



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Miocardopatía de la Obesidad.
Efectos de la Pérdida Ponderal
tras Cirugía Bariátrica**

D^a M^a Elena Arjonilla Sampedro

2017

Miocardopatía de la obesidad. Efectos de la pérdida ponderal tras cirugía bariátrica.

Tesis doctoral

Autora: D^a M^a Elena Arjonilla Sampedro

Directores de la Tesis:

Dra. Fátima Illán Gómez

Dr. Matías Pérez Paredes

Tutor de la Tesis:

Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez

Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina

Universidad de Murcia
2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. L. Fernando Carballo Álvarez, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Interna y **Presidente Comisión Académica programa doctorado *** en Ciencias de la Salud, **INFORMA:**

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Miocardiopatía de la obesidad. Efectos de la pérdida ponderal tras cirugía bariátrica ", realizada por D^a M^a. Elena Arjonilla Sampedro, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. Fátima Illán Gómez y D. Matías Pérez Paredes, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 26 de mayo de 2017, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 26 de mayo de 2017

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D^a. M^a. Elena Arjonilla Sampedro

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1995.*

**Informe de la Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



Mod. T.46

Código seguro de verificación: **RUXFMu1-4KEhbWm-13UuelhI-cSuPcRQ**

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.unm.es/validador/>

*A mis padres,
por su amor y su apoyo incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los que de una manera u otra han hecho posible este proyecto de investigación.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis, la Dra. Fátima Illán Gómez y el Dr. Matías Pérez Paredes, por su ayuda constante, su dedicación y su esfuerzo. Gracias por una ejemplar dirección de tesis. Al Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez, tutor de esta tesis, por su apoyo y supervisión.

A mis compañeros de Endocrinología y Cardiología del Hospital Morales Meseguer, por el apoyo y la ayuda prestada en la recogida de datos, permitiendo la puesta en marcha de este proyecto; sin vosotros, esta tesis no habría sido posible. Gracias por compartir vuestra experiencia profesional y vuestra calidad humana.

A mi familia, a mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional en mis estudios, por enseñarme el valor de la perseverancia y el esfuerzo, y por haberme transmitido la fuerza y el ánimo necesario para darle fin a este proyecto. A mi marido, mi amigo y confidente, por su ayuda, su apoyo y su paciencia. Gracias por caminar a mi lado.

Y, por supuesto, agradecer a todos y cada uno de los pacientes que han participado en este estudio, protagonistas indiscutibles del mismo.

PUBLICACIONES

Algunos de los resultados obtenidos en la presente tesis han sido objeto de comunicaciones en diversos congresos:

- Arjonilla Sampedro E, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Sánchez Guirao A, Martínez Martínez M, Suleiman Martos Y, Pérez Paredes M. **Efecto de la pérdida ponderal tras cirugía bariátrica sobre parámetros de morfología y función cardíaca.** Comunicación oral presentada en el XVIII Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Valencia, Noviembre 2016.
- Arjonilla Sampedro E, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Suleiman Martos Y, Sánchez Guirao A, Illán Gómez F. **Mejora del perfil inflamatorio en pacientes obesos tras una pérdida significativa de peso postcirugía bariátrica.** Póster presentado en el XVIII Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Valencia, Noviembre 2016.
- Arjonilla Sampedro ME, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Sánchez Guirao AJ, Suleiman Martos Y, Martínez Martínez M, Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, Pérez Paredes M. **Efecto de la pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica sobre el patrón geométrico del ventrículo izquierdo.** II Congreso Nacional De Obesidad Y Complicaciones Metabólicas. Comunicación oral presentada en el XIII Congreso SEEDO – XIX Congreso SECO. Sevilla, Marzo 2017.
- Arjonilla Sampedro ME, Sánchez Guirao AJ, Suleiman Martos Y, Martínez Martínez M, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, Pérez Paredes M. **Niveles de ácido úrico y masa ventricular izquierda en el paciente obeso, ¿existe alguna relación?.** Póster presentado en el II Congreso Nacional De Obesidad Y

Complicaciones Metabólicas. XIII Congreso SEEDO – XIX Congreso SECO.
Sevilla, Marzo 2017.

- Arjonilla Sampedro ME, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Sánchez Guirao AJ, Martínez Martínez M, Suleiman Martos Y, Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, Pérez Paredes M. **Resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.** Póster presentado en el XXXII Congreso Nacional SENPE. Valladolid, Mayo 2017.
- Arjonilla Sampedro ME, Suleiman Martos Y, Sánchez Navarro E, Romero Esteban D, García Guzmán G, Martínez Martínez M, Parreño Caparrós E, Sánchez Guirao AJ, Illán Gómez F, Pérez Paredes M. **Mejora del perfil protrombótico en pacientes obesos tras pérdida de peso significativa post-cirugía bariátrica.** Póster presentado en el XXXII Congreso Nacional SENPE. Valladolid, Mayo 2017.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	23
ÍNDICE DE TABLAS	29
ÍNDICE DE FIGURAS	33
1. RESUMEN	38
1.1. ABSTRACT	40
2. INTRODUCCIÓN	44
2.1. OBESIDAD.....	44
2.1.1. Definición de obesidad.....	44
2.1.2. Epidemiología	44
2.1.3. Costes asociados a la obesidad	48
2.1.4. Métodos de medida de la grasa corporal.....	50
2.1.4.1. Métodos directos	50
2.1.4.2. Métodos indirectos.....	51
2.1.5. Clasificación de la obesidad	55
2.1.5.1. Clasificación de la obesidad según IMC	55
2.1.5.2. Clasificación de la obesidad según la distribución de la grasa corporal	56
2.1.5.3. Clasificación de la obesidad según su etiología	57
2.1.6. Comorbilidades asociadas a la obesidad.....	62
2.1.6.1. Clasificación de las comorbilidades asociadas a la obesidad....	63
2.1.6.2. Descripción de las principales comorbilidades	65
2.1.7. Tratamiento de la obesidad	82
2.1.7.1. Tratamiento dietético	83
2.1.7.2. Ejercicio físico.....	85
2.1.7.3. Tratamiento farmacológico	85
2.1.7.4. Cirugía de la obesidad.....	91

2.2. OBESIDAD Y CORAZÓN	100
2.2.1. Obesidad y enfermedad cardiovascular.....	100
2.2.1.1. Fisiopatología de la obesidad y ECV	103
2.2.1.2. Complicaciones cardiovasculares de la obesidad	111
2.2.1.2.1. Enfermedad Coronaria	111
2.2.1.2.2. Fibrilación auricular	112
2.2.1.2.3. Arritmias ventriculares y muerte súbita	112
2.2.1.2.4. Insuficiencia cardiaca: cardiomiopatía de la obesidad	113
2.2.2. Valoración ecocardiográfica del paciente obeso.....	118
2.2.2.1. Remodelado cardiaco del ventrículo izquierdo	118
2.2.2.1.1. Patrones geométricos del VI	122
2.2.2.2. Función sistólica	123
2.2.2.3. Función diastólica	125
3. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	142
3.1. OBJETIVOS PLANTEADOS	142
3.1.1. Objetivo principal	142
3.1.2. Objetivos secundarios.....	142
3.2. MATERIAL Y MÉTODO	143
3.2.1. Diseño y tipo de estudio.....	143
3.2.2. Población de estudio	143
3.2.3. Recogida de datos	144
3.2.4. Análisis estadístico	150
3.2.5. Aspectos éticos.....	151
4. RESULTADOS	154
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	154
4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES	155
4.2.1. Características basales demográficas, antropométricas y PA	155

4.2.2. Parámetros de laboratorio basales	157
4.2.3. Parámetros de morfología y función cardiaca basales	158
4.2.4. Patrón geométrico del VI al inicio del estudio	160
4.2.4.1. Características basales demográficas, antropométricas y de laboratorio según patrón geométrico del VI.....	160
4.2.4.2. Características ecocardiográficas basales según el patrón geométrico del VI.....	163
4.3. MODIFICACIÓN EN LOS DISTINTOS PARÁMETROS TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	165
4.3.1. Parámetros antropométricos y niveles de presión arterial a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica	165
4.3.2. Parámetros de laboratorio a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica	167
4.3.3. Modificaciones ecocardiográficas estructurales y patrón geométrico del VI tras la cirugía bariátrica	169
4.3.4. Modificaciones ecocardiográficas de función cardiaca a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica	170
4.3.4.1. Relación E/A por Doppler pulsado y e'/a' por Doppler tisular ..	171
4.3.4.2. Tiempo de desaceleración de la onda E del flujo de llenado mitral	173
4.3.4.3. Tiempo de relajación isovolumétrica	173
4.3.4.4. Velocidad de propagación de la onda de llenado temprano del modo M Doppler color	174
4.3.4.5. Relación E/e'	174
4.4. RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS.....	175
4.4.1. Variables antropométricas y MVI ^{2,7}	175
4.4.2. Variables antropométricas y parámetros de función cardiaca	176

4.5. ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS POR SUBGRUPOS DE PACIENTES (HTA, DM2 Y SAHOS)	177
4.5.1. Análisis por subgrupos: MVI ^{2,7}	177
4.5.2. Análisis por subgrupos: función diastólica (E/A)	178
4.5.3. Análisis por subgrupos: función sistólica (FE)	179
4.6. RELACION ENTRE PARAMÉTROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS, ANALÍTICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS.....	180
4.6.1. Relación entre niveles de ácido úrico y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos.....	180
4.6.2. Relación entre grado de insulinoresistencia (HOMA-IR) y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos	182
4.6.3. Relación entre niveles de microalbuminuria y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos	183
4.7. RELACIÓN ENTRE PERFIL INFLAMATORIO, PROTROMBÓTICO Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, DE LABORATORIO Y ECOCARDIOGRÁFICOS.....	184
5. DISCUSIÓN.....	190
5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	190
5.2. OBESIDAD Y CORAZÓN	191
5.2.1. Remodelado cardiaco	191
5.2.1.1. Remodelado de la aurícula izquierda	191
5.2.1.2. Remodelado ventricular izquierdo	191
5.2.2. Función miocárdica.....	194
5.2.2.1. Disfunción sistólica	194
5.2.2.2. Disfunción diastólica	195
5.3. ALTERACIONES METABÓLICAS DEL PACIENTE OBESO Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	197
5.3.1. Ácido úrico y riesgo cardiovascular.....	197

5.3.2. Índice HOMA-IR y riesgo cardiovascular	198
5.3.3. Microalbuminuria y riesgo cardiovascular	199
5.4. PERFIL INFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO EN EL PACIENTE OBESO	200
5.4.1. Parámetros inflamatorios	200
5.4.2. Parámetros protrombóticos.....	203
5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	205
5.6. IMPLICACIONES FUTURAS	207
6. CONCLUSIONES.....	212
7. BIBLIOGRAFÍA	216

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AHA	Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)
AI	Diámetro de la aurícula izquierda
AR	Onda reversa auricular (flujo venas pulmonares)
ASE	Asociación Americana de Ecocardiografía (American Society of Echocardiography)
CT	Colesterol total
DBP	Derivación biliopancreática
DLP	Dislipemia
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DORICA	Estudio de Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular
E/A	Relación entre velocidad de la onda E y velocidad de la onda A (Doppler pulsado)
E/e'	Relación entre velocidad de la onda E (Doppler pulsado) y velocidad de la onda e' (Doppler tisular)
e'/a'	Relación entre velocidad de la onda e' y velocidad de la onda a' (Doppler tisular)
ECV	Enfermedad cardiovascular
EEUU	Estados Unidos de América
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular
ENS	Encuesta nacional de salud
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)
FA	Fracción de acortamiento
FDA	Food and Drug Administration
FE	Fracción de eyección
FRCV	Factor/es de riesgo cardiovascular
GLP-1	Agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (glucagon like peptide-1)

GPR	Grosor parietal relativo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HGNA	Hígado graso no relacionado con el abuso de alcohol
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
hPCR	Proteína C reactiva ultrasensible
HTA	Hipertensión arterial
HVC	Hipertrofia ventricular concéntrica
HVE	Hipertrofia ventricular excéntrica
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICC	Índice cintura-cadera
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IR	Resistencia a la insulina o insulinoresistencia
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein)
MAU	Microalbuminuria
MVI	Masa ventricular izquierda
MVI ^{2,7}	Masa ventricular izquierda indexada a la potencia 2,7 de la talla
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Activador-inhibidor del plasminógeno 1
PAS	Presión arterial sistólica
PC	Perímetro de cintura (perímetro abdominal)
PCR	Proteína C reactiva
PGN	Patrón geométrico del ventrículo izquierdo normal
PSP	Porcentaje del sobrepeso perdido
RC	Remodelado concéntrico
RMN	Resonancia magnética nuclear
RR	Riesgo relativo

S/D	Relación o cociente entre la velocidad de la onda S y la velocidad de la onda D (flujo venas pulmonares)
SAHOS	Síndrome de apnea e hipoapnea del sueño
SECO	Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
sICAM-1	Moléculas de adhesión intercelular soluble 1
SM	Síndrome metabólico
SOPQ	Síndrome de ovario poliquístico
TAC	Tomografía axial computerizada
TdE	Tiempo de desaceleración del flujo de la onda E
TG	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
VA	Velocidad de la onda A (Doppler pulsado)
Va'	Velocidad de la onda a' (Doppler tisular)
VD	Velocidad de la onda D (flujo en venas pulmonares)
VE	Velocidad de la onda E (Doppler pulsado)
Ve'	Velocidad de la onda e' (Doppler tisular)
VI	Ventrículo izquierdo
VL	Volumen latido
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VpE	Velocidad de propagación de la onda E (M Doppler color)
VS	Velocidad de la onda S (flujo en venas pulmonares)
VTD	Volumen telediastólico del VI
VTS	Volumen telesistólico del VI

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudio di@bet.es	48
Tabla 2. Estudio Delphi. Costes directos e indirectos de la obesidad y enfermedades asociadas en España	50
Tabla 3. Porcentaje de grasa corporal	51
Tabla 4. Datos antropométricos para la valoración de la distribución de la grasa corporal	54
Tabla 5. Tipos de obesidad según diferentes criterios de clasificación	55
Tabla 6. Criterios de la OMS para definir la obesidad según IMC	55
Tabla 7. Criterios de la SEEDO para definir la obesidad según IMC	56
Tabla 8. Comorbilidades asociadas a la Obesidad (I)	64
Tabla 9. Comorbilidades asociadas a la Obesidad (II)	64
Tabla 10. Asociación entre obesidad y sus comorbilidades (OMS 1997).....	65
Tabla 11 Definición del SM según diferentes organizaciones	73
Tabla 12. Abordaje terapéutico de la obesidad	83
Tabla 13. Recomendaciones de ingesta diaria según macronutrientes	84
Tabla 14. Fármacos anorexígenos retirados y motivo de retirada.....	87
Tabla 15. Criterios de selección para cirugía bariátrica.....	93
Tabla 16. Ventajas, inconvenientes, resultados e indicaciones de diferentes técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica	99
Tabla 17. Framingham Heart Study. Resultados principales.....	101
Tabla 18. Alteraciones lipídicas asociadas a la dislipemia aterogénica	105
Tabla 19. Límites de referencia y rango de valores para la masa y geometría del ventrículo izquierdo	121
Tabla 20. Factores contribuyentes a la diástole	127
Tabla 21. Características demográficas y antropométricas basales	155
Tabla 22. Parámetros de laboratorio previos a la cirugía bariátrica (basal) ...	157
Tabla 23. Parámetros ecocardiográficos estructurales basales	158
Tabla 24. Parámetros ecocardiográficos funcionales basales.....	159
Tabla 25. Características basales demográficas, antropométricas y presión arterial según patrón geométrico y diferencias entre éstos	161

Tabla 26. Características basales de laboratorio según patrón geométrico y diferencias entre éstos	162
Tabla 27. Distribución de las diferentes comorbilidades según patrón geométrico del VI	163
Tabla 28. Características basales ecocardiográficas según patrón geométrico y diferencias entre éstos	164
Tabla 29. Parámetros antropométricos y presión arterial basal, 6 y 12 meses	165
Tabla 30. Parámetros de laboratorio basal, 6 y 12 meses	168
Tabla 31. Parámetros ecocardiográficos estructurales basal, 6 y 12 meses..	169
Tabla 32. Parámetros ecocardiográficos funcionales basal, 6 y 12 meses	171
Tabla 33. Correlación entre variables antropométricas y MVI ^{2,7}	175
Tabla 34. Correlación entre variables antropométricas y parámetros de función cardiaca basal y al año de la cirugía bariátrica.....	177
Tabla 35. Análisis por subgrupos. MVI ^{2,7}	178
Tabla 36. Análisis por subgrupos. Relación E/A.....	179
Tabla 37. Análisis por subgrupos. Función sistólica (FE)	180
Tabla 38. Correlación entre ácido úrico, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de seguimiento	181
Tabla 39. Correlación entre HOMA-IR, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de seguimiento	182
Tabla 40. Correlación entre MAU, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de la cirugía bariátrica.....	183
Tabla 41. Relación entre perfil inflamatorio y protrombótico con los diferentes parámetros analizados al inicio del estudio (basal)	185
Tabla 42. Relación entre perfil inflamatorio y los diferentes parámetros analizados al año de la cirugía bariátrica	186
Tabla 43. Relación entre perfil protrombótico y los diferentes parámetros analizados al año de la cirugía bariátrica	187

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia (%) de obesidad en adultos ≥ 20 años por regiones de la OMS (1980-2008)	45
Figura 2. Incremento relativo (%) de la prevalencia de los distintos grados de IMC entre 1993-2006 según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) (datos brutos)	46
Figura 3. Prevalencia española de obesidad por región geográfica y sexo. Estudio DORICA (2005)	47
Figura 4. Posibles mecanismos implicados en la susceptibilidad genética de la obesidad.....	59
Figura 5. Evolución de la ingesta calórica a lo largo del tiempo (1961-2003). .	60
Figura 6. Ingesta calórica diaria en Europa y EEUU, 1700-2010	61
Figura 7. Curva en J y relación IMC-Mortalidad	63
Figura 8. Relaciones entre los ácidos grasos y la sensibilidad hepática y muscular a la insulina en sujetos normales y obesos	67
Figura 9. Relación entre insulinemia, insulinoresistencia, actividad de lipoproteinlipasa y concentraciones de TG.....	69
Figura 10. Prevalencia de HTA (%) según IMC.....	70
Figura 11. Principales determinantes del síndrome metabólico	72
Figura 12. Mecanismos biológicos de la relación entre obesidad y cáncer.....	81
Figura 13. Circuito habitual del paciente candidato a cirugía bariátrica	92
Figura 14. Principales técnicas empleadas en cirugía bariátrica. Ampliación de la técnica de bypass gástrico en Y de Roux	98
Figura 15. Evolución de la ECV y su interacción con factores de riesgo.....	100
Figura 16. Relaciones fisiopatológicas entre obesidad y ECV	103
Figura 17. Secreción de adipocinas en tejido adiposo e insulinoresistencia	108
Figura 18. Inflamación y tejido adiposo	110
Figura 19. Obesidad y síndrome metabólico. Factores de riesgo de aterosclerosis	112
Figura 20. Obesidad y mecanismos de disfunción cardíaca	114
Figura 21. Fisiopatología de la Miocardiopatía de la Obesidad.....	117
Figura 22. Patrones geométricos del VI	123
Figura 23. Fases de la diástole	127

Figura 24. Flujo de llenado mitral normal	129
Figura 25. Patrones de flujo transmitral.....	132
Figura 26. Flujo normal de las venas pulmonares.....	133
Figura 27. Patrones de flujo de la vena pulmonar.....	133
Figura 28. Velocidad normal de propagación de la onda E del modo M color	134
Figura 29. Velocidades del anillo mitral con Doppler tisular en condiciones normales.....	135
Figura 30. Patrones de velocidades del anillo mitral con Doppler tisular	136
Figura 31. Clasificación de la función diastólica por flujo mitral, Doppler tisular y flujo de venas pulmonares	138
Figura 32. Porcentaje de pacientes según grado de IMC	154
Figura 33. Prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular en nuestra población	156
Figura 34. Prevalencia de los distintos patrones geométricos del VI al inicio del estudio.....	160
Figura 35. Porcentaje de pacientes según grado de IMC	166
Figura 36. Prevalencia de comorbilidades al año de la cirugía bariátrica.....	167
Figura 37. Prevalencia de los distintos patrones geométricos del VI al año de la cirugía bariátrica	170
Figura 38. Tipos de patrón de relajación según cociente E/A y e'/a' al inicio y al año de la cirugía bariátrica	173
Figura 39. Valoración de las presiones de llenado según TRIV inicial y al año	174
Figura 40. Diagrama de dispersión. Relación IMC-MVI ^{2,7} basal.....	175
Figura 41. Diagrama de dispersión. Relación IMC-MVI ^{2,7} al año	176

1

RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: La obesidad se asocia con muerte prematura y discapacidad por enfermedad cardiovascular. El exceso de peso, y especialmente de grasa visceral, conlleva cambios hemodinámicos compensatorios y favorece un estado inflamatorio, protrombótico y aterogénico que induce modificaciones en la estructura y función cardiaca. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el paciente obeso es un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular.

La cirugía bariátrica, utilizada como tratamiento del paciente con obesidad severa, tiene por objeto reducir el exceso de morbimortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo.

El principal objetivo de nuestro estudio ha sido describir el patrón geométrico del ventrículo izquierdo y la función miocárdica sistólica y diastólica en una cohorte de pacientes con obesidad grave (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades) y evaluar si la pérdida de peso secundaria a cirugía bariátrica induce modificaciones en la estructura y función cardiaca a corto y medio plazo (6 y 12 meses respectivamente).

MATERIAL Y MÉTODOS: Inclusión prospectiva de 75 pacientes (66% mujeres) con obesidad severa y sin cardiopatía conocida referidos para cirugía bariátrica pertenecientes al Hospital General Universitario Morales Meseguer (Área VI de Salud de la Región de Murcia). La edad media de la cohorte fue de $39,29 \pm 9,72$ años y el índice de masa corporal promedio de $47,86 \pm 7,06$ kg/m².

Se midieron parámetros antropométricos, niveles de presión arterial, parámetros metabólicos, inflamatorios y protrombóticos, así como variables ecocardiográficas de estructura y función cardiaca al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses tras la cirugía bariátrica.

RESULTADOS: A los 6 meses y al año de la intervención se produjo una reducción significativa del índice de masa corporal, la masa grasa, los perímetros de cintura y cadera, así como, de la presión arterial sistólica y diastólica, glucemia, grado de insulinoresistencia, niveles de triglicéridos, LDL colesterol, ácido úrico y microalbuminuria. El colesterol HDL aumentó significativamente. También observamos una mejora en el perfil inflamatorio y trombogénico (reducción significativa en los niveles de IL-6, hPCR, fibrinógeno, sICAM-1 y PAI-1 e incremento significativo en los niveles de adiponectina).

La marcada pérdida de peso que se produjo tras la cirugía bariátrica se asoció a un descenso significativo de la masa miocárdica, los volúmenes ventriculares y el diámetro telesistólico. Antes de la intervención el 62,67% de los pacientes con obesidad grave presentaban un patrón geométrico del ventrículo izquierdo alterado, siendo el más frecuente el remodelado concéntrico (38,67%), seguido del patrón de hipertrofia ventricular concéntrica (16%) y de hipertrofia ventricular excéntrica (8%). Al año de la intervención el 92% de los pacientes presentaban un patrón geométrico del ventrículo izquierdo normal. Tras la pérdida ponderal se produjo además una mejora significativa de la función sistólica y diastólica, descendiendo la prevalencia de pacientes con alteración de la relajación y con patrón pseudonormal.

Hallamos una asociación positiva entre el índice de masa corporal y la masa ventricular izquierda tanto al inicio del estudio (r 0,419; p <0,01) como al final del mismo (r 0,432; p <0,01). Los pacientes con mayor grado de insulinoresistencia presentaron mayor masa ventricular izquierda y peor función diastólica.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados corroboran el efecto negativo de la obesidad grave sobre la estructura y función cardíaca, así como la potencial reversibilidad de estas alteraciones tras una pérdida significativa de peso por cirugía bariátrica. La mejora en el perfil metabólico, inflamatorio y protrombótico tras la intervención supone además una disminución del riesgo cardiovascular global de estos pacientes.

Palabras clave: Obesidad; Cirugía bariátrica; Remodelado cardiaco; Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

1.1. ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: *Obesity is associated with premature death and disability from cardiovascular disease. Excess weight, mainly visceral fat, leads to cardiovascular hemodynamic changes and an inflammatory, prothrombotic and atherogenic state that could result in structural heart changes and heart failure. Left ventricular hypertrophy in the obese subjects is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality.*

Bariatric surgery, used as treatment for patients with severe obesity, aims to reduce excess morbidity and mortality and improve quality of life, due to a significant and lasting weight loss.

The major aim of the present study was to describe left ventricular geometric pattern and myocardial function (systolic and diastolic) in a cohort of subjects with severe obesity (body mass index ≥ 40 kg/m² or ≥ 35 kg/m² with co-morbidities) and assess myocardial changes at 6 and 12 months after bariatric surgery (gastric bypass).

MATERIAL AND METHODS: *Seventy-five consecutive patients (66% women) with clinically severe obesity and without known heart disease underwent bariatric surgery at Morales Meseguer General University Hospital (Area VI, Murcia). The mean age of the cohort was $39,29 \pm 9,72$ years and body mass index $47,86 \pm 7,06$ kg/m².*

Anthropometric parameters, blood pressure levels, metabolic, inflammatory and prothrombotic profile and morphological and functional echocardiographic parameters were measured at 0, 6 and 12 months after bariatric surgery.

RESULTS: *At 6 months and 1-year follow up, bariatric surgery subjects had a significant reduction in body mass index, fat mass, waist and hip circumference, as well as in systolic and diastolic blood pressure, glucose, insulin resistance, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, uric acid and microalbuminuria. High-density lipoprotein cholesterol increased significantly. There was also an improvement in the inflammatory and thrombogenic profile (significant reduction in levels of IL-6, hPCR, fibrinogen, sICAM-1 and PAI-1 and significant increase in adiponectin levels).*

Large weight loss due to bariatric surgery was also associated with an improvement in the geometric pattern of the left ventricle (significant decrease in left ventricular mass, ventricular volumes and end-systolic diameter cardiac) and in diastolic and systolic function. Before surgery, cardiac remodeling was present in 62,67%, most frequently in the form of concentric remodeling (38,67%), followed by concentric hypertrophy (16%), and eccentric hypertrophy (8%). At 1-year follow up, the left ventricular geometric pattern was normal in 92% of subjects. Furthermore, after weight loss there was a significant improvement in systolic and diastolic function, decreasing the prevalence of patients with alteration of the relaxation and with pseudonormal pattern.

Left ventricular mass was associated with the degree of body mass index at the beginning ($r\ 0,419$, $p <0,01$) and at the end of the study ($r\ 0,432$, $p <0,01$). Obese patients with higher levels of insulin resistance had significantly higher left ventricular mass and worse diastolic function.

CONCLUSIONS: *Our results support the negative effect of severe obesity on cardiac geometry and function and the potential reversibility of these cardiac alterations after marked weight loss due to bariatric surgery. The improvement in the metabolic, inflammatory and prothrombotic profile decreasing the overall cardiovascular risk.*

Keywords: *obesity; bariatric surgery; cardiac remodeling; left ventricular hypertrophy.*

2

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. OBESIDAD

2.1.1. Definición de obesidad

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica, de origen multifactorial caracterizada por una acumulación excesiva de grasa que se asocia con un aumento de la morbilidad y una disminución de la calidad y esperanza de vida¹.

2.1.2. Epidemiología

La obesidad se ha convertido en la actualidad en un problema de salud pública muy importante, abarcando cualquier edad, sexo y condición social, con un aumento progresivo de su prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, adquiriendo proporciones epidémicas.

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran a la obesidad como la “epidemia del siglo XXI” confirman dicho incremento² (véase Figura 1). Desde 1980, la prevalencia de obesidad se ha incrementado en más del doble a nivel mundial. Según estimaciones de la OMS, en el año 2008 existían 1400 millones de adultos con exceso de peso y de ellos 500 millones eran obesos, lo que significa el 10% de los hombres y el 14% de las mujeres del mundo (frente al 5% y 8% respectivamente en 1980). Datos más recientes de 2014, reflejan el aumento de dicha tendencia a nivel mundial, con más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años con exceso de peso, de los cuales más de 600 millones son obesos, lo que se traduce en un 39% de sobrepeso y un 13% de obesidad (11% varones y 15% mujeres).

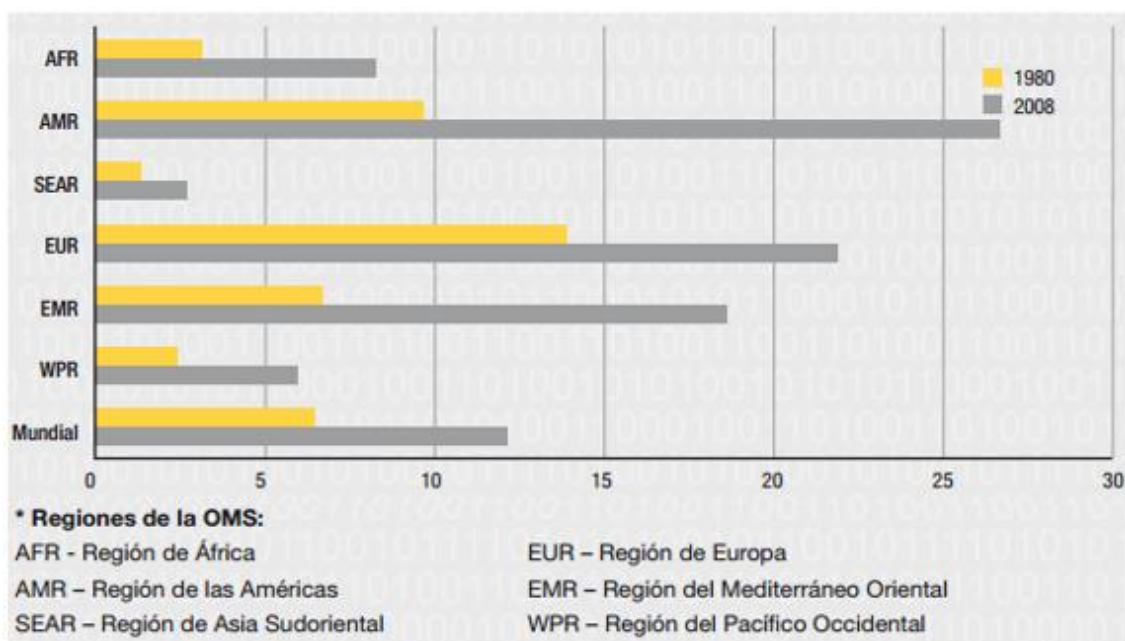


Figura 1. Prevalencia (%) de obesidad en adultos ≥ 20 años por regiones de la OMS (1980-2008)².

Existe una amplia heterogeneidad en la distribución de la prevalencia de obesidad a nivel mundial. Los países con las tasas más altas, superiores al 30%, son los Estados Unidos de América (EEUU), Méjico y Arabia Saudí; las más bajas las encontramos en Asia Sudoriental. En la Unión Europea, según datos de 2010 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), el 52% de la población adulta tiene sobrepeso u obesidad. Las tasas de prevalencia de obesidad varían en los distintos países con tasas de baja prevalencia en países como Suiza (8%), y elevadas en otros como Reino Unido (24,8%), Alemania (23%), Bulgaria (23%) o España (23%).

En nuestro país, la tasa de obesidad en adultos es superior a la media europea y en niños de entre 13-14 años la tasa de sobrepeso y obesidad (33%) se encuentra dentro de las más altas. La OCDE prevé, además, que la proporción de adultos con exceso de peso en España aumente un 10% más en los próximos 10 años³. Diferentes estudios españoles, corroboran dicha tendencia en aumento⁴⁻⁹. Haciendo referencia al estudio realizado por Basterra⁶ sobre prevalencia en España utilizando datos de peso y talla auto-referidos y previamente validados de la Encuesta Nacional de Salud (ENS), la prevalencia

de obesidad pasó del 9,1% en 1993 al 15% en 2006, lo que supuso un incremento del 65%. En dicho estudio se constató además, que la obesidad mórbida (índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²) era la que experimentó un mayor incremento (superior al 200%), pasando de 1,8 a 6,1/1000 habitantes. Este aumento de la prevalencia estaba presente en ambos sexos pero especialmente en los varones, que progresivamente se aproximan a las mujeres.

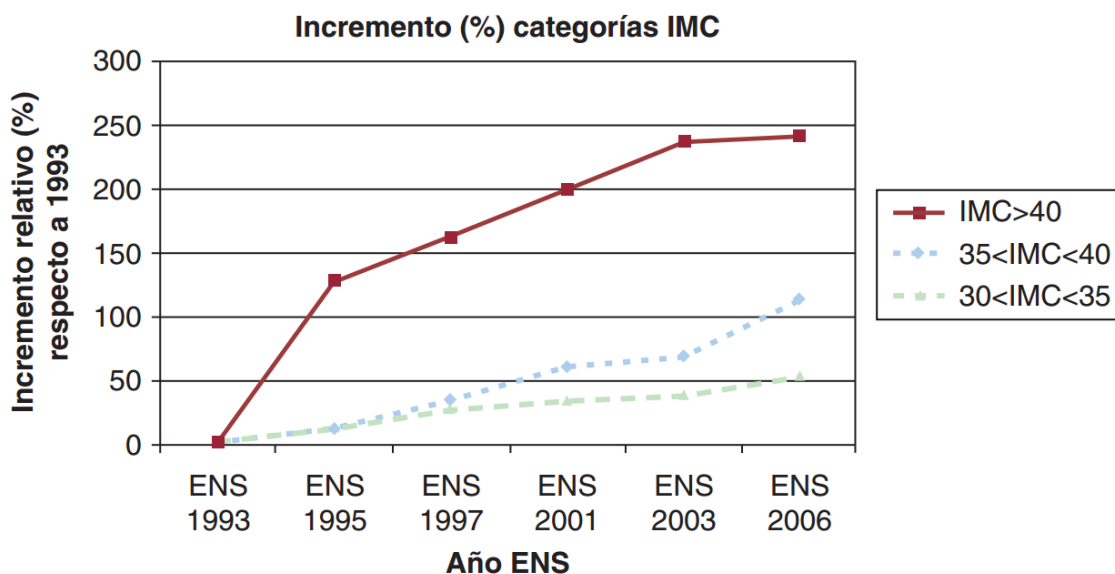


Figura 2. Incremento relativo (%) de la prevalencia de los distintos grados de IMC entre 1993-2006 según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) (datos brutos)⁶.

En el estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA) se utilizaron medidas antropométricas de una muestra representativa de la población española de 2008 a 2010⁷. La frecuencia de obesidad obtenida fue sustancialmente superior a la derivada del peso y talla autoreportados (ENS). El 62% de la población tenía exceso de peso (39% sobrepeso y 23% obesidad). La frecuencia de obesidad era mayor en hombres que en mujeres (excepto en las edades igual o superior a 65 años), y aumentaba con la edad. Cuando se consideró específicamente la obesidad abdominal (perímetro de cintura (PC) > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) ésta estaba presente en el 32% de los hombres y el 40% de las mujeres. Además, el aumento más acusado de la prevalencia de obesidad se dio en las personas con menor nivel educativo y se detectaron importantes variaciones geográficas, siendo más prevalente en las

Islas Canarias y en el sur de España. Estas diferencias geográficas ya fueron descritas en el estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular en España)⁸ registrándose una mayor proporción en las regiones del Noroeste, Sur, Murcia y Canarias (Figura 3).

