con obesidad tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo	En el 66 % de los casos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo es excéntrica

ICC: índice de cintura-cadera; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de la cintura.



El grado de obesidad, la distribución del tejido adiposo y los factores de riesgo CV que la obesidad favorece actúan de forma sinérgica en el desarrollo de la enfermedad CV.



Cada paciente con obesidad que acuda a consulta va a requerir una evaluación individual y un abordaje personalizado.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD: DATOS POBLACIONALES

Las mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 30 años con un IMC ≥ 45 kg/m² perderán 8 años de vida, mientras que sus homólogos masculinos perderán 13 años. Una alta proporción de este descenso en la expectativa de vida es atribuible al desarrollo de enfermedad CV, en cualquiera de sus manifestaciones. Un estudio que utilizó datos de 16 868 individuos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1988-1994) mostró que, en comparación con adultos con un peso normal, los adultos con obesidad de grados II y III murieron 3,7 años antes, considerando la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, entre los adultos con obesidad de grado III, la reducción de la expectativa de vida aumentó hasta 5 años por enfermedades relacionadas con la enfermedad CV. De manera similar, un análisis combinado de 20 estudios prospectivos en Estados Unidos, Suecia y Australia mostró cómo la obesidad de grado III en 9564 sujetos se asoció a un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad por todas las causas que en 304 011 personas de peso normal, con la mayoría de las muertes debidas principalmente a enfermedad CV, seguidas de procesos oncológicos y DM2. Otro ejemplo de impacto de la obesidad sobre la enfermedad CV se encuentra en

pacientes tributarios de cirugía bariátrica. Cuando los pacientes sometidos a esta opción de tratamiento de la obesidad se comparan con aquellos que finalmente no se someten al procedimiento, su tasa de mortalidad se reduce entre un 50 y un 85 %, atribuible a cualquier causa, pero, especialmente, por enfermedad CV.



Los estudios poblacionales, tanto transversales como longitudinales, muestran cómo la obesidad se asocia a una mayor incidencia de enfermedad CV.



La cirugía bariátrica es el ejemplo más paradigmático del riesgo CV asociado a la obesidad y de los beneficios que supone la pérdida de peso.

IMPORTANCIA DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Cabe recordar que el tejido adiposo subcutáneo, compartimento dedicado al almacenamiento «normal» de grasa, incluye al tejido adiposo abdominal subcutáneo y los depósitos de grasa gluteofemoral, lo que, en conjunto, representa el 80 % del total de masa grasa corporal. De forma paralela, el depósito intraabdominal representa aproximadamente el 10 % del tejido adiposo en las mujeres y hasta el 25 % en los hombres. Las diferencias a nivel funcional entre el tejido adiposo de ambas localizaciones, en cuanto al tamaño y número de adipocitos, la actividad de la lipoproteína-lipasa y la actividad lipolítica basal, así como la estimulada por catecolaminas, van a repercutir también en el riesgo CV del paciente obeso. Es decir, la susceptibilidad a las complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad no está necesariamente mediada por la masa grasa corporal total, sino que depende en gran medida de su distribución (subcutáneo o visceral) y de la

capacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse e incrementar su volumen antes de emigrar hacia otras localizaciones como el músculo esquelético, el páncreas, el hígado o el mismo corazón. Esta capacidad para expandirse del tejido adiposo subcutáneo tiene una gran variación interindividual y, si bien no se conocen con exactitud los mecanismos responsables, sí se ha demostrado que la edad, el género y los factores genéticos influyen en ella. Además, si bien no todos los depósitos de grasa ectópica son equivalentes, de forma general, se consideran capaces de desencadenar repuestas metabólicas patológicas con impacto negativo sobre el riesgo CV. Así, los individuos con una baja capacidad para la expansión de su tejido adiposo subcutáneo van a presentar un mayor volumen de tejido adiposo visceral y ectópico asociados a una mayor incidencia de enfermedad CV (paciente obeso metabólicamente enfermo), mientras que aquellos individuos con una alta capacidad de expansión de su tejido adiposo subcutáneo van a mantenerse con mayor facilidad sanos desde el punto de vista metabólico y CV (paciente obeso metabólicamente sano) (Fig. 7-2).

💡

- Los individuos con una baja capacidad para la expansión de su tejido adiposo subcutáneo van a presentar un mayor volumen de tejido adiposo visceral y ectópico asociados a una mayor incidencia de enfermedad CV.
- El IMC como único parámetro para evaluar la obesidad tiene limitaciones, dado que no diferencia entre depósitos de grasa y músculo, no informa de la distribución del tejido adiposo y no es específica por sexo ni edad. Siempre debe acompañarse de la medición de un segundo parámetro antropométrico, preferiblemente, el perímetro de cintura-cadera, y del estudio de la composición corporal mediante su estimación a través de fórmulas matemáticas o su medición por bioimpedancia.

Ante un mismo IMC, el riesgo cardiometabólico está íntimamente ligado a la distribución del tejido adiposo, aumentando con la adiposidad visceral y el depósito ectópico de grasa.

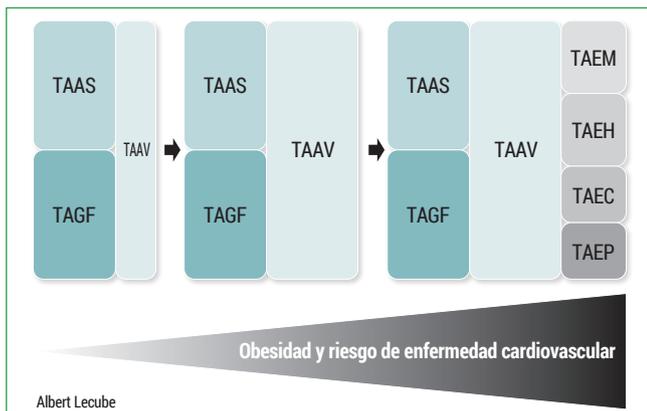


Figura 7-2. Incremento progresivo del riesgo de enfermedad cardiovascular a medida que incrementa el volumen de tejido adiposo abdominal visceral (TAAV) respecto al tejido adiposo abdominal subcutáneo (TAAS) y gluteofemoral (TAGF), así como con el depósito de tejido adiposo ectópico (TAE) en el músculo (TAEM), el hígado (TAEH), el corazón (TAEC) y el páncreas (TAEP).