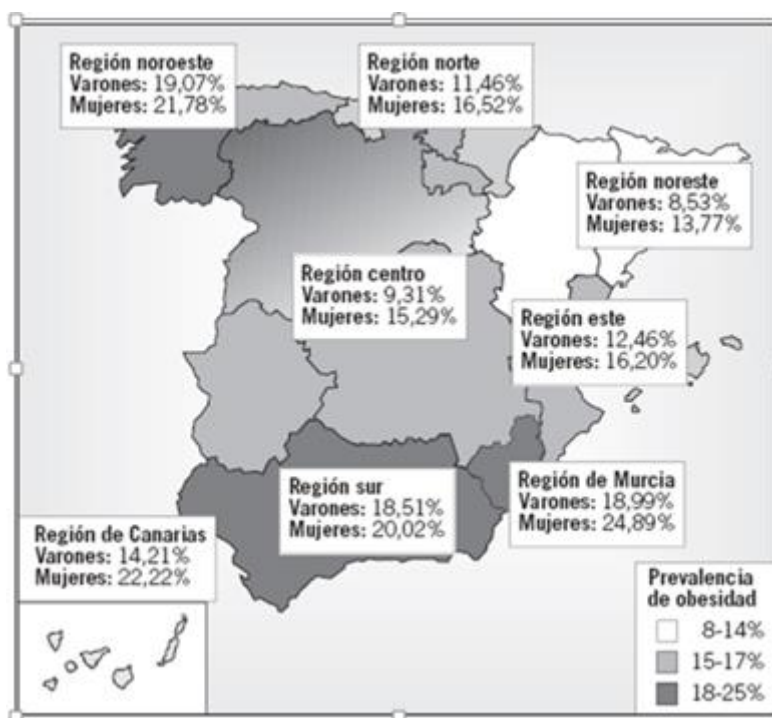


Figura 3. Prevalencia española de obesidad por región geográfica y sexo. Estudio DORICA (2005)⁸.

Finalmente, el estudio Di@bet.es⁹, un estudio transversal poblacional de 5072 individuos mayores de 18 años, realizado entre 2009 y 2010, para estimar la prevalencia de la Diabetes Mellitus en España, permitió conocer mediante medición directa de peso y talla la prevalencia de obesidad nacional que fue del 28,25% (28,9% en varones y 27,5% en mujeres), lo que significa aproximadamente 11 millones de adultos afectados. Se constató también la influencia del nivel educativo, reflejando un riesgo hasta 4 veces mayor en las personas con estudios primarios frente a los universitarios. Y al igual que en el estudio ENRICA, la mayor prevalencia en varones se observa sólo en edades menores de 60 años, mientras que, a partir de dicha edad, la obesidad es más frecuente en mujeres.

Tabla 1. Estudio di@bet.es⁹.

	Porcentaje de personas afectadas mayores de 18 años	Nº de personas afectadas mayores de 18 años
Diabetes Mellitus conocida	8.1	3.111.641
Diabetes Mellitus no conocida	3.9	1.514.916
Diabetes Mellitus total	12.0	4.626.557
Tolerancia Anormal de la Glucemia	7.9	3.028.706
Glucemia Basal alterada	3.6	1.398.183
Obesidad¹	28.2	10.863.431
Hipertensión arterial	41.2	15.889.058
Síndrome Metabólico	20.8	8.022.026
Tabaquismo	27.8	10.724.238
Ingesta de bebidas alcohólicas a diario	22.6	8.733.905
Ingesta de aceite de oliva para freír	69.2	26.583.402
Sedentarismo	50.3	19.400.237

¹ IMC>30kg/m². ² PAS>140mmHg o PAD>90 mmHg.

2.1.3. Costes asociados a la obesidad

La obesidad representa un gran gasto para el sistema nacional de salud. El continuo aumento de su prevalencia ha alertado a los servicios de salud pública, epidemiólogos y economistas sobre la necesidad de impulsar planes y políticas de lucha contra la obesidad.

Los costes de cualquier enfermedad dependen del número de personas afectadas, del tipo de recursos que se consumen para diagnosticarla y tratarla, y de las secuelas relacionadas con la incapacidad o muerte que genere. En este sentido, la obesidad es la enfermedad crónica más prevalente del mundo y actúa como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) incrementando la morbimortalidad de otras enfermedades. El coste económico atribuible a esta enfermedad incluye, por un lado, los costes directos atribuibles al tratamiento de la obesidad y de las complicaciones crónicas asociadas a la misma, y por otro, los costes

indirectos derivados principalmente por la pérdida de productividad, el absentismo laboral y la mortalidad prematura. En este sentido, sobrepeso y obesidad se han convertido en el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo, y la segunda causa de muerte evitable tras el tabaquismo¹⁰.

En el ámbito internacional, según datos del Banco Mundial, el gasto sanitario atribuible a la obesidad varía entre el 2% y el 8%, pudiendo alcanzar más del 12% en el caso de EEUU. El Consejo Europeo de Información sobre la Alimentación afirma que el coste humano estimado de la obesidad es de 18 millones de días de baja laboral y de 30000 muertes cada año. En nuestro país, según datos del estudio Delphi¹¹, el coste estimado de la obesidad en 1995 fue de 341000 millones de pesetas (2049 millones de euros), que actualizado al 2002 se elevó a más de 2.507 millones de euros, lo que supuso casi el 7% del gasto sanitario. Según dicho estudio, del total del coste asociado a la obesidad, el 35% corresponde a los costes de las enfermedades asociadas, principalmente diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), dislipemia (DLP) y enfermedades musculo esqueléticas, siendo las dos primeras las que suponen el mayor coste atribuible (Tabla 2). El 65% restante, es atribuible a la obesidad en sí misma y a su repercusión sobre otras muchas enfermedades como diversos tipos de cáncer ligados a la obesidad (mama, próstata, colon...), alteraciones renales y hepáticas, síndrome de apnea e hipoapnea del sueño (SAHOS), etc.

Aún más demostrativo resulta el análisis inverso de los datos, es decir, valorar cuánto se reduciría el coste del tratamiento de una enfermedad si el paciente no fuera obeso. Diversos trabajos^{12, 13} apuntan a un ahorro aproximado al 10% y proporcional al IMC. En diversos procesos relacionados con la obesidad (DM2, HTA, ECV, DLP) el coste puede llegar a superar los 20.000 dólares en sujetos con IMC > 25 kg/m² y los 40.000 dólares en sujetos con IMC > 40 kg/m².

Tabla 2. Estudio Delphi. Costes directos e indirectos de la obesidad y enfermedades asociadas en España¹¹.

Enfermedades	Costes directos	Costes indirectos	Costes totales	%
Diabetes Mellitus	181,15	41,37	225,52	9
Enf. cardiovasculares	344,97	221,48	566,45	22,6
Dislipemias	59,89	0,00	59,89	2,4
Enf. musculoesquelética	3,03	22,02	25,06	1
Obesidad	28,30	1606,04	1634,34	65
Total	620	1890,92	2507,60	100

Es por ello que, ante el gran gasto generado por la actual epidemia de obesidad, las autoridades sanitarias y la comunidad científica se encuentran diseñando políticas de salud y de educación en la población para prevenir y reducir su prevalencia.

2.1.4. Métodos de medida de la grasa corporal

Existen múltiples métodos (directos e indirectos) para evaluar el grado de obesidad y la cantidad de grasa corporal, con diferencias en el coste, aplicabilidad y exactitud¹⁴.

2.1.4.1. Métodos directos

Utilizados principalmente para la investigación clínica, miden de forma directa el tejido graso. Este es el caso, entre otros, de:

- La absorciometría de rayos X (DEXA) y los ultrasonidos, que estiman la grasa a nivel molecular.

- La tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) para su medición a nivel tisular.

En función del porcentaje de grasa corporal, se definen como obesos, aquellos varones con un porcentaje superior al 25% y mujeres con un porcentaje superior al 33%. Se considera límite un porcentaje entre el 21-25% para hombres y 31-33% para mujeres respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de grasa corporal⁴.

	VARONES	MUJERES
NORMOPESO	12-20%	20-30%
LÍMITE	21-25%	31-33%
OBESIDAD	>25%	>33%

2.1.4.2. Métodos indirectos

Son los de uso principalmente en la práctica clínica habitual. Incluye las medidas antropométricas y la impedanciometría.

- Medidas antropométricas

Son las de mayor uso en la clínica diaria, se basan en la medición del peso, la talla, pliegues cutáneos y circunferencias. Entre estas medidas cabe destacar (Tabla 4):

- IMC o índice de Quetelet: se obtiene de dividir el peso en kilogramos, entre la talla en metros al cuadrado.

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$$

Es el índice más recomendado por la comunidad científica para el uso clínico diario, dada su reproductibilidad y sencillez, siendo un buen predictor del porcentaje de grasa corporal¹⁵. Sin embargo, también tiene sus limitaciones, ya que diferentes factores como la etnia, la edad, el ejercicio físico y el sexo, influyen significativamente en la relación entre el porcentaje de grasa y el IMC¹⁶⁻¹⁸. Además, no aporta información sobre la distribución corporal de la grasa acumulada, componente importante del síndrome cardiometabólico en caso de una distribución central (abdominal o androide) (véase apartado 2.1.5.2).

- Medición de pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, subescapular, etc.): sirven para estimar el porcentaje de grasa corporal y más concretamente de la grasa subcutánea. Aunque de sencillo manejo, requiere ser realizada por un operador experimentado.

- Diámetro, circunferencia o perímetro de cintura (PC): la medida se realiza en bipedestación, en el punto medio entre el margen costal inferior y el reborde superior de la cresta ilíaca. Es una medida simple, barata y efectiva para evaluar el grado de adiposidad abdominal, con una excelente correlación con las técnicas de imagen¹⁹ y muy asociada con la mortalidad general, las complicaciones metabólicas y el riesgo cardiovascular²⁰, formando parte de los criterios que definen el síndrome metabólico^{21, 22}. Algunos estudios²⁴ consideran que el perímetro de cintura ajustado a la estatura (cociente cintura-estatura) se relaciona más con el riesgo de enfermedad coronaria que el perímetro de cintura aisladamente.

En población española se consideran parámetros de riesgo > 95 cm en el varón y > 82 cm en la mujer y de riesgo muy elevado a partir de 102 cm y 90 cm respectivamente¹. Los parámetros de riesgo aceptados por el National Institutes of Health (NIH) son > 102 cm en el varón y > 88 cm en la mujer²³.

- Índice cintura/cadera (ICC): es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera (a nivel de los trocánteres mayores). Su principal ventaja es la sencillez y está aceptado como un buen indicador de obesidad central. Su limitación es que no permite diferenciar si la

grasa abdominal es subcutánea o perivisceral; para dicha estimación es mejor la medición del perímetro de cintura.

Aunque sus valores no están claramente definidos, se han propuesto como delimitadores de riesgo cardiovascular valores > 1 cm en los varones y $> 0,85$ cm en las mujeres. En población española los límites aceptados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) son > 1 cm y $> 0,9$ cm respectivamente.

- Diámetro abdominal sagital: es la “altura abdominal”, se valora con el paciente en decúbito supino, estimando la distancia entre el ombligo y las vértebras lumbares L4-L5. Medido en posición supina intenta reflejar principalmente el volumen de tejido adiposo visceral. En esta posición, el tejido adiposo visceral tiende a elevar la pared abdominal en la dirección sagital, y el tejido adiposo abdominal subcutáneo anterior o lateral comprime el abdomen, o tiende a descender hacia los lados debido a la fuerza de la gravedad. Esta medición tiene, por tanto, una buena correlación con el volumen de grasa visceral siendo mejor marcador predictivo de las complicaciones metabólicas, cardiovasculares y de mortalidad general que el ICC. En algunos estudios, es considerado incluso, mejor predictor de síndrome metabólico que el PC, no pudiendo ser demostrado en otros²⁵⁻²⁸. No existe una metodología estandarizada y validada ni puntos de corte consensuados internacionalmente siendo esta su principal limitación, lo que explica su escasa aplicación clínica. En España, se ha tomado como valor de riesgo metabólico la cifra de 25 cm para ambos sexos²⁹.

Tabla 4. Datos antropométricos para la valoración de la distribución de la grasa corporal¹.

Medidas antropométricas	Valores límite varones	Valores límite mujeres
Índice cintura-cadera		
○ SEEDO	>1 cm	>0.90 cm
○ OMS	>1 cm	>0.85 cm
Circunferencia abdominal:		
○ SEEDO	>95 cm (en riesgo) >102 cm (alto riesgo)	>82 cm (en riesgo) >90 cm (alto riesgo)
○ NIH	>102 cm	>88 cm
Diámetro abdominal sagital	>25 cm	> 25 cm

- Impedanciometría bioeléctrica

La impedanciometría es un procedimiento inocuo, rápido, no invasivo, de bajo coste y con una buena correlación con técnicas más complejas, y sin necesidad de un observador entrenado. Es una técnica indirecta capaz de medir el componente de grasa corporal (mal conductor de la corriente eléctrica).

A través de ecuaciones de regresión en base al sexo, edad, talla y peso se genera estimaciones sobre la cantidad de agua, masa magra y masa grasa que tiene el individuo. Los analizadores tetrapolares, que evalúan ambos segmentos corporales, superior e inferior, parecen proporcionar los datos más objetivos^{30,31}.

2.1.5. Clasificación de la obesidad

Según los criterios empleados pueden distinguirse diferentes tipos de obesidad (Tabla 5).

Tabla 5. Tipos de obesidad según diferentes criterios de clasificación.

Criterio	Tipo de obesidad
IMC	Grado 1-4
Distribución corporal de la grasa	Androide Ginoide
Etiología	Primaria o esencial Secundaria
Morbilidad asociada	Simple Complicada

2.1.5.1. Clasificación de la obesidad según IMC

En la actualidad, el método más aceptado para definir y clasificar la obesidad es el IMC. Siguiendo la clasificación de la OMS, la obesidad se divide en los siguientes grados dependiendo del IMC (Tabla 6):

Tabla 6. Criterios de la OMS para definir la obesidad según IMC.

Categoría	Valores límite de IMC (Kg/m²)
Bajo peso	< 18.5
Normopeso	18.5 a 24.9
Sobrepeso	25.0 a 29.9
Obesidad grado 1	30.0 a 34.9
Obesidad grado 2	35.0 a 39.9
Obesidad grado 3 (mórbida)	40.0 a 49.9

La SEEDO, subdivide además el grado de sobrepeso en dos categorías (sobrepeso grado 1 y 2) e introduce un grado adicional de obesidad, la obesidad grado 4 o extrema, para pacientes con IMC ≥ 50 kg/m², tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento de cirugía de la obesidad. (Tabla 7):

Tabla 7. Criterios de la SEEDO para definir la obesidad según IMC.

CATEGORÍA	VALORES LÍMITE DE IMC (Kg/m ²)
Bajo peso	< 18.5
Normopeso	18.5 a 24.9
Sobrepeso grado 1	25.0 a 26.9
Sobrepeso grado 2	27 a 29.9
Obesidad grado 1	30.0 a 34.9
Obesidad grado 2	35.0 a 39.9
Obesidad grado 3 (mórbida)	40.0 a 49.9
Obesidad grado 4 (extrema)	≥ 50

Es importante saber diagnosticar cuando un sujeto se encuentra en la etapa de sobrepeso ya que con frecuencia es un paso transitorio hacia la obesidad. Esta etapa es muy importante como diana en las campañas de prevención.

2.1.5.2. Clasificación de la obesidad según la distribución de la grasa corporal

La distribución de la grasa corporal constituye un parámetro clínico de enorme relevancia desde el punto de vista de las comorbilidades asociadas a riesgo cardiovascular y metabólico.

Existen 2 tipos bien diferenciados:

- ❖ **Obesidad superior, central, abdominal, visceral o androide:** la grasa se acumula en la mitad superior del cuerpo: cara, cuello y tronco (supraumbilical), especialmente en el interior de la cavidad abdominal de forma profunda, en mesenterio y en la periferia de las vísceras abdominales. Es la distribución más frecuente en el sexo masculino y está asociada a resistencia insulínica o insulinoresistencia (IR), factor clave en la génesis del síndrome metabólico que engloba otros FRCV como HTA, DLP y DM2, entre otros.
- ❖ **Obesidad inferior, periférica, glúteo-femoral o gineoide:** la grasa se encuentra almacenada principalmente en la mitad inferior del cuerpo, cadera, glúteos y muslos (infraumbilical), y lo hace a nivel de tejido subcutáneo. Es más común en las mujeres y se asocia con menor morbi-mortalidad.

2.1.5.3. Clasificación de la obesidad según su etiología

La obesidad es el resultado de una compleja interacción entre genes y ambiente, caracterizada por un desequilibrio energético debido a un estilo de vida sedentario y/o a un consumo excesivo de energía³².

Sólo en aproximadamente un 5% de los casos, esta es debida a diferentes patologías y/o fármacos (obesidad endógena); en el resto de casos, la mayoría, nos encontraremos ante una obesidad exógena.

❖ Obesidad endógena (< 5%)

- Causas endocrinas:
 - Síndrome de Cushing
 - Hipotiroidismo
 - Pseudohipoparatiroidismo tipo I
 - Hiperinsulinemia / Síndrome de Mauriac
 - Déficit de hormona de crecimiento (GH)
 - Trastornos hipotalámicos
 - Síndrome de Stein-Leventhal (ovario poliquístico)

- Síndromes genéticos:
 - Prader-Willi
 - Laurence-Moon y Bardet-Biedl
 - Turner/Klinefelter
 - Cohen
 - Altrom-Wolfran
 - Carpenter
 - Börjenson-Forsman
 - Biemond II
 - Smith-Magenis
 - Urban

- Causas farmacológicas (obesidad iatrógena):
 - Corticoides
 - Insulina
 - Fenotiacinas
 - Acidovalproico
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Ciproheptadina, etc.

❖ Obesidad exógena (> 95%)

- Factores genéticos: los factores genéticos podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad en el IMC³³. Estudios realizados en niños adoptados o en gemelos monocigotos permiten deducir la influencia de estos factores genéticos, tanto en la obesidad como en los patrones de distribución de la grasa^{34, 35}. Se han descrito numerosos genes involucrados en la génesis de la obesidad, aunque sólo un número muy reducido de ellos tiene una relación directa en el desarrollo de esta patología. Las mutaciones genéticas representan menos del 1% de los casos de obesidad y las personas que presentan estos polimorfismos tienen mayor predisposición a padecer obesidad en un ambiente propicio por un estilo de vida favorecedor.

Las formas monogénicas de la enfermedad son muy raras y la mayoría de los cuadros clínicos se asocian a una herencia de carácter poligénico. Estos genes relacionados con la obesidad están implicados en³⁶ (Figura 4):

- El control de la síntesis y actividad de ciertos péptidos implicados en la regulación del apetito.
- La respuesta del metabolismo basal, el efecto térmico de los alimentos o la actividad física espontánea.
- La eficiencia de la utilización metabólica de los nutrientes energéticos para cubrir las demandas del organismo.
- La regulación de la adipogénesis.

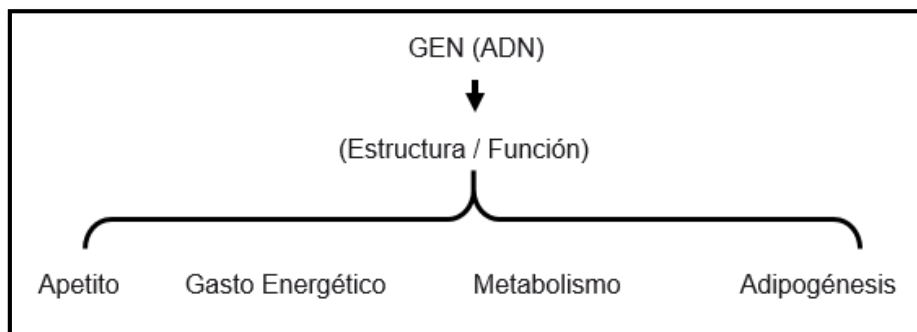


Figura 4. Posibles mecanismos implicados en la susceptibilidad genética de la obesidad.

- Factores ambientales: dentro de los factores ambientales, el estilo de vida inadecuado desempeña un papel esencial en el desarrollo de la obesidad:

- Hábitos dietéticos inadecuados (véase Figura 5 y 6).
- Sedentarismo.

El exceso en el aporte de energía (mayor tamaño de las raciones, alimentos con alta densidad energética) y el descenso en el gasto energético (sedentarismo) generan un balance calórico positivo. En la actualidad, lo que conocemos como “transición nutricional”, es decir el reemplazo de las dietas tradicionales por otras con una mayor densidad energética (grasa y azúcar) y la menor ingesta de carbohidratos complejos, fibra, frutas y verduras, junto con el cambio en la actividad física, inciden de forma contundente sobre el aumento de la prevalencia de obesidad.

La disminución del gasto energético, independientemente de la ingesta, actúa como un factor decisivo en el crecimiento de la obesidad. El estilo de vida sedentario constituye por sí mismo un factor de riesgo de mortalidad por cualquier causa³⁷.

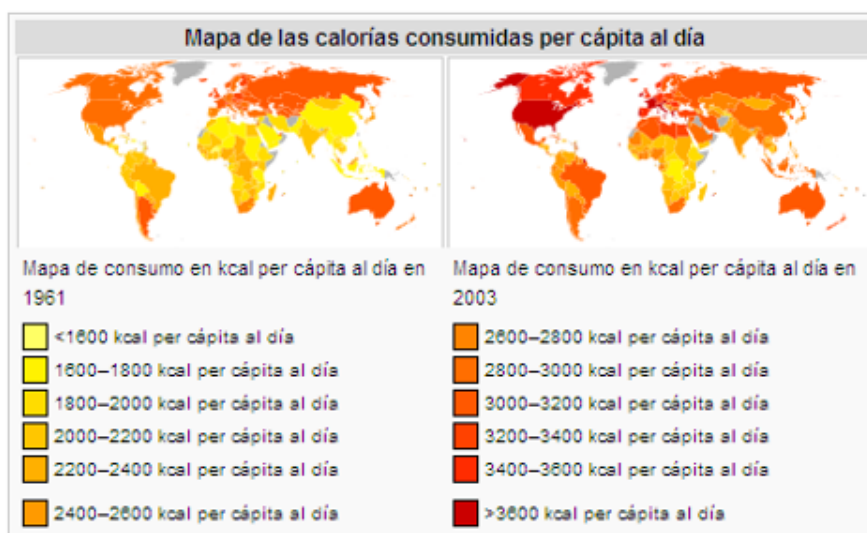


Figura 5. Evolución de la ingesta calórica a lo largo del tiempo (1961-2003)³⁸.

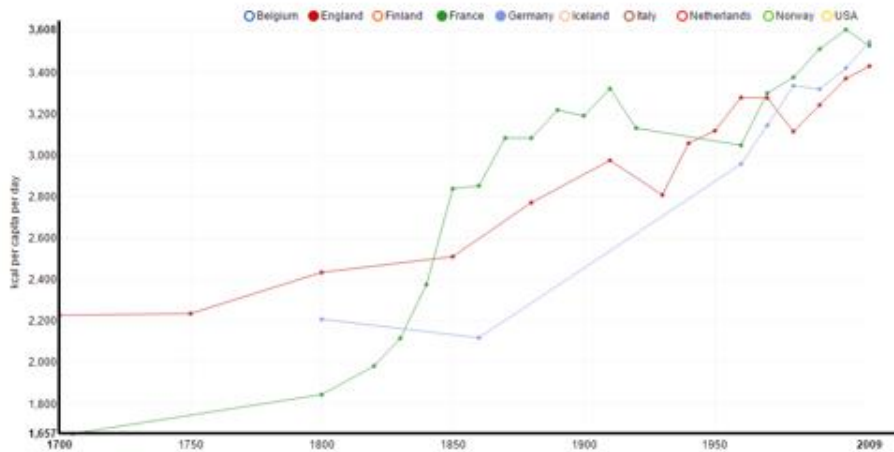


Figura 6. Ingesta calórica diaria en Europa y EEUU, 1700-2010.

Otros factores ambientales también relacionados con el desarrollo de obesidad son:

- En etapa precoz: el bajo peso neonatal para la edad gestacional y la ausencia de lactancia natural están relacionados con una mayor frecuencia de obesidad^{39, 40}.
- En la infancia: la obesidad en el adulto puede estar condicionada por el sobrepeso y obesidad durante la infancia y adolescencia^{41, 42}.
- Gestación: las mujeres con mayor número de hijos son más obesas en comparación con mujeres nulíparas de la misma edad⁴³.
- Menopausia: diferentes estudios afirman que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a un aumento de peso que se ha estimado en torno al 6%, y que se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa⁴⁴.

- Deshabitación tabáquica. El abandono del hábito tabáquico se asocia con un aumento medio de peso de unos 5 kg⁴⁵.
- Factores socioeconómicos: En países desarrollados, la obesidad es más frecuente en los niveles socioeconómicos más deprimidos⁴⁶. En países en vías de desarrollo, sin embargo, es un problema que afecta con mayor frecuencia a los grupos sociales más acomodados, especialmente a aquellos colectivos que han incorporado estilos de vida occidentales.

Aunque con los futuros avances en genética y biología molecular, esperamos poder utilizar nuevas estrategias terapéuticas, más personalizadas, de momento hoy la actuación clínica debe ir encaminada a prevenir y/o curar la obesidad controlando principalmente los factores ambientales y sociales de la misma.

2.1.6. Comorbilidades asociadas a la obesidad

La obesidad es un predictor de riesgo independiente de morbimortalidad. Además, conlleva múltiples comorbilidades que, a su vez, incrementan el riesgo cardiovascular y disminuyen la calidad y esperanza de vida.

Este aumento del riesgo se relaciona con^{47, 48}:

- La distribución de la grasa, siendo mayor en sujetos con obesidad central (visceral o abdominal).
- El grado de obesidad, incrementando la mortalidad por cualquier causa con el aumento del IMC

La relación entre exceso de mortalidad y obesidad se describe mediante una curva en “J” (Figura 7), en la que en ambos extremos de bajo y alto peso (IMC < 18 kg/m² y > 30 kg/m²) existe un aumento de la mortalidad, con un nadir uniforme que señala al normopeso. En la rama ascendente de la curva se

observa como los incrementos en el IMC suponen un aumento exponencial en mortalidad, atribuible a muertes principalmente por enfermedad cardiaca, DM2, HTA y cáncer.

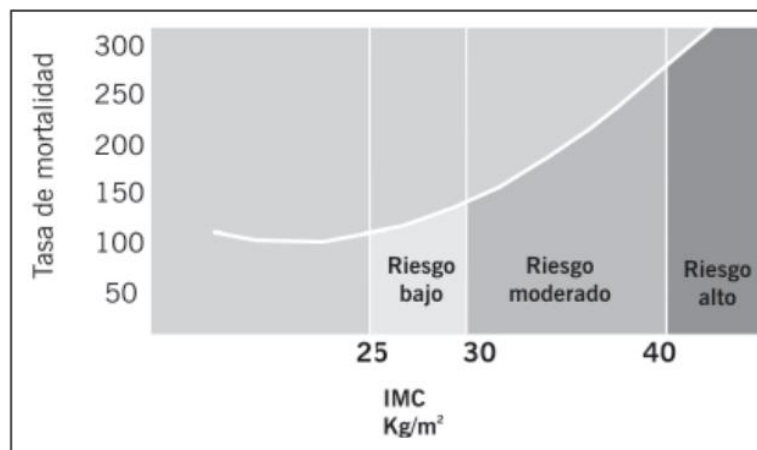


Figura 7. Curva en J y relación IMC-Mortalidad⁴⁹.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la reducción de la esperanza de vida en las personas con obesidad. Los individuos no fumadores con obesidad a los 40 años de edad tienen una expectativa de 6-7 años menor que sus homólogos con normopeso^{50, 51}. Si además son fumadores esta se acorta en 13-14 años. La obesidad es considerada actualmente, tras el tabaquismo, la segunda causa de mortalidad evitable⁵².

2.1.6.1. Clasificación de las comorbilidades asociadas a la obesidad

Existen diferentes formas de clasificar las distintas comorbilidades asociadas a la obesidad^{53-55,138}. De acuerdo con la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO), las comorbilidades asociadas a la obesidad pueden ser clasificadas, según el riesgo vital o la repercusión sobre la calidad de vida, en mayores y menores (Tabla 8):

Tabla 8. Comorbilidades asociadas a la Obesidad (I) ¹³⁸.

MAYORES	MENORES	
DM2	Colelitiasis	Infertilidad
SAHOS	Reflujo	Incontinencia urinaria
HTA	gastroesofágico	de esfuerzo
DLP	Esteatosis hepática	Varices
ECV	SOPQ	Hipertensión
Osteoartropatía severa		intracraneal benigna

Una clasificación utilizada frecuentemente en la clínica es la que divide las comorbilidades en (Tabla 9):

- Dependientes de alteraciones metabólicas secundarias.
- Dependientes de los cambios físico-mecánicos.
- Dependientes del rechazo personal y social.

Tabla 9. Comorbilidades asociadas a la Obesidad (II) ⁵³.

METABÓLICAS	MECÁNICAS	PSICO-SOCIALES
DM2	SAHOS	Depresión
DLP	Miocardopatía	Ansiedad
HTA	Insuficiencia cardíaca	Alteraciones conductuales
ECV	Osteoartrosis	Mayor riesgo de adicciones
Neoplasias		Discriminación social
Colelitiasis		
Hígado graso		
Ovario poliquístico (SOPQ)		

La obesidad, además, no influye de la misma manera en el riesgo de desarrollo de las diferentes comorbilidades, predisponiendo a la aparición de unas más que de otras. La clasificación según su riesgo relativo (RR) (elevado, moderado y bajo) se expone a continuación (Tabla 10).

Tabla 10. Asociación entre obesidad y sus comorbilidades (OMS 1997).

Riesgo elevado ($x > 3$)	Riesgo moderado ($x 2-3$)	Riesgo bajo ($x < 2$)
DM2. IR DLP Colelitiasis SAHOS	HTA Enfermedad coronaria Gonartrosis Hiperuricemia	Ciertas neoplasias SOPQ Infertilidad Lumbalgia Mayor riesgo anestésico

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2009, que incluía los resultados de 89 estudios, de población adulta blanca de EEUU y Europa, con un seguimiento medio de 12,5 años^{53, 55} quedó claramente establecida una muy estrecha asociación significativa del exceso de peso con DM2, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, accidentes vasculares encefálicos, osteoartrosis degenerativa y colelitiasis, así como una asociación significativa con cáncer de mama, endometrio, ovario, colorrectal, renal y pancreático y no significativa con el cáncer prostático.

2.1.6.2. Descripción de las principales comorbilidades

Diabetes mellitus tipo 2

Es de sobra conocido como la presencia de DM2 se asocia estrechamente con la obesidad en ambos sexos y en cualquier raza. El riesgo de DM2 aumenta en relación con el grado y duración de la obesidad y con la distribución abdominal del tejido graso⁵⁶. Múltiples estudios, muestran claramente la fuerte relación obesidad-diabetes, destacando:

- El estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)⁵⁷ demostró que dos tercios de los sujetos con DM2 tenían un IMC superior a

27 kg/m². En este estudio la prevalencia de DM2 fue del 2% para los sujetos con IMC entre 24-29,9 kg/m², del 8% con IMC 30-34,9 kg/m² y del 13% en sujetos con IMC mayor a 35 kg/m².

- También en el estudio Nurses Health Study⁵⁸ que incluyó a 114281 enfermeras de EEUU con un seguimiento de 14 años, el riesgo más bajo de DM2 se asoció a un IMC inferior a 22 kg/m². El RR de diabetes ajustado por la edad se incrementó 40 veces en mujeres con IMC entre 31 y 32,9 kg/m² y hasta 93,2 veces en mujeres con un IMC superior o igual a 35 kg/m².
- Una relación exponencial similar se observó en los más de 51000 varones profesionales de la salud, participantes en el Health Professionals Follow-up Study⁵⁹ cuyo riesgo más bajo se asoció con un IMC menor a 24 kg/m², y fue 42 veces superior en aquellos con IMC mayor o igual a 35kg/m².
- El estudio epidemiológico español Di@bet.es⁹ describe una prevalencia de DM2 en la población española del 13,8 % (7,8 % conocida, 6% desconocida) y una prevalencia de obesidad del 28,2%. El análisis de los resultados mediante regresión logística multivariante mostró una asociación significativa entre la presencia de DM2 con múltiples factores de riesgo, entre ellos con la obesidad, la cual duplica el riesgo de padecer DM2.

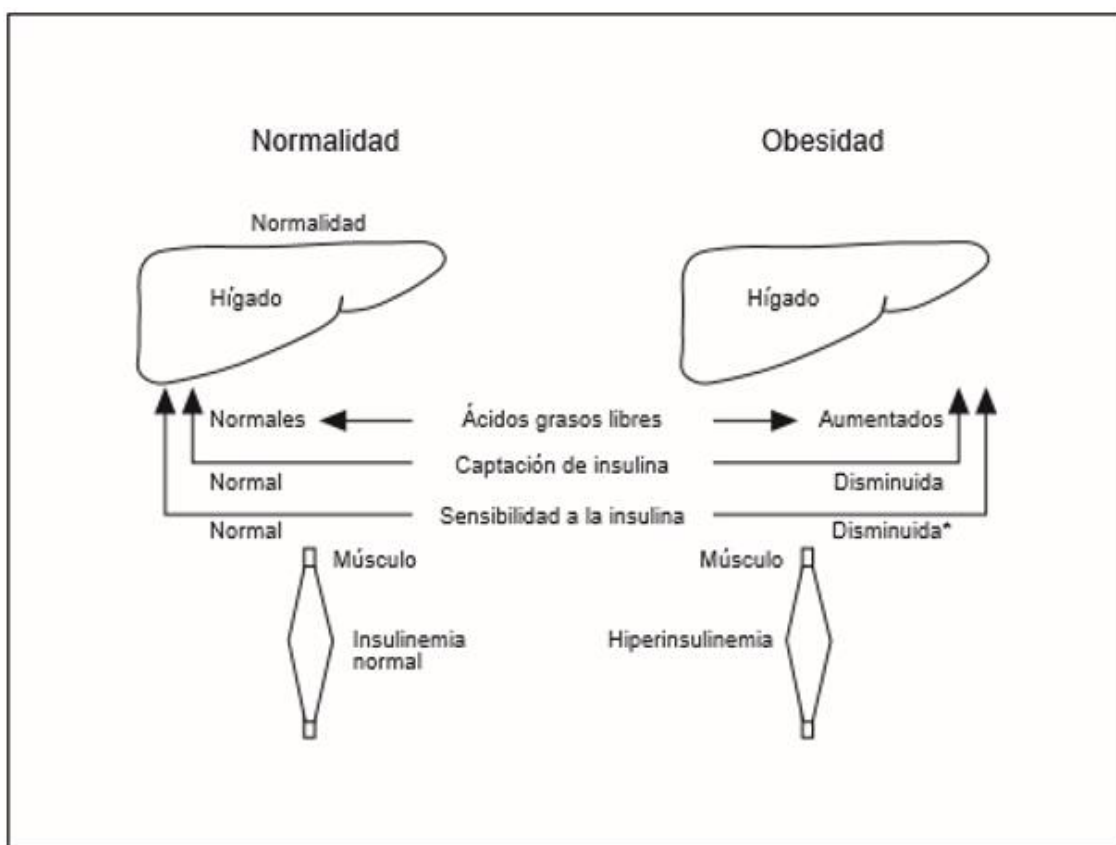
El aumento en la grasa abdominal⁶⁰, valorada mediante el aumento del PC o el ICC, también se ha asociado con un aumento del riesgo de DM2 a igual IMC. Un perímetro de cintura mayor de 102 cm se acompaña de un incremento de 3 veces y media en la incidencia de DM2 a los 5 años, tras corregir la influencia del IMC. En un estudio realizado en japoneses americanos seguidos durante 6 a 10 años, la cantidad de grasa intraabdominal predijo la incidencia de DM2, independientemente de la adiposidad corporal total⁶¹.

El mecanismo principal implicado en el desarrollo de DM2 en individuos obesos es la IR. El exceso de grasa acumulado en las vísceras, relacionado con la obesidad central, es el tejido adiposo metabólicamente más activo que causa mayor IR. Los mecanismos son complejos, involucrando diferentes vías fisiopatológicas y mediados por el aumento en la secreción de citoquinas como

el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la resistina^{62, 63} y la disminución de la adiponectina⁶⁴.

Asimismo, se ha descrito un incremento de los ácidos grasos no esterificados a partir de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, que se acumularían de manera patológica en tejidos sensibles a la insulina⁶⁵. Además, los ácidos grasos a nivel hepático son oxidados estimulando la producción de glucosa a partir del piruvato, inhibiendo la extracción hepática de insulina y la utilización de glucosa por el músculo esquelético⁶⁶.

La combinación de una mayor producción hepática de glucosa y una disminución de su captación periférica favorecerían un estado de IR que, a su vez, determinaría hiperglucemia (Figura 8).



*Por efecto sobre el receptor y postreceptor

Figura 8. Relaciones entre los ácidos grasos y la sensibilidad hepática y muscular a la insulina en sujetos normales y obesos¹.

✚ Dislipemia aterogénica

La DLP aterogénica es la principal causa de riesgo vascular residual elevado; Es la alteración lipídica característica de la DM2 o del síndrome metabólico y se asocia claramente a la presencia de obesidad abdominal^{67, 68}.

Se caracteriza por:

- Aumento de los triglicéridos plasmáticos (TG): ≥ 150 mg/dl.
- Reducción de los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL): < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres.
- Aumento en la proporción de lipoproteínas de baja densidad (LDL): pequeñas y densas con un bajo contenido en ésteres de colesterol y un alto poder aterogénico.

La hiperinsulinemia y la IR asociada a la obesidad serían las responsables del desencadenamiento de este perfil lipídico aterogénico^{69, 70} (Figura 9). La insulina es la encargada de inhibir la lipólisis sobre los adipocitos, lo cual indirectamente, inhibe la secreción de proteínas de muy baja densidad (VLDL) y TG a partir del hígado. Sin embargo, en estados de hiperinsulinemia aunque al principio existe la supresión, luego aparece una estimulación de la secreción de estas partículas lipoproteicas. Se postula que este fenómeno de estimulación hiperinsulinémica se debe a la presencia de ácidos grasos no esterificados, los cuales provienen de un tejido adiposo insulinoresistente. Estos son capaces de estimular la gluconeogénesis, favorecer la secreción de VLDL a partir del hígado y la acumulación de TG en la célula β .

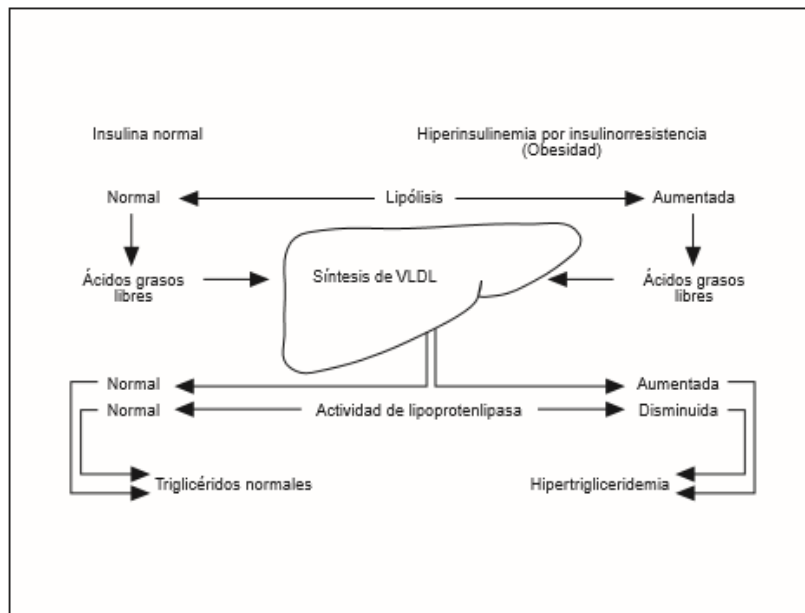


Figura 9. Relación entre insulinemia, insulinoresistencia, actividad de lipoproteína lipasa y concentraciones de TG¹.

La pérdida de peso conlleva una reducción en los valores de TG, colesterol total (CT), LDL y un aumento en las concentraciones de HDL. En un metaanálisis⁷¹ de aproximadamente 70 trabajos sobre la relación entre la pérdida de peso y el metabolismo lipídico concluyó que por cada kilogramo de peso perdido se producía una reducción de un 1% del CT y LDL, un aumento del 1% del HDL y una reducción del 3% de los valores plasmáticos de TG.

Los cambios en los parámetros lipídicos no serían únicamente cuantitativos sino también cualitativos. Pérdidas de peso de entre 6 y 11 kg se han asociado con una reducción significativa en la oxidación de lipoproteína⁷². Esta modificación se asocia con un patrón temporal determinado, así, mientras los TG, el CT y el LDL se reducen, sobre todo, durante las fases iniciales de la pérdida de peso, el HDL tiende a reducirse en ese período y sólo empieza a aumentar cuando el peso se estabiliza.

✚ Hipertensión arterial

La prevalencia de HTA en los obesos puede llegar a ser del 25-50% y el riesgo de padecerla se correlaciona bien con el grado de exceso de peso, principalmente con el grado de obesidad visceral⁷³. Además, la obesidad dificulta el control de la presión arterial por fármacos antihipertensivos⁷⁴.

Los datos longitudinales del estudio de Framingham⁷⁵ cuantificaron en 6,5 mmHg el aumento de la presión arterial por cada aumento de peso del 10%. Los datos del estudio NHANES-III muestran que la prevalencia de HTA ajustada por la edad se incrementa progresivamente con el IMC. El RR de HTA prácticamente se duplica (2,1 en varones y 1,9 en mujeres) en aquellos con IMC > 30 Kg/m² respecto a los sujetos con normopeso⁷⁶ (Figura 10).

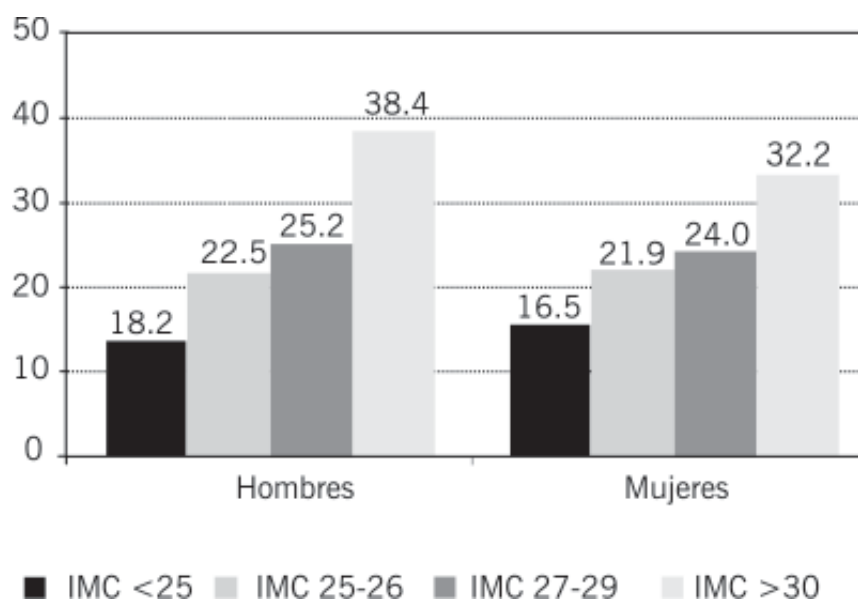


Figura 10. Prevalencia de HTA (%) según IMC⁷⁶.

La presencia de HTA puede ser, a su vez, reversible a medida que se produce una pérdida ponderal. Se estima que por cada 1 kg de peso perdido la presión arterial (sistólica y diastólica) desciende aproximadamente 1 mmHg⁷⁷. Algunas estimaciones sugieren que el control de la obesidad eliminaría cerca de la mitad de los casos de HTA en individuos de raza blanca y alrededor de una cuarta parte en sujetos de raza negra⁷⁸.

Entre las posibles vías patogénicas de la HTA encontramos:

- Sensibilidad a la sal⁷⁹: la evidencia disponible parece mostrar que la HTA ligada a la obesidad es sal-sensible. Esto parece relacionado con una situación de hiperinsulinemia y activación del sistema nervioso simpático.
- Hiperreactividad del sistema nervioso simpático⁸⁰: la sobrealimentación se asocia a un aumento del tono simpático y a un aumento del nivel de noradrenalina, mientras que el ayuno produciría los efectos contrarios. Además la noradrenalina también incrementa la reabsorción tubular de sodio, probablemente a través de la activación de los receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular.
- Hiperinsulinemia e IR⁸¹: son múltiples los mecanismos que generan HTA en los pacientes con síndrome de IR, la hiperactividad del sistema nervioso simpático, la alteración del sistema renina-angiotensina, el desequilibrio entre los efectos vasodilatadores y el efecto retenedor de sal de la insulina, y el estado inflamatorio secundario a obesidad visceral.

Hiperuricemia

Es conocida la asociación del sobrepeso y obesidad con hiperuricemia y gota clínica. Los sujetos con hiperuricemia tienen mayor prevalencia de obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono, DLP e HTA^{82, 83}. Todos estos datos sugieren que la hiperuricemia podría estar relacionada con la hiperinsulinemia y la IR y de esta forma se explicaría el papel que juega el ácido úrico en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria y su asociación con la ECV y renal a través de un daño endotelial.

Síndrome metabólico o síndrome X

Aunque el síndrome metabólico (SM) puede presentarse en pacientes no obesos es mucho más frecuente en estos. Con la obesidad como principal determinante, se desencadena un síndrome que asocia en un mismo individuo,

HTA, alteración del metabolismo de la glucosa y DLP aterogénica. Todos y cada uno de sus componentes son factores de riesgo que elevan la posibilidad de presentar en el futuro enfermedades cardiovasculares^{84, 85}.

El mecanismo patogénico común parece ser la IR (Figura 11). El aumento del tejido adiposo y en particular el incremento de la grasa visceral abdominal, tienen un papel esencial en la patogenia y la morbilidad del SM. Se asocia de forma casi constante un aumento de la insulinemia y resistencia a su acción en tejidos periféricos.

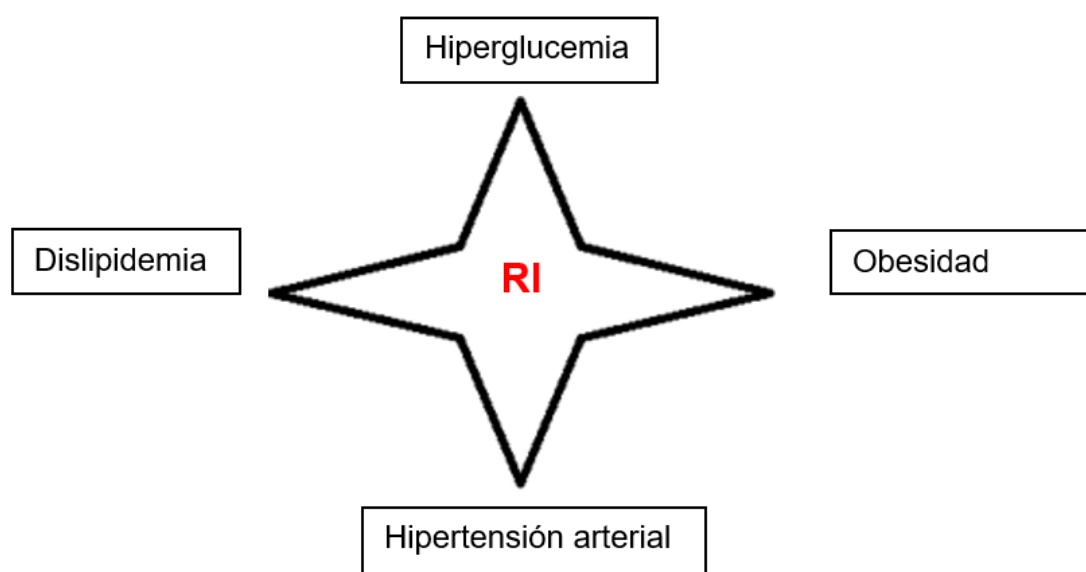


Figura 11. Principales determinantes del síndrome metabólico.

Hay numerosas definiciones del SM; aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de componentes difícilmente mensurables. Las dos más usadas, muy parecidas entre sí, son la de la IDF (International Diabetes Federation) y la NCEP ATP-III (Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program), véase Tabla 11.

Tabla 11 Definición del SM según diferentes organizaciones⁸⁶.

	OMS (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
	Diabetes, anomalía de la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa dos de los siguientes criterios:	Insulinemia en ayunas arriba del percentil 75. Más dos de los siguientes:	Tres o más de los siguientes factores de riesgo:	Obesidad central mayor de 94 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres. Además de dos de los siguientes factores:
Glucosa plasmática		> 110 mg/dL excluyendo pacientes diabéticos	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Presión arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg o con tratamiento de presión arterial	≥ 130/85 mmHg	Sistólica ≥ 130 mmHg Diastólica ≥ 85 mmHg
Triacilglicéridos	≥ 150 mg/dl	> 2.0 mmol/L (178 mg/dL)	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL	hombres: < 35 mg/dL mujeres: < 39 mg/dL	< 1.0 mmol/L (39 mg/dL)	Hombres: < 40 mg/dL Mujeres: < 50 mg/dL)	Hombres: < 40 mg/dL Mujeres: < 50 mg/dL)
Obesidad	Hombres: circunferencia de cintura > 90 cm Mujeres: circunferencia de cintura > 85 cm y/o índice de masa corporal > 30 kg/m ²	Hombres: circunferencia de cintura > 94 cm Mujeres: circunferencia de cintura > 80 cm	Hombres: circunferencia de cintura > 102 cm Mujeres: circunferencia de cintura > 88 cm	
Microalbuminuria	Tasa de excreción de albúmina en orina > 20 µg/min			

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: Grupo Europeo para el estudio de resistencia a la insulina; NCEP ATPIII: Tercer panel para el tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación del Colesterol; IDF: Federación Internacional de Diabetes.

El SM y sus distintos componentes confieren un elevado riesgo cardiovascular y se estima que este duplica el hallado en sujetos sin SM a igualdad de edad y sexo.

Patología cardíaca

La obesidad se asocia con cambios en la geometría cardíaca, insuficiencia cardíaca y con un aumento del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica.

Véase apartado específico, “Obesidad y corazón”, donde se desarrollará este tema más ampliamente.

Enfermedad cerebrovascular

La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular. El incremento del tejido adiposo y la liberación de diferentes mediadores y sustancias por el adipocito generan cambios endoteliales y favorece además la coagulación y la adherencia plaquetaria. La asociación de la obesidad con otros factores de riesgo como la HTA, DLP, la enfermedad coronaria y la DM2 aumenta el riesgo de un evento cerebrovascular⁸⁷. El riesgo de ictus isquémico, se incrementa en relación con el IMC, siendo prácticamente el doble en los individuos con IMC > 30 kg/m² en comparación con los pacientes normopeso.

Enfermedades digestivas

La obesidad se asocia con diversas complicaciones digestivas, entre ellas destaca la asociación con:

- Colelitiasis: el principal factor de riesgo nutricional en el desarrollo de cálculos biliares es la obesidad⁸⁸. La incidencia de litiasis biliar se eleva en forma paralela al incremento del IMC; Se ha estimado que la incidencia anual de litiasis biliar asintomática es del 1% en mujeres con IMC > 30 kg/m² y del 2% en aquellas con un IMC > 45 kg/m². El mecanismo etiopatogénico parece ser la mayor síntesis de colesterol en el hígado lo que origina sobresaturación de la bilis.
- Hígado graso⁸⁹: la obesidad se relaciona con un mayor riesgo de padecer un hígado graso no relacionado con el abuso de alcohol (HGNA), entidad que engloba desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis con grados variables de fibrosis, y que es la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales. La obesidad no sólo tiene un papel

relevante en las fases iniciales del HGNA, sino que también contribuye a la progresión del daño hepático⁹⁰. Actualmente, se considera a la IR asociada a la obesidad como el pilar patogénico central de la esteatosis hepática, interfiriendo en el metabolismo hepático de los ácidos grasos a diferentes niveles.

La reducción de peso en estos pacientes se correlaciona en múltiples estudios con la mejoría de las alteraciones metabólicas, como la IR y las concentraciones séricas de adipocinas, así como de las lesiones histológicas hepáticas características del HGNA, como esteatosis, degeneración balonizante y fibrosis^{91, 92}.

- Reflujo gastroesofágico, hernias de hiato, esofagitis: la obesidad se asocia claramente con la presencia de reflujo, esofagitis y lesiones precursoras de cáncer de esófago, como el esófago de Barret⁹³.

Enfermedad renal

La obesidad y el SM que la acompaña producen daño renal incrementando la prevalencia de enfermedad renal crónica. Las consecuencias en el riñón se manifiestan por un incremento de la microalbuminuria (MAU), mayor riesgo de proteinuria y reducción del filtrado glomerular, asociándose a largo plazo a enfermedad renal terminal^{94, 95}.

Enfermedades respiratorias

El SAHOS caracterizado por hipoventilación, hipercapnia y somnolencia se producen como consecuencia de un mayor o menor grado de colapso de la vía respiratoria. Además de otros factores como la edad, sexo, menopausia, tabaquismo y consumo de alcohol, la obesidad constituye un elemento de riesgo de desarrollo de SAHOS multiplicando por 10 la probabilidad de su aparición. En casos de obesidad mórbida puede alcanzar una prevalencia del 80% en varones y 50% en mujeres. Se postula que en la obesidad el acúmulo de grasa cervical

podría condicionar el estrechamiento de la vía aérea que junto con una pérdida del tono muscular glosso-faríngeo produciría una reducción del flujo aéreo durante las fases inspiratorias. La distribución central de la grasa se relaciona con la predicción de SAHOS en pacientes obesos.

El SAHOS en sí mismo es capaz, a su vez, de inducir una serie de efectos que afectan la función cardiovascular⁹⁶, la regulación metabólica y hormonal y el estado neurocognitivo siendo responsable de una elevada tasa de morbi-mortalidad. Es por ello, que cuando el SAHOS se desarrolla en un paciente con obesidad se potenciarán estas alteraciones incrementando la morbimortalidad.

La pérdida de peso, juega un papel esencial en el tratamiento del SAHOS⁹⁷. Pérdidas moderadas de peso del 10% se acompañan de reducciones significativas del índice de apneas de 26% y reducciones mayores en torno al 25-50% de peso comportan un descenso de 70-98% en los índices de SAHOS.

Vasculopatía periférica

La obesidad predispone a la estasis venosa en extremidades inferiores lo que, agravado por el sedentarismo de estos pacientes, es un factor de riesgo de primer orden en la incidencia de varices y trombosis venosa profunda (TVP).

Alteraciones osteoarticulares

Múltiples alteraciones osteoarticulares se han relacionado con la presencia de obesidad, entre ellas:

- Osteoartritis y Artrosis: la artrosis es la enfermedad músculo esquelética más frecuente en España, afectando a un 40% de las personas de más de 60 años, y una de las mayores causas de discapacidad. La posibilidad de sufrir artrosis en personas con obesidad (IMC > 30 kg/m²) es 6,9 veces mayor que en personas con normopeso. Es, conjuntamente con la edad, el factor más claramente implicado en el mecanismo fisiopatológico de la

artrosis. El riesgo de artrosis aumenta gradualmente con el IMC (principalmente en mujeres) y representa una parte muy importante de los costes atribuidos a la obesidad. En un estudio en mujeres gemelas, se estimó que por cada aumento de 1 kg de peso, el riesgo de desarrollar artrosis aumenta entre 9 y 13%. Un descenso en IMC de 2 o más puntos conllevaría un descenso de 50% del riesgo de artrosis.

Las articulaciones afectadas más relacionadas con la obesidad son las de carga (tobillo, rodilla, articulaciones intervertebrales, coxofemoral) debido a una mayor degradación del cartílago articular, que puede manifestarse en forma inflamatoria aguda (artritis con derrame articular) o crónica (artrosis)⁹⁸; pero también se ha encontrado relación entre la obesidad y la artrosis en articulaciones que no son de carga (manos) o con la propia artrosis generalizada, pudiendo encontrar una explicación en el ambiente inflamatorio crónico secundario a la obesidad que lesiona el cartílago articular independientemente del efecto carga. La obesidad severa se asocia con una necesidad prematura de colocación de prótesis de rodilla y cadera⁹⁹.

El tratamiento de la artrosis debe ser multidisciplinar, siendo la recomendación de la pérdida de peso fundamental y necesario desde el abordaje inicial.

- Síndrome del túnel carpiano y lumbociatalgia: la afectación a nivel de la columna cervical, dorsal o más frecuentemente lumbar, provoca una compresión axonal que puede manifestarse en forma de síndrome de túnel carpiano o ciatalgia. Además, la obesidad se asocia con degeneración del disco intervertebral lumbar.
- Otras: el sobrepeso y la obesidad aumenta la probabilidad de presentar tendinitis en el tobillo y fascitis plantar, dolor crónico en miembros inferiores y dolor plantar crónico.

Neoplasias

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En el 5-10% de los casos se han implicado factores genéticos y hereditarios, siendo en el 90% restante, factores ambientales y de estilo de vida tales como la dieta, el tabaco y alcohol, la obesidad, las infecciones, los agentes contaminantes y la exposición a radiaciones. En sujetos no fumadores, la obesidad, la dieta y el sedentarismo son los principales factores de riesgo asociados a neoplasia. A través de estudios epidemiológicos se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian a mortalidad por un gran número de cánceres y que el 14% y el 20% de todas las muertes por cáncer en EEUU, en hombres y mujeres respectivamente, pueden atribuirse a la existencia de sobrepeso u obesidad. Ciertas neoplasias se observan con mayor frecuencia en los sujetos obesos¹⁰⁰. En los varones cabe destacar las neoplasias de próstata, recto y colon, mientras que en las mujeres se observa una mayor incidencia de cáncer de mama (en posmenopáusicas), endometrio y vesícula biliar.

Existe suficiente evidencia, avalada por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) y la World Cancer Research Fund (WCRF), para relacionar la obesidad con determinadas neoplasias¹⁰¹:

- Esófago (adenocarcinoma): lesiones precursoras de cáncer de esófago, como el esófago de Barret, se asocian a reflujo y esofagitis, ambos más habituales en obesos^{93, 94}.
- Páncreas: la obesidad abdominal se asocia con mayor riesgo de cáncer de páncreas. En el estudio Women's Health Initiative se observó como las mujeres con una relación cintura-cadera en el rango más alto tenían un 70% de mayor riesgo de cáncer de páncreas, comparado con mujeres en rangos más bajos¹⁰².
- Cáncer colorrectal: a través de estudios de casos y controles y de cohortes se ha podido establecer de forma consistente que el

sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer colorrectal tanto en hombres (RR 1,5-2,0) como en mujeres (RR 1,2-1,5)^{103, 104}. El efecto del IMC sobre el riesgo de cáncer de colon es mayor sobre los cánceres de colon distal y en los individuos con historia familiar de neoplasia de colon.

- Cáncer de mama (en mujeres postmenopáusicas): la obesidad incrementa las tasas de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas en un 30-50%, probablemente a través de sus efectos estrogénicos^{102, 105}. Este riesgo se observa principalmente en mujeres que nunca han usado terapia hormonal para la menopausia y para tumores que expresan tanto receptores de estrógeno como de progesterona.
- Cáncer de endometrio: existe una fuerte y consistente relación entre obesidad y cáncer de endometrio (RR 2,5-3), siendo la obesidad la causa subyacente del 39% de los casos de cáncer endometrial¹⁰⁵.
- Cáncer de próstata: los varones obesos tienen con mayor frecuencia tumores prostáticos de gran volumen, alta frecuencia de márgenes positivos y factores patológicos adversos¹⁰⁶. El IMC sería un predictor independiente de recaída bioquímica tras tratamiento¹⁰⁷.
- Cáncer renal: Entre los factores de riesgo asociados al cáncer de riñón destacan el consumo de tabaco, la obesidad y la exposición ocupacional¹⁰⁸. Se ha encontrado una mayor asociación en las mujeres.
- Cáncer de hígado y vesícula, existe una asociación entre peso y riesgo, especialmente en mujeres (RR 1,88 en mujeres vs 1,35 para hombres)¹⁰⁹. La obesidad no sólo aumentaría la incidencia de neoplasias hepáticas primarias, sino que también incrementaría su mortalidad.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la asociación entre la obesidad y cáncer como (Figura 12):

- El aumento del factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF-1) debido a la IR del paciente obeso (molécula mitogénica antiapoptótica y pro-angiogénica).
- La producción de esteroides sexuales (estrógenos) en el tejido adiposo en exceso, asociado con aumento del riesgo de cánceres hormono-dependientes.
- La mayor concentración de leptina en los obesos (mitógena, anti-apoptótica, pro-angiogénica y proinflamatoria), frente a un descenso de la adiponectina con efectos contrarios.
- El estado de inflamación y estrés oxidativo crónico, con producción anómala de citoquinas, reactantes de fase aguda y activación de señales pro-inflamatorias, responsables de la activación de señales proliferativas, angiogénicas y metastásicas.
- Otros mecanismos como la hipoxia inducida por la obesidad, factores mecánicos como la HTA (carcinoma renal), el reflujo gastroesofágico (adenocarcinoma esófago) o el aumento de captación tiroidea de iodo (cáncer de tiroides).

En resumen, la obesidad se relaciona con el desarrollo de múltiples neoplasias. Estos datos apoyan la importancia de la prevención y tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

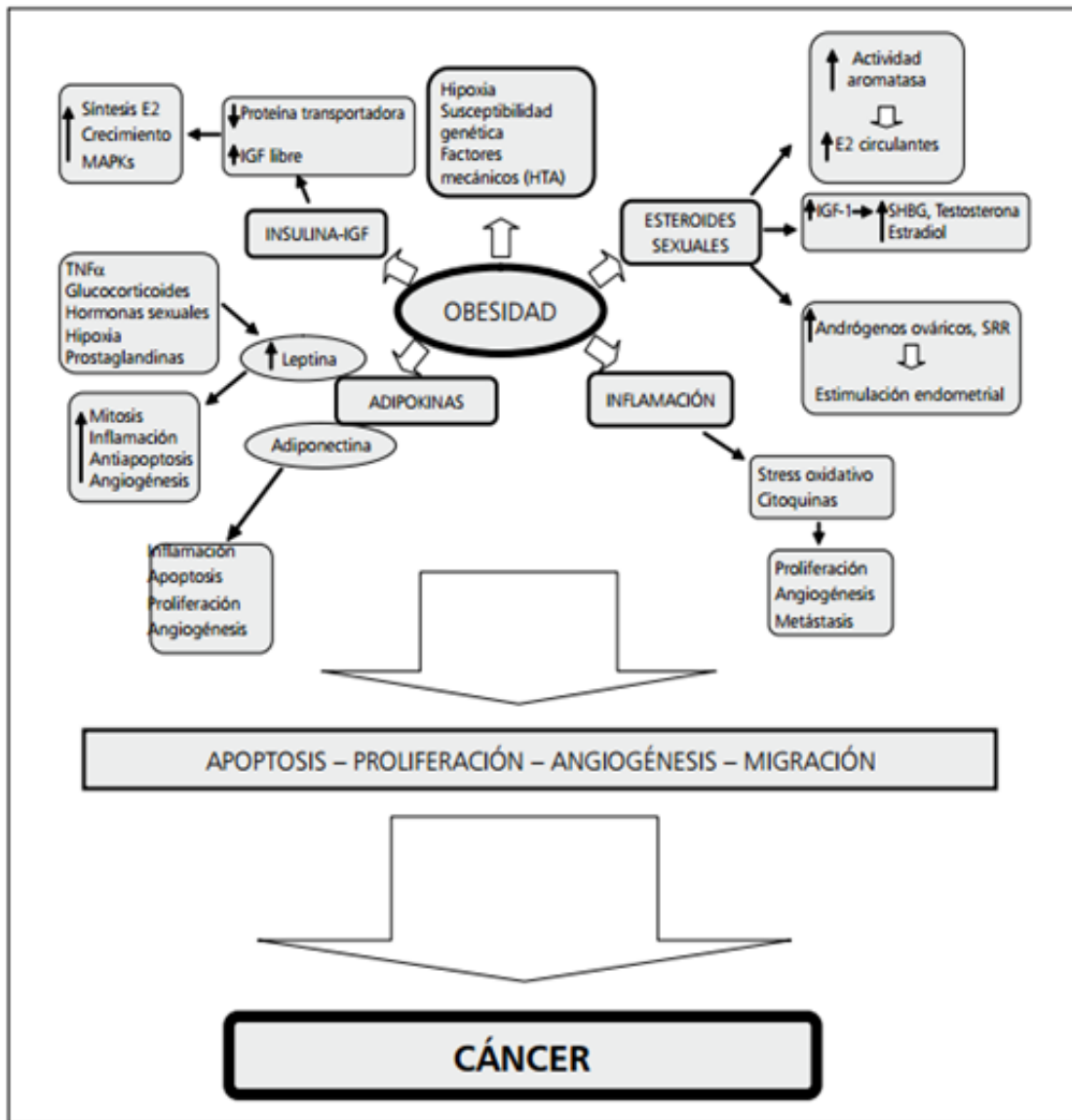


Figura 12. Mecanismos biológicos de la relación entre obesidad y cáncer¹¹⁰.

✚ Alteraciones psicológicas y psicosociales

Si bien no se ha demostrado que exista un trastorno específico en la personalidad del obeso, estos sufren con frecuencia alteraciones psicológicas, en su salud emocional y autoestima. La obesidad aparece con frecuencia asociada a una serie de psicopatías como depresión, ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria o distorsión de la imagen corporal, así como alteraciones en las relaciones sociales e integración social¹¹¹, deteriorando la calidad de vida¹¹². Continúa en debate si la obesidad provoca alteraciones específicas en

la personalidad o son éstas las que desencadenan la obesidad. Independientemente, se hace necesario que el tratamiento de la obesidad sea un tratamiento integral, atendiendo a la esfera biopsicosocial.

Alteraciones ginecológicas

Las mujeres obesas presentan una elevada prevalencia de alteraciones menstruales, ciclos anovulatorios, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad¹¹³. Además la obesidad se relaciona con complicaciones obstétricas, como HTA, diabetes gestacional, parto distócico y mayor número de cesáreas.

Otras comorbilidades

Entre otras complicaciones médicas relacionadas con la obesidad cabe destacar la incontinencia urinaria, la hipertensión endocraneal benigna, alteraciones cutáneas (estrías, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intértrigo), etc.

EN RESUMEN, la obesidad se relaciona con un aumento de la incidencia de numerosas enfermedades, lo que la convierte en un problema de gran trascendencia sociosanitaria y económica.

2.1.7. Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad requiere un “abordaje global” que incluya cambios en el estilo de vida, basados en un tratamiento dietético, apoyo psicológico, un plan de actividad física y en caso necesario, farmacoterapia o cirugía. Una pérdida moderada de peso, de entre un 5-10% al año, conlleva ventajas clínicas importantes con disminución de la morbimortalidad asociada a la obesidad. Las opciones de tratamiento, el riesgo asociado al mismo y su indicación según IMC se reflejan en la siguiente tabla (Tabla 12).

Tabla 12. Abordaje terapéutico de la obesidad.

	RIESGO	IMC 25-25,9	IMC 27-29,9	IMC 30-34,9	IMC 35-39,9	IMC >40
Dieta, ejercicio físico y modificación conductual	Bajo	+	+	+	+	+
Tratamiento farmacológico	Intermedio		Con comorbilidad	+	+	+
Cirugía	Alto				Con comorbilidad	+

2.1.7.1. Tratamiento dietético

Una dieta saludable, debe basarse en el consumo de alimentos bajos en grasas, frutas, cereales enteros y vegetales, reduciendo la ingesta de alimentos de alta densidad energética, alcohol y bebidas azucaradas¹¹⁴.

Las modificaciones en los hábitos dietéticos deben tener como objetivo conseguir que la ingesta calórica diaria sea inferior al gasto energético total. Una reducción energética de 500 a 1000 kcal diarias en la dieta puede producir una pérdida de peso de entre 0,5 y 1 kg/semana¹¹⁵. Además, es recomendable distribuir adecuadamente la ingesta de los alimentos durante el día y evitar la toma de alimentos entre comidas (picoteo) y los ayunos prolongados (Tabla 13).

Tabla 13. Recomendaciones de ingesta diaria según macronutrientes¹¹⁵.

ENERGÍA	DÉFICIT DE 500-600 Kcal/día*
Hidratos de Carbono	45-55%
Proteínas	15-25%
Grasas Totales	25-35%
Ác. grasos saturados	<7%
Ác. grasos monoinsaturados	15-20%
Ac. grasos poliinsaturados	<7%
Ác. grasos trans	<2%
Fibra	20-40gr

*Según estimaciones basales obtenidas mediante fórmulas o la ingesta habitual.

➤ Tipos de dietas:

a) **Dietas hipocalóricas equilibradas:** son las más recomendadas por las distintas sociedades científicas en el tratamiento de la obesidad. Generalmente tienen un aporte calórico total superior a 800 kcal/día y originan un déficit calórico de entre 500-1000 kcal/día. La distribución de los macronutrientes es equilibrada, siendo bastante similar a las recomendaciones de la población general.

b) **Dietas de muy bajo contenido calórico o ayuno modificado:** se caracterizan por su bajo aporte calórico, entre 400 y 800 kcal, habitualmente en forma de preparados farmacéuticos e incluyendo en su fórmula proteínas, vitaminas y minerales. Su prescripción debe hacerse únicamente bajo control médico cuando se requiera una pérdida de peso rápida y por un periodo corto de tiempo, no superior a 16 semanas.

c) **Dietas hipocalóricas desequilibradas:** son dietas desequilibradas en macronutrientes y por lo tanto pueden implicar déficits nutricionales e incrementar a muy largo plazo el riesgo de mortalidad total y cardiovascular fundamentalmente cuando la proteína es de origen animal. La más conocida de este grupo es la dieta hiperproteica¹¹⁵ que podría inducir mayor pérdida de peso

a corto plazo (< 6 meses) que una dieta convencional equilibrada diferencia que no mantiene a largo plazo (> 12 meses).

2.1.7.2. Ejercicio físico

La práctica regular de ejercicio físico conlleva múltiples beneficios sobre la salud, estando inversamente relacionada con cualquier causa de mortalidad en todos los pacientes, independientemente de su IMC o PA. El ejercicio promueve y mantiene la pérdida de peso, disminuye la obesidad abdominal, mejora la condición cardiorrespiratoria, reduce los FRCV, disminuye el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, la IR y la mortalidad cardiovascular¹¹⁶. Por ello, la intervención conjunta sobre el estilo de vida, actividad física y dieta saludable es más efectiva en la reducción de grasa corporal que la modificación aislada sobre la dieta¹¹⁷.