Trasladado este concepto a la población general, un metanálisis que incluyó a 258 114 individuos confirmó que el riesgo CV aumentaba a medida que lo hacían el perímetro de la cintura (PC) y el índice de cintura-cadera (ICC). Así, por cada incremento de 1 cm en el PC, se produce un aumento del 2 % en el riesgo de presentar un evento CV y, por cada incremento de 0,01 unidades en el ICC, el riesgo se incrementa hasta el 5 %, tanto en varones como en mujeres y sin demostrar superioridad del ICC frente al PC. De forma similar, grandes estudios de cohortes, como el Framingham Heart Study y el Jackson Heart Study, que utilizan imágenes de tomografía computarizada, han demostrado que el exceso de tejido adiposo visceral abdominal es un sólido factor predictivo del desarrollo de factores de riesgo de enfermedad CV a lo largo del tiempo, independientemente de la grasa corporal total o del tejido adiposo subcutáneo. El estudio INTERHEART, en el que participaron 27 098 personas de 52 países (12 461 casos y 14 637 controles), mostró que el IMC presentaba una modesta asociación al infarto de miocardio, que desaparecía tras el ajuste por otros factores de riesgo. Por el contrario, el PC y, sobre todo, el ICC se asociaron fuertemente al antecedente de un infarto de miocardio, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo. En otro estudio longitudinal realizado con 175 individuos japoneses estadounidenses en seguimiento durante 10 años, aquellos que desarrollaron enfermedad coronaria tenían aproximadamente un 22 % más tejido adiposo visceral que los controles. De forma inversa, el aumento del tejido adiposo a nivel gluteofemoral se asocia a una menor calcificación aórtica y a una menor rigidez arterial, así como con a un enlentecimiento en la velocidad de progresión de la calcificación aórtica.

A nivel práctico, habrá que recordar que el IMC, como único parámetro para evaluar el riesgo CV de la obesidad tiene limitaciones, ya que es incapaz de diferenciar entre depósitos de grasa y músculo, no informa de la distribución del tejido adiposo (subcutáneo o visceral), y no es específica por sexo ni edad. Es por ello por lo que, en la práctica clínica habitual, la medición del IMC siempre debe acompañarse de la determinación de un segundo parámetro antropométrico que aporte mayor información, preferiblemente, el PC. Los valores superiores a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres constatan la presencia de obesidad abdominal y deben alertar del incremento del riesgo CV que presenta este individuo. Respecto al ICC, un cociente superior a 0,9 en el caso de los hombres y de 0,85 en el caso de las mujeres serían los que indicarían la presencia de obesidad abdominal.

💡 El PC que indica la presencia de obesidad abdominal—y, con ello, de un mayor riesgo de presentar enfermedad CV— se sitúa en 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.

Una limitación del PC es que no es capaz de discriminar entre la acumulación de tejido adiposo abdominal a nivel visceral o subcutáneo. Es por ello por lo que se ha propuesto la determinación simultánea de la concentración de triglicéridos en ayunas, de forma que la coexistencia de un PC

aumentado con hipertrigliceridemia ayudaría a predecir el exceso de perfil de riesgo CV relacionado con la adiposidad visceral. Es el denominado «fenotipo de cintura hipertrigliceridémica».

La combinación del PC y de los niveles de triglicéridos en ayunas puede ayudar a superar parcialmente la incapacidad del PC para discriminar entre adiposidad abdominal subcutánea y visceral.

REPERCUSIONES DE LA OBESIDAD EN EL CORAZÓN

La obesidad ejerce un efecto adverso en el miocardio a través de diversos mecanismos, entre los que cabe destacar la acción del tejido adiposo ectópico depositado en el propio corazón, los cambios en la estructura y función de las cavidades cardíacas como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas propias de la obesidad, y el efecto sobre las células miocárdicas que ejerce la comorbilidad metabólica que acompaña a la obesidad.

El depósito de grasa cardíaco

El corazón es uno de los órganos que pueden recibir parte del tejido adiposo ectópico, y su depósito se asocia al desarrollo de diferentes manifestaciones de la enfermedad CV, tanto en forma de enfermedad ateromatosa como de miocardiopatía. En conjunto, el tejido graso puede suponer hasta el 20 % del peso total del corazón, distinguiéndose tres depósitos bien diferenciados: la grasa pericárdica, la grasa epicárdica y la grasa intramiocárdica. La grasa pericárdica se localiza por fuera del pericardio, mientras que la grasa epicárdica se encuentra en la superficie del corazón, en contacto íntimo con la vascularización coronaria. Estas tres localizaciones varían en cuanto a su capacidad para acumular grasa, así como a sus respectivos efectos metabólicos.

La grasa epicárdica tiene el mismo origen embrionario que la grasa epiloica y mesentérica y, por lo tanto, tiene una producción de adipocinas comparable con la del tejido adiposo visceral. Además, comparte la misma microcirculación que el miocardio a través de ramas de las arterias coronarias, de tal forma que la grasa epicárdica es capaz de producir adipocinas proinflamatorias, que participarán en el desarrollo de la enfermedad coronaria, interactuando e influyendo en el miocardio y las arterias coronarias a través de la secreción local y sistémica de estas moléculas.

La elevación de la grasa intramiocárdica tiene consecuencias metabólicas negativas sobre la oxidación de los ácidos grasos, el estrés oxidativo y la función mitocondrial en los cardiomiocitos, favoreciendo el compromiso energético de estas células y, en última instancia, su apoptosis. De esta manera, la grasa intramiocárdica conduce al desarrollo de disfunción cardíaca e IC (Fig. 7-3).

El corazón es una localización idónea para que el depósito ectópico del tejido adiposo ejerza un impacto negativo sobre las arterias coronarias (especialmente, la grasa pericárdica) y la función del miocardio (sobre todo, la grasa intramiocárdica).