Es importante individualizar los regímenes de la actividad física considerando la edad del individuo, los FRCV, la comorbilidad y la capacidad funcional. Se recomienda realizar actividad física que permita un gasto energético semanal de 2500 kcal (~ 300 kcal/día), lo que equivale a unos 300 minutos/semana de actividad física de intensidad moderada¹¹⁸.

2.1.7.3. Tratamiento farmacológico

La indicación del tratamiento farmacológico (combinada con dieta y actividad física) debe ser individualizada, considerando el perfil beneficio-riesgo, las comorbilidades y los tratamientos asociados para evaluar los efectos secundarios y las interacciones¹¹⁹. Es relativamente fácil conseguir pérdidas de peso a corto plazo, pero es muy complicado mantenerlas a largo plazo. Esto se debe, por un lado, a la alta tasa de abandonos y/o mala adherencia al tratamiento y, por otro lado, a que se ponen en marcha mecanismos fisiológicos que modifican el balance energético para restablecer el peso inicial. El tratamiento

farmacológico podría favorecer pérdidas de peso mayores y más prolongadas que el tratamiento convencional sólo con dieta, ejercicio y cambios conductuales; sin embargo, la mayor parte de los pacientes recuperan el peso perdido cuando se suspende la medicación, por lo que probablemente el tratamiento farmacológico debería ser de por vida.

❖ Eficacia de un fármaco en el tratamiento de la obesidad:

- Según la Food and Drug Administration (FDA) para que un fármaco sea considerado efectivo para el tratamiento de la obesidad debe cumplir las siguientes características:
 - Una diferencia de peso significativa respecto a un placebo mayor del 5% al finalizar 1 año de tratamiento.
 - El porcentaje de sujetos que pierdan más de un 5% de peso debe alcanzar al menos al 35% de los casos respecto al placebo, siendo esa diferencia estadísticamente significativa.
- Por su parte, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige:
 - Alcanzar una diferencia significativa de peso de al menos un 10% en un año y que esta pérdida de peso sea al menos un 65% superior a la alcanzada con placebo.

En ambos casos, FDA y EMA, mantiene que la pérdida de peso debe ir acompañada de mejoría en los FRCV asociados.

Por tanto, el fármaco “ideal” para el tratamiento de la obesidad debería cumplir:

- ✓ Ser eficaz (según descripción de la FDA/EMA) + conseguir mejoría de las comorbilidades.
- ✓ Presentar un perfil riesgo-beneficio favorable, demostrando seguridad a largo plazo.
- ✓ Tener un precio razonable (enfermedad crónica de elevada prevalencia).

En la actualidad existen pocas opciones farmacológicas aprobadas para el tratamiento contra la obesidad. Múltiples tratamientos han sido retirados por

sus efectos secundarios, tal es el caso de las anfetaminas, la sibutramina o el rimonabant¹²⁰.

❖ Fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad:

A continuación, se muestra los distintos fármacos anorexígenos retirados y el motivo de retirada (Tabla 14).

Tabla 14. Fármacos anorexígenos retirados y motivo de retirada.

Fármaco	Motivo de retirada
Dinitrofenol	Neuropatía y cataratas
Anfetaminas	Adicción, toxicidad del sistema nervioso y cardíaco
Rainbow-pills	Muerte súbita
Aminorex	Hipertensión pulmonar
Fenfluramina y desfenfluramina	Enfermedad valvular. Hipertensión pulmonar
Rimonabant	Depresión, riesgo de suicidio
Sibutramina	Enfermedad cardiovascular

Actualmente, existen 3 fármacos disponibles en España, con indicación en ficha técnica para el tratamiento de la obesidad, bajo prescripción médica pero no financiados por el sistema nacional de salud. El más antiguo y con mayor experiencia clínica es el orlistat (Xenical®) y más recientemente han sido aprobados por la EMA y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la combinación de Bupropión-Naltrexona (Mysimba®) y Liraglutida 3.0 (Saxenda®).

- Orlistat (Xenical®): inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la absorción de las grasas de la dieta en una proporción del 30%. Consigue pérdidas de peso del 3% superior a placebo. En un metaanálisis¹²¹ de 12 ensayos, los pacientes tratados con orlistat consiguieron una pérdida de 5-10 kg (reducción de un

8% del peso inicial), respecto a 3-6 kg en el grupo placebo. El estudio XENDOS, el de mayor duración hasta el momento (4 años) la pérdida de peso fue superior en el grupo de orlistat respecto a placebo (11% vs 6%) al finalizar el primer año, y esta diferencia se mantuvo durante los 3 años siguientes, manteniendo una pérdida de peso del 6,9% vs 4,1%, además de una mejoría evidente de las comorbilidades asociadas a la obesidad¹²². El tratamiento debe interrumpirse si a las 12 semanas de su inicio los pacientes no han perdido, al menos el 5% del peso corporal. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, especialmente cuando no se siguen las indicaciones de una dieta baja en grasa. Son leves y autolimitados, y suponen menos de 1% de los abandonos. Entre los poco frecuentes pero graves destaca el daño hepático severo y fallos renales por cálculos renales de oxalatos¹²³.

- Liraglutida 3.0 mg (Saxenda®)¹²⁴: solución inyectable en plumas precargadas, es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Autorizado previamente para el tratamiento de la DM2 (Victoza®) a dosis menores de hasta 1,8 mg al día. Por su efecto anorexígeno y sobre el retraso del vaciado gástrico ha demostrado eficacia y seguridad en los pacientes tratados. Analizando conjuntamente los resultados de los 5 estudios fundamentales en los que participaron más de 5.800 pacientes obesos o con sobrepeso, con una duración de hasta 56 semanas, produjo una reducción del 7,5 % del peso corporal, comparado con un 2,3 % de reducción en los pacientes que recibieron placebo (pérdida mayor en mujeres). Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. El tratamiento con Liraglutida 3.0 debe interrumpirse si después de 12 semanas con la dosis de 3 mg/día, los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial.
- Combinación de Bupropión-Naltrexona (Mysimba®)¹²⁵: este fármaco actúa sobre las zonas del cerebro que controlan la ingesta y el balance calórico, y reducen el efecto de la sensación placentera asociada al consumo de alimentos. Cuando se administran juntos, bupropión y naltrexona, sus acciones reducen el apetito y la cantidad de comida ingerida por los

pacientes, a la vez que aumentan el gasto energético, lo que ayuda a seguir una dieta baja en calorías y a reducir el peso corporal. Según estudios, esta combinación produce pérdidas de al menos el 5%, recomendando su interrupción si no lo consigue tras 16 semanas. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y estreñimiento; mareos y sequedad de boca. No debe utilizarse en determinados pacientes con un riesgo especial de efectos adversos, como son los que presentan una reducción intensa de la función hepática o renal, los que tienen la presión arterial elevada y no controlada o los que han sufrido convulsiones, así como en pacientes con determinados problemas psicológicos o que tengan un tumor cerebral o se estén sometiendo a la privación de alcohol o ciertos fármacos.

Además, existen otros fármacos “comercializados con otro fin” (no admitidos en España para el tratamiento de la obesidad) en los que, incidentalmente, se ha observado que promueven la pérdida de peso, entre ellos:

- Topiramato: fármaco anticomercial que como efecto secundario disminuye el apetito y el peso corporal, mostrando una diferencia promedio de unos 5 kg con respecto a placebo. Frecuentes efectos secundarios (parestias, somnolencia, trastornos de atención). Más útil en el control de impulsos en pacientes con obesidad y trastorno por atracón¹²⁶.

- Fluoxetina: aprobada en el tratamiento de la depresión, los trastornos obsesivo-compulsivos y la bulimia. La tasa de recuperación del peso perdido al año del tratamiento es cercana al 50%. Se podrían plantear como fármaco de elección en los pacientes obesos con depresión, ya que muchos otros antidepresivos producen ganancia de peso.

Otros fármacos con indicación en “pacientes diabéticos” tienen además una acción positiva sobre la pérdida de peso, estos son:

- Metformina, es un hipoglucemiante oral que disminuye la producción hepática de glucosa, y la IR de los tejidos periféricos. Al mejorar la sensibilidad a la

insulina, en comparación con placebo, se ha asociado a una mejoría en el peso, IMC y circunferencia de cintura¹²⁷.

- Agonistas de GLP-1, son fármacos de administración subcutánea, cuya acción sobre la pérdida de peso se basa en el enlentecimiento del vaciado gástrico (sensación de plenitud) y en una acción a nivel central, atravesando la barrera hematoencefálica y disminuyendo del apetito. Las pérdidas de peso oscilan, según estudios, entorno a los 3-4 kg peso y lo hace sobre todo a expensas de grasa central. Además, tiene un efecto positivo sobre la tensión arterial y el perfil lipídico¹²⁸.

- SGLT-2: fármacos glucosúricos, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. La pérdida de peso, de aproximadamente 3 kg, es consecuencia de su mecanismo de acción a nivel renal, inhibiendo selectivamente el cotransportador SGLT2 de sodio-glucosa, produciendo glucosuria y su consecuente pérdida calórica¹²⁹.

En los EEUU, se dispone además de otros fármacos aprobados por la FDA y comercializados para el tratamiento de la obesidad:

- Lorcaserina (Belviq®): agonista selectivo del receptor de serotonina 2C (5HT_{2c}); disminuye del apetito y aumenta la sensación de saciedad, consiguiendo pérdidas medias de peso de 5,8 kg.

- Combinación de fentermina y topiramato (Qysmia®): esta combinación de fentermina (agente noradrenérgico de acción central) y topiramato (antiepiléptico) permite un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, consiguiendo pérdidas medias de peso al año de 12,6 kg (un 10,9% del peso inicial) en los pacientes tratados comparados con placebo (ensayo clínico EQUIP)¹³⁰. Sus principales efectos secundarios son: parestesias, vértigo, disgeusia, insomnio, estreñimiento, sequedad de boca, incremento del ritmo cardiaco, reducción de los niveles de bicarbonato y afectación de la memoria y la atención.

2.1.7.4. Cirugía de la obesidad

El tratamiento higiénico-dietético junto a la terapia farmacológica consigue pérdidas de peso a medio plazo próximas al 10%. Sin embargo, a largo plazo, estos tratamientos fracasan con frecuencia en sujetos con obesidad mórbida. La cirugía bariátrica es el único tratamiento que ha demostrado mejorar estas expectativas a largo plazo (más de 5 años), demostrando una reducción en la morbimortalidad y una mejoría de la calidad de vida, siendo un tratamiento altamente coste-efectivo¹³¹⁻¹³⁴.

La cirugía de la obesidad, cuyo objetivo principal es reducir significativamente las comorbilidades asociadas y mejorar la calidad de vida, es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones. Tiene una mortalidad del 1-2% y una morbilidad quirúrgica próxima al 10%, dependiendo de la experiencia clínica del equipo médico-quirúrgico.

La evaluación del paciente con obesidad mórbida debe ser contemplada desde una vertiente multidisciplinar que incluya endocrinólogos, cirujanos, nutricionistas, anestelistas, psicólogos y psiquiatras y cuantos otros especialistas se considere necesario, en función de la patología asociada que presente el paciente (Figura 13).

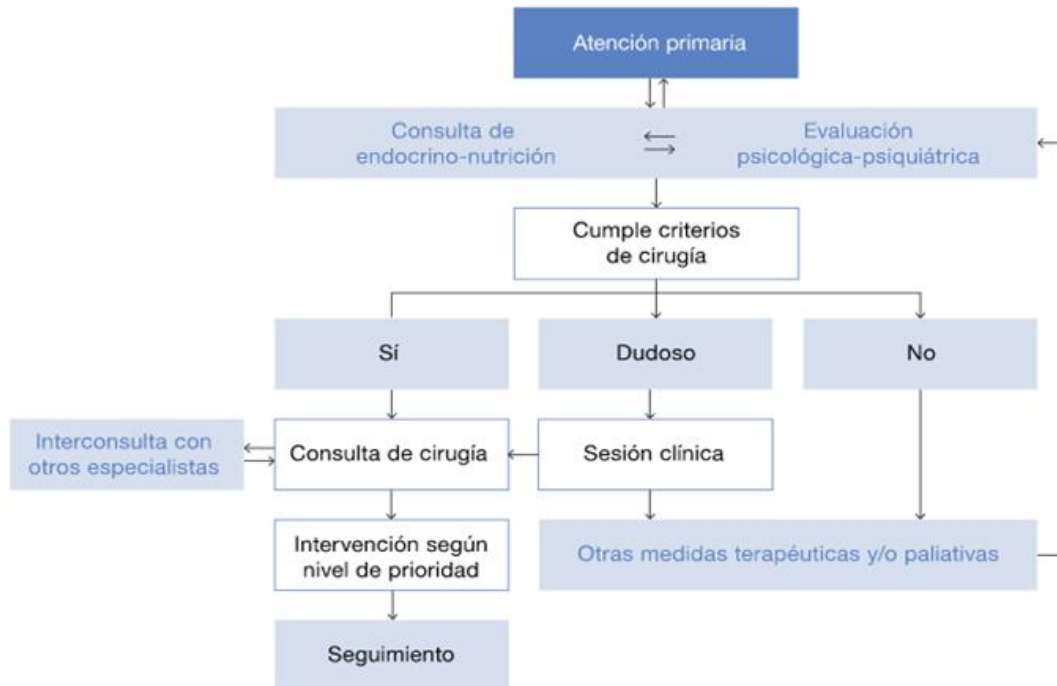


Figura 13. Circuito habitual del paciente candidato a cirugía bariátrica¹³⁵.

La pérdida de peso inicial suele ser rápida, estabilizándose por lo general tras 1 o 2 años de la cirugía. De manera general se describen pérdidas de peso de entre el 50 al 75% del peso excesivo inicial, además de la mejora de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

La pérdida total de peso, el tiempo en alcanzarla, así como el mantenimiento a largo plazo, dependen de factores como¹³⁵:

- Peso inicial
- Grado de restricción o malabsorción de la técnica quirúrgica empleada
- Seguimiento y conducta del paciente

➤ Selección del paciente candidato a la cirugía bariátrica

Un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica si su IMC es $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ junto con la coexistencia de otras comorbilidades mayores susceptibles de mejora tras la pérdida de peso. Además de estas condiciones mínimas, se requiere que los pacientes reúnan una serie de requisitos adicionales (véase Tabla 15) que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía^{136, 137}.

Tabla 15. Criterios de selección para cirugía bariátrica¹³⁸.

Edad de 18 a 60 años. En los mayores de 60 años se valora de forma individual.
IMC > 40 kg/m ² . IMC > 35 kg/m ² con comorbilidad mayor.
Obesidad mórbida establecida al menos 5 años.
Fracaso bien documentado del tratamiento no quirúrgico.
Descartar obesidad por endocrinopatías (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, etc.).
Estabilidad psicológica: ausencia de toxicomanías, alcoholismo, psicosis mayores, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa, trastorno por atracón).
Capacidad de entender los mecanismos por los que se pierde peso por la cirugía, comprender que el objetivo no es conseguir el peso ideal y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
Compromiso de adhesión al seguimiento tras la intervención.
Firma del consentimiento informado tras recibir toda la información oral y escrita.

➤ Selección de la técnica quirúrgica:

La “intervención ideal” debe cumplir una serie de requisitos, basados en los postulados de Fobi y Baltasar^{135, 139, 140}.

Esta debe ser:

- *Segura*, con morbilidad menor del 10% y mortalidad inferior al 1%;
- *Efectiva y duradera*, conseguir una pérdida mayor del 50% del sobrepeso en más del 75% de pacientes y mantenida al menos 5 años.
- *Reproducible* con facilidad por la mayoría de los cirujanos.
- Tener un *bajo índice de reintervenciones/año*, menor del 2%.
- Promover una *buena calidad de vida*, con pocos efectos secundarios.
- *Reversible*, si bien la reversibilidad en una técnica se asocia a una reganancia de peso y a una pérdida de los beneficios obtenidos.

En cierto modo, la técnica ideal apenas obligaría exigir la colaboración por parte del paciente; es decir, su eficacia a largo plazo debería ser independiente de este. Sin embargo, *es altamente necesario que el paciente se comprometa de por vida* con el control de la ingesta, haga ejercicio diariamente y mantenga el seguimiento una vez estabilizada la pérdida de peso para garantizar el éxito de la cirugía actual.

Existen diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad grave que actúan reduciendo el tamaño del estómago y/o provocando cierto grado de malabsorción. La elección concreta de la técnica y los resultados obtenidos dependen de:

- El objetivo del tratamiento (pérdida de peso y/o control de enfermedades).
- La valoración individualizada del riesgo cardiovascular.
- La patología digestiva o esófago-gástrica asociada.
- El perfil del paciente y sus preferencias.
- La experiencia del equipo quirúrgico.

❖ Antecedentes Históricos:

El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida comenzó en 1956 con la introducción del bypass yeyunoileal por Payne y DeWind, técnica puramente malabsortiva, con alto riesgo de complicaciones metabólicas severas por malnutrición proteico-calórica y sobrecrecimiento bacteriano en el segmento intestinal excluido. Una década después, Mason e Ito introdujeron el bypass gástrico, con acción predominante sobre la ingesta (más que sobre la digestión y/o absorción de los nutrientes). Griffen introdujo la Y de Roux en la reconstrucción del tránsito digestivo.

En la década de los 80, las modificaciones técnicas se centran en tres aspectos fundamentales:

- ✓ La orientación del reservorio gástrico, que pasa a ser vertical en vez de horizontal (dependiendo así de la curvatura menor en vez de la mayor), disminuyendo el riesgo posterior de dilatación.
- ✓ La reducción considerable de su tamaño, lo que supone una mayor restricción.
- ✓ La realización de anastomosis más distales, con un grado mayor de malabsorción.

En 1980, Mason desarrolla la gastroplastia vertical anillada, técnica simple, fisiológica y con pocas complicaciones perioperatorias, pero con limitaciones importantes (vómitos frecuentes, facilidad de sabotearla con productos hipercalóricos). Kuzmak coloca la primera banda ajustable en 1985 con la ventaja de ser colocada fácilmente por laparoscopia (pero con los mismos inconvenientes que la gastroplastia). Scopinaro realiza por primera vez en 1976, la llamada derivación biliopancreática (DBP), mediante la creación de un asa común de 50 cm y en 1988, Hess introduce la DBP con cruce duodenal, que realiza una gastrectomía longitudinal y preserva el píloro para intentar minimizar el síndrome de dumping y las úlceras de boca anastomótica, alargando el asa común a 100 cm para reducir igualmente el riesgo de malnutrición.

❖ Tipos de técnicas quirúrgicas actuales (véase Figura 14 y Tabla 16):

1. Restrictivas: limitan la ingesta de alimentos mediante la reducción de la cavidad gástrica a menos de 30 ml, así como la salida hacia el resto del estómago mediante la colocación de una banda o anilla que deja una luz o estoma de aproximadamente 10-12 mm de diámetro. El objetivo es lograr una sensación de plenitud y saciedad con ingestas pequeñas, reduciendo así el aporte calórico.

Existen dos técnicas básicas:

- *Banda gástrica ajustable*: se basa en una restricción pura a la ingesta, mediante una banda de silicona colocada próxima a la unión esofagogástrica. Consiste en la creación de un túnel retrogástrico desde curvatura menor, a 1-2 cm de la unión esofagogástrica, hasta el ángulo de His, para el paso de la banda, que posteriormente se ajusta al diámetro predeterminado (unos 12 mm), quedando fija en su situación retrogástrica. Se coloca un reservorio subcutáneo en la pared del abdomen, en el que se inyecta una cantidad de suero salino para inflar la banda.
 - *Gastrectomía tubular (Sleeve gastrectomy)*: consiste en la desvascularización de la curvatura mayor, desde unos 5 cm del píloro hasta el ángulo de His, y en la resección lateral del cuerpo y fundus gástrico. Técnica restrictiva pura que inicialmente se planteaba como primer tiempo en enfermos de alto riesgo, por comorbilidad e IMC. Actualmente se está utilizando cada vez más, según el centro, como tratamiento primario.
2. Malabsortivas: el objetivo es limitar la absorción de los alimentos ingeridos. Los procedimientos exclusivamente malabsortivos como el *bypass yeyunoileal*, son muy raramente utilizados, debido al alto riesgo de complicaciones severas como lesiones hepáticas, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos y déficit de micronutrientes.

3. Mixtas (restrictivas+malabsortivas): como su nombre indica, combinan la reducción gástrica con algún tipo de bypass intestinal. De esta manera se busca minimizar las complicaciones asociadas o los fracasos de cada una de las técnicas previas y obtener mejores resultados¹⁴¹.
- *Bypass gástrico*, es la técnica más utilizada en la actualidad, considerada como el “*gold standard*” de los procedimientos bariátricos. Combina unos buenos resultados a largo plazo, con mejoría de la calidad de vida y comorbilidades junto a una baja morbimortalidad postoperatoria. La pérdida de peso se consigue por reducción de la capacidad del estómago junto con un cruce de intestino delgado (bypass) que condiciona la utilización de solo aproximadamente un 60% para la digestión y absorción de alimentos. En la mayoría de los casos se consigue una disminución del 60-70% del exceso de peso¹⁴². Esta técnica crea un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anastomosado al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux, con brazos de longitudes variable. El reservorio gástrico tiene unos 15-30 cc de capacidad, a expensas de curvatura menor, preferentemente aislado del resto del estómago “excluido” para reducir el riesgo de comunicación gastrogástrica. La gastroyeyunostomía se realiza manual o mecánicamente, en posición término-lateral, calibrada a unos 12 mm de diámetro. En la construcción de la Y de Roux, el asa biliopancreática (desde el Treitz hasta el lugar de sección intestinal) mide 40-60 cm, y el asa alimentaria entre 100-200 cm, según la experiencia del equipo quirúrgico y, a veces, según el IMC, si bien ya no se distingue entre el bypass de asa corta y larga, porque a medio-largo plazo los resultados son similares (Figura 14).
 - *Derivación biliopancreática (Scopinaro)*, es principalmente una técnica malabsortiva, debido a que la digestión completa se lleva a cabo en los últimos 50 cm del intestino delgado. No exige una modificación sustancial del hábito alimentario, pero tiene riesgo de trastornos metabólicos y de malnutrición proteica. Consiste en la realización de una gastrectomía que deja 200-500 cc de estómago proximal, si bien actualmente se admite la sección gástrica, sin resección,

corporoantral. La reconstrucción del tránsito digestivo se realiza mediante una anastomosis gastroileal que deja un asa alimentaria de 200-250 cm, un asa común de 50 cm, y el resto como biliopancreática.

- *Cruce duodenal*, variante de la previa donde se realiza una gastrectomía longitudinal (Sleeve), preservando el píloro y los primeros centímetros del duodeno. El asa común es de 75-100 cm, y la alimentaria entre 150-250 cm. Con ello se reduce el riesgo de malnutrición y se pretende minimizar las complicaciones propias de la anastomosis gastroyeyunal, sustituyéndola por una duodenoileal, aumentando la consistencia de las deposiciones.

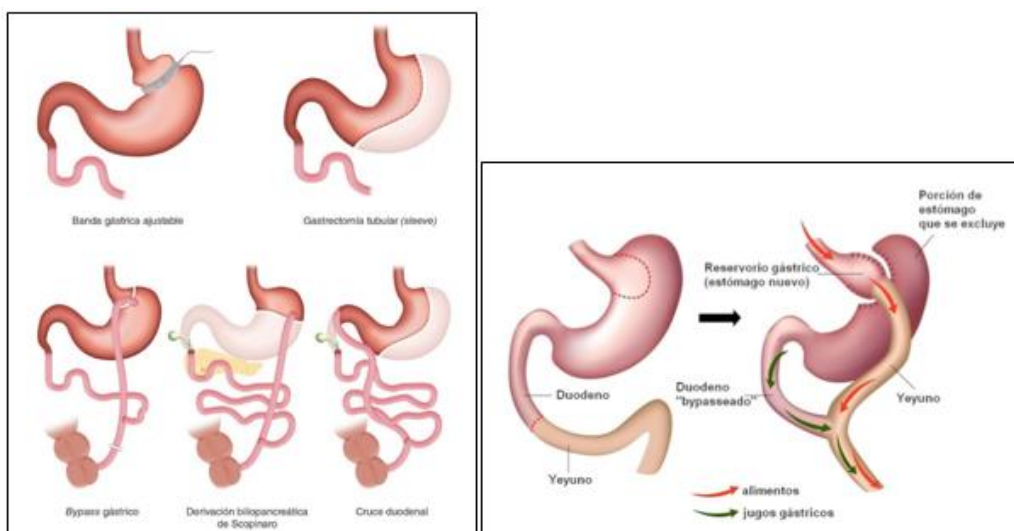


Figura 14. Principales técnicas empleadas en cirugía bariátrica. Ampliación de la técnica de bypass gástrico en Y de Roux¹³⁵.

El abordaje laparoscópico permite hoy en día realizar cualquiera de las intervenciones vigentes. Reduce significativamente las complicaciones de pared, el dolor postoperatorio y las complicaciones respiratorias, favoreciendo una recuperación más rápida.

INTRODUCCIÓN

Tabla 16. Ventajas, inconvenientes, resultados e indicaciones de diferentes técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica¹³⁷.

Técnicas	Ventajas	Inconvenientes	Complicaciones	Resultado PSP (%)	Posible indicación
GVA	No alteraciones en la fisiología de la digestión/absorción Sencilla Fácil reconversión	Fácil de sabotear. Mala calidad de vida, frecuentes vómitos. Recuperación del peso a largo plazo	Fístulas del reservorio gastrogástricas. Estenosis banda/anillo. Inclusión banda	50%	IMC 35-45. Jóvenes. Alta capacidad de colaboración
BA	Igual que gastroplastia. Rápida recuperación	Igual que gastroplastia. Manipulación del reservorio.	Coste elevado. Dilatación o hernia gástrica. Inclusión o migración de la banda. Trastornos motores esofágicos	50%	Igual que gastroplastia
BG	Buena calidad de vida. Mínima limitación de la ingesta. No malnutrición ni deficiencias severas vitaminas/minerales.	Exclusión parcial de cavidad gástrica. Sd. Dumping No útil en "picoteadores". Escasa eficacia en super-superobesos.	Fístula. Estenosis de la anastomosis gastro-yeyunal Úlcera marginal. Ferropenia y déficit B12	60-75%	IMC 40-59 No picoteadores
Mb	No restricción alimentaria. Escasa reganancia de peso.	Diarrea-esteatorrea Sd. Dumping. Úlcera marginal Contraindicada en enfermedad hepática	Malnutrición. Malabsorción frecuente de vitaminas/minerales Hiperparatiroidismo secundario. Colelitiasis	70-85%	IMC >45 Muy útil en súper-superobesos (>60)

GVA: gastroplastia vertical anillada o bandeada; BA: banda ajustable; BG: bypass gástrico; Mb: malabsorbtivas.
PSP: porcentaje del sobrepeso perdido.

2.2. OBESIDAD Y CORAZÓN

2.2.1. Obesidad y enfermedad cardiovascular

La obesidad es uno de los principales factores implicados en la aparición de ECV en la población. Estas son las principales responsables de discapacidad y muerte prematura.

Según datos de la OMS, las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria y 6,7 millones a los accidentes cerebrovasculares (ACV).

Los "*factores de riesgo modificables*", dieta poco saludable, sedentarismo y consumo de tabaco, son responsables de aproximadamente el 80% de los casos de cardiopatía y ACV. Los efectos de la dieta y de la inactividad física pueden manifestarse como "*factores de riesgo intermedios*": aumento de la tensión arterial, glucemia y colesterol, sobrepeso y obesidad (Figura 15).

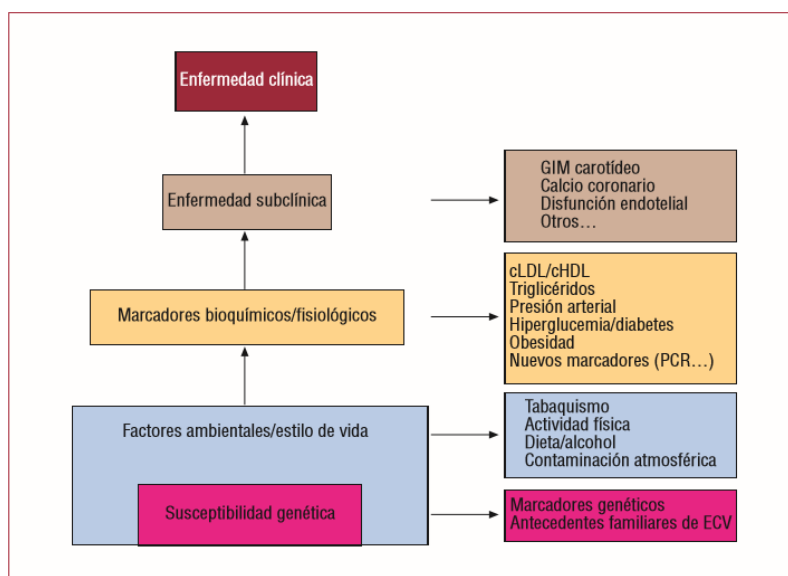


Figura 15. Evolución de la ECV y su interacción con factores de riesgo¹⁴³.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es, junto con el sobrepeso, el FRCV más prevalente en personas con enfermedad coronaria establecida¹⁴⁴. Uno de los primeros y quizás el más representativo estudio que examinó la influencia del peso sobre el desarrollo de las ECV fue el conocido “Framingham Heart Study”, que reclutó a más de cinco mil varones y mujeres libres de ECV seguidos durante 26 años para investigar el progreso a ECV (enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular y claudicación intermitente). Los resultados de este estudio demuestran que la presencia de obesidad es un factor predictivo independiente en la aparición de las ECV (Tabla 17).

Tabla 17. Framingham Heart Study. Resultados principales¹⁴³.

1948	Inicio del estudio Framingham
1957	Identificación de que la HTA y la hipercolesterolemia incrementan el riesgo de enfermedad coronaria
1961	Se introduce el concepto de factor de riesgo
1962	Asociación del consumo de tabaco con la enfermedad coronaria
1964	Primer informe sobre Ictus
1967	Identificación de la obesidad y la actividad física asociadas a la enfermedad coronaria
1970	La Hipertensión arterial incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular
1971	Inclusión de la segunda cohorte “Offspring Study”
1974	Asociación de la diabetes con la enfermedad cardiovascular
1977	Asociación de los triglicéridos y lipoproteínas con la enfermedad coronaria
1978	Asociación de la fibrilación auricular con el ictus
1988	Asociación de la presión arterial sistólica aislada con la enfermedad coronaria
1988	Asociación inversa del HDL colesterol y la mortalidad cardiovascular
1994	Descripción de los factores de riesgo para la fibrilación auricular
1996	Historia natural desde la hipertensión arterial a la insuficiencia cardiaca
1998	Elaboración de modelos para predecir el riesgo coronario
2002	Inicio del Framingham Third Generation Study

En la población del estudio Framingham, el IMC se relacionó con la enfermedad coronaria y con la aparición de muerte súbita, tras ajuste por edad, PAS, niveles de colesterol, tabaquismo, intolerancia a la glucemia e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)^{146,147}. Así, el RR de insuficiencia cardiaca por encima de 14 años de seguimiento aumentaba un 5% (varones) y un 7% (mujeres) por cada incremento de 1 unidad en el IMC¹⁴⁵. Hubo un ascenso significativo de la mortalidad de origen cardiovascular en los varones a partir de un IMC mayor de

28,5 kg/m² y en las mujeres a partir de un IMC mayor de 28,7 kg/m². El riesgo de mortalidad, aumentó por cada aumento de 0,453 kg un 1% entre la población de 30-42 años y un 2% entre la de 50-62 años.

Otro gran estudio, el “INTERHEART study”¹⁴⁸ identificó 9 factores de riesgo que justifican más del 90% de los casos de infarto agudo de miocardio (IAM). Para ello, reclutó a 12461 pacientes con IAM y 14637 sujetos controles sanos, en 52 países del mundo, demostrando que la *obesidad abdominal* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las ECV.

El estudio de “Renfrew-Paisley study”¹⁴⁹ examinó las consecuencias cardiovasculares de la obesidad en 15402 individuos adultos seguidos durante 20 años, analizando todas las muertes y hospitalizaciones de origen cardiovascular de acuerdo al IMC. Al realizar la comparación con los sujetos de peso normal, los obesos poseían una tasa de riesgo para enfermedad coronaria: 1,60 (intervalo de confianza del 95%: 1,45-1,78); para insuficiencia cardiaca: 2,09 (IC95% 1,68-2,59); ACV: 1,41 (IC95% 1.21-1.65); trombosis venosa: 2,29 (IC95% 1,60-3,30) y fibrilación auricular: 1,75 (IC95% 1,17-2,65). La obesidad estuvo relacionada con 9 de cada 100 muertes de origen cardiovascular en varones y con 7 de cada 100 en mujeres y con 36 de cada 100 hospitalizaciones por ECV en varones y con 28 de cada 100 en mujeres.

Finalmente, en el “Nurses’ Health Study”¹⁵⁰, llevado a cabo en 115195 mujeres sin ECV previa, seguidas durante 16 años, se comprobó el aumento de mortalidad asociado a la obesidad. Así cuando el IMC superó los 29 kg/m², el RR ascendía a 2,1 para todas las causas de mortalidad y a 4,6 para mortalidad coronaria. Cuando el IMC era superior a 32 kg/m² el riesgo para muerte cardiovascular fue 5,8 veces mayor.

Dada la gran evidencia actual, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association -AHA-) destaca la importancia de la obesidad como un factor de riesgo *independiente y modificable* para enfermedad arterial coronaria, disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias cardiacas¹⁵¹.

2.2.1.1. Fisiopatología de la obesidad y ECV

Existen múltiples y variados mecanismos por los cuales la obesidad podría influir sobre el miocardio, como se refleja en la imagen que se muestra a continuación (Figura 16).

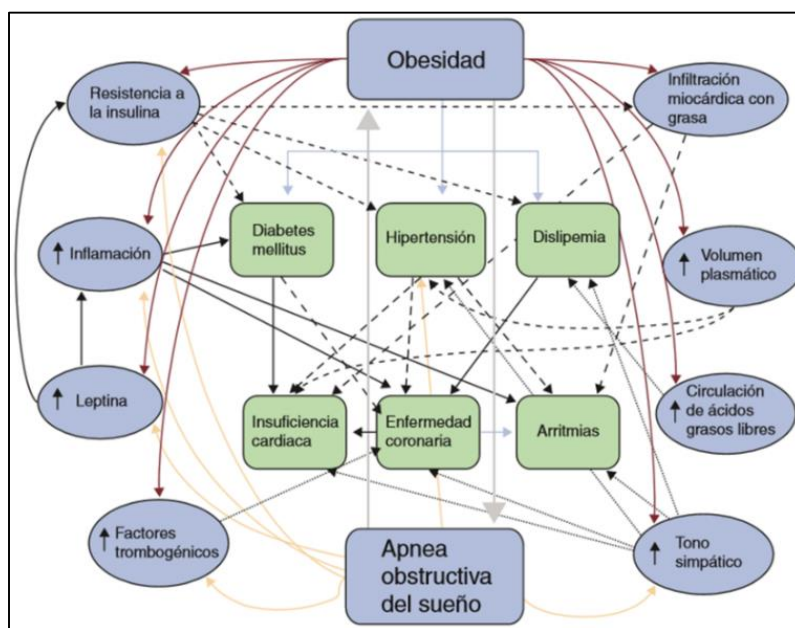


Figura 16. Relaciones fisiopatológicas entre obesidad y ECV¹⁵².

✚ Factores metabólicos

La grasa visceral, asociada a obesidad central, es el tejido adiposo metabólicamente más activo. Es responsable del aumento de la IR, definida como el estado metabólico en el cual los efectos tisulares de la insulina se encuentran disminuidos y generándose de forma compensatoria un estado de hipersecreción por parte de la célula β (hiperinsulinemia compensadora). La IR incluye defectos en las acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina, tales como la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas, efectos mitógenos, diferenciación celular, modificaciones electrofisiológicas cardíacas y regulación del tono arterial.

Como ya se expuso previamente, la IR es el mecanismo común a múltiples patologías cardiovasculares como la DM2, HTA y SAHOS, las cuales por sí mismas pueden iniciar o acelerar el proceso aterogénico. Además, se relaciona también con la presencia de DLP aterogénica^{153, 154}, de elevado riesgo cardiovascular y caracterizada por la asociación de HDL bajo, TG elevados y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (“fenotipo lipoproteico aterogénico”) con o sin incremento moderado de LDL.

El *perfil aterogénico* (independiente y adicional a los niveles de LDL) es consecuencia de la acción individual y sinérgica de sus 3 componentes principales (Tabla 18):

- Los bajos valores de HDL o la alteración funcional de estas partículas condicionan una disminución de sus funciones antiaterogénicas (transporte reverso del colesterol desde tejidos periféricos al hígado para su eliminación). El HDL bajo es un predictor independiente de ECV, existiendo una relación inversa entre el riesgo de ECV y el HDL.
- La hipertrigliceridemia está asociada a un aumento en la morbimortalidad cardiovascular por lo que se le considera también un FRCV independiente. De los TG, se comportan fundamentalmente como aterogénicos los vehiculizados en las partículas remanentes. La hipertrigliceridemia postprandial se ha postulado como un nuevo FRCV con un mayor poder predictivo de riesgo vascular que los TG en ayunas¹⁵⁵.
- Y finalmente, el aumento de las LDL pequeñas y densas, que son partículas muy heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de colesterol total o la de colesterol LDL. Son más aterogénicas por tener mayor penetrancia en la pared vascular, presentando una mayor afinidad por los proteoglicanos vasculares, lo que favorece su agregación, oxidación y captación por los macrófagos, con el posterior desarrollo de células espumosas (inicio de la formación de la placa de ateroma).

Tabla 18. Alteraciones lipídicas asociadas a la dislipemia aterogénica¹⁵⁶.

PRINCIPALES
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrigliceridemia
<ul style="list-style-type: none"> • HDL bajo
<ul style="list-style-type: none"> • Predominio de LDL pequeñas y densas
OTRAS
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de colesterol no-HDL
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de apolipoproteína B
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de apolipoproteína A1
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de apolipoproteína C3
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del cociente apo-B/Colesterol total
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de remanentes de TG
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la actividad CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol)
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la actividad LH (lipasa hepática)
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la actividad LPL (lipoprotein lipasa)

La IR ocurre en tejidos usualmente insulinosensibles, como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, pero también el músculo cardíaco puede verse afectado¹⁵⁷. A nivel cardiovascular, la insulina es capaz de modular el flujo sanguíneo, el funcionamiento de la bomba cardíaca y ciertos canales iónicos (como los de calcio y potasio), con su repercusión sobre el alargamiento del intervalo QT¹⁵⁸. Además, la insulina tiene una acción fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de los vasos sanguíneos (a través de la activación del óxido nítrico derivado del endotelio); la IR conlleva disfunción endotelial, generando aumento del tono vascular e HTA, un aumento de la interacción entre células endoteliales y leucocitos y un estado protrombótico. En

esta situación, los efectos antiaterogénicos fisiológicos de la insulina, se convierten en efectos proaterogénicos. También la isquemia miocárdica, se ha relacionado con la IR e hiperinsulinemia, ya que las posibilidades de supervivencia del miocito se ven reducidas por la disminución de la captación de glucosa durante el período isquémico¹⁵⁹. De igual forma, se ha relacionado también con la hipertrofia miocárdica, por efecto directo de la insulina sobre la elevación de la presión arterial, bien por incremento en la reabsorción de sodio o por hiperactividad simpática¹⁶⁰.

Por todo ello, *la presencia de IR se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular* de hasta 1,5 a 3 veces más que en un sujeto sin la misma. Así, por ejemplo, en el Framingham Offspring Study (estudio de la descendencia de los pacientes del estudio Framingham) la presencia de IR duplicó el riesgo para padecer ECV¹⁶¹; en el estudio Botnia, el riesgo para presentar IAM y enfermedad cerebrovascular, estuvo incrementado x 3 en los pacientes con DM2 que tenían IR; en el estudio de enfermedad isquémica del miocardio de Kuopio (Kuopio Ischaemic Heart Diseases Study), los hombres con IR tenían de 2 a 4 veces más riesgo de mortalidad por enfermedad arterial coronaria¹⁶².

Activación del sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático es un importante factor regulador de la tensión arterial. La obesidad se asocia con aumento de la actividad simpática, relacionada con la presencia de SAHOS, adiposidad central, IR, sedentarismo prolongado y estrés¹⁶³. Esta activación conlleva a su vez mayor riesgo de HVI, arritmias ventriculares y muerte súbita.

Disfunción endotelial

El aumento del IMC y principalmente la obesidad central se asocia a disfunción endotelial¹⁶⁴. Aunque los mecanismos fisiopatológicos no están del todo claros, estudios experimentales demuestran como la pérdida de peso sostenida mejora la función endotelial¹⁶⁵. El endotelio es un órgano complejo con

funciones endocrinas que regula la proliferación del músculo liso, la función plaquetaria, el tono vasomotor y la trombosis. La disfunción endotelial induce la quimiotaxis de las moléculas de adhesión e induce la diferenciación de monocitos en macrófagos, proceso crítico en la aterogénesis. Además, promueve la agregación plaquetaria y disminuye la disponibilidad del óxido nítrico (mayor riesgo de trombosis).

Inflamación sistémica

La inflamación es en la actualidad un poderoso factor predictor, y tal vez etiológico, de la ECV. Es conocido como la obesidad se asocia a un desorden inflamatorio crónico de bajo grado¹⁶⁶.

En los individuos obesos se produce un considerable aumento del tejido adiposo blanco (por hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos). Este, ha pasado de ser un simple reservorio energético pasivo, a un reconocido órgano endocrino secretor de numerosas proteínas (adipocitocinas) implicadas en diferentes alteraciones ligadas a la obesidad, incluidas las reacciones inmunológicas e inflamatorias¹⁶⁷.

La demostración de que el tejido adiposo principalmente la grasa visceral, produce citoquinas tales como IL-6 y 8, el TNF- α , el activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1) y moléculas proinflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) sugiere que los obesos presentan un estado inflamatorio subclínico, relacionado también con la generación de IR¹⁶⁸ (Figura 17).

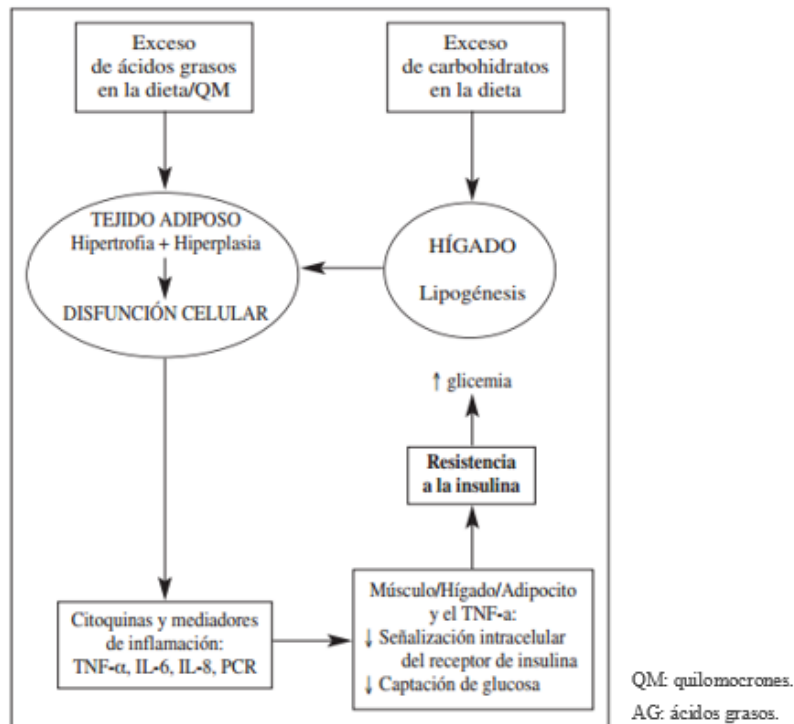


Figura 17. Secreción de adipocinas en tejido adiposo e insulinoresistencia¹⁶⁸.

- **PCR:** diferentes estudios muestran una asociación positiva entre el IMC y los niveles de PCR. El aumento de PCR se ha asociado a un aumento en el riesgo de IAM, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte por enfermedad isquémica cardíaca en varones y mujeres aparentemente sanos¹⁶⁹.
- **IL-6:** sus niveles guardan una estrecha relación con el IMC, con el estado de IR y con los niveles circulantes de PCR (estimulando su producción a nivel hepático). Un tercio de ella se produce en el tejido adiposo (principalmente en la grasa visceral), tanto por el adipocito como por células inmunes, el estroma vascular, el endotelio y los monocitos¹⁷⁰. Su aumento incrementa el riesgo aterogénico debido a que induce la activación de células endoteliales, siendo el mayor regulador de la respuesta de fase aguda hepática (por aumento de PCR y de fibrinógeno, entre otros). Además, está implicada en el descenso de la producción de LPL contribuyendo a la hipertrigliciridemia y promueve la coagulación sin afectar la fibrinólisis, favoreciendo un estado procoagulante¹⁷¹.

- TNF- α : es secretada en el sistema inmunitario pero también en el tejido adiposo. Sus niveles se encuentran elevados en el obeso, y especialmente en los estados de IR. Con acción proinflamatoria, destaca la inducción de apoptosis, citotoxicidad de células tumorales, activación y diferenciación de monocitos, aumento de la respuesta de los linfocitos B estimulados, etc. Pero también, y al igual que la IL-6, tiene efectos metabólicos con acción sobre la IR y la alteración del perfil lipídico¹⁷².
- Leptina: promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro; además, estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis, atenúa la respuesta de los adipocitos a la insulina y la inhibición directa de la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas¹⁷³. En la obesidad es rara su deficiencia, predominando un estado de *leptino-resistencia* y por tanto de hiperleptinemia, con insensibilidad a su acción a nivel hipotalámico (defectos en el transporte y en su receptor). La leptina tiene además un efecto angiogénico y de agregación plaquetaria; aumenta la producción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, favoreciendo procesos tromboembólicos.
- Adiponectina: se sintetiza principalmente en el tejido adiposo. Promueve la oxidación de los ácidos grasos, reduce los TG plasmáticos y la síntesis de glucosa en el hígado y otros tejidos, disminuyendo la IR. Múltiples estudios relacionan la hipoadiponectinemia con los componentes del síndrome metabólico (HTA, DLP e intolerancia a los hidratos de carbono). Guarda una relación inversa con la obesidad y con el grado de IR y sus niveles aumentan con la pérdida de peso¹⁷⁴. Además, la adiponectina ejerce una acción sobre el endotelio vascular (inhibiendo las fases iniciales de la aterosclerosis) y es capaz de limitar la progresión de la hipertrofia cardiaca y de ejercer un efecto protector contra el daño miocárdico inducido por los fenómenos de isquemia-reperusión¹⁷⁵.

A continuación, se representa de forma esquemática la expresión del adipocito estresado por el acúmulo excesivo de lípidos, las citoquinas involucradas y su rol causal en condiciones como la HTA, la DLP aterogénica, la

DM2, la aterotrombosis y la activación de procesos como inflamación, proliferación y coagulación, involucrados en la aterogénesis (Figura 18).

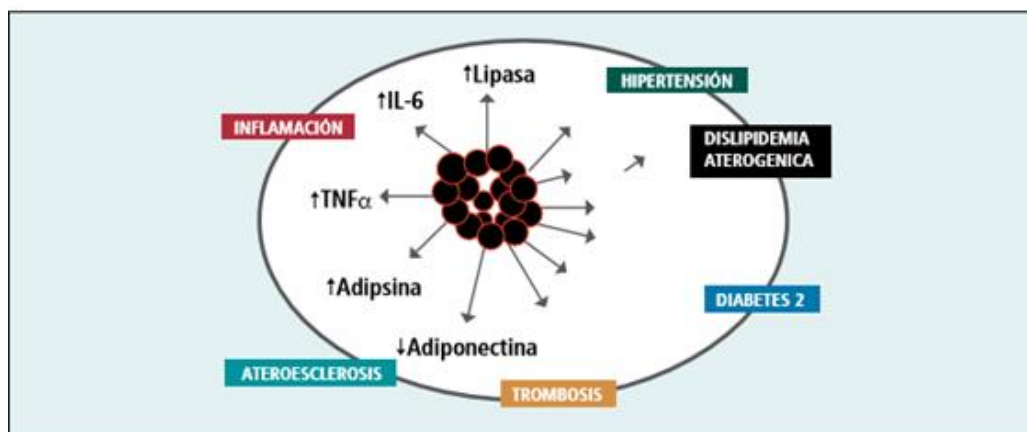


Figura 18. Inflamación y tejido adiposo⁵³.

✚ Cambios en factores hemostáticos

La obesidad se asocia a diversos cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico. Las personas con obesidad tienen mayores concentraciones de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor de von Willebrand y PAI-1 y aumento en la adhesividad plaquetaria que los sujetos delgados¹⁷⁶. Esta asociación parece mediada por el estado de inflamación subclínica, la IR y la disfunción endotelial que acompaña a la obesidad, principalmente a la distribución central de la grasa¹⁷⁷.

✚ Efecto paracrino de la grasa subepicárdica

La cercana relación entre la grasa subepicárdica y las arterias coronarias adyacentes permite la interacción paracrino entre dichas estructuras. La cantidad de tejido adiposo visceral, concretamente el que rodea al corazón, conocido como tejido adiposo subepicárdico, se relaciona con el riesgo cardiovascular y la patogenia de la aterosclerosis coronaria¹⁷⁸. Los pacientes con HVI, IR, elevada

concentración plasmática de LDL o HTA presentan mayor cantidad de grasa epicárdica. Se ha observado además, que en pacientes con cardiopatía isquémica, la grasa epicárdica presenta más actividad proinflamatoria que la grasa subcutánea¹⁷⁴.

2.2.1.2. Complicaciones cardiovasculares de la obesidad

2.2.1.2.1. Enfermedad Coronaria

La obesidad y la arteriosclerosis son dos procesos multifactoriales altamente relacionados. Más de dos tercios de los pacientes con enfermedad coronaria tienen sobrepeso u obesidad¹⁷⁹.

Los pacientes obesos con enfermedad coronaria son con respecto a los normopeso más jóvenes (en torno a 10 años) y con mayor asociación de otros FRCV como DLP, DM2 y SAHOS.

Aunque parte de esta asociación entre obesidad y riesgo coronario se puede explicar de forma indirecta por la asociación con el resto de FRCV, la obesidad por sí misma, especialmente el aumento de tejido graso visceral, es actualmente un claro factor de riesgo independiente de ECV¹⁸⁰. Esta relación puede explicarse a través de diferentes mecanismos como son el aumento del tono simpático, el aumento en la circulación de ácidos grasos libres, el aumento del volumen intravascular con mayor estrés en la pared vascular, el aumento de la IR, el estado de inflamación subclínica y cambios en la naturaleza de las lipoproteínas que las hacen más aterogénicas¹⁵² (Figura 19).

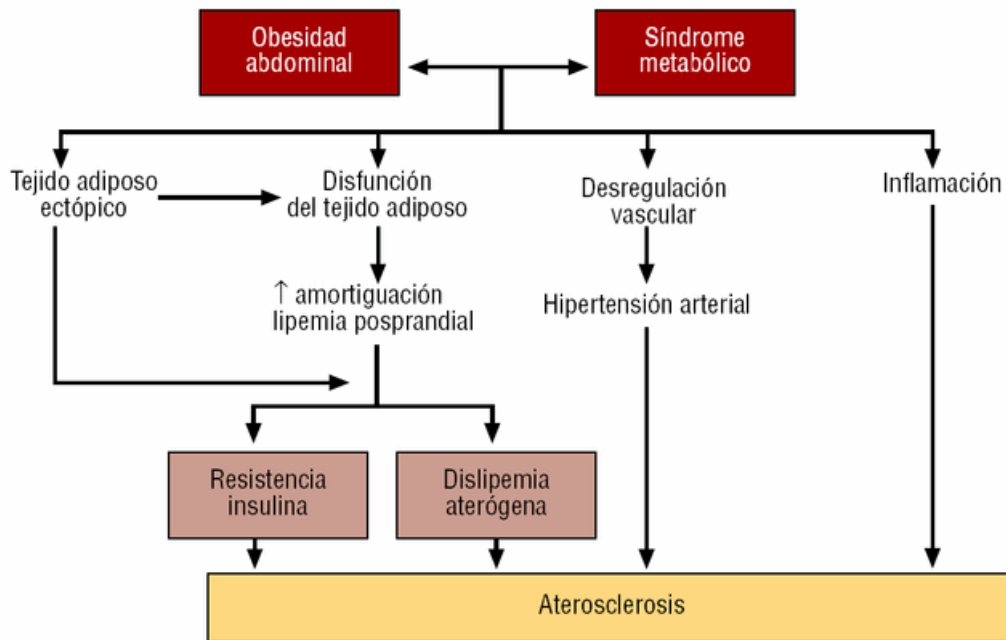


Figura 19. Obesidad y síndrome metabólico. Factores de riesgo de aterosclerosis¹⁸¹.

2.2.1.2.2. Fibrilación auricular

Existen evidencias que relacionan la obesidad con una mayor incidencia de fibrilación auricular¹⁸², con un riesgo de hasta un 50% más y que este se incrementa conforme lo hace el IMC. Los mecanismos asociados son el aumento del tamaño auricular y la disfunción diastólica ventricular izquierda que se produce en los pacientes obesos, así como la mayor prevalencia de SAOS (factor de riesgo independiente de fibrilación auricular).

2.2.1.2.3. Arritmias ventriculares y muerte súbita

Estudios electrofisiológicos han demostrado en sujetos con obesidad un aumento en la irritabilidad eléctrica, lo que puede desencadenar arritmias ventriculares, incluso en ausencia de disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca clínica, relacionando la obesidad con una mayor prevalencia de muerte súbita¹⁸³. En el estudio de Framingham, la tasa anual de muerte súbita cardiaca en obesos fue casi 40 veces mayor que la población no obesa.

Entre los mecanismos implicados se encuentra la mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca, la infiltración grasa del tejido de conducción (sistema AV predominantemente), el aumento del intervalo QT corregido, la mayor prevalencia de potenciales evocados tardíos anormales, una frecuencia cardiaca más rápida y una disminución de su variabilidad, debido a las anomalías en el balance simpático y vagal¹⁸⁴.

2.2.1.2.4. Insuficiencia cardiaca: cardiomiopatía de la obesidad

La evidente asociación entre obesidad e insuficiencia cardiaca ha llevado a postular la existencia de una miocardiopatía de la obesidad. En la actualidad se sabe que la obesidad ejerce un efecto negativo sobre el miocardio, duplicando el riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca¹⁸⁵. La responsabilidad no sólo recae en su asociación con otros FRCV, sino que, como se ha explicado con anterioridad, la propia obesidad ejerce un *efecto nocivo directo sobre el miocito*. El miocardio de una persona obesa aumenta su consumo de oxígeno y ello lo realiza debido al aumento del volumen de la célula miocárdica y las alteraciones en el tejido intersticial circundante¹⁸⁶. Los pacientes con grados avanzados de obesidad que sufren insuficiencia cardiaca sin una causa identificable de disfunción del ventrículo izquierdo son diagnosticados de cardiomiopatía por obesidad¹⁸⁷.

Entre las causas principales directamente relacionadas con la obesidad destaca no sólo la carga hemodinámica (volumen–presión), sino que además, y como se ha explicado previamente, la obesidad conlleva cambios neuroendocrinos, inflamatorios, metabólicos (insulina y leptina-resistencia), estimulación del sistema nervioso simpático, alteraciones en la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona, lipotoxicidad y fibrosis miocárdica. Todo ello, incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca en el paciente obeso (Figura 20).

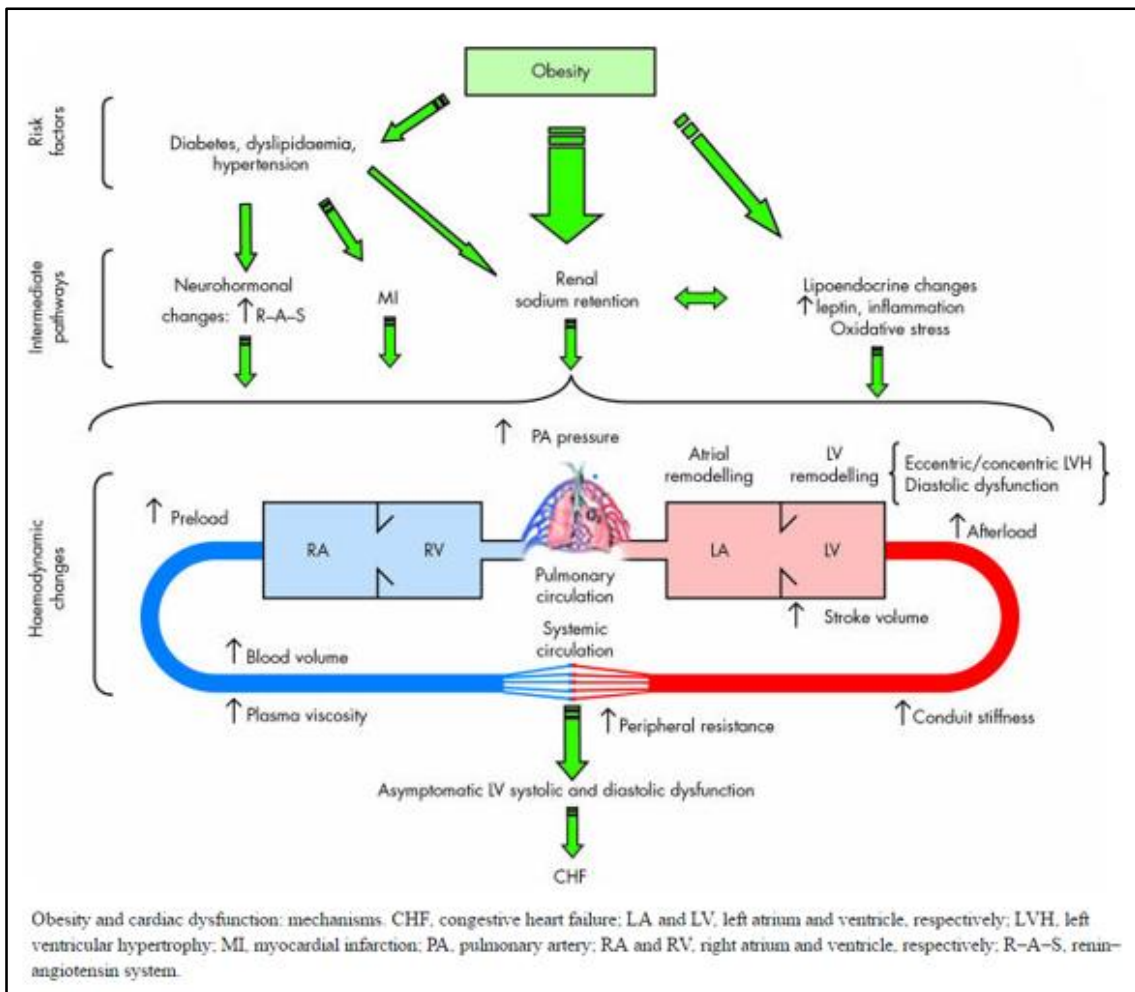


Figura 20. *Obesidad y mecanismos de disfunción cardíaca*¹⁸⁸.

La relación entre el aumento del IMC y el riesgo de insuficiencia cardíaca ha sido demostrada en numerosos estudios epidemiológicos (189), entre los que destaca los trabajos de:

- Kenchaiah et al.¹⁴⁵, estudiaron a 5881 individuos pertenecientes al Framingham Heart Study, de 55 años de edad media, seguidos durante 14 años para detectar el desarrollo de ECV. Tras el ajuste por los distintos factores de riesgo, registraron por cada incremento de una unidad en el IMC, un aumento en el riesgo de insuficiencia cardíaca de un 5% para los varones y un 7% para las mujeres. Comparados con los sujetos de peso normal, los obesos tenían un riesgo doble de insuficiencia cardíaca; en el sexo femenino la tasa de riesgo fue de 2,12 y en el masculino de 1,90.

- Chen et al.¹⁹⁰, analizaron a una población de 1749 individuos, de edad ≥ 65 años, sin fallo cardiaco, IAM o angina de base durante 10 años, concluyendo que un IMC ≥ 28 kg/m² es un factor de riesgo independiente de insuficiencia cardiaca (RR 1,6).
- He et al.¹⁹¹, incluyeron a 13643 personas (pertenecientes a una cohorte del estudio NHANES), de edades comprendidas entre 25-74 años y sin historia de alteración cardiaca de base. En el seguimiento a 19 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca se asoció con el exceso de peso (RR 1,30), independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, DM2 o HTA.
- Murphy et al.¹⁴⁹, examinaron las consecuencias cardiovasculares de la obesidad en 15402 individuos adultos de una cohorte del estudio Renfrew–Paisley, de edades comprendidas entre 45-64 años. En el seguimiento a 20 años, destacó un aumento de la tasa de riesgo en obesos para insuficiencia cardiaca de 2,09.
- Kasper et al.¹⁸⁶, estudiaron a 409 pacientes no obesos y 43 con obesidad grave que presentaban insuficiencia cardiaca, observando una prevalencia de miocardiopatía dilatada en los obesos mayor que en los no obesos, e identificando una causa específica en el 64% de los pacientes no obesos y sólo en un 23% de los individuos obesos, lo que respalda la existencia de una miocardiopatía de la obesidad.

Las principales anomalías estructurales cardiacas descritas en los pacientes obesos son: aumento del peso del corazón, crecimiento del ventrículo izquierdo (VI), aumento del grosor parietal del VI, aumento del cociente del radio del VI respecto al grosor, aumento de la masa del VI, HVI excéntrica (HVE) o concéntrica (HVC), hipertrofia del ventrículo derecho y exceso de grasa epicárdica.

La hipertrofia ventricular izquierda es un *FRCV independiente* en ambos sexos para cardiopatía isquémica, insuficiencia miocárdica, arritmias ventriculares y muerte súbita, con o sin HTA asociada¹⁹².

Ya en 1970, en el previamente comentado estudio de Framingham se informó de un mayor riesgo significativo de morbi-mortalidad cardiaca en hombres con HVI, incluso tras el ajuste para HTA¹⁹³. Los estudios de Alpert et al.¹⁹⁴ demostraron que la HVI en los individuos normotensos con obesidad grave se debe, al menos en parte, a las condiciones adversas de carga (precarga y postcarga) secundaria a la obesidad.

Para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo del paciente obeso, el corazón debe recurrir a un aumento del volumen minuto, el cual se realiza a expensas del volumen sistólico, lo que condiciona el desarrollo de una HVI. La HVE es un mecanismo de normalización de la tensión en la pared del VI, pero predispone a la disfunción diastólica del VI, la cual representa el 50% de los casos de insuficiencia cardiaca (189,195). Si esta adaptación no ocurre, se producirá un ascenso la tensión arterial ocasionando una sobrecarga de tensión al VI, que impulsa a la aparición de una HVC. Si la hipertrofia no se desarrolla al mismo ritmo que la dilatación, la tensión en la pared se mantiene elevada, y puede producirse disfunción sistólica del VI y dilatación de las cavidades izquierdas, desembocando en una miocardiopatía dilatada (Figura 21).

La coexistencia de gasto cardiaco elevado, HVI y disfunción diastólica del VI (y en algunos casos disfunción sistólica) puede conducir a insuficiencia cardiaca izquierda, y en consecuencia hipertensión venosa pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. Además, la presencia de otras comorbilidades como HTA y SAHOS, pueden alterar en mayor medida la estructura y la función del corazón y contribuir a que se produzca una descompensación cardiaca.

La obesidad genera anomalías en la geometría ventricular izquierda, siendo frecuente alguna forma de remodelado ventricular en los pacientes obesos. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la HVI de los obesos es generalmente excéntrica, en la actualidad numerosos estudios han identificado también la presencia de remodelado concéntrico (RC) y la HVC concéntrica en hasta un 50% de los pacientes obesos con una geometría

anormal del VI, e incluso en algunos estudios, el RC se ha producido con una frecuencia superior^{196, 197}.

La reversibilidad de estas alteraciones cardiacas, tras la pérdida de peso, ha sido analizada en diferentes estudios¹⁹⁸⁻²⁰⁰, que describiremos de una forma más extensa durante la discusión de nuestro estudio.

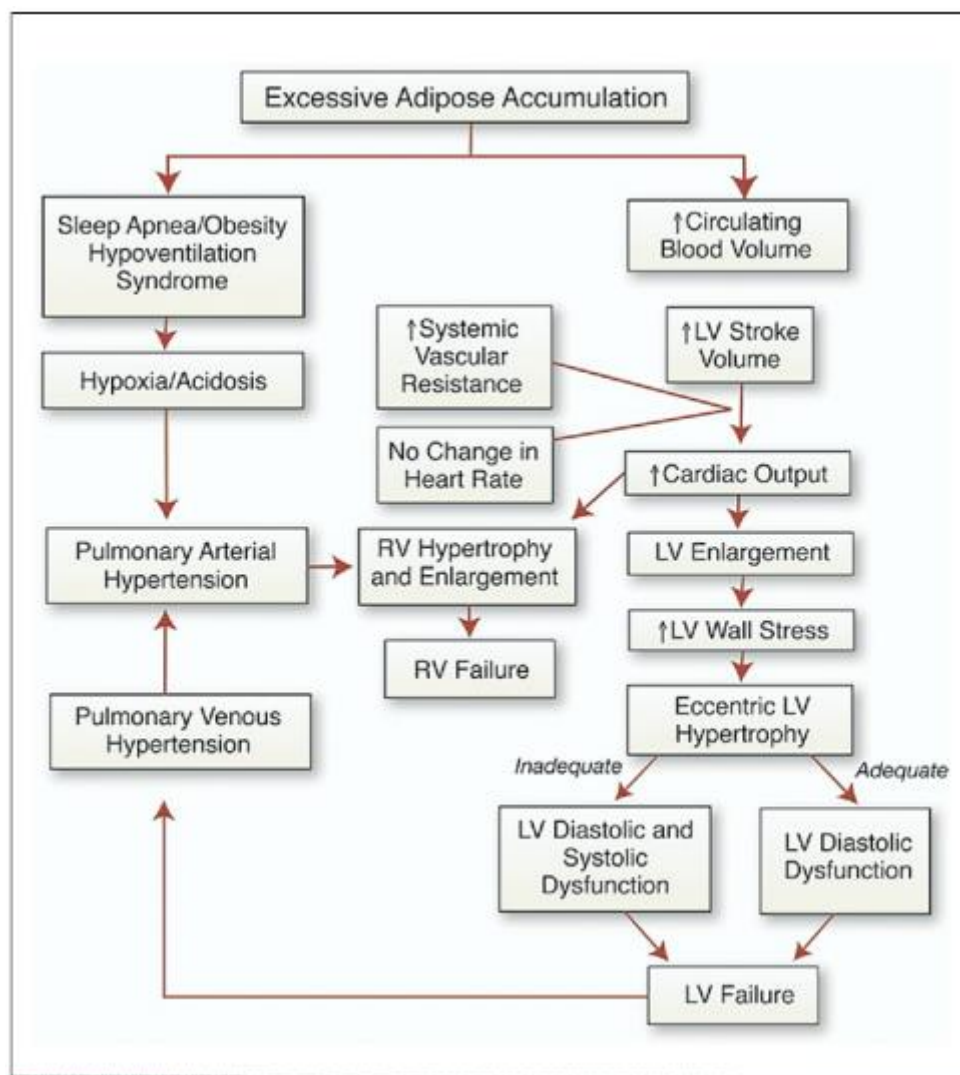


Figura 21. Fisiopatología de la Miocardiopatía de la Obesidad¹⁹⁴.

2.2.2. Valoración ecocardiográfica del paciente obeso

Las primeras descripciones sobre la morfología cardíaca en la obesidad se centraron principalmente en la prominencia de la grasa epicárdica y en el aumento del peso del corazón en estudios de autopsias²⁰¹. La introducción de la ecocardiografía ha permitido en el paciente con obesidad el estudio *ante mortem* de la estructura y función cardíaca, de una forma precisa e incruenta.

En general, el tamaño cardíaco está influenciado por la edad, el sexo (mayor en varones), la talla, la herencia, la presencia de obesidad y otras afecciones como la DM2 y la HTA²⁰²⁻²⁰⁴. La obesidad se ha asociado con el aumento del grosor y de los volúmenes cardíacos. En el estudio de Framingham, el aumento durante el seguimiento de la MVI estuvo estrechamente relacionado con el aumento de la IR, la presencia de síndrome metabólico y la DM2.

2.2.2.1. Remodelado cardíaco del ventrículo izquierdo

El ventrículo izquierdo es la cámara más importante del corazón para asegurar su función principal: el bombeo de la sangre necesaria para que el organismo pueda cubrir sus necesidades fisiológicas.

El paciente con sobrepeso u obesidad sufre un estrés parietal miocárdico persistente como resultado de un incremento del volumen circulatorio y del volumen minuto, proporcionales al exceso de peso corporal²⁰⁷. Los cambios complejos que ocurren en el corazón durante el remodelado del VI originan alteraciones en su tamaño y geometría. Dicho remodelado también induce alteraciones en la contracción y en la relajación de las fibras miocárdicas, en el volumen de los componentes miocíticos y no miocíticos del miocardio y en las propiedades del sarcómero y de la matriz extracelular (equilibrio de los tipos de colágeno I y III, y fracción de colágeno).

La hipertrofia de los miocitos cardiacos conduce a la reactivación génica fetal y a una disminución en la expresión de una serie de genes que normalmente se expresan en el corazón adulto. Dependiendo de la edad, el sexo, la duración y severidad de la obesidad, los eventos celulares y moleculares que subyacen en la evolución de la geometría del ventrículo conllevarán a su dilatación e hipertrofia en distinta medida, a la fibrosis, a la disfunción ventricular y a la insuficiencia cardiaca²⁰²⁻²⁰⁶.

La cuantificación del tamaño y la valoración de la función de las cámaras cardiacas constituyen la piedra angular de la imagen cardiaca, siendo la ecocardiografía la modalidad no invasiva de uso más común debido a su capacidad única para obtener imágenes en tiempo real, ser precisa, portable y ampliamente disponible.

❖ Masa ventricular izquierda

Como se ha apuntado con anterioridad, el aumento de la masa del VI (la HVI) es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular (209, 210), más importante incluso que la edad y la presión arterial.

En la práctica clínica habitual, se suele identificar la HVI mediante la medida de los grosores septales y de pared posterior; sin embargo, la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para la detección de la misma es inferior al cálculo de la masa del VI.