Hasta un 20 % del peso total del corazón puede atribuirse al depósito ectópico de grasa.

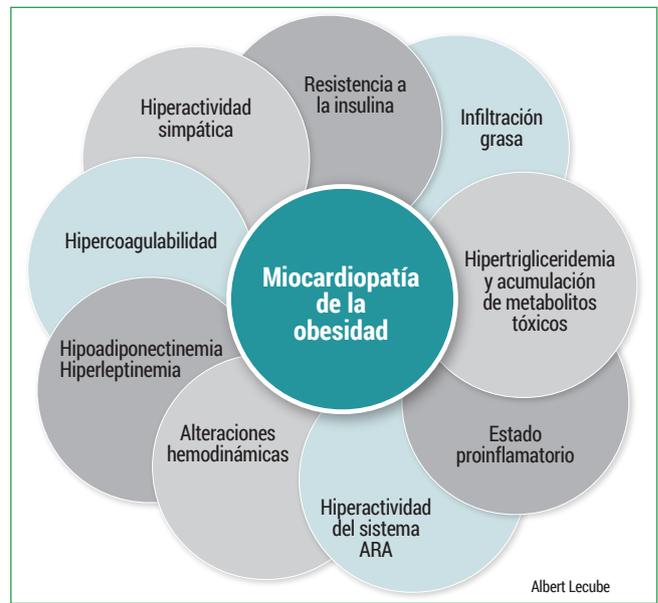


Figura 7-3. Mecanismos implicados en el desarrollo de la miocardiopatía asociada a la obesidad. ARA: aldosterona, renina y angiotensina.

Impacto en la estructura, función y metabolismo del miocardio

La obesidad y el exceso de adiposidad producen alteraciones hemodinámicas, que, con el tiempo, conducen a cambios en la estructura y función ventricular sistólica y, especialmente, diastólica, que pueden predisponer al desarrollo de IC. Estos cambios incluyen un aumento del volumen circulatorio total y del gasto cardíaco, por lo que la carga de trabajo cardíaca es mayor en la obesidad. Característicamente, el mayor gasto cardíaco va acompañado de un nivel más bajo de resistencia periférica total a cualquier nivel dado de presión arterial. Y si bien la mayor parte del aumento del gasto cardíaco en la obesidad se debe al volumen sistólico, debido al aumento de la activación simpática, la frecuencia cardíaca también suele aumentar levemente. Finalmente, el aumento en la carga de trabajo conducirá, primero, a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y, posteriormente, a la disfunción diastólica y sistólica de ambos ventrículos. Según un metanálisis publicado en 2014, la frecuencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con obesidad es del 56 %, y el riesgo de desarrollarla es 4,1 veces mayor que en el caso de personas con peso normal. Y hay que recordar que, como se ha comentado previamente, la hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo es más frecuente que la concéntrica en los pacientes con obesidad (del 66 % frente al 34 %; nivel de significación estadística o $p < 0,001$). Además, en la obesidad, la prevalencia de disfunción diastólica es superior al 50 % y muestra una estrecha correlación con el PC. De forma global, esta mala adaptación se conoce como «miocardiopatía de la obesidad» y es más pronunciada en individuos con obesidad de grado III que entre los que tienen sobrepeso u obesidad de grado I o II. La pérdida de peso sustancial, conseguida mediante dieta o cirugía bariátrica, será capaz de revertir muchas de las alteraciones en el rendimiento y la morfología cardíaca asociados con la obesidad.

Más allá de las anomalías estructurales del ventrículo izquierdo, la obesidad también conduce al agrandamiento de la aurícula izquierda, tanto por aumento del volumen sanguíneo circulante como del llenado anómalo del ventrículo izquierdo. Estas anomalías no solo aumentan el riesgo de IC, sino que el agrandamiento de la aurícula izquierda puede incrementar el riesgo de FA.

Entre los mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de la miocardiopatía de la obesidad, se han identificado la mayor actividad del sistema nervioso simpático y el estado proinflamatorio. Citocinas como las interleucinas (IL) 1, 6 y 8, junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y los reactantes de fase aguda, causan fibrosis miocárdica, que aumenta su rigidez y, por lo tanto, puede conducir a la disfunción cardíaca diastólica y, más tarde, sistólica. A través de su efecto sobre el metabolismo, la estructura tisular y la matriz extracelular, tanto la leptina como la adiponectina también contribuyen directamente a la transformación del miocardio. La resistencia a la insulina también es capaz de reducir la contractilidad del miocardio, mientras que aumenta la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que puede provocar hipertrofia y apoptosis de los miocitos cardíacos y fibrosis del miocardio. Vale la pena remarcar el papel de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pues la obesidad aumenta tanto el nivel de aldosterona como la expresión del receptor de mineralocorticoides, factores ambos que contribuyen al desarrollo de fibrosis intersticial en el miocardio. De forma paralela, la acumulación de triglicéridos en el músculo cardíaco facilita la generación de metabolitos tóxicos como la ceramida y el diacilglicerol, lo que aumenta la apoptosis de los cardiomiocitos.



En la miocardiopatía de la obesidad, se describe la disfunción ventricular y auricular, habiéndose identificado la participación en su desarrollo de la resistencia a la insulina, el estado proinflamatorio, la hiperactividad simpática, la infiltración grasa y la mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A nivel celular, todos estos mecanismos se traducen en cambios en el metabolismo del miocardio, con un mayor estrés metabólico y un aumento de la carga de trabajo. Estos cambios en el metabolismo incluyen un aumento de la oxidación de ácidos grasos, con el consiguiente incremento en el consumo de oxígeno y la disminución de la oxidación de la glucosa, relacionado todo ello con la resistencia a la insulina. Además, la acumulación de grasa intramiocárdica contribuye al daño de los cardiomiocitos a través de mecanismos oxidativos y de la acumulación de metabolitos tóxicos como la ceramida y el diacilglicerol, que ya se ha comentado. A ello se une la generación de especies reactivas del oxígeno y, en su conjunto, se produce un descenso de la energía cardíaca y un compromiso global de la eficiencia y contractilidad cardíacas.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD

No hay ninguna alteración metabólica que no sea más prevalente en los pacientes con obesidad y cuya gravedad no

aumente de forma paralela con el incremento del tejido adiposo. Es decir, en el paciente con obesidad, van a coexistir factores de riesgo CV como la dislipidemia, la HTA y la DM2, que por sí mismas potencian el desarrollo de la enfermedad CV. De todas formas, es muy importante remarcar que la obesidad repercute de forma particular en esta comorbilidad, presentando características diferenciales al compararse con sujetos con peso normal. A continuación, se profundizará en el perfil lipídico propio de la obesidad, las características de la HTA y el estado proinflamatorio y protrombótico.

Obesidad, un perfil lipídico característico

El perfil lipídico asociado a la obesidad—y, especialmente, a la adiposidad visceral— se caracteriza por niveles circulantes elevados de triglicéridos totales y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; del inglés, *very low-density lipoproteins*), niveles bajos de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL; del inglés, *high-density lipoproteins*) y unas partículas del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL; del inglés, *low-density lipoproteins*) caracterizadas por ser pequeñas y densas. Este perfil lipídico es un valioso factor predictivo del desarrollo de enfermedad CV, que, en la práctica clínica, se manifiesta por la presencia de una hipertrigliceridemia con niveles bajos de colesterol HDL, y niveles de colesterol total y colesterol LDL relativamente normales.

Este perfil lipídico tiene su origen en las características del tejido adiposo visceral, que, con un predominio de los receptores β -adrenérgicos y una escasa inhibición de la lipólisis mediada por receptores α -adrenérgicos y la baja densidad de receptores de insulina, se erige como un sistema altamente sensible para movilizar los ácidos grasos libres. Así, el tejido adiposo visceral se caracteriza por un mayor recambio lipídico, mayores tasas lipolíticas en respuesta a las hormonas del estrés y una menor respuesta al efecto antilipolítico de la insulina, promoviendo un perfil de lipoproteínas aterogénicas en comparación con el tejido adiposo de localización abdominal subcutánea.



Las características metabólicas del tejido adiposo abdominal visceral le confieren una gran facilidad para la lipólisis y la movilización de ácidos grasos a través del sistema portal, lo que favorece la aparición de un perfil lipídico caracterizado por la hipertrigliceridemia y los niveles disminuidos de colesterol HDL.

Añadido a esto, el incremento en el flujo de ácidos grasos y adipocinas desde el tejido adiposo abdominal visceral a través del sistema portal va a estimular la producción hepática de triglicéridos, la secreción de colesterol VLDL y de citocinas proinflamatorias. De forma paralela, se reduce la extracción portal de insulina, contribuyendo al hiperinsulinismo y al desarrollo de resistencia a la insulina a nivel hepático.



El hígado es protagonista, junto al tejido adiposo abdominal de localización visceral, en la aparición del perfil lipídico aterogénico característico de la obesidad.

Por su parte, el depósito de grasa a nivel gluteofemoral parece ser más pasivo que el depósito abdominal con respecto a la lipólisis y la captación de ácidos grasos, ejerciendo sus propiedades protectoras a nivel CV a través del almacenamiento de ácidos grasos a largo plazo. Además, un perfil de adipocinas y lipídico (con niveles más bajos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos, y niveles más altos de colesterol HDL) se asocia a la grasa gluteofemoral.

Obesidad e hipertensión con efectos independientes sobre el miocardio

La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA, que va en paralelo al aumento de peso corporal. Así, tras ajustar por la edad, se ha observado que un incremento del IMC de 1,25 kg/m² en varones y de 1,7 kg/m² en mujeres, así como un incremento del PC de 2,5 cm en varones y de 4,5 cm en mujeres se asocia a una elevación de 1 mm Hg de la presión arterial sistólica. Y el estudio de Framingham mostró que el 79 % de la HTA en varones y el 65 % en mujeres fue el resultado directo del exceso de peso.

Sin embargo, y pese a la tendencia a asociarse, sus efectos sobre el corazón no son iguales. Por lo general, la HTA conduce a un engrosamiento de las paredes ventriculares sin dilatación de la cámara, un proceso denominado **remodelado concéntrico** cuando la masa del ventrículo izquierdo no está aumentada, o **hipertrofia concéntrica** cuando la masa del ventrículo izquierdo sí está aumentada. Por el contrario, la obesidad, en ausencia de HTA, se caracteriza por una dilatación creciente de la cámara sin aumentos marcados en el grosor de la pared, proceso que conduce a **hipertrofia excéntrica** del ventrículo izquierdo.

La obesidad sin HTA produce una hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo, mientras que la HTA se caracteriza por favorecer la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

En el paciente con obesidad, uno de los mecanismos que favorecen la aparición de HTA son la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. De hecho, los pacientes con obesidad e HTA presentan niveles más elevados de insulina que los sujetos con el mismo grado de obesidad, pero sin HTA. Pero también se han identificado otros mecanismos implicados como el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, que es estimulado por la acción de la insulina y la leptina, y por la producción de angiotensinógeno por parte del tejido adiposo visceral.

Obesidad, estado proinflamatorio y tendencia a la trombosis

La inflamación crónica ligada a la obesidad desempeña un papel clave en la promoción de fenómenos de trombosis, inflamación vascular, adhesividad plaquetaria y promoción de placas de ateroma. Así, se ha observado que las citocinas y adipocinas proinflamatorias liberadas por el tejido adiposo, como los ácidos grasos libres, la IL-6, la proteína quimioatráctica de monocitos 1 (MCP-1), la proteína C-reactiva, la leptina o el TNF- α y la disminución de los niveles de adiponectina se correlacionan más estrechamente con el riesgo CV del paciente con obesidad que los propios valores del IMC,

con un riesgo incrementado de enfermedad CV, incluida la enfermedad vascular periférica. Y, en concordancia con lo comentado anteriormente, en los pacientes con predominio de la obesidad visceral, las adipocinas y citocinas proinflamatorias se encuentran aún más elevadas que en los pacientes con obesidad de predominio subcutáneo.