- **Cálculo de la MVI**

Todos los algoritmos de MVI, ya sea utilizando medidas en modo-M, 2D o 3D, se basan en restar el volumen de la cavidad del VI del volumen epicárdico, para obtener así el volumen miocárdico. Este volumen se convierte en masa al multiplicarlo por la densidad del miocardio (1,04 g/ml).

El cálculo de la masa del VI se realiza utilizando determinadas fórmulas:

- Fórmula ASE modificada: recomendada por la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE) que asume que el VI es un elipsoide. Dado que esta fórmula sobreestimaba la masa algo más de un 20%, posteriormente se aplicó el factor de corrección 0,8 (fórmula ASE o de Devereux modificada)²¹¹⁻²¹².

$$\text{Masa VI (g)} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{DTDVI} + \text{SIVd} + \text{PPd})^3 - (\text{DTDVI})^3] + 0,6$$

DTDVI: diámetro telediastólico del VI; SIVd: grosor del septum interventricular en diástole;
PPd: grosor de la pared posterior en diástole.

- La convención de Penn recomendó el uso de otra modificación de la fórmula del cubo para estimar la MVI (esta fórmula la sobreestima en aproximadamente un 6%):

$$\text{Masa VI (g)} = 1,04 [(\text{DTDVI} + \text{SIVd} + \text{PPd})^3 - (\text{DTDVI})^3] - 13,6$$

DTDVI: diámetro telediastólico del VI; SIVd: grosor del septum interventricular en diástole;
PPd: grosor de la pared posterior en diástole

- Normalización de la MVI por tamaño corporal

Es conocida la influencia del tamaño corporal sobre la dimensión y la masa del VI. El mejor método para normalizar las mediciones de la MVI en adultos es un tema principalmente controvertido en el paciente obeso. Aunque su corrección por la superficie corporal (g/m^2) se ha usado con más frecuencia en ensayos clínicos²¹³, este método subestima la preponderancia de la hipertrofia del VI en personas obesas y con sobrepeso. En este caso, se ha visto que la capacidad de detectar la HVI relacionada con la obesidad y su correlación con enfermedades cardiovasculares se mejora indexando la MVI a la potencia de su relación alométrica con la talla $2,7 (\text{g}/\text{m}^{2,7})$ ^{214, 215}. Su valor normal depende del sexo, tomando como referencia de normalidad en la mayoría de los estudios un valor $< 51 \text{ g}/\text{m}^{2,7}$ independiente del sexo (Tabla 19).

Tabla 19. Límites de referencia y rango de valores para la masa y geometría del ventrículo izquierdo²¹⁵.

	Hombres				Mujeres			
	Normal	Levemente anormal	Moderadamente anormal	Severamente anormal	Normal	Levemente anormal	Moderadamente anormal	Severamente anormal
Método lineal								
Masa VI, g	88-224	225-258	259-292	≥293	67-162	163-183	187-210	≥ 211
Masa VI/SC, g/m ²	49-115	116-131	132-148	≥149	43-95	96-108	109-121	≥122
Masa VI/talla ^{2,7} , g/m ^{2,7}	20-48	49-55	56-63	≥64	18-44	45-51	52-58	≥59
Método 2D								
Masa VI, g	96-200	201-227	228-254	>255	66-150	151-171	172-182	>193
Masa VI/SC, g/m ²	50-102	103-116	117-130	≥131	44-88	89-100	101-112	≥113

SC, superficie corporal; VI, ventrículo izquierdo; 2D, bidimensional

❖ Grosor parietal relativo (GPR)

La relación entre la masa y el volumen ventricular puede estimarse mediante el GPR.

$$\text{GPR} = (\text{SIVd} + \text{PPd}) / \text{DTDVI}$$

SIVd: espesor del septum interventricular en diástole; PPd: grosor de la pared posterior en diástole; DTDVI: diámetro telediastólico del VI.

Su valor normal es inferior a $< 0,45$ ²¹⁶. En condiciones normales el GPR aumenta a medida que lo hace la presión sistólica del VI para tener constante el estrés parietal, según la ecuación de Laplace.

2.2.2.1.1. Patrones geométricos del VI

La adaptación del VI a la obesidad puede llevar al desarrollo de diferentes patrones geométricos²¹⁶. Dichos patrones se conforman según las dos variables previamente comentadas:

- La presencia o ausencia de un índice de MVI aumentado (hipertrofia).
- El grosor relativo de la pared con respecto a la cavidad ventricular izquierda (índice de concentricidad o GPR).

Existen cuatro grupos geométricos diferentes (Figura 22): patrón geométrico del VI normal (PGN), remodelado concéntrico (RC), HVI concéntrica (HVC) e HVI excéntrica (HVE).

1. PGN: $GPR < 0,45$ y $MVI < 51g/m^{2,7}$.
2. RC: $GPR \geq 0,45$ y $MVI^{2,7} < 51g/m^{2,7}$.
3. HVC: $GPR \geq 0,45$ y $MVI^{2,7} \geq 51g/m^{2,7}$.
4. HVE: $GPR < 0,45$ y $MVI^{2,7} \geq 51g/m^{2,7}$.

Siempre que la MVI indexada esté aumentada ($> 51 g/m^{2,7}$) hablaremos de hipertrofia ventricular. Ésta puede ser excéntrica, si el GPR es normal (principalmente por sobrecarga de volumen), o concéntrica (sobrecarga de presión) donde el GPR está aumentado. En caso de GPR aumentado con MVI normal hablaríamos de un RC.

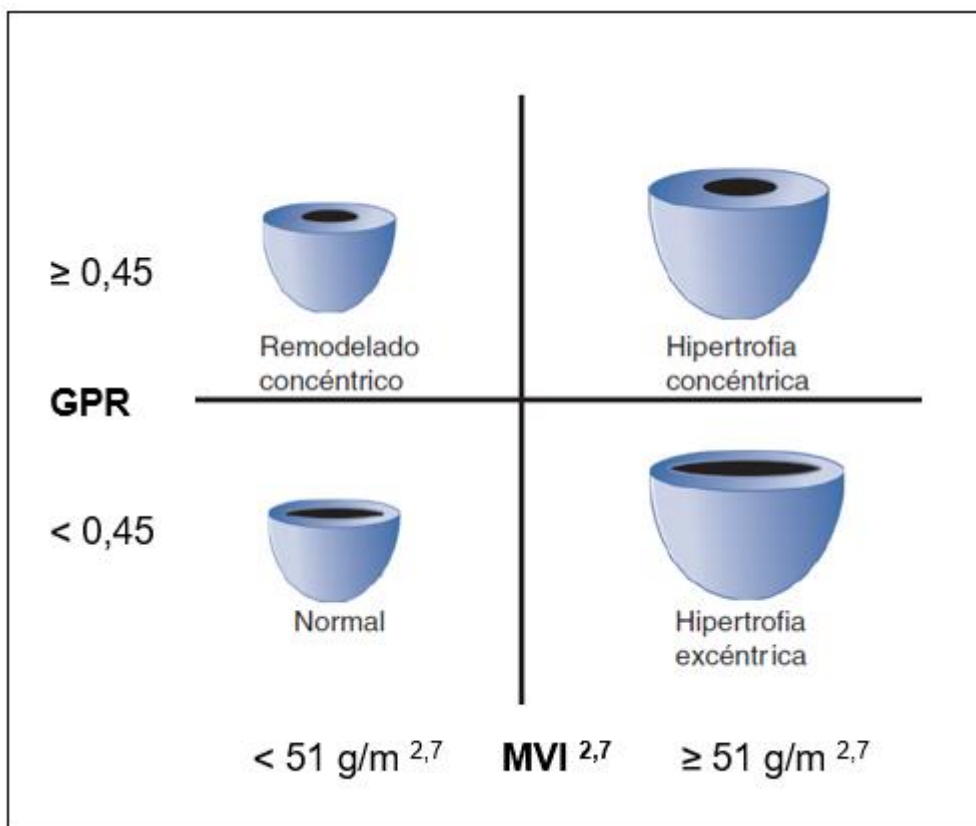


Figura 22. Patrones geométricos del VI^{200, 215}.

La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda es bien conocida y ha sido demostrada en numerosos estudios. La HVC es la que se asocia con peor pronóstico, seguido de la HVE y del RC²¹⁷.

2.2.2.2. Función sistólica

La valoración de la función sistólica del VI tiene especial importancia ya que es el principal condicionante del pronóstico en la mayoría de las patologías cardíacas y uno de los principales determinantes de la capacidad funcional y de la tolerancia al esfuerzo.

La función principal del corazón es la eyección de la sangre hacia la circulación general para que llegue a todos los órganos y tejidos del individuo.

Esta misión la lleva a cabo en sístole el ventrículo izquierdo, mientras que el ventrículo derecho manda la sangre a los pulmones para que se oxigene.

La *contractilidad* es la propiedad fundamental de la función sistólica. Su acción viene condicionada por la precarga y la postcarga:

- La precarga (estrés telediastólico de la pared) es la fuerza de estiramiento a la que se someten las fibras en estado de relajación, y viene dada por el flujo sanguíneo a las aurículas A mayor presión venosa en ambos lados, mayor precarga y por ende mayor fuerza sistólica desarrollada (ley de Frank-Starling). En el corazón enfermo, la influencia del estiramiento previo es menor.
- La postcarga (estrés sistólico) es la fuerza que se opone al acortamiento del músculo; viene dada por la resistencia que el sistema ofrece a la eyección de la sangre, siendo las resistencias vasculares y la válvula aórtica los mayores responsables de la cuantía de la postcarga. Viene determinada por la Ley de Laplace, que establece que es directamente proporcional al tamaño de la cavidad y a la presión sistólica e inversamente proporcional al grosor de la pared ventricular.

La *frecuencia cardiaca* es también un determinante de la función sistólica, a mayor frecuencia, mayor número de contracciones por minuto, lo que redundaría en el gasto cardiaco. Pero también, a mayor frecuencia se acorta el tiempo de diástole, por lo que el volumen telediastólico y el eyectivo tienden a disminuir.

La *fracción de acortamiento* (FA) refleja el porcentaje de reducción del diámetro del VI en cada contracción.

$$FA (\%) = (DTDVI - DTSVI / DTDVI) \times 100$$

DTDVI: diámetro telediastólico de VI; DTSVI: diámetro telesistólico de VI

Su valor normal es $> 25\%$ ²¹⁵. La principal ventaja de esta medida es que es un método muy sencillo y fácil de obtener, pero tiene el inconveniente de que pierde fiabilidad en los casos en los que la geometría ventricular está alterada o existen anomalías de la contractilidad segmentaria.

La *fracción de eyección* (FE) es el índice de función sistólica global utilizado con mayor frecuencia. Se calcula dividiendo el volumen latido (VL) por el volumen telediastólico del VI (VTD). El VL, a su vez, es igual al volumen telediastólico menos volumen telesistólico.

$$FE (\%) = VL/VTD \times 100 \text{ o } VTD - VTS/VTD \times 100$$

VL: Volumen latido. VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico

El método de Simpson biplanar (o método biplano de discos), mediante ecografía 2D, es el más utilizado en la clínica diaria para su valoración. Al basarse en dos planos, ignora algunas paredes ventriculares, por lo que en caso de alteraciones segmentarias a ese nivel en el estudio basal 2-D se podría sobreestimar la FE con este método.

El valor normal de la FE según la ASE es $\geq 55\%$ ²¹⁵, valores entre 45-54% reflejan una función sistólica ligeramente deprimida, entre 30-44% moderadamente deprimida y $< 30\%$ severamente deprimida. Para la ESC (European Society of Cardiology) es normal un valor de FE $> 45-50\%$ ²¹⁸. Aunque en la práctica clínica habitual se usan los mismos límites independientes del sexo, datos recientes en ecocardiografía y en resonancia magnética sugieren que la FE del VI y otros índices son un poco más elevados en mujeres aparentemente sanas que en varones^{219, 220}.

2.2.2.3. *Función diastólica*

Hasta un 40-50% de los casos de insuficiencia cardiaca se asocian a disfunción diastólica con FE global preservada. Esto es habitual en la miocardiopatía del paciente obeso. La función diastólica está influenciada por²⁰⁸:

- Alteraciones en la geometría del VI.
- Alteraciones en la función sistólica.
- Retraso de la relajación miocárdica.
- Aumento de la rigidez pasiva del sarcómero y de la matriz extracelular.
- Alteraciones del tono miocárdico.

- **Fases de la diástole:** la diástole ventricular izquierda se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser de dos tercios del ciclo cardiaco en reposo (Figura 23).

Se compone de las siguientes fases²²¹⁻²²³:

1. Fase de *relajación isovolumétrica*: periodo que va desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, con una caída rápida de la presión ventricular sin que existan cambios en el volumen. Es un proceso activo, con consumo de energía, finalizando cuando la presión en el VI disminuye por debajo de la presión en la aurícula izquierda, lo que da lugar a la apertura de la válvula mitral y al comienzo de la siguiente fase.

2. Fase de llenado ventricular, la cual a su vez se subdivide en 3 fases:

a) Fase de *llenado rápido o protodiástole*: fase activa, dependiente de energía. Se inicia con la apertura de la válvula mitral, que conlleva una aceleración de la sangre que entra con rapidez en el VI, siendo responsable de aproximadamente el 70% del llenado ventricular.

b) Fase de *llenado lento o diastasis*: es el momento en el que las presiones entre aurícula y ventrículo están prácticamente equilibradas, sirviendo la aurícula como un conducto o pasaje que lleva la sangre de las venas pulmonares al ventrículo. El flujo entre ambas cavidades disminuye, siendo responsable de aproximadamente el 5% del llenado del VI.

c) Fase de *llenado tardío o contracción auricular*: con la contracción auricular la presión auricular supera de nuevo la ventricular, lo que empuja la sangre a través de la válvula mitral. Es responsable de aproximadamente el 25% de llenado del VI, siendo algo menor en jóvenes sanos (en torno al 10-15%), y pudiendo alcanzar hasta el 40% del llenado total en determinadas patologías donde el miocardio es poco distensible, con importantes repercusiones en caso de pérdida de la contracción auricular.

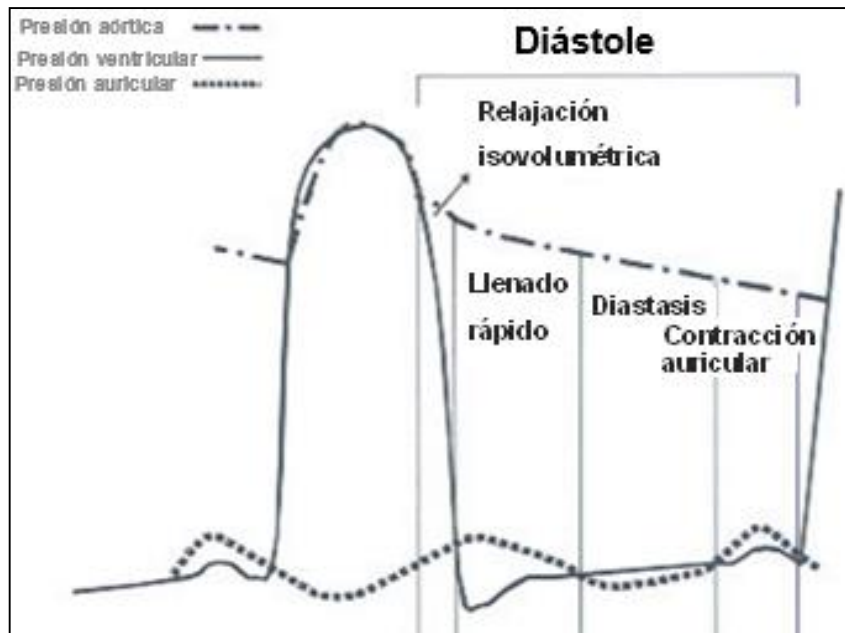


Figura 23. Fases de la diástole²²³.

- **Factores contribuyentes a la diástole:** la función diastólica normal, permite el llenado ventricular durante el reposo y el ejercicio, sin elevación concomitante de la presión diastólica²²¹. La principal consecuencia fisiológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado. Estas, están determinadas principalmente por el llenado y por las propiedades pasivas de la pared del VI, pero podrían estar moduladas, además por la relajación miocárdica incompleta y por las variaciones en el tono miocárdico durante la diástole (Tabla 20).

Tabla 20. Factores contribuyentes a la diástole²²¹.

- Relajación ventricular	- Presión intratorácica
- Distensibilidad ventricular	- Activación neurohormonal
- Contractilidad auricular	- Frecuencia cardíaca
- Precarga	- Conducción AV
- Presión arterial (postcarga)	- Conducción intraventricular
- Distensibilidad pericárdica	- Dependencia interventricular

- La *relajación ventricular* se produce durante las dos primeras fases de la diástole (relajación isovolumétrica y llenado rápido), donde se genera un gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, lo que da lugar al llenado rápido o precoz. Es una fase activa. El ápex ventricular se comporta como una potente fuerza de aspiración durante la diástole temprana²²⁴, contribuyendo al proceso de llenado atrayendo sangre activamente desde los segmentos basales y mediales hacia la región apical.
- La *distensibilidad o compliance* del ventrículo es la relación entre el cambio de volumen y el cambio de presión.
- La *rigidez* es la inversa de la distensibilidad. Se relaciona con la cantidad de colágeno que exista en el miocardio, lo que sucede en la hipertrofia inducida por la sobrecarga de presión.

Si bien existen otras técnicas, como el cateterismo o la resonancia magnética, la ecocardiografía Doppler es el método más utilizado, no invasivo, para el estudio de la función diastólica.

❖ Llenado ventricular o flujo mitral

La valoración del llenado ventricular mediante el estudio del flujo transmitral se realiza mediante Doppler pulsado en la proyección apical de cuatro cámaras, a nivel de la punta de los velos mitrales^{221, 225, 226}. Las principales mediciones del flujo mitral incluyen:

- La velocidad pico de llenado diastólico precoz, onda E (VE): refleja principalmente el gradiente de presión aurícula-ventrículo izquierdo durante la diástole temprana (relajación activa del VI). Se afecta por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI.

- La velocidad pico de llenado diastólico tardío, onda A (VA): refleja dicho gradiente de presión durante la diástole tardía, y se ve afectada por la distensibilidad del VI y la función contráctil de la aurícula izquierda.
- La relación o cociente E/A (E/A): se calcula mediante el cociente de las ondas previamente comentadas.
- El tiempo de desaceleración del flujo de llenado precoz o de la onda E (TdE): es el tiempo que tarda en caer la velocidad de la onda E a cero. Está influenciado por la relajación del VI, las presiones diastólicas del VI tras la apertura de la válvula mitral, y por la compliance del VI (relación entre la presión y el volumen del VI)
- El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), es el tiempo transcurrido entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.

Las fases de la diástole se relacionan, por tanto, con las presiones de la AI y VI, como se refleja a continuación (Figura 24).

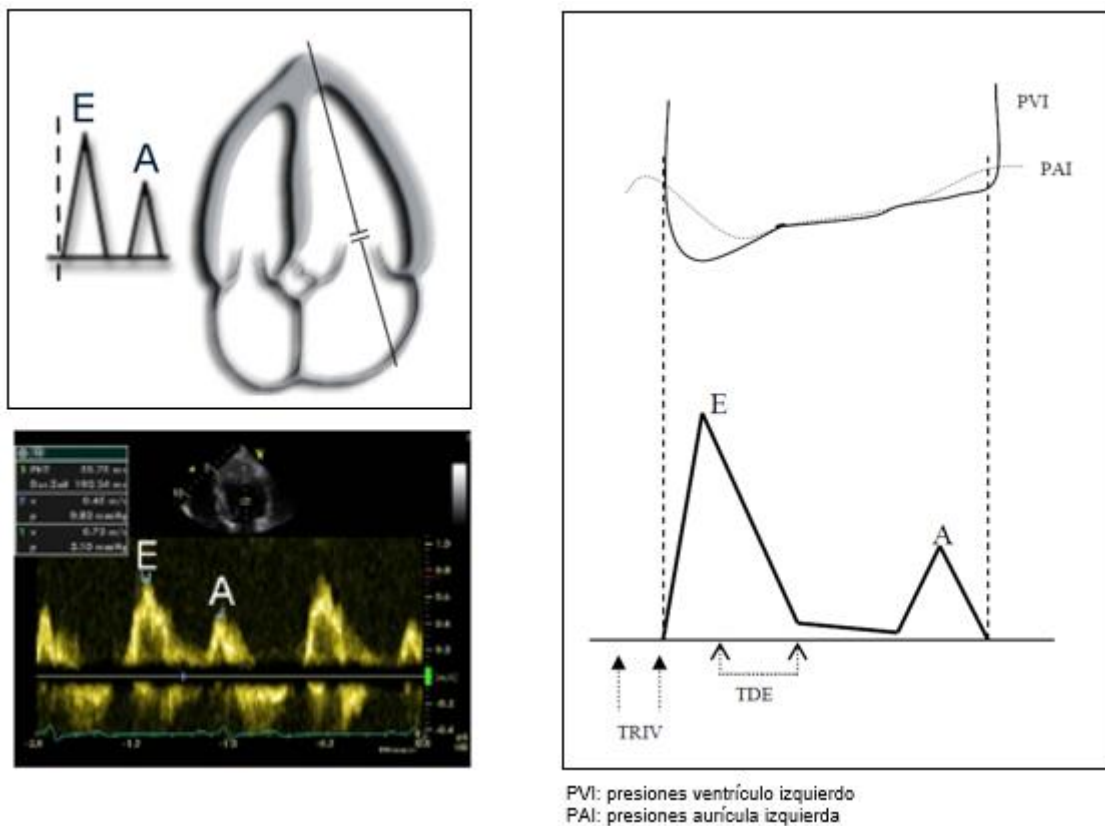


Figura 24. Flujo de llenado mitral normal²²⁷.

Existen numerosas variables, además de la función diastólica y las presiones de llenado del VI, que afectan al flujo mitral, incluyendo la frecuencia y el ritmo cardiaco, el intervalo PR, el volumen minuto, el tamaño del anillo mitral y la función de la aurícula izquierda.

- **Influencia de la edad sobre el llenado de flujo mitral:**

Conforme aumenta la edad, se produce un descenso fisiológico en la velocidad del flujo E y el cociente E/A, mientras que el TdE y la VA se incrementan. Así, en sujetos ancianos, se produce un retraso en la relajación miocárdica, por lo que la inversión de la relación E/A puede considerarse normal sobre todo en ausencia de otros indicadores de ECV^{228,229}.

- **Tipo de patrones de llenado ventricular izquierdo:**

Los patrones de flujo mitral son identificados por la relación E/A mitral, el TdE y el TRIV. Estos incluyen (Figura 25):

- La relajación normal: el patrón de llenado observado en un corazón normal consiste en una onda E prominente, con aceleración rápida, y con desaceleración gradual. La onda A es de menor proporción debido al bajo volumen auricular al final de la fase de llenado temprano.
- La alteración de la relajación del VI o patrón de relajación anormal o enlentecida (tipo I): se define como una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo sin evidencia de aumento de las presiones de llenado del mismo (estadio precoz de disfunción diastólica). Se caracteriza por una disminución en la velocidad de llenado precoz (VE) y un aumento del llenado tardío auricular (VA) y por ello una relación E/A inferior a 1. Esto es debido a que el volumen diastólico final se consigue a expensas de un aumento del flujo durante la contracción auricular en la diástole tardía. Además, también se alarga el TRIV y el TdE. Suele ser la primera anomalía hemodinámica vista en casi todas las enfermedades cardíacas, pudiendo ser asintomática o presentando síntomas mínimos.

Es típica de pacientes de edad avanzada, en casos de cardiomiopatía hipertrófica e isquemia^{230, 231}.

- El patrón de llenado pseudonormalizado (tipo II): se define como una alteración de la relajación del VI con elevación ligera o moderada de las presiones de llenado. Es frecuente observarlo en pacientes con miocardiopatía dilatada e hipertrófica en fases avanzadas. En este, la relación E/A y el TdE pueden ser normales, por lo que para diferenciarlo del patrón normal debe realizarse la valoración conjunta de otros parámetros (como el Doppler tisular del anillo mitral) o maniobras que desenmascaran la elevación de las presiones de llenado (como la maniobra de Valsalva). En el patrón pseudonormal la presión de la aurícula izquierda está aumentada y la distensibilidad del VI disminuida. Conforme aumenta la precarga, el aumento de presión en la aurícula izquierda genera aumento de la VE y la elevación de la presión telediastólica del VI tiende a favorecer el equilibrio de gradiente transmitral, por lo que el TdE se acorta hasta valores normales. Ambas cosas hacen que parezca que el patrón se “pseudonormaliza” respecto al patrón de alteración de la relajación.
- El patrón de llenado restrictivo del VI (tipo III): es el patrón con peor pronóstico, se produce por una marcada reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo con evidente elevación de las presiones de llenado. Se caracteriza por una importante elevación de la relación E/A, y acortamiento del TdE y del TRIV. Es común su presencia en pacientes con síntomas congestivos avanzados y se asocia a un incremento importante de la morbimortalidad.

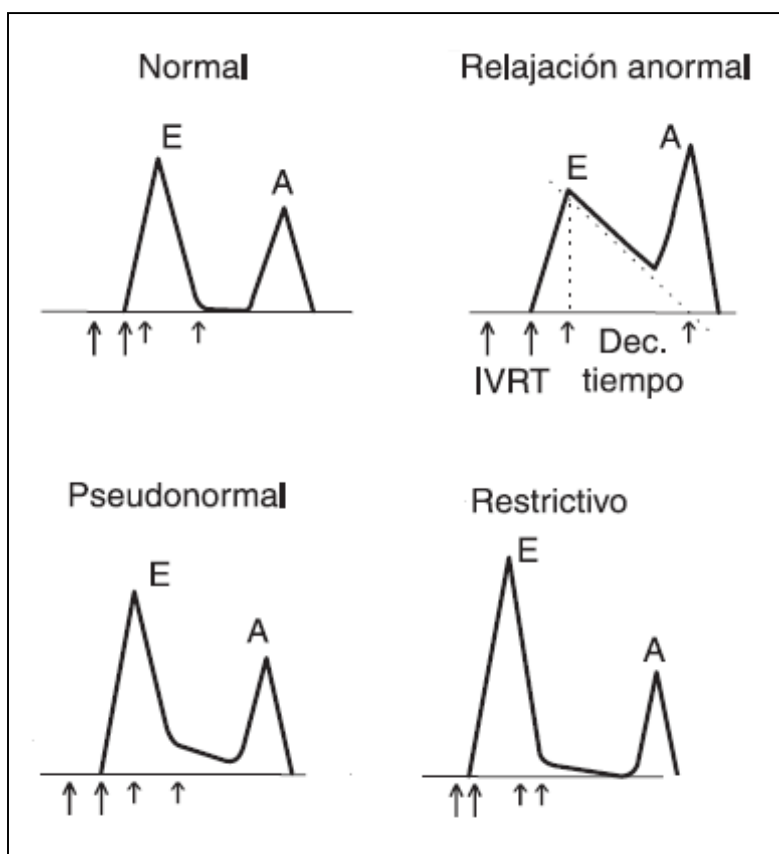


Figura 25. Patrones de flujo transmitral³².

❖ Flujo de las venas pulmonares

El estudio del flujo en las venas pulmonares complementa la interpretación del flujo de llenado ventricular, particularmente en el estudio de la función auricular. El registro del flujo de las venas pulmonares es factible en la mayoría de casos desde planos apicales con el Doppler pulsado localizado y con ayuda del Doppler color.

El flujo en las venas pulmonares en pacientes en ritmo sinusal tiene 3 ondas características (Figura 26): una onda S (VS) (sistólica, que representa el llenado de la aurícula durante la sístole ventricular) de mayor velocidad, una onda D (VD) menor (diastólica, representa una segunda fase de llenado durante la diástole ventricular), con una relación S/D superior a 1 y una onda reversa auricular pequeña que es la onda A (AR), que representa el flujo reverso hacia las venas pulmonares durante la contracción auricular.

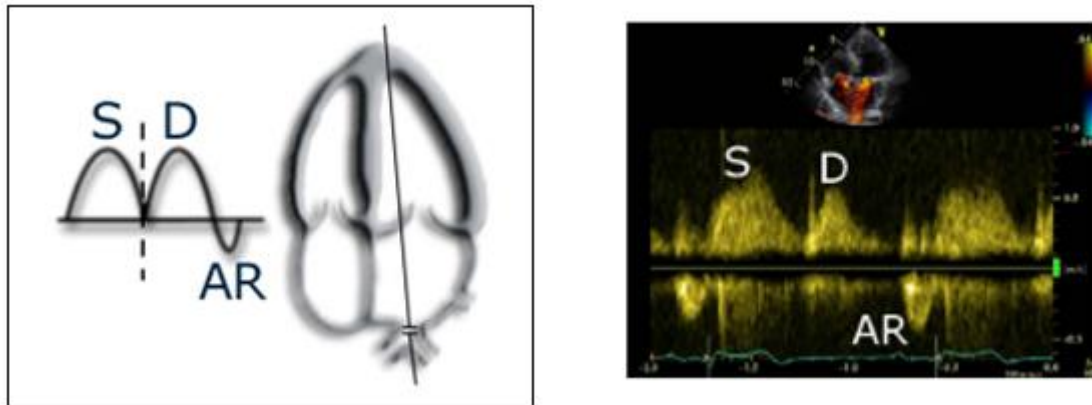


Figura 26. Flujo normal de las venas pulmonares²²⁷.

En pacientes con aumento de las presiones de llenado, disminución de la compliance auricular y ventricular o con insuficiencia mitral severa, el flujo de las venas pulmonares característicamente es con una onda S pequeña, una onda D mayor y una prominente onda reversa auricular A, y ha sido usado para diferenciar entre los patrones transmitrales normales de los pseudonormales (Figura 27).

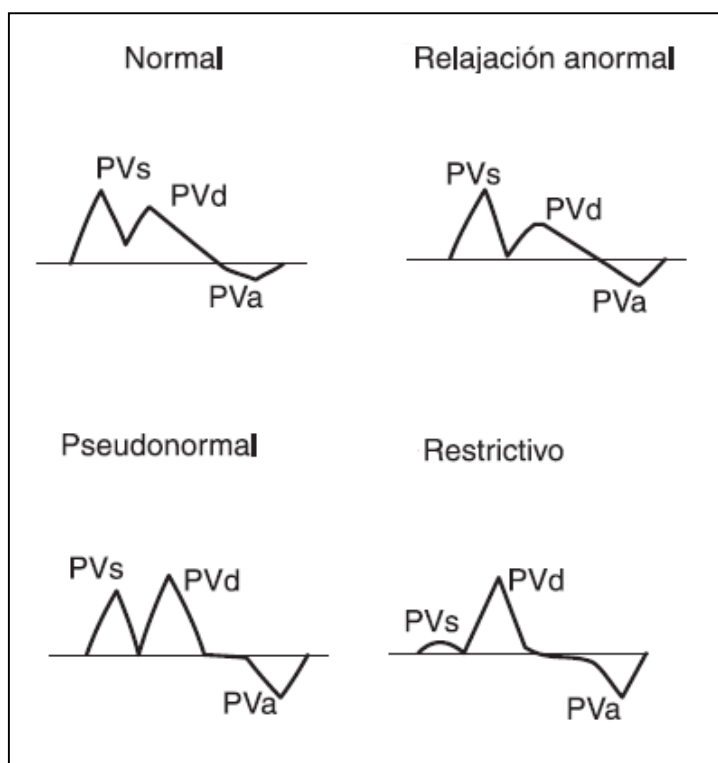


Figura 27. Patrones de flujo de la vena pulmonar²³².

❖ Velocidad de propagación M color en el flujo mitral

Con el modo M del Doppler color sobre la entrada del VI podemos seguir la propagación del llenado ventricular rápido y valorar la velocidad a la que se produce. La velocidad de propagación de la onda de llenado temprano del modo M Doppler color (VpE) permite así, estimar cualitativamente la relajación del VI233, reflejando alteraciones en la compliance y en la relajación ventricular (Figura 28).

A diferencia de la VE del Doppler pulsado, VpE es relativamente independiente de la presión auricular permitiendo distinguir el patrón de llenado normal del pseudonormal. Los pacientes con mayor presión telediastólica tienden a presentar velocidades de propagación menores que controles con presiones normales, independientemente de la precarga^{234, 235}. En presencia de una VpE deprimida (< 45 cm/s), un patrón de llenado mitral de apariencia normal corresponde realmente a un patrón pseudonormalizado.

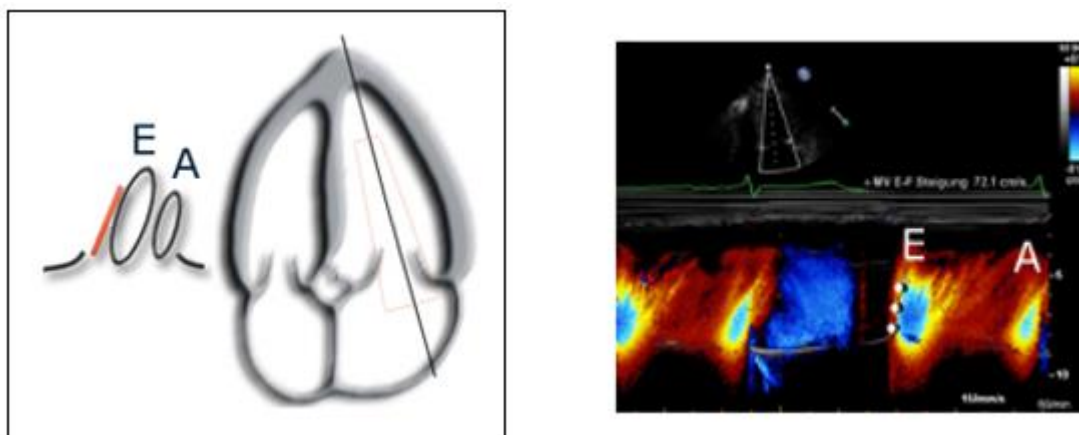


Figura 28. Velocidad normal de propagación de la onda E del modo M color²²⁷.

Aunque no hay un método unificado de valoración, se puede medir la pendiente del primer aliasing durante una distancia de 4 cm, considerándose una pendiente *anormal* si es menor de 45 cm/s.

❖ Velocidades del anillo mitral con Doppler tisular

Aplicando el mismo principio físico empleado para analizar el flujo sanguíneo, el Doppler puede adaptarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio²³⁶. Es un método que se encuentra poco influenciado por la precarga y que expresa realmente los fenómenos miocárdicos que ocurren en la diástole, durante la cual, la cavidad ventricular se alarga y se expande lateralmente; el movimiento longitudinal del anillo mitral refleja el grado de relajación miocárdica global del VI, y la velocidad de desplazamiento del anillo mitral puede medirse con el Doppler tisular. Para ello, se usa el plano apical de cuatro cámaras, colocando el volumen de muestra sobre el anillo mitral septal y lateral.

En sujetos normales, el Doppler tisular permite obtener una velocidad sistólica (Vs') y diastólica durante el llenado temprano (Ve') y la contracción auricular (Va'). El flujo mitral por Doppler tisular es prácticamente una imagen en espejo del flujo transmitral por Doppler pulsado, con la Ve' mayor a la Va' , y una relación $e'/a' > 1$ (Figura 29 y 30). Cuando existe disfunción diastólica la relación e'/a' pasa a ser < 1 , persistiendo este cociente inverso en todos los patrones de disfunción diastólica, lo cual ayuda a *diferenciar el patrón normal del pseudonormal* con una sensibilidad de 88% y especificidad de 67%²²⁸.