Además, la obesidad predispone a una fibrinólisis atenuada, situación atribuible a la elevación en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). De hecho, las concentraciones de PAI-1 en pacientes con obesidad están elevadas entre cuatro y cinco veces por encima de las concentraciones del grupo de sujetos de control sin obesidad. Esta situación tiende a alterar el equilibrio entre trombosis y trombólisis, decantándolo hacia la trombosis y favoreciendo un mayor riesgo de tromboembolia venosa y embolia pulmonar en la obesidad, especialmente, en mujeres.

La obesidad es una enfermedad compleja que favorece el desarrollo de la enfermedad CV a través de múltiples mecanismos, con frecuencia, íntimamente entrelazados, que incluyen la resistencia a la insulina, la mayor actividad proinflamatoria del tejido adiposo visceral y ectópico, un estado protrombótico y la asociación a comorbilidad de riesgo metabólico.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN LA OBESIDAD

Las manifestaciones a nivel cardiovascular en las que puede manifestarse la obesidad son diversas y afectan prácticamente a todas las estructuras del sistema, desde la vascularización coronaria a la cerebrovascular, a la función del miocardio con la aparición de insuficiencia cardíaca, y al ritmo, con mayor riesgo de arritmias auriculares e incluso ventriculares.

Obesidad y enfermedad de las arterias coronarias

Grandes estudios prospectivos como el Framingham Heart Study, el Manitoba Study y el Nurses' Health Study han documentado la obesidad como un factor predictivo independiente de cardiopatía coronaria. En comparación con sujetos con un peso corporal normal, las lesiones vasculares ateroscleróticas en pacientes con valores más elevados del IMC son más frecuentes y difusas. Y la obesidad se asocia a otros marcadores de enfermedad vascular, como un aumento del grosor intimomedial carotídeo, un aumento de la densidad de *vasa vasorum* en la adventicia carotídea y el deterioro en la respuesta vasodilatadora del endotelio frente a la hipoxia.

Un aumento de 10 kg en el peso corporal eleva el riesgo de presentar una enfermedad coronaria en un 12 %. En el caso del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), y según los datos del estudio Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guidelines (CRUSADE), que evaluó a una cohorte de 111 847 sujetos con esta enfermedad, el exceso de peso puede considerarse el factor de riesgo más importante, por delante del tabaquismo. Respectivamente, y dentro de cada categoría del IMC (sobrepeso, obesidad de grado I, II y III), la

media de edad para la incidencia de un IAMSEST fue de 3,5, 6,8, 9,4 y 12,0 años antes que en los individuos no obesos. La misma relación se observa en el caso del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), con la obesidad como un factor de riesgo independiente para su desarrollo a una edad temprana. En los últimos años, se ha establecido la calcificación de la arteria coronaria (CAC) como un marcador muy específico de aterosclerosis coronaria. Pues bien, los sujetos con obesidad tienen más probabilidades de presentar CAC que los sujetos no obesos, siendo la obesidad un factor de riesgo independiente para una progresión más rápida de la CAC.

Pero, además, es importante el tiempo durante el que la obesidad está establecida y cuándo se instaura, de forma que dos décadas de obesidad suponen un factor de riesgo independiente de enfermedad arterial coronaria. De forma similar, en estudios longitudinales en niños y adolescentes, se ha observado un mayor riesgo de enfermedad coronaria entre los adultos que tenían valores de IMC más elevados durante la niñez. Por ejemplo, en el Nurses' Health Study, el aumento de peso ocurrido entre los 18 y los 55 años se asoció de forma significativa al riesgo de presentar una enfermedad coronaria. Incluso las personas con un bajo peso al nacer y que aumentan de peso rápidamente tras el primer año de vida tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria en el futuro.

En el desarrollo de la enfermedad de las arterias coronarias, no solo es importante el grado de obesidad, sino también a qué edad esta se instaura y cuánto tiempo se sufre.

Obesidad e insuficiencia cardíaca

Un estudio clásico que ha establecido con claridad la relación entre obesidad e IC es el Framingham Heart Study. Tras una media de 14 años de seguimiento a una población de 5881 participantes, con una media de edad inicial de 55 años y que englobaba un 54 % de mujeres, se observó un aumento gradual del riesgo de IC en todas las categorías del IMC. Esta observación se concretó en un aumento del riesgo de IC del 5 % para los hombres y del 7 % para las mujeres por cada incremento de 1 kg/m² en el IMC y, de forma general, en que los sujetos con un IMC < 25 kg/m² presentaron el doble de riesgo de sufrir IC. Al separar por sexos, los resultados se mantienen en la misma dirección: un riesgo para el diagnóstico de IC 2,12 veces mayor en mujeres con obesidad (intervalo de confianza [IC] del 95 % entre 1,51 y 2,97), y 1,90 veces mayor en los hombres con obesidad (IC del 95 % entre 1,30 y 2,79).

Los estudios sobre IC muestran que entre el 32 y el 49 % de los pacientes que la padecen presentan obesidad, y entre el 31 y el 40 % tienen sobrepeso. En el caso de pacientes con sobrepeso y obesidad, la IC se desarrolla 10 años antes que en los sujetos con un IMC normal. En un metanálisis que analizó la asociación entre el IMC y el PC y la incidencia de IC y la mortalidad en 647 388 individuos procedentes de 23 estudios prospectivos, cada aumento de 5 unidades en el IMC se asoció aun 41 % de incremento en el riesgo de desarrollar un episodio de IC. A su vez, cada aumento de 10 cm en el PC también aumentó el riesgo en un 29 %.



Cada aumento de 5 unidades en el IMC se asocia a un 41 % de incremento en el riesgo de desarrollar un episodio de IC.

La duración de la obesidad mórbida también está estrechamente relacionada con el desarrollo de IC. Así, tras 20 años de obesidad, la prevalencia de IC aumenta en un 70 % en comparación con sujetos con un peso normal, incrementándose hasta el 90 % tras 30 años de evolución de la enfermedad.

En pacientes con obesidad mórbida, prácticamente un tercio de ellos presenta evidencia clínica de IC, y la probabilidad de desarrollarla aumentaba drásticamente con el incremento en la duración de la obesidad, con tasas de prevalencia que exceden el 70 % a los 20 años y el 90 % tras 30 años de evolución de la enfermedad.