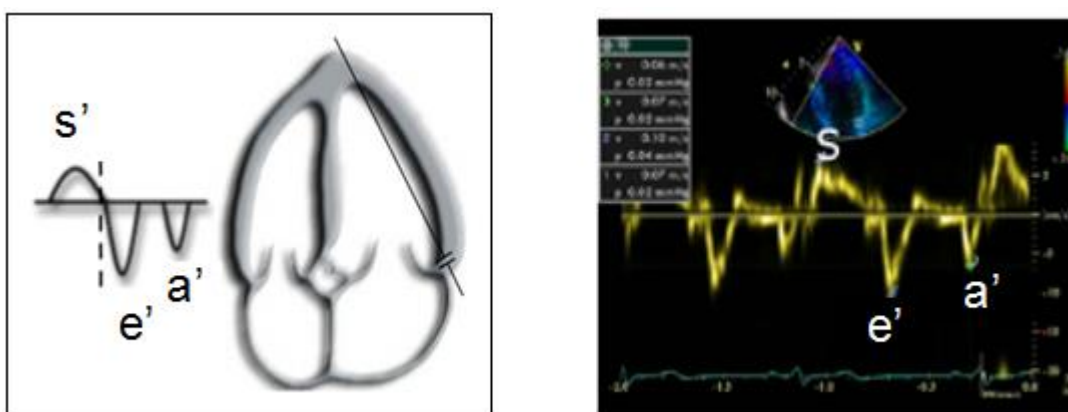


Figura 29. Velocidades del anillo mitral con Doppler tisular en condiciones normales²²⁷.

Existe además, una relación directa entre la relajación ventricular y la Ve' que también parece estar menos influenciada por la presión auricular²³⁷. Este método ha demostrado ser útil para la diferenciación entre miocardiopatía restrictiva y pericarditis constrictiva.

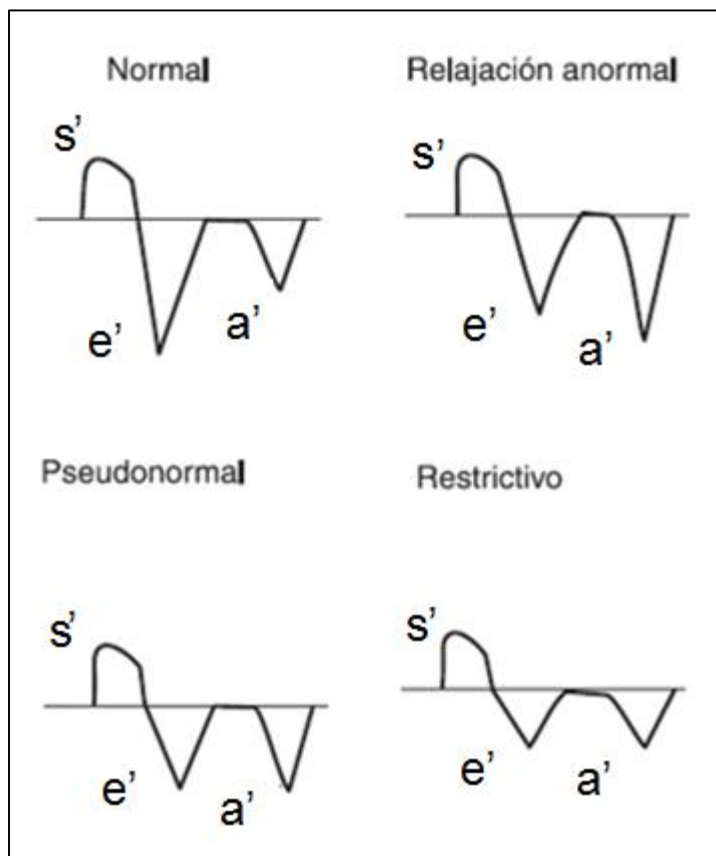


Figura 30. Patrones de velocidades del anillo mitral con Doppler tisular²³².

- **Cociente E/e':**

La razón entre la VE mitral (Doppler pulsado) y la Ve' (Doppler tisular) permite estimar de manera no invasiva las presiones de llenado del VI, mostrando una buena correlación con la presión de enclavamiento capilar pulmonar calculada mediante cateterismo cardiaco²³⁸⁻²³⁹. Es importante la medición lateral junto con la septal ventricular en pacientes con alteraciones segmentarias de la contractilidad (ej. isquemia miocárdica).

Un cociente menor a 8 se asocia a presiones de llenado del VI normales con una alta sensibilidad, mientras que una relación E/e' mayor a 15 es altamente

específica de una presión auricular aumentada y *factor pronóstico independiente de morbimortalidad*. En el grupo intermedio se deben considerar otras variables para el análisis de las presiones de llenado como el volumen de la aurícula izquierda (si ≥ 34 ml/m² se relaciona con una presión aumentada)^{225, 240}.

Este índice mantiene su validez en pacientes con FE baja o normal, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, trasplante cardiaco y taquicardias supraventriculares, si bien no es un índice preciso de las presiones de llenado en sujetos normales ni en pacientes con calcificaciones anulares significativas, enfermedad valvular mitral, o pericarditis constrictiva²²⁵.

- **Influencia de la edad sobre el Doppler tisular:**

Al igual que lo descrito previamente con el Doppler pulsado, con la edad, la Ve' disminuye, mientras que la Va' aumenta, descendiendo el cociente e'/a' e incrementando la razón E/e' ^{228, 241}.

➤ **Clasificación de la función diastólica**

Según lo anteriormente expuesto, los pacientes con disfunción diastólica y función sistólica preservada pueden ser clasificados en diferentes grados de severidad (Figura 31)^{232, 242}:

- *Disfunción diastólica ligera*: con presiones de llenado normales en reposo y caracterizada por el patrón de relajación anormal.
- *Disfunción diastólica moderada*: con elevación de las presiones de llenado ventricular y caracterizada por el patrón pseudonormalizado.
- *Disfunción diastólica severa*: con notable elevación de las presiones de llenado ventricular y caracterizada ecocardiográficamente por el patrón restrictivo.
- *Función diastólica indeterminada*: como en los casos de fibrilación auricular, donde no es posible observar la contribución auricular al llenado del ventrículo y valvulopatía mitral.

	Patrón Normal	Alteración de la relajación	Pseudonormal	Restrictivo
E/A	1-2	<1	1-2	>2
TdE	160-240	>240	160-240	<160
TRIV	70-90	>90	<90	<70
e'/a'	>1	<1	<1	<1
VpE	>45	<45	<45	<45

Flujo mitral				
Doppler tisular				
Flujo venas pulmonares				
VpE M Color				

Relajación VI	Normal	Alterada	Alterada	Alterada
Distensibilidad VI	Normal	Normal o ↓	↓↓	↓↓↓
Presión AI	Normal	Normal	↑↑	↑↑↑

Figura 31. Clasificación de la función diastólica por flujo mitral, Doppler tisular y flujo de venas pulmonares^{225, 227, 228, 232, 243}.

3

PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN

3. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

3.1. OBJETIVOS PLANTEADOS

3.1.1. Objetivo principal

- Describir el patrón geométrico del ventrículo izquierdo y la función miocárdica (sistólica y diastólica) en una cohorte de pacientes con obesidad grave.
- Analizar si la pérdida de peso por cirugía bariátrica induce modificaciones en la estructura y función cardíaca a corto y medio plazo (6 y 12 meses respectivamente).

3.1.2. Objetivos secundarios

- Evaluar los cambios en el perfil de riesgo cardiovascular de nuestra cohorte tras la cirugía bariátrica (modificaciones en las medidas antropométricas, en la presión arterial, en el metabolismo lipídico y glucídico, en el grado de insulinoresistencia, en los niveles de microalbuminuria y de ácido úrico). Analizar el descenso en la prevalencia de las distintas comorbilidades asociadas a la obesidad en la población estudiada.
- Estudiar en nuestra cohorte si existe relación entre el grado de insulinoresistencia (medido mediante el índice HOMA-IR) y alteraciones miocárdicas.
- Evaluar la relación entre inflamación y obesidad y analizar el efecto de la pérdida ponderal sobre los marcadores de inflamación (hPCR, IL6, TNF α y adiponectina).
- Estudiar la relación entre obesidad y marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial (sICAM-1, PAI-1, dímero D y fibrinógeno) y detallar los cambios en el estado protrombótico tras la pérdida ponderal.

3.2. MATERIAL Y MÉTODO

3.2.1. Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio experimental no controlado, longitudinal y prospectivo.

3.2.2. Población de estudio

Se estimó necesaria una muestra de 71 sujetos, aceptando un riesgo α (error de tipo I o falso positivo) menor del 5% ($p < 0,05$) y un riesgo β (error de tipo II o falso negativo) menor del 80% ($\beta < 0,8$), para una incidencia de alteraciones cardiacas en el paciente obeso de $p = 0,7$, y una tasa de pérdida de seguimiento del 10%. Se decidió realizar un análisis por protocolo.

Se incluyeron de forma consecutiva a 77 pacientes referidos para cirugía bariátrica pertenecientes al Área VI de Salud de la Región de Murcia. La selección de candidatos se realizó a través de un comité que incluía a los servicios de endocrinología, cardiología y cirugía general y del aparato digestivo. Hubo una pérdida de datos en 2 pacientes que, a pesar de otorgar el consentimiento, posteriormente rehusaron seguir participando en el estudio. La muestra final del estudio fue, por tanto, de 75 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad de 18 a 65 años.
- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades asociadas susceptibles de mejora tras la pérdida ponderal.
- Fracaso de medidas higiénico-dietéticas y/o del tratamiento médico de la obesidad adecuadamente supervisado.
- Ausencia de trastornos endocrinos que pudieran ser la causa de obesidad.

- Estabilidad psicológica. Ausencia de abuso de drogas o de enfermedades psiquiátricas que la contraindiquen.
- Firma del consentimiento informado y asunción del riesgo quirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron:

- Existencia de ECV conocida.
- Existencia de enfermedad inflamatoria conocida.
- Existencia de enfermedad infecciosa conocida.
- Existencia de enfermedad neoplásica conocida.

El estudio fue aceptado por parte del comité de ética del Hospital Morales Meseguer (Área VI, Región de Murcia).

3.2.3. Recogida de datos

Tras obtener del paciente el consentimiento firmado (previa información verbal y por escrito), se les realizaba un estudio prequirúrgico que abarcaba la toma de medidas antropométricas, presión arterial y la extracción de un análisis de sangre. Además, se hacía un estudio cardiovascular que incluía un electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma transtorácico. Posteriormente, el paciente fue sometido a un bypass gástrico según la técnica descrita por Capella²⁴⁵, continuando seguimiento en consulta (revisión a los 6 y 12 meses del mismo).

Se recogieron datos epidemiológicos, antropométricos, clínicos y analíticos, así como de morfología y función cardiaca previos a la intervención (basal), a los 6 meses y al año de la cirugía bariátrica.

❖ Datos epidemiológicos:

- Edad
- Sexo

❖ Parámetros antropométricos:

- Peso (kg) y talla (m)
- Perímetro de cintura y de cadera (cm)
- Porcentaje de masa grasa (%)

Con las variables anteriores se calculó además los siguientes índices:

- IMC o índice de Quetelet: peso /talla² (kg/m²)
- ICC o índice de cintura/cadera: perímetro de cintura/ perímetro de cadera (cm)

Todos los pacientes fueron pesados tras 12 horas de ayunas, a las 8 de la mañana, previa extracción de analítica. Para medir el peso y la masa grasa se usó un impedanciómetro (modelo TANITA TBF-300 Tokio, Japón). Para la medición de la talla se utilizó un tallímetro rígido estandarizado. El perímetro de cintura se determinó con una cinta métrica flexible, con el sujeto colocado de pie, en espiración, tomando el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el reborde superior de la cresta iliaca. El perímetro de cadera se tomó con el sujeto en posición de pie, con la cinta métrica flexible totalmente horizontal rodeando la máxima protrusión de los glúteos a nivel del trocánter mayor del fémur a cada lado que, en general, coincide con la sínfisis pubiana.

❖ Parámetros clínicos:

- Presión arterial (mmHg): sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Se empleó un tensiómetro digital marca Microlife BP 3BTO-A automático, cuyo método de medición oscilométrico está validado por la Sociedades Británica y Europea de Hipertensión Arterial y con manguito de tamaño adecuado para el diámetro del brazo. Se realizó un promedio entre dos tomas de presión con un intervalo de 15 minutos, previo reposo (sentados en una silla) de 10 minutos.

- Se recogieron los antecedentes de FRCV mediante la anamnesis dirigida y consulta de la historia médica informatizada (herramienta asistencial SELENE, para atención hospitalaria en la Región de Murcia):
 - Tabaquismo activo.
 - HTA, DM2, DLP y/o SAHOS.
 - Antecedente familiar de ECV en menores de 55 años.

❖ Parámetros de laboratorio:

A los sujetos seleccionados se le realizó una analítica basal, a los 6 meses y al año de la cirugía. La extracción de sangre venosa se realizaba entre las 8:00 y 9:00 horas a.m. en vena antecubital del antebrazo tras 12 horas de ayuno, con aplicación de torniquete durante menos de 1 minuto y con una temperatura en la sala de extracciones de 22°C. Además, se recogió una muestra de orina de 24 horas del día anterior tras una explicación detallada por escrito sobre la técnica de recogida.

En la muestra de sangre se incluían los siguientes parámetros:

- Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa:
 - Glucosa (mg/dl), HbA1c (%) e insulina (mU/l)
- Variables relacionadas con el metabolismo lipídico:
 - CT (mg/dl), HDL (mg/dl) y TG (mg/dl)
- Otras variables:
 - Ácido úrico (mg/dl) y MAU (mg/dl/24h), hPCR (mg/l)
- Factores protrombóticos:
 - Fibrinógeno (mg/l), PAI-1 (ng/ml) y dímero D (µg/l)
- Variables relacionadas con el proceso inflamatorio subclínico:
 - Citoquinas proinflamatorias: IL-6 (pg/ml), TNF-α (pg/ml)
 - Citoquinas antiinflamatorias: adiponectina (ng/ml)

A partir de estas variables se calculó:

- Índice HOMA-IR: (insulina en mU/l x glucosa en mmol/l) / 22'5
- LDL (mg/dl) según la fórmula de Friedewald.: $CT - (HDL + TG/5)$

Las concentraciones de glucosa, CT, HDL, TG y ácido úrico se determinaron utilizando métodos enzimáticos (autoanalizador Advia 2500). La MAU se midió mediante un método de turbidimetría rápido y automatizado (DCA 2000). La concentración de insulina se midió mediante quimioluminiscencia (Advia Centaur). Para la determinación de la HbA1c se utilizó un procedimiento de cromatografía en fase líquida de alta resolución automatizada. La hPCR se determinó mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; DRG Diagnostics, Marburg, Germany). La IL-6 y la adiponectina se determinaron mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA; Quantikine. R&D System, Minneapolis, EEUU).

❖ **Parámetros cardiológicos:**

Se realizó un electrocardiograma (ECG) y una ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes antes de la intervención, a 6 y 12 meses de la misma.

✓ ECG de 12 derivaciones:

Para el registro de la actividad eléctrica del corazón. Este fue realizado con el paciente en posición de decúbito supino, relajado y sin hablar, con un ritmo respiratorio normal y con los brazos y piernas inmóviles.

✓ Ecocardiograma transtorácico:

El estudio ecocardiográfico se realizó con un equipo de ultrasonidos Philips IE33 con sonda cardíaca S5. Se buscó un ambiente cómodo y tranquilo para preservar la intimidad del paciente. Los estudios se realizaron en reposo, principalmente en posición de decúbito lateral izquierdo a unos 30-45°, con abducción del miembro superior izquierdo. Se utilizaron transductores de 1-5

MHz. Se realizó un estudio completo en modos M, bidimensional, Doppler pulsado, Doppler continuo y Doppler tisular, desde los planos paraesternal (largo y corto) y apical de cuatro, cinco, dos, y tres cámaras siguiendo las recomendaciones internacionales para la cuantificación de cámaras cardíacas²¹⁵ y valoración de la función sistólica y diastólica^{225,245,246}. Todas las exploraciones fueron realizadas por un solo observador de manera enmascarada, eliminando la variabilidad interobservador.

Los datos ecocardiográficos son el resultado de la media aritmética de las mediciones sobre 3 ciclos cardíacos consecutivos. Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en soporte informático para su posterior revisión. Se utilizó la estación de trabajo digital Xcelera de Philips. Las variables ecocardiográficas analizadas durante el estudio fueron las siguientes:

- Parámetros de estructura:
 - Grosor del septum interventricular (SIV) (mm) y grosor de la pared posterior (PP) (mm)
 - Masa ventricular izquierda (MVI) (g) y MVI ajustada a talla ^{2,7}(g/m^{2,7}) (*)
 - Diámetros telediastólico (DTD) (mm) y telesistólico (DTS) (mm)
 - Volúmenes telediastólico (VTD) (cc) y telesistólico (VTS) (cc)
 - Diámetro de la Aurícula izquierda (AI) (mm)
 - Diámetro de la Raíz de la Aorta (Ao) (mm)

(*) Se calculó la MVI en gramos, según la fórmula de Devereaux et al.^{211, 212}.

$$\text{Masa VI (g)} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{DTDVI} + \text{SIVd} + \text{PPd})^3 - (\text{DTDVI})^3] + 0,6$$

DTDVI: diámetro telediastólico del VI; SIVd: grosor del septum interventricular en diástole;
PPd: grosor de la pared posterior en diástole.

Además, para minimizar la interferencia de la obesidad, se indexó a la potencia 2,7 de la estatura (g/m^{2,7}), que demuestra resultados más fiables en población obesa²¹⁴.

Con los parámetros estructurales anteriores se calculó también el GPR²¹⁶:

$$\text{GPR} = (\text{SIVd} + \text{PPd}) / \text{DTDVI}$$

SIVd: espesor del septum interventricular en diástole; PPd: grosor de la pared posterior en diástole;
DTDVI: diámetro telediastólico del VI.

Patrones Geométricos del VI (Figura 23): en función del GPR y la MVI indexada, se definieron cuatro patrones de geometría del VI.

1. PGN: $\text{GPR} < 0,45$ y $\text{MVI}^{2,7} < 51\text{g/m}^{2,7}$.
2. RC: $\text{GPR} \geq 0,45$ y $\text{MVI}^{2,7} < 51\text{g/m}^{2,7}$.
3. HVC: $\text{GPR} \geq 0,45$ y $\text{MVI}^{2,7} \geq 51\text{g/m}^{2,7}$.
4. HVE: $\text{GPR} < 0,45$ y $\text{MVI}^{2,7} \geq 51\text{g/m}^{2,7}$

- Parámetro de función sistólica:
 - Fracción de eyección (FE) (%)
- Parámetros de función diastólica:
 - Flujo de llenado mitral:
 - Velocidad de la onda E (VE) (cm/s)
 - Velocidad de la onda A (VA) (cm/s)
 - Relación VE/VA (E/A)
 - Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) (milisegundos; ms)
 - Tiempo de deceleración de la onda E (TdE) (ms)
 - Flujo de venas pulmonares:
 - Velocidad onda S (VS) (cm/s)
 - Velocidad onda D (VD) (cm/s)
 - Relación VS/VD (S/D)
 - Velocidad de propagación de la onda E Doppler M color (VpE) (cm/s)

- Doppler tisular en el anillo mitral:
 - o Velocidad onda s (V_s) (cm/s)
 - o Velocidad onda e ($V_{e'}$) (cm/s)
 - o Velocidad onda a ($V_{a'}$) (cm/s)
 - o Relación e/a tisular (e'/a')
 - o Cociente VE/ $V_{e'}$ (E/e')

3.2.4. Análisis estadístico

Se estudió si las variables cuantitativas analizadas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, aunque se decidió asumir el teorema central del límite. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones de medias entre variables cuantitativas se realizaron con la prueba T de Student tanto para muestras independientes como para muestras relacionadas. Para la comparación de medias entre múltiples grupos se realizó la prueba ANOVA de un factor, con post-hoc Bonferroni y HSD de Tukey según la homogeneidad de las varianzas. La comparación entre variables cualitativas fue realizada mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas se realizó con el coeficiente de correlación (r) de Pearson o Spearman, según caso. Todas las comparaciones se realizaron mediante pruebas con contraste bilateral y se consideró valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

El análisis de los datos se llevó a cabo empleando el paquete estadístico SPSS Versión 19.0.

3.2.5. Aspectos éticos

La inclusión de los pacientes en este estudio no comportó un incremento de riesgo para los mismos. Se siguió en todo momento los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la *Organización Médica Mundial recogidos en la Declaración de Helsinki*, adoptada en 1964 y enmendada posteriormente en varias ocasiones, la última por la 64ª Asamblea General de octubre de 2013, Brasil²⁴⁷.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos según la normativa vigente. El proyecto fue valorado favorablemente por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Morales Meseguer.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD). De acuerdo a lo establecido por la legislación mencionada, los pacientes podían ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

4

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del estudio la constituyeron 75 pacientes con obesidad y sin cardiopatía conocida, en seguimiento en consultas externas de endocrinología, en lista de espera para cirugía bariátrica.

La distribución de los mismos según IMC fue (Figura 32):

- 10 pacientes (13,3%) con obesidad grado 2.
- 42 pacientes (56%) con obesidad grado 3.
- 23 pacientes (30,6%) con obesidad grado 4 o extrema.

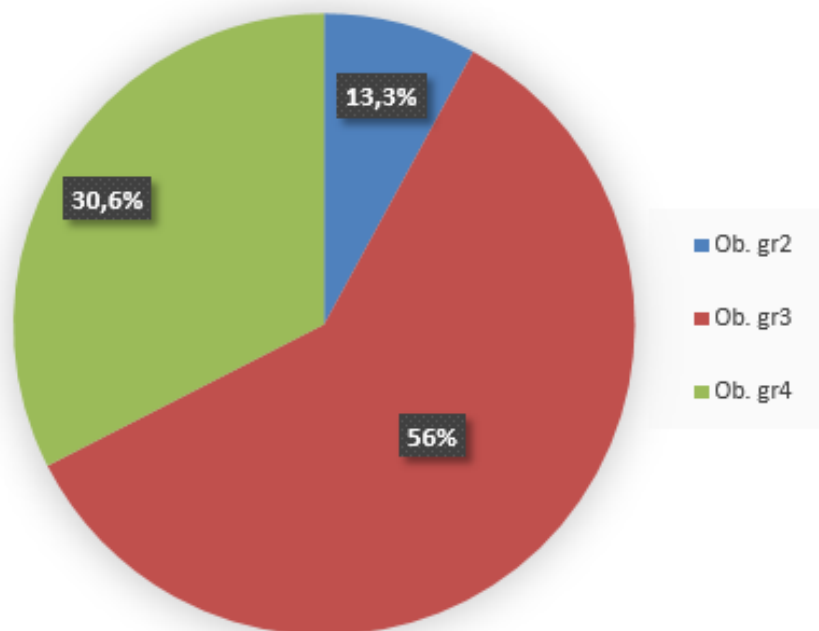


Figura 32. Porcentaje de pacientes según grado de IMC.

4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

4.2.1. Características basales demográficas, antropométricas y PA

De los 75 pacientes con obesidad que completaron el estudio, 50 eran mujeres (66,6%) y 25 varones (33,3%), con una edad media de $39,29 \pm 9,72$ años. A continuación se muestran las características basales demográficas y antropométricas de la población estudiada (Tabla 21).

Tabla 21. Características demográficas y antropométricas basales.

Sexo (hombre/mujer) (%)	33,3 / 66,6
Edad (años)	$39,29 \pm 9,72$
Peso (Kg)	$129,94 \pm 23,88$
IMC (Kg/m²)	$47,86 \pm 7,06$
PC (cm)	$127,33 \pm 15,61$
ICC (cm)	$0,92 \pm 0,07$
Porcentaje grasa (%)	$49,32 \pm 5,01$
PAS (mmHg)	$134,90 \pm 17,12$
PAD (mmHg)	$82,50 \pm 12,42$

❖ Prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular

El 60,3% de la población presentaba una o varias comorbilidades asociadas siendo el tabaquismo la más frecuente, presente en 27 pacientes (36%), seguido de la HTA en 20 casos (26,66%), la DLP en 17 (22,66%), el SAHOS en 14 (18,66%) y la DM2 en 13 pacientes (17,33%). Todas estas entidades habían estado controladas con fármacos 12 meses antes de la cirugía. En el 8% de los casos (6 pacientes) hubo algún antecedente familiar de ECV en menor de 55 años (Figura 33).

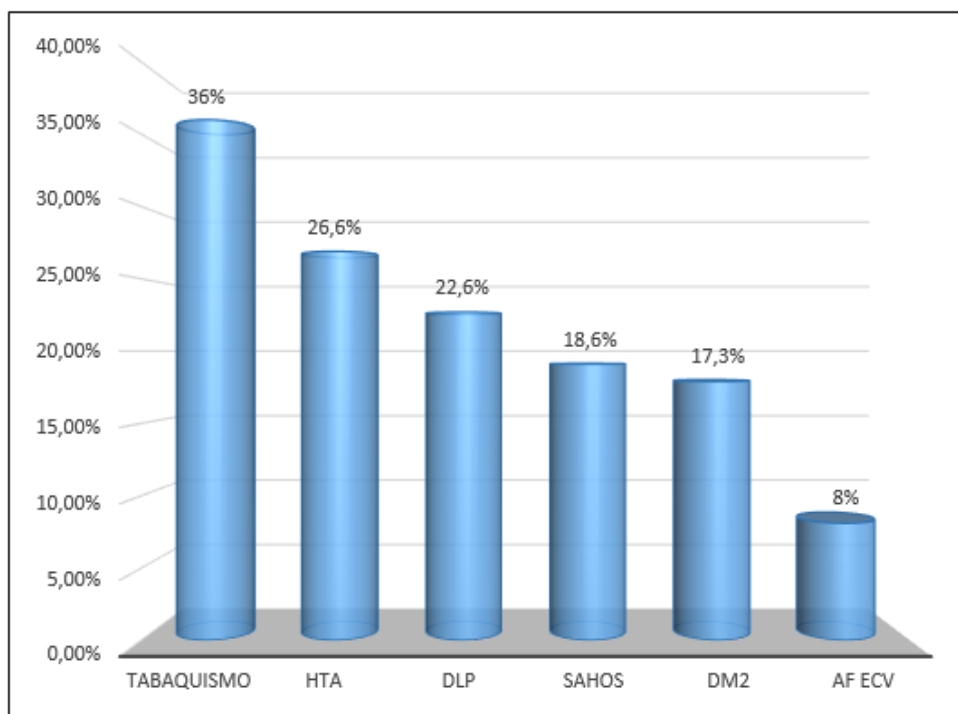


Figura 33. Prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular en nuestra población.

4.2.2. Parámetros de laboratorio basales

Los resultados de las diferentes determinaciones analíticas al inicio del estudio se muestran en la siguiente tabla (Tabla 22).

Tabla 22. Parámetros de laboratorio previos a la cirugía bariátrica (basal).

Glucosa (mg/dl)	116,55 ± 45,10
HbA1c (%)	6,22 ± 1,21
Insulina (mUI/l)	25,12 ± 16,28
HOMA-IR	7,93 ± 7,20
CT (mg/dl)	179,77 ± 33,35
HDL (mg/dl)	51,53 ± 10,64
LDL (mg/dl)	117,20 ± 27,69
TG (mg/dl)	153,81 ± 83,58
Ac. úrico (mg/dl)	6,12 ± 1,68
MAU (mg/dl/24h)	52,07 ± 66,5
hPCR (mg/l)	25,04 ± 22,80
IL-6 (pg/ml)	3,91 ± 2,01
TNF-α (pg/ml)	1,84 ± 1,52
Adiponectina (µg/ml)	5,01 ± 2,71
Fibrinógeno (mg/l)	4,43 ± 1,01
Dímero D (µg/l)	251,60 ± 200,01
sICAM-1 (ng/ml)	316,02 ± 69,74
PAI-1 (ng/ml)	62,25 ± 21,84

4.2.3. Parámetros de morfología y función cardiaca basales

A continuación, se describen los diferentes valores ecocardiográficos tomados antes de la cirugía bariátrica (basales), parámetros estructurales (Tabla 23) y parámetros de función cardiaca (Tabla 24).

Tabla 23. Parámetros ecocardiográficos estructurales basales.

SIV (mm)	10,44 ± 1,86
PP (mm)	10,38 ± 1,77
MVI (g)	166,24 ± 43,47
MVI^{2,7} (g/m^{2,7})	43,33 ± 10,32
DTD (mm)	45,76 ± 5,06
DTS (mm)	30,56 ± 3,48
VTD (cc)	114,39 ± 37,52
VTS (cc)	46,91 ± 15,86
AI (mm)	38,84 ± 3,97
Ao (mm)	30,37 ± 3,48

RESULTADOS

Tabla 24. Parámetros ecocardiográficos funcionales basales.

FE (%)	59,56 ± 5,11
TRIV (ms)	86,33 ± 18,62
VA (cm/s)	65,97 ± 15,09
VE (cm/s)	71,06 ± 17,81
E/A	1,12 ± 0,34
TdE (ms)	165,78 ± 42,57
VS (cm/s)	49,51 ± 13,57
VD (cm/s)	414,25 ± 12,34
S/D	1,22 ± 0,34
VpE (cm/s)	86,24 ± 27,17
Vs' (cm/s)	9,20 ± 7,92
Ve' (cm/s)	10,88 ± 3,45
Va' (cm/s)	10,66 ± 2,50
E'/a'	1,09 ± 0,45
E/e'	7,11 ± 3,04

4.2.4. Patrón geométrico del VI al inicio del estudio

Previamente a la intervención quirúrgica el 37,33% de los sujetos (28 pacientes) presentaba un PGN. El 38,67% (29 casos) un patrón de RC, el 16% (12 pacientes) un patrón de HVC y el 8% (6 casos) un patrón de HVE (Figura 34).

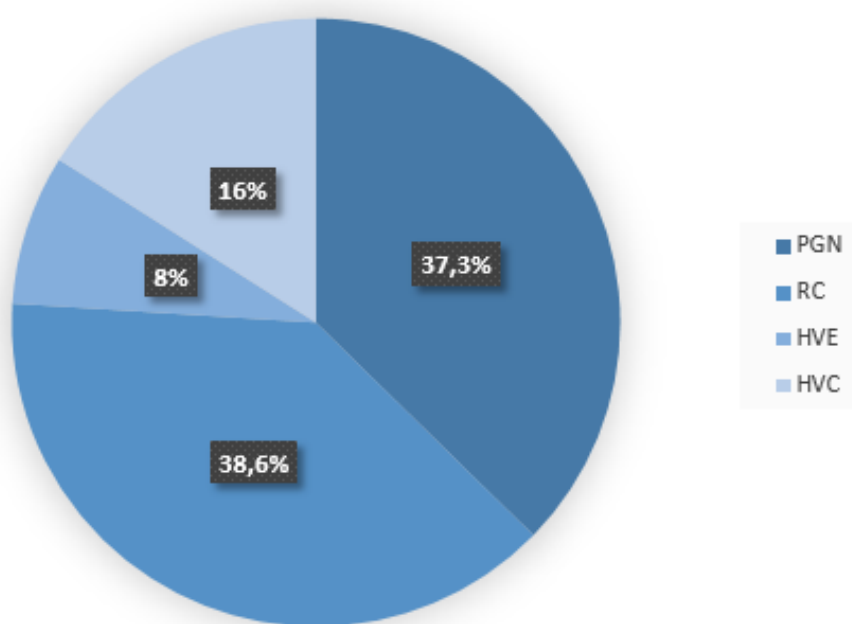


Figura 34. Prevalencia de los distintos patrones geométricos del VI al inicio del estudio.

4.2.4.1. Características basales demográficas, antropométricas y de laboratorio según patrón geométrico del VI

Las diferencias en las características basales (demográficas, antropométricas, presión arterial y parámetros de laboratorio) entre los distintos subgrupos de patrones geométricos del VI se expresan en las tablas a continuación (Tabla 25 y 26).

RESULTADOS

Encontramos diferencias estadísticamente significativas con la edad, el grado de IMC y los niveles de IL-6, dímero D y PAI-1. Los pacientes obesos con HVC tenían mayor edad y mayor IMC que los pacientes con PGN y RC ($p < 0,01$). Los niveles de IL-6 fueron superiores de forma significativa en los pacientes con patrón geométrico de HVE ($p < 0,05$); los niveles de dímero D fueron mayores en el patrón de HVC respecto al PGN y al RC ($p < 0,05$) y los de PAI-1 significativamente mayor en los pacientes con RC frente al PGN ($p < 0,05$).

Tabla 25. Características basales demográficas, antropométricas y presión arterial según patrón geométrico y diferencias entre éstos.

	PGN (n=28)	RC (n=29)	HVC (n=12)	HVE (n=5)	P
Edad (años)	36,61±9,15	39,17±8,65	49,40±9,41	40,00±9,74	<0,01
IMC (Kg/m²)	44,64±4,84	47,11±4,51	54,83±11,63	50,56±4,15	<0,01
ICC (cm)	0,91±0,07	0,92±0,06	0,94±0,08	0,90±0,07	(NS)
PA (cm)	115,12±7,51	126,08±14,78	124,01±14,03	119,01±8,95	(NS)
P. grasa (%)	48,76±3,36	49,87±3,53	47,47±5,67	52,20±10,91	(NS)
PAS (mmHg)	131,17±14,70	135,87±13,36	140,70±35,83	141,6±12,36	(NS)
PAD (mmHg)	79,73±10,21	83,26±13,60	84,50±19,01	79,01±10,44	(NS)

(NS) No significativo

RESULTADOS

Tabla 26. Características basales de laboratorio según patrón geométrico y diferencias entre éstos.

	PGN (n=28)	RC (n=29)	HVC (n=12)	HVE (n=5)	P
Glucosa(mg/dl)	109,13±31,64	126,44±61,58	102,11±20,04	133,36±43,32	(NS)
HbA1c (%)	5,81±0,49	6,41±1,35	5,70±0,49	7,07±1,56	(NS)
Insulina (mUI/l)	20,16±12,02	23,79±16,12	28,21±18,99	26,76±12,65	(NS)
HOMA-IR	5,77±4,33	8,13±8,75	7,70±7,02	8,64±3,71	(NS)
CT (mg/dl)	191,04±35,77	193,29±31,34	207,11±38,50	210,80±10,15	(NS)
HDL (mg/dl)	53,35±8,32	51,04±12,07	47,5±7,19	50,68±9,62	(NS)
LDL (mg/dl)	120,52±29,19	116,62±23,87	125,62±32,35	125,60±15,05	(NS)
TG (mg/dl)	147,31±94,03	151,25±59,74	152,44±49,34	173,80±41,18	(NS)
Ac. úrico (mg/dl)	5,52±1,04	6,56±2,12	6,52±0,94	6,82±2,25	(NS)
MAU (mg/dl/24h)	29,93±37,45	77,50±180	17,42±7,50	21,95±2,75	(NS)
hPCR (mg/l)	21,02±19,46	26,79±22,90	29,26±25,41	25,05±10,25	(NS)
IL-6 (mg/ml)	3,31±2,031	4,19±1,60	4,11±2,07	6,02±1,92	<0,05
TNF-α (mg/ml)	1,73±1,57	1,67±1,29	1,78±1,36	2,77±2,61	(NS)
Adiponectina (µg/ml)	4,72±2,25	4,66±2,63	4,62±1,94	4,84±3,14	(NS)
Fibrinógeno (mg/l)	4,19±0,98	4,40±1,06	4,55±1,19	5,05±1,25	(NS)
Dimero D (µg/l)	212,56±36,89	207,80±3,50	329,28±167,9	266,60±148,9	<0,05
sICAM (ng/ml)	315,55±65,35	331,84±85,56	312,07±49,23	320,82±52,28	(NS)
PAI-1 (ng/ml)	53,80±21,52	73,53±22,43	61,68±13,75	61,22±20,47	<0,05

(NS) No significativo

Como se refleja en la tabla anterior, no observamos diferencias significativas en los niveles medios de glucemia y presión arterial entre los sujetos con distintos patrones geométricos. Al realizar el análisis por subgrupos no encontramos

tampoco diferencias en la prevalencia de HTA ni de DM2 entre los distintos patrones geométricos, es decir, estas comorbilidades se distribuían de una forma similar en todos los grupos. Por el contrario, había una mayor prevalencia, estadísticamente significativa, de SAHOS en el patrón de HVC (Tabla 27).

Tabla 27. Distribución de las diferentes comorbilidades según patrón geométrico del VI.

	PGN (n=28)	RC (n=29)	HVC (n=12)	HVE (n=5)
HTA	4 (14,2%)	10 (34,5%)	5 (41,6%)	1 (16,6%)
DM2	3 (10,7%)	8 (27,6%)	1 (8,3%)	1 (16,6%)
SAHOS	2 (7,2%)	3 (10,3%)	7 (58,3%)*	2 (40%)

*valor de $p < 0,05$

4.2.4.2. Características ecocardiográficas basales según el patrón geométrico del VI

Las diferencias en las características basales ecocardiográficas entre los distintos subgrupos de patrones geométricos se expresan en la tabla que se muestra a continuación (Tabla 28). A nivel estructural, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores del SIV, PP, DTD y DTS entre los distintos patrones por su propia definición. El tamaño de la aurícula izquierda también fue diferente entre los patrones de HVC con el PN y el RC ($p < 0,01$). La MVI (en valores absolutos e indexada) mostró diferencias significativas entre los patrones de HVC con el PGN y con el RC y entre la HVE con el PGN y el RC.

La razón E/A fue significativamente inferior en los pacientes con HVC frente al patrón de HVE ($p < 0,05$). El TdE fue significativamente mayor en el patrón de HVC frente al PGN y al RC. No encontramos diferencias significativas en el resto de parámetros analizados.

RESULTADOS

Tabla 28. Características basales ecocardiográficas según patrón geométrico y diferencias entre éstos.

	PGN (n=28)	RC (n=29)	HVC (n=12)	HVE (n=5)	p
SIV (mm)	8,95±0,91	10,81±1,11	12,50±1,59	11,01±0,70	<0,001
PP (mm)	8,80±1,17	10,89±1,08	12,25±0,9	10,80±1,30	<0,001
MVI (g)	147,34±30,34	156,20±30,94	214,80±48,99	237,40±30,90	<0,001
MVI^{2.7} (g/m^{2.7})	38,02±6,35	40,51±5,74	59,60±8,90	60,58±12,25	<0,001
DTD (mm)	47,60±3,72	41,87±2,81	46,30±5,39	54,01±2,73	<0,001
DTS (mm)	32,45±4,72	28,54±3,62	30,91±4,45	32,60±3,71	<0,05
VTD (cc)	111,78±28,54	106,9139,41	112,06±48,88	137,20±41,43	NS
VTS (cc)	46,76±14,42	43,62±17,43	48,37±9,05	49,40±18,27	NS
AI (mm)	37,89±3,71	38,12±3,80	42,80±3,58	41,01±1,87	<0,01
Ao (mm)	29,79±3,76	30,33±2,83	32,10±3,90	29,80±4,71	NS
FE (%)	58,34±5,45	59,83±5,09	60,60±4,29	63,80±4,71	NS
TRIV (ms)	85,90±13,94	82,70±21,10	99,01±2,44	85,01±25,98	NS
E/A	1,16±0,30	1,12±0,27	0,88±0,37	1,37±0,46	<0,05
TdE (ms)	158,91±23,49	146,66±28,61	203,60±59,41	189±42,33	<0,001
VpE (cm/s)	81,56±27,55	88,47±28,34	94,37±10,83	87,50±31,22	NS
e'/a'	1,18±0,31	1,03±0,27	0,85±0,38	1,20±0,82	NS
E/e'	6,38±2,05	6,73±1,8	8,93±5,65	9,53±3,87	NS

4.3. MODIFICACIÓN EN LOS DISTINTOS PARÁMETROS TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

4.3.1. Parámetros antropométricos y niveles de presión arterial a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica

Tras la intervención, se observó un descenso significativo en el peso, el IMC, el ICC, el porcentaje de masa grasa y los valores de PAS y PAD. Estos cambios fueron significativos en el control realizado a los 6 meses, manteniéndose al año (Tabla 29).

Tabla 29. Parámetros antropométricos y presión arterial basal, 6 y 12 meses.

	BASAL	6 MESES (1)	12 MESES (2)
Peso (Kg)	129,94 ± 23,88	89,71 ± 16,89***	83,26 ± 16,58***
IMC (Kg/m ²)	47,86 ± 7,06	32,91 ± 5,05***	30,65 ± 5,03***
PC (cm)	127,33 ± 15,61	99,58 ± 13,25***	93,44 ± 11,97***
ICC (cm)	0,92 ± 0,071	0,87 ± 0,012***	0,85 ± 0,065***
P. de grasa (%)	49,32 ± 5,01	34,96 ± 7,48***	31,43 ± 8,68***
PAS (mmHg)	134,90 ± 17,12	120,61 ± 16,08***	121,40 ± 14,35***
PAD (mmHg)	82,50 ± 12,42	73,33 ± 9,79***	72,34 ± 9,75***

(1) p basal vs 6 meses; (2) p basal vs 12 meses; *** valor de p <0,001;

Al año de seguimiento la distribución de pacientes según IMC fue la siguiente (Figura 35):

- 10 pacientes (13,33%) con normopeso.
- 25 pacientes (33,33%) con sobrepeso.
- 40 pacientes (53,33 %) con algún grado de obesidad (IMC≥30).

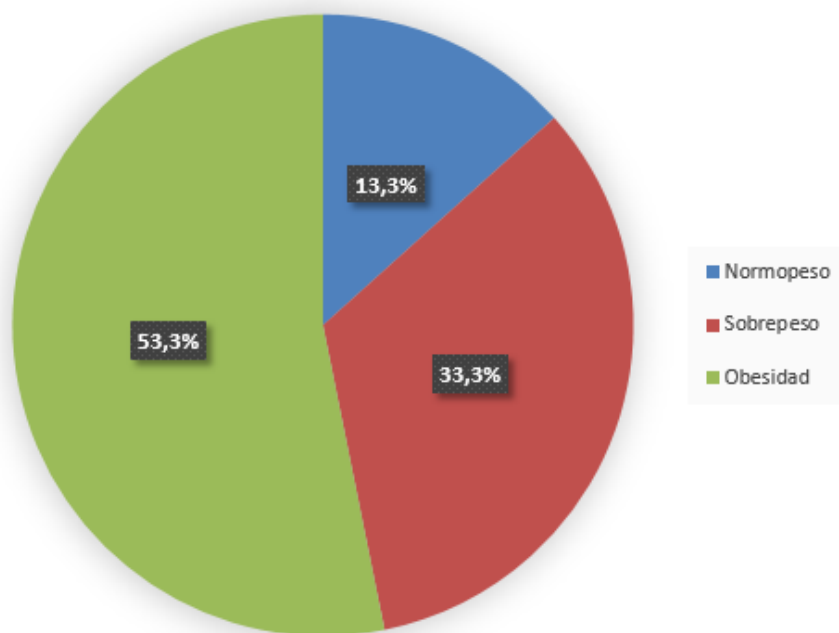


Figura 35. Porcentaje de pacientes según grado de IMC.

❖ Prevalencia de las distintas comorbilidades al año de la intervención

Al año de la intervención *todas las comorbilidades mejoraron de forma significativa* ($p < 0,01$) precisando en todos los casos una reducción en el número de fármacos para su control. La prevalencia de HTA, DLP, SAHOS y DM2 fue del 9,3%, 2,6%, 6,6% y 5,3% respectivamente (Figura 36), consiguiéndose la resolución y cese del tratamiento farmacológico en 13 pacientes hipertensos (65,5%), 15 dislipémicos (88,2%), 9 pacientes con SAHOS (64,2%) y 9 diabéticos (69,2%).

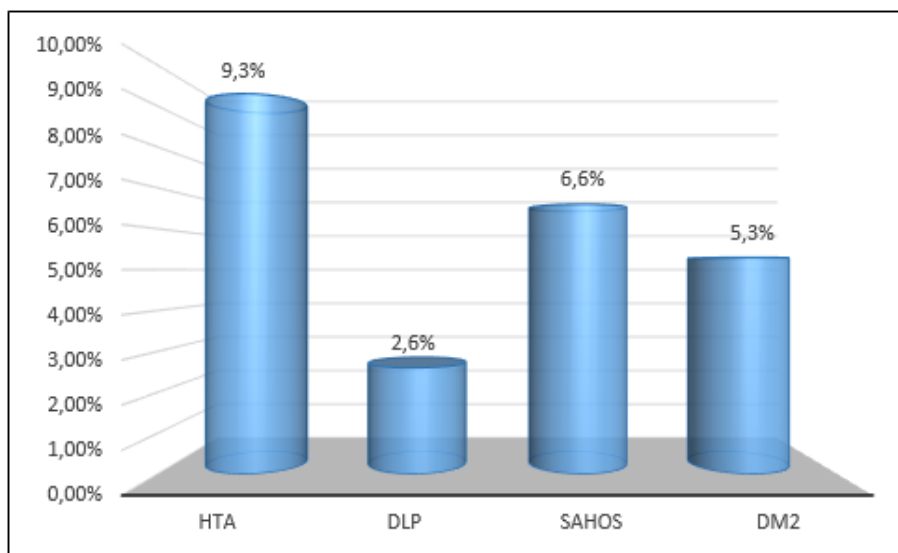


Figura 36. Prevalencia de comorbilidades al año de la cirugía bariátrica.

4.3.2. Parámetros de laboratorio a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica

De manera general, se observó una mejora en los parámetros analíticos de control metabólico, y en el perfil inflamatorio y protrombótico tras la pérdida de peso. A continuación, se reflejan los valores basales y las modificaciones de los diferentes parámetros analíticos a lo largo del seguimiento (Tabla 30).

- Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa: tras la pérdida ponderal se produjo un descenso significativo en la glucemia, la HbA1c, la insulina y el índice HOMA-IR, evidente ya a los 6 meses de la intervención.
- Variables relacionadas con el metabolismo lipídico: se produjo un descenso significativo del CT, LDL y TG a los 6 meses que se mantuvo al año. El HDL, aunque en los primeros 6 meses no se modificó, sí lo hizo de manera significativa a los 12 meses.
- El ácido úrico y la MAU también mostraron un descenso significativo en ambos periodos analizados.

RESULTADOS

- Se observó una mejoría del perfil inflamatorio a lo largo del seguimiento, ya evidente a los 6 meses, con un descenso de hPCR e IL-6 y un ascenso de adiponectina. El TNF- α no mostró cambios significativos.
- De los factores protrombóticos analizados, el fibrinógeno, las sICAM-1 y el PAI-1 disminuyeron de forma significativa. En el caso del dímero D la diferencia obtenida no alcanzó la significación estadística.

Tabla 30. Parámetros de laboratorio basal, 6 y 12 meses.

	BASAL	6 MESES (1)	12 MESES (2)
Glucemia (mg)	116,55 \pm 45,10	87,56 \pm 13,23***	86,01 \pm 14,95***
HbA1c (%)	6,22 \pm 1,21	5,34 \pm 0,51***	5,37 \pm 0,53***
Insulina (mUI/l)	25,12 \pm 16,28	7,98 \pm 4,65 ***	6,19 \pm 3,58***
HOMA-IR	7,93 \pm 7,20	1,73 \pm 1,19***	1,35 \pm 0,94***
CT (mg/dl)	179,77 \pm 33,35	172,50 \pm 31,53***	168,70 \pm 25,92***
HDL (mg/dl)	51,53 \pm 10,64	49,71 \pm 11,24 (NS)	56,47 \pm 11,62**
LDL (mg/dl)	117,20 \pm 27,69	104,45 \pm 24,25***	95,55 \pm 20,89***
TG (mg/dl)	153,81 \pm 83,58	103,60 \pm 42,19***	81,49 \pm 29,75***
Ácido úrico (mg/dl)	6,12 \pm 1,68	5,09 \pm 1,27***	4,41 \pm 1,06***
MAU (mg/dl/24h)	52,07 \pm 66,05	19,48 \pm 27,34*	17,95 \pm 27,04*
hPCR (mg/l)	25,04 \pm 22,80	8,28 \pm 11,38***	4,25 \pm 5,52***
IL-6 (pg/ml)	3,91 \pm 2,01	2,42 \pm 2,31***	1,63 \pm 1,27***
TNF- α (pg/ml)	1,84 \pm 1,52	2,26 \pm 2,04 (NS)	2,06 \pm 2,37 (NS)
Adiponectina (μ g/ml)	5,01 \pm 2,71	7,83 \pm 4,32***	10,76 \pm 5,48***
Fibrinógeno (mg/l)	4,43 \pm 1,01	4,13 \pm 0,77*	3,93 \pm 0,66**
Dímero D (μ g/l)	251,60 \pm 200,01	249,11 \pm 111,68 (NS)	212,77 \pm 37,7 (NS)
sICAM-1 (ng/ml)	316,02 \pm 69,74	268,01 \pm 79,58***	247,68 \pm 82,39***
PAI-1 (ng/ml)	62,25 \pm 21,84	44,2 \pm 18,86***	42,36 \pm 20,79***

(1) p basal vs 6 meses; (2) p basal vs 12 meses;
 *** valor de p <0,001; ** valor de p <0,01; * valor de p <0,05; (NS) No significativo

4.3.3. Modificaciones ecocardiográficas estructurales y patrón geométrico del VI tras la cirugía bariátrica

La pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica produjo un descenso significativo en la MVI, grosores y volúmenes cardiacos de forma precoz (6 meses), persistiendo al año de seguimiento. La reducción en los volúmenes ventriculares se produjo fundamentalmente a expensas de una disminución en el DTS. Asimismo, observamos una reducción significativa en los diámetros de la aurícula izquierda y de la raíz de aorta (Tabla 31).

Tabla 31. Parámetros ecocardiográficos estructurales basal, 6 y 12 meses.

	BASAL	6 MESES (1)	12 MESES (2)
SIV (mm)	10,44 ± 1,86	8,01 ± 1,43***	7,45 ± 1,34***
PP (mm)	10,38 ± 1,77	7,59 ± 1,33***	7,18 ± 1,32***
MVI (g)	166,24 ± 43,47	116,13 ± 33,87***	109,70 ± 34,38***
MVI^{2,7} (g/m^{2,7})	43,33 ± 10,32	30,35 ± 8,72***	29,11 ± 9,56***
DTD (mm)	45,76 ± 5,06	45,35 ± 5,09 (NS)	45,72 ± 4,77 (NS)
DTS (mm)	30,56 ± 3,48	29,41 ± 3,80*	28,72 ± 4,56**
VTD (cc)	114,39 ± 37,52	97,88 ± 24,77***	95,87 ± 24,54***
VTS (cc)	46,91 ± 15,86	37,92 ± 11,32***	36,97 ± 11,33***
AI (mm)	38,84 ± 3,97	36,17 ± 3,38***	35,49 ± 3,87***
Ao (mm)	30,37 ± 3,48	28,22 ± 3,17***	27,49 ± 3,14***

(1) p basal vs 6 meses; (2) p basal vs 12 meses;
 *** valor de p <0,001; ** valor de p <0,01; * valor de p <0,05; (NS) No significativo

En el control ecocardiográfico al año de la cirugía bariátrica, se observó una clara mejora del patrón geométrico, siendo normal en el 92% de los casos (69 pacientes), frente al 37,3% inicial. Hubo un descenso notable de los

pacientes con patrón de RC, presente tan solo en el 2,67% (2 pacientes) y de HVE presente en el 5,33% (4 casos). No hubo ningún caso de HVC (Figura 37).

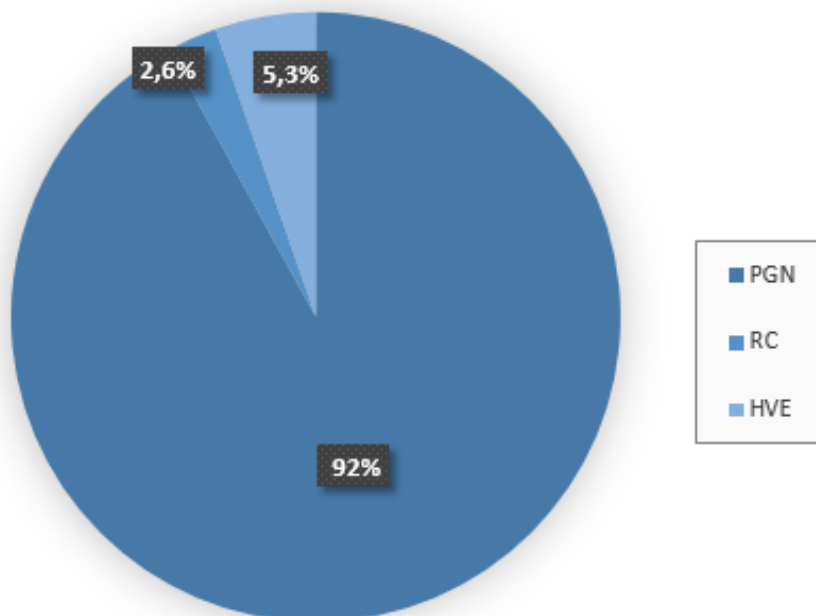


Figura 37. Prevalencia de los distintos patrones geométricos del VI al año de la cirugía bariátrica.

4.3.4. Modificaciones ecocardiográficas de función cardiaca a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica

De igual forma, la pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica produjo una mejora significativa en la mayoría de parámetros de función diastólica, así como un aumento significativo de la FE del VI (Tabla 32).

RESULTADOS

Tabla 32. Parámetros ecocardiográficos funcionales basal, 6 y 12 meses.

	BASAL	6 MESES ⁽¹⁾	12 MESES ⁽²⁾
FE (%)	59,56 ± 5,11	61,64 ± 4,33**	62,05 ± 4,59**
TRIV (ms)	86,33 ± 18,62	90,14 ± 15,20 (NS)	88,66 ± 15,20 (NS)
VE (cm/s)	71,06 ± 17,81	75,79 ± 13,94**	77,50 ± 15,95**
VA (cm/s)	65,97 ± 15,09	59,39 ± 13,79***	59,72 ± 12,81***
E/A	1,12 ± 0,34	1,32 ± 0,30 ***	1,34 ± 0,35***
TdE (ms)	165,78 ± 42,57	156,39 ± 32,25 (NS)	159,40 ± 36,44 (NS)
VS (cm/s)	49,51 ± 13,57	55,07 ± 11,26*	53,09 ± 10,42*
VD (cm/s)	41,25 ± 12,34	44,93 ± 10,94 (NS)	44,70 ± 10,87 (NS)
S/D	1,22 ± 0,34	1,60 ± 2,80 (NS)	1,66 ± 3,60 (NS)
VpE (cm/s)	86,24 ± 27,17	63,68 ± 21,86***	55,84 ± 19,09***
Vs' (cm/s)	9,20 ± 7,92	8,50 ± 2,01 (NS)	8,19 ± 2,01 (NS)
Ve' (cm/s)	10,88 ± 3,45	12,64 ± 3,26***	13,20 ± 3,73***
Va' (cm/s)	10,66 ± 2,50	9,88 ± 2,26*	9,38 ± 2,23***
e'/a'	1,09 ± 0,45	1,42 ± 0,60***	1,38 ± 0,56***
E/e'	7,11 ± 3,04	6,41 ± 2,32*	6,32 ± 2,07*

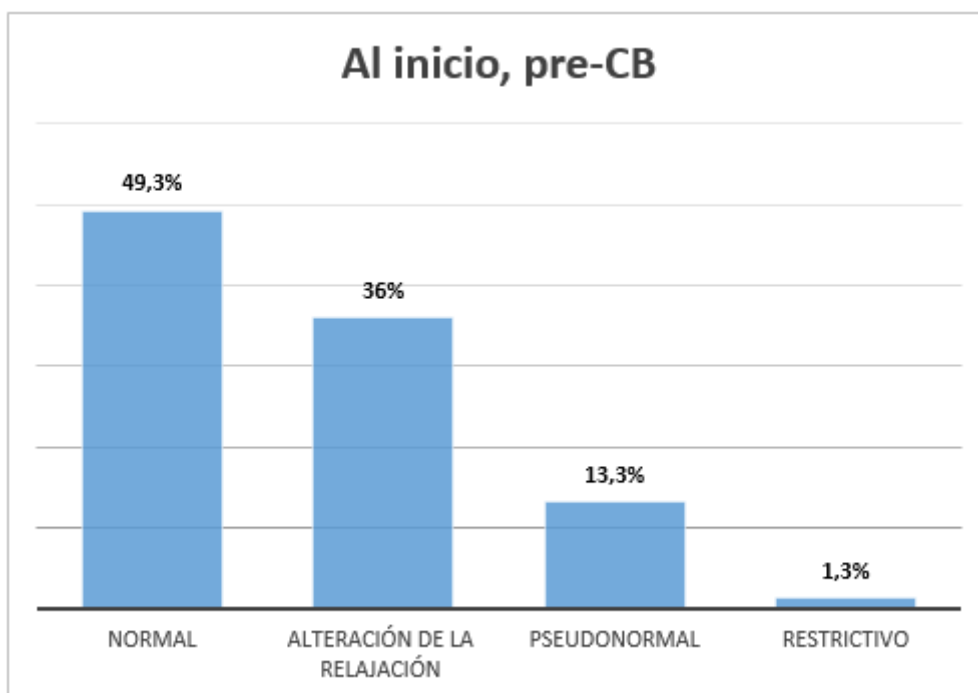
(1) p basal vs 6 meses; (2) p basal vs 12 meses.
 ***valor de p <0,001; ** valor de p <0,01; * valor de p <0,05; (NS) No significativo

4.3.4.1. Relación E/A por Doppler pulsado y e'/a' por Doppler tisular

La relación E/A media fue de 1,12 ± 0,34, produciéndose un aumento significativo de la misma a los 6 y a los 12 meses de la cirugía (p<0,001). Igualmente constatamos un aumento significativo de la relación e'/a' a lo largo del estudio (1,09 ± 0,45 inicial vs 1,38 ± 0,56 al año; p<0,001).

En 47 pacientes (62,6%) el patrón de llenado mitral fue normal o pseudonormal (E/A 1-2). En 10 de estos casos (13,3%) la relación e'/a' por Doppler tisular en el anillo mitral lateral fue menor de 1, y por tanto compatible con un patrón pseudonormal. En 27 pacientes (36%) la curva de Doppler espectral del llenado mitral reflejó un patrón en tipo alteración de la relajación (E/A < 1) y un paciente (1,3%) un patrón restrictivo (E/A > 2).

Al año de la intervención, 62 pacientes (82,6%) exhibían un cociente E/A entre 1-2; entre ellos, únicamente 3 casos (4%) correspondían al patrón de llenado pseudonormalizado. En 11 pacientes (16%) la relación E/A permaneció menor de 1 (alteración de la relajación). Aunque en estos casos no cambió por completo el patrón, pudimos observar una mejora no significativa de dicha relación (E/A basal $0,64 \pm 0,13$ vs $0,79 \pm 0,08$ al año; $p < 0,05$). Nueve de estos 11 pacientes tenían una edad superior a 50 años ($53,45 \pm 6,5$ años). Permaneció sin cambios el paciente con patrón restrictivo (Figura 38).



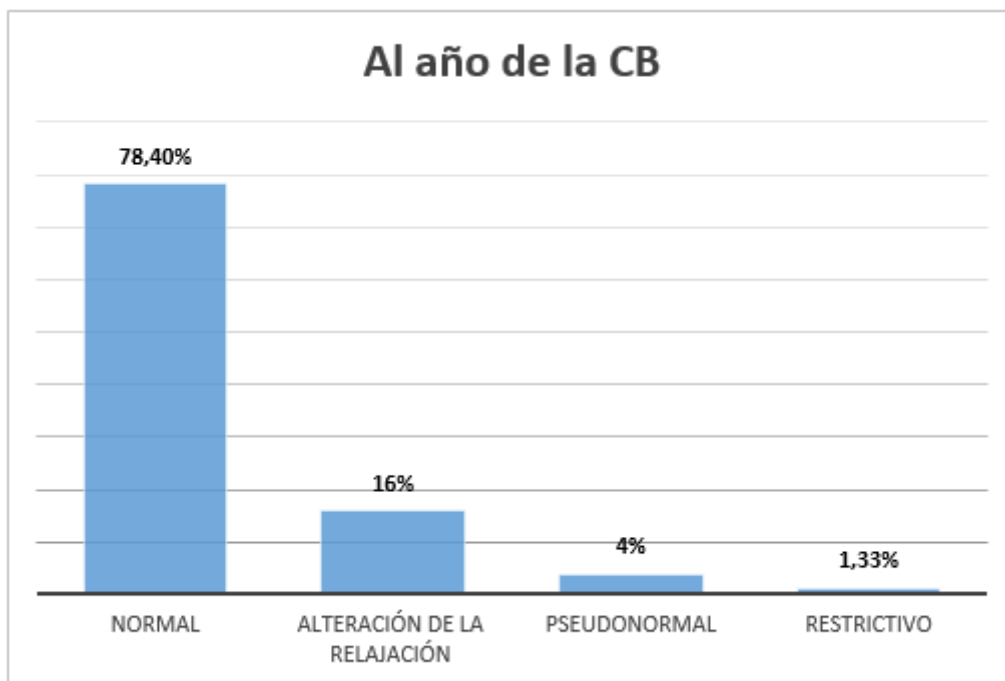


Figura 38. Tipos de patrón de relajación según cociente E/A y e'/a' al inicio y al año de la cirugía bariátrica.

4.3.4.2. Tiempo de desaceleración de la onda E del flujo de llenado mitral

El TdE medio de nuestra serie fue de $165,78 \pm 42,57$ ms, produciéndose a lo largo del seguimiento un acortamiento no significativo del mismo (TdE al año: $159,40 \pm 36,44$ ms; $p=0,451$).

4.3.4.3. Tiempo de relajación isovolumétrica

El valor medio del TRIV al inicio del estudio fue de $86,33 \pm 18,62$ ms, no mostrando cambios significativos a lo largo del seguimiento, siendo al año de la intervención de $88,66 \pm 15,20$ ms ($p=0,313$).

4.3.4.4. Velocidad de propagación de la onda de llenado temprano del modo M Doppler color

Durante el seguimiento se produjo un descenso significativo en los valores medios de la VpE ($86,24 \pm 27,17$ basal vs $55,84 \pm 19,09$; $p < 0,001$). En 72 pacientes (96%) la VpE fue ≥ 45 cm/s frente a 3 pacientes (4%) con pendiente anormal (VpE < 45 cm/s). Al año de la cirugía bariátrica la VpE fue > 45 cm/s en 51 casos (68%), frente a 24 (32%) con pendiente deprimida.

4.3.4.5. Relación E/e'

El valor medio de la relación E/e' en nuestros pacientes fue de $7,11 \pm 3,04$, produciéndose un descenso significativo a lo largo del seguimiento (E/e' medio al año: $6,32 \pm 2,07$; $p < 0,05$). En 59 casos (78,6%) la relación E/e' fue < 8 , sugestiva de presiones de llenado ventricular normales, frente a un único paciente (1,3%) con relación patológica (E/e' > 15) altamente específica de aumento en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Al año de la cirugía bariátrica no hubo ningún caso con cociente patológico, siendo la relación E/e' < 8 en 66 pacientes (88%). En el grupo de pacientes con relación E/e' elevada pero no en rango patológico (E/e' entre 8-15), se pasó de un 20% inicial (15 pacientes) a un 12% al año (9 casos) (Figura 39).

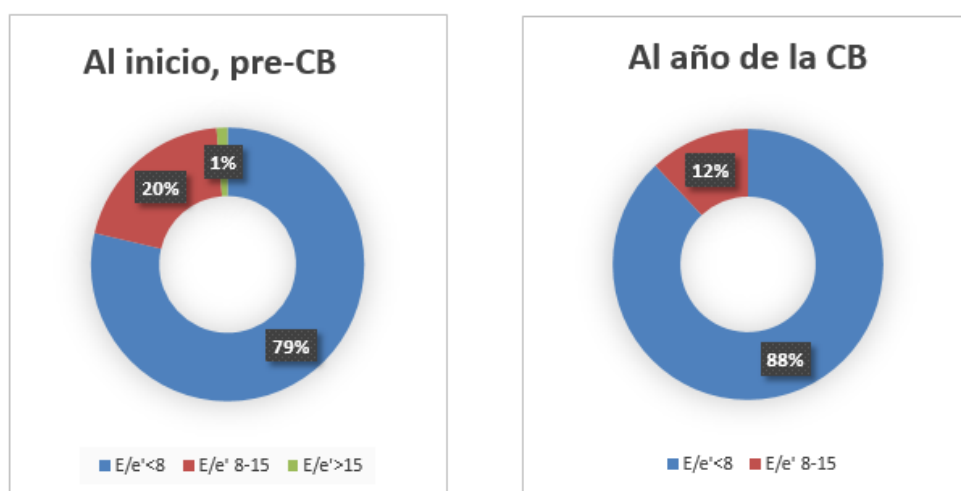


Figura 39. Valoración de las presiones de llenado según TRIV inicial y al año.

4.4. RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS

4.4.1. Variables antropométricas y MVI^{2,7}

Entre las diferentes medidas antropométricas tomadas, hallamos correlación significativa entre la MVI^{2,7} y el IMC tanto al inicio del estudio como al final del mismo (Tabla 33, Figura 40 y 41).

Tabla 33. Correlación entre variables antropométricas y MVI^{2,7}.

	IMC
MVI ^{2,7} basal	r 0,419**
MVI ^{2,7} al año	r 0,432**

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

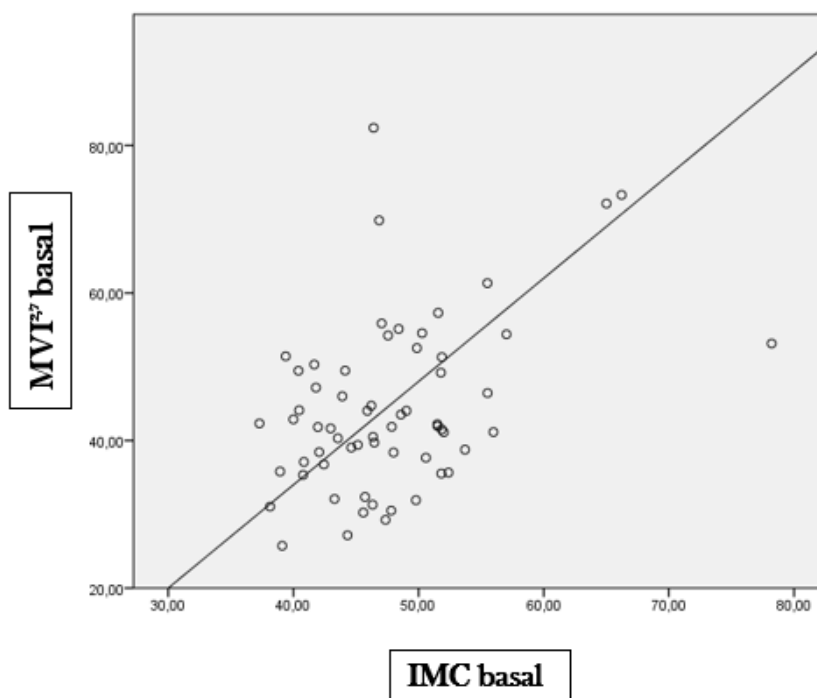


Figura 40. Diagrama de dispersión. Relación IMC-MVI^{2,7} basal.

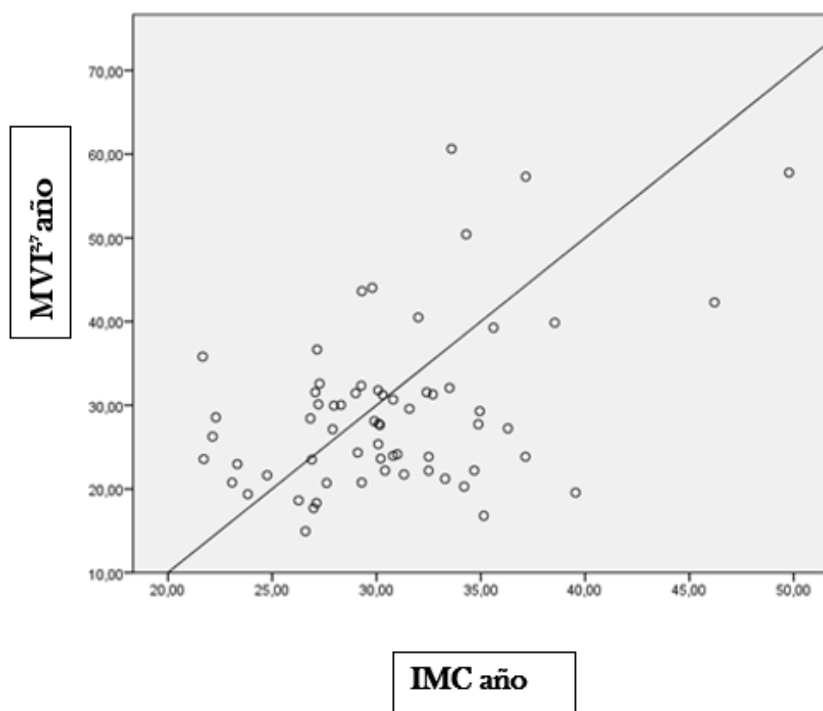


Figura 41. Diagrama de dispersión. Relación IMC-MVP² al año.

4.4.2. Variables antropométricas y parámetros de función cardiaca

No hemos encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa entre variables antropométricas y función sistólica del VI (FE) ni basal ni al año de la intervención. Sí se halló correlación estadísticamente significativa entre el IMC y algunas variables de función diastólica que se muestran a continuación (Tabla 34)

Tabla 34. Correlación entre variables antropométricas y parámetros de función cardiaca basal y al año de la cirugía bariátrica.

	IMC BASAL		IMC AL AÑO
TdE basal	r 0,431**	TdE al año	r 0,332**
E/e' basal	r 0,312*	E/A al año	r - 0,298*
		e'/a' al año	r - 0,405**

*La correlación es significativa al nivel 0,05(bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

4.5. ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS POR SUBGRUPOS DE PACIENTES (HTA, DM2 Y SAHOS)

A continuación, se muestran los resultados de los principales parámetros ecocardiográficos, estructural (MVI^{2,7}) y funcionales (relación E/A y FE), en pacientes obesos normotensos vs hipertensos, obesos diabéticos vs normoglucémicos y obesos con y sin SAHOS.

4.5.1. Análisis por subgrupos: MVI^{2,7}

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la MVI^{2,7} inicial y la pérdida de la misma al año de seguimiento entre obesos hipertensos vs normotensos ni entre los diabéticos vs normoglucémicos. Por el contrario, la MVI^{2,7} basal y al año fue significativamente