Un paciente joven con obesidad mórbida, como muchos de los que alguna vez consultan con el objetivo de perder peso, está abocado al desarrollo de IC en los siguientes 20-30 años si no lo consigue de forma mantenida.

Obesidad y fibrilación auricular

La obesidad provoca la aparición de diversos cambios anatómicos y funcionales que desempeñan un papel importante en la arritmogénesis, como la dilatación y disfunción de la aurícula izquierda. Además, se ha confirmado la correlación entre el aumento del tejido graso epicárdico y la prevalencia y gravedad de la FA, ya que, a través de un efecto paracrino, contribuiría al desarrollo de fibrosis intersticial auricular. Y también se ha propuesto la participación del aumento en el tono simpático o parasimpático relacionado con la densa innervación de los depósitos de grasa.

En diversos estudios poblacionales se ha observado un aumento de la prevalencia de FA en el contexto de la obesidad, que podría atribuirse a una mayor prevalencia de HTA sistémica, así como a un aumento del tamaño y volumen de la aurícula izquierda. Un metanálisis de 16 estudios en los que participaron 123 249 personas encontró que las personas obesas tienen un aumento del 49 % del riesgo de desarrollar un episodio de FA. En un estudio posterior, se halló que cada aumento de 1 kg/m² en el IMC se asoció a un incremento de casi el 4 % en el riesgo de FA. Además, la obesidad también sería un factor de riesgo de la progresión de la FA paroxística a una FA crónica, asociada, a su vez, a una mayor morbilidad y mortalidad.



El aumento en el volumen y grosor de la grasa epicárdica se relaciona con la prevalencia y gravedad de la FA. Este no es el único mecanismo etiopatogénico que favorece la arritmogénesis en la obesidad, pero vuelve a recordar el importante papel del depósito ectópico del tejido adiposo.

Obesidad y arritmias ventriculares

Aunque la IC progresiva puede ser la causa más común de muerte en pacientes con una miocardiopatía por obesidad,

la obesidad se considera un factor de riesgo independiente en el desarrollo de taquiarritmias ventriculares. Es por este motivo por el que la muerte súbita cardíaca (MSC) también aumenta en pacientes con obesidad aparentemente sanos. Se ha demostrado que en la obesidad existe un aumento de la irritabilidad eléctrica que puede dar lugar a la aparición de arritmias ventriculares, incluso en ausencia de disfunción del ventrículo izquierdo o de IC clínica. En el Framingham Heart Study, el riesgo de experimentar una MSC durante los 20 años de seguimiento entre los participantes ubicados en el tercil superior de adiposidad fue tres veces mayor que en el tercil inferior, y más marcado en el sexo masculino. En el mismo sentido, se ha observado una asociación positiva entre el intervalo QT corregido (QTc), un factor predictivo de muerte súbita incluso en poblaciones aparentemente sanas, y el IMC.

Al mayor riesgo de MSC en la obesidad también contribuyen otros factores como son la remodelación estructural que sufre el miocardio ventricular, dando lugar a la disfunción ventricular sistólica y diastólica, así como el aumento de volumen de la grasa epicárdica. La obesidad también se asocia a anomalías en el equilibrio simpático-vagal, lo que conduce a una frecuencia cardíaca incrementada y una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, factores relacionados con un mayor riesgo de MSC. Finalmente, en la obesidad también se ha descrito una mayor incidencia de potenciales tardíos ventriculares, señales de baja amplitud y alta frecuencia, que corresponden a áreas del miocardio con propiedades electrofisiológicas heterogéneas relacionadas con un mayor riesgo arritmogénico, y atribuidas a la contribución unísona de la hipertrofia, fibrosis e infiltración por grasa y células mononucleares del miocardio.

Aunque no siempre se sea consciente de ello, la muerte súbita por arritmias ventriculares es una causa de muerte seguramente infradiagnosticada en la obesidad.

Obesidad y accidente cerebrovascular

Numerosos estudios han comunicado la existencia de una asociación entre el IMC y el accidente cerebrovascular. De hecho, por cada aumento de 1 kg/m² en el IMC, se ha descrito un incremento del 4 % en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y del 6 % en el de accidente cerebrovascular hemorrágico. Este mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular puede atribuirse tanto a una mayor prevalencia de HTA, como a la concomitancia de los estados proinflamatorio y protrombótico, y también al aumento de la incidencia de FA.

CONTRADICCIONES DE LA OBESIDAD EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Hasta este momento, el presente tema ha intentado desgranar la estrecha relación entre la obesidad y la enfermedad CV. Y, en este aspecto, no debería existir la más mínima duda de que la obesidad, por sí misma y también a través de los factores de riesgo CV a los que puede asociarse, está implicada en el desarrollo de las distintas manifestaciones de la enfermedad CV. Sin embargo, hay cohortes clínicas de pacientes con enfermedad CV ya establecida que indican que, una vez llegados

a este punto, sufrir de sobrepeso y obesidad puede asociarse a un pronóstico vital más favorable a corto y largo plazo. Este hecho es lo que se conoce como «paradoja de la obesidad».



La «paradoja de la obesidad» supone que, en un grupo de pacientes con una enfermedad CV establecida, presentar cierto grado de sobrepeso u obesidad sería un factor de buen pronóstico vital.

La «paradoja de la obesidad» en pacientes con insuficiencia cardíaca

Una vez que se desarrolla la IC, en múltiples estudios, se ha observado un mejor pronóstico para los pacientes con sobrepeso y obesidad leve-moderada que para aquellos con peso normal o bajo peso. Así, un metanálisis de seis estudios observacionales con 22 807 pacientes con el diagnóstico de IC y un seguimiento medio de 2,8 años reveló que aquellos con un IMC < 20 kg/m² tenían el mayor riesgo de presentar un evento adverso, incluida la muerte por enfermedad CV, la muerte por cualquier causa y la rehospitalización. De forma similar, en un análisis sobre el impacto del IMC en la mortalidad hospitalaria que incluyó a 108 927 pacientes con IC descompensada, un IMC más elevado se asoció a una menor mortalidad. De hecho, por cada aumento de 5 unidades en el IMC, el riesgo de mortalidad fue un 10 % menor. Sin embargo, el riesgo de muerte por enfermedad CV y rehospitalización fue significativamente menor en el grupo de pacientes con sobrepeso, sin que la obesidad ni la obesidad mórbida ejercieran un efecto significativo sobre estos eventos. Desafortunadamente, estos estudios no suelen ajustar el IMC para otras medidas de adiposidad como por el PC.

¿Cómo pueden explicarse estos datos? Se han postulado multitud de mecanismos por los que el exceso ponderal podría llegar a ejercer un efecto negativo sobre la mortalidad en pacientes con IC establecida. Se sabe que la IC avanzada es un estado catabólico, en el que los pacientes con sobrepeso y obesidad dispondrían de una mayor reserva energética que prevendría el desgaste del tejido magro de forma más eficaz que los nutrientes exógenos. Por otra parte, las citocinas y los perfiles neuroendocrinos de los pacientes obesos también pueden ser protectores. Así, el tejido adiposo es capaz de producir los receptores solubles del TNF- α , lo que protegería a los pacientes con IC al neutralizar los efectos adversos del TNF- α . Además, los pacientes con sobrepeso y obesidad con IC muestran niveles circulantes más bajos del péptido natriurético auricular. También se ha señalado que los pacientes con obesidad e IC pueden tener respuestas atenuadas tanto al sistema nervioso simpático, con una baja secreción de catecolaminas, como al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ya que los pacientes con obesidad suelen presentar niveles elevados de presión arterial, podrían tener un mejor pronóstico en la IC avanzada, al tolerar niveles más elevados de fármacos cardioprotectores. Por último, en la obesidad, el aumento de las lipoproteínas séricas puede neutralizar los lipopolisacáridos y las toxinas circulantes, que participan en la estimulación de la liberación de citocinas inflamatorias.

De forma alternativa, también se han intentado explicar los motivos por los que pacientes delgados o con bajo peso

presenten un peor pronóstico. Se trata de un subgrupo de pacientes en el que pueden coexistir enfermedades malignas, desnutrición o disfunción multiorgánica. Además, en alguno de los estudios que se acaban de comentar, la cohorte de sujetos con menor IMC era también mayor que la de sus homólogos de peso normal u obesos.

El exceso de peso moderado proporciona un mejor pronóstico en los pacientes con IC establecida. En ningún caso esta idea debe llevar a pensar que la obesidad tiene un efecto positivo. Más bien al contrario: la forma más eficaz de eliminar esta paradoja es evitando la ganancia ponderal y el desarrollo de IC en la población.

La «paradoja de la obesidad» en pacientes con enfermedad coronaria

Existen también estudios en los que se ha comunicado la existencia de una «paradoja de la obesidad» en los pacientes con enfermedad coronaria establecida, incluso en los pacientes revascularizados. En una revisión sistemática de 40 estudios de cohortes, con 250 152 pacientes con enfermedad coronaria en seguimiento durante 3,8 años, se observó que los pacientes con enfermedad coronaria con sobrepeso tenían el menor riesgo de muerte por cualquier causa y de mortalidad de causa CV en comparación con los pacientes con bajo peso. Sin embargo, en los pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² sí hubo un exceso de mortalidad CV sin ningún aumento de la mortalidad total. Los mejores resultados para la mortalidad CV y total observados en los grupos con sobrepeso y obesidad leve no pudieron explicarse mediante el ajuste de los factores de confusión, por lo que podría atribuirse, según los autores, a la falta de poder discriminatorio del IMC para diferenciar entre grasa corporal y masa magra.



Se ha insistido a lo largo de este tema en el diferente impacto que ejercen sobre la enfermedad CV el tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral. Por este motivo, son necesarios estudios que contemplen la distribución del tejido adiposo al evaluar la «paradoja de la obesidad» en los pacientes con IC o enfermedad coronaria.

CIRUGÍA BARIÁTRICA Y REGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica es capaz de revertir la mayoría de las anomalías del rendimiento y la morfología cardíacas relacionadas con la obesidad, y mejorar las manifestaciones clínicas de la enfermedad CV relacionada con la obesidad. Un metanálisis que incluyó 18 estudios con 19 543 participantes examinó la evolución de hasta 73 factores de riesgo de enfermedad CV tras la cirugía bariátrica, incluyendo la reducción significativa del peso, de la HTA, de la DM2, de la dislipidemia y de diversos parámetros ecocardiográficos. Otro metanálisis con 14 estudios y 29 208 pacientes con obesidad sometidos a cirugía y 166 200 sujetos de control no operados, con un seguimiento mínimo de 2 años y máximo de 14,7 años, muestra que la cirugía se asocia a una reducción de hasta el 50 % en la incidencia de enfermedad CV, incluidos el infarto de agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD

En la prevención primaria de la enfermedad CV en el paciente con obesidad, se debe recomendar (y conseguir) la adopción de un estilo de vida saludable que incluya la restricción calórica moderada, con pérdidas de peso entre el 5 y el 10 % durante el primer año, el incremento moderado de la actividad física y el cese del hábito tabáquico. Sin embargo, hay que ser conscientes de que cada vez están más extendidas las opciones de una restricción calórica más intensa, incluyendo el uso de las dietas de muy bajo contenido calórico y las dietas hipocalóricas bajas en grasas con tendencia a la cetosis, con las que suelen alcanzarse pérdidas ponderales superiores al 10 %. De igual manera, las nuevas pautas de ejercicio físico, como los entrenamientos de alta intensidad (HIT; del inglés, *high-intensity training*) pueden sustituir al ejercicio aeróbico más tradicional. Resulta interesante ver como en un estudio de cohortes prospectivo, con 6391 sujetos en seguimiento durante nueve años, el intento de perder peso se asoció a una menor mortalidad global, independientemente de cualquier cambio de peso.

Debe plantearse también el uso de fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad que han demostrado efectos beneficiosos sobre el compuesto de enfermedad CV en ensayos clínicos aleatorizados. Actualmente, solo se dispone de la posibilidad de uso de la liraglutida, un análogo del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1; del inglés, *glucagon-like peptide 1*), que se administra por vía subcutánea hasta una dosis máxima diaria de 3 mg. Sin embargo, la falta de financiación por parte del sistema sanitario público de este fármaco limita considerablemente su uso en la amplia población de pacientes con obesidad.

Es necesario conseguir también el control de los factores de riesgo CV asociados a la obesidad, incluidos la elevación de la presión arterial, la hiperglucemia, el estado protrombótico y el estado inflamatorio. En la dislipidemia aterogénica, el objetivo debe ser el colesterol LDL, y una estatina la opción que elegir. Por su parte, no se ha establecido una familia de fármacos antihipertensivos (inhibidores de la angiotensina, diuréticos, calcioantagonistas o betabloqueantes) de primera línea en el tratamiento de la HTA en el paciente con obesidad, observándose un mayor beneficio mayor disminución de la presión arterial. En el caso de coexistir una DM2, los fármacos de elección deberán ser aquellos con un impacto positivo sobre el peso, como es el caso de los inhibidores de tipo 2 del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT2) y de los análogos del GLP-1.

El paciente con obesidad debe evaluarse de forma integral, no solo a través del peso. Deben objetivarse la distribución del tejido adiposo y la coexistencia de factores de riesgo CV, dirigiendo el tratamiento a conseguir la mayor pérdida ponderal y la normalización de las cifras de presión arterial, glucosa y colesterol LDL, así como el cese del hábito tabáquico.



El paciente con obesidad debe ser evaluado correctamente, de igual manera que se haría con un sujeto con peso normal que acudiera a la consulta por cualquier otro motivo. Es inaceptable la inercia terapéutica en esta enfermedad, por lo que la actitud del facultativo hacia la prevención y el tratamiento de la enfermedad CV ha de ser proactiva.

★ CONCLUSIONES

- El grado de obesidad, la distribución del tejido adiposo y los factores de riesgo CV actúan de forma sinérgica en el desarrollo de la enfermedad CV.
- La obesidad se asocia a una mayor incidencia de enfermedad CV en cualquiera de sus manifestaciones (enfermedad coronaria, IC, FA, enfermedad cerebrovascular, arritmias ventriculares y muerte súbita).
- Deben tenerse siempre en consideración conceptos como la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo y el depósito ectópico de este.
- El IMC no diferencia entre depósitos de grasa y músculo, no informa de la distribución del tejido adiposo y no es específico por sexo ni edad. Es por este motivo por el que debe complementarse con la medición de otros parámetros como el ICC o el estudio de la composición mediante bioimpedancia.
- El PC que aporta mayor riesgo CV es de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
- Hay tres localizaciones de tejido adiposo en el corazón: pericárdica, epicárdica e intramiocárdica. Las dos últimas son las que ejercen mayor impacto sobre la función y el metabolismo del miocardio.
- La resistencia a la insulina, el estado proinflamatorio, la hiperactividad simpática, la infiltración grasa y la mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona están entre los mecanismos etiopatogénicos que deben recordarse para explicar el desarrollo de la enfermedad CV en la obesidad.
- El perfil lipídico característico en la obesidad es el de hipertrigliceridemia y niveles disminuidos de colesterol HDL.
- La hipertrofia del ventrículo izquierdo en la obesidad se caracteriza por la excentricidad, a diferencia de la provocada por la HTA, con mayor frecuencia, concéntrica.
- Hay que conocer la «paradoja de la obesidad», que refleja un mejor pronóstico vital de los pacientes con sobrepeso y obesidad leve una vez la enfermedad CV está establecida (especialmente, la IC y la enfermedad coronaria).
- La inercia terapéutica en la prevención y el tratamiento de la enfermedad CV en la obesidad es inaceptable. Se deber ser siempre proactivo, aprovechando todos los recursos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015;132(17):1639-47.
- Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-56.
- Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2016;133(7):639-49.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369-81.
- Borrell LN, Samuel L. Body mass index categories and mortality risk in US adults: the effect of overweight and obesity on advancing death. *Am J Public Health*. 2014;104(3):512-9.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
- Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, Irwin A, Hamer M, Jones J, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(1):153-61.
- D'Souza K, Nziroera C, Kienesberger PC. Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1513-24.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
- Fonarow GC, Srikantian P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007;153(1):74-81.
- Fukushima A, Lопасчук GD. Cardiac fatty acid oxidation in heart failure associated with obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1525-34.
- Gambino KK, Zumpano J, Brennan DM, Hoogwerf BJ. High school body mass index and body mass index at entry to a cardiac disease risk prevention clinic and the association to all-cause mortality and coronary heart disease: a PreCIS database study. *J Cardiovasc Nurs*. 2010;25(2):99-105.
- Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*. 2012;15(6):805-12.
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-71.
- Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S371-9.
- Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90-100.
- Kim J, Eisenberg D, Azagury D, Rogers A, Campos GM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on long-term survival benefit after metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):453-9.
- Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673.
- Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
- Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis—the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):537-47.
- Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-35.
- Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5419-26.
- Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(6):949-59.
- Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-1406.
- Oktay AA, Lavie CJ, Kokkinos PE, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):30-44.
- Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70.
- Pagé A, Dumesnil JG, Clavel MA, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al.; ASTRONOMER Investigators. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1867-74.

Tema 7: Alteraciones metabólicas de la obesidad y riesgo cardiovascular

- Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-13.
- Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1099-110.
- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffman U, Vasani RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(11):2191-8.
- Rayner JJ, Banerjee R, Holloway CJ, Lewis AJM, Peterzan MA, Francis JM, et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):441-7.
- Rodríguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piché ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(8):567-79.
- Shah R, Gayat E, Januzzi Jr JL, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, et al.; GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):778-85.
- Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, López-Jiménez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1428-34.
- Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(5):1077-84.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
- Vasani SK, Osmond C, Canoy D, Christodoulides C, Neville MJ, Di Gravio C, et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):850-7.
- Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1763-77.
- Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail*. 2015;3(11):917-26.
- Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):338-49.
- Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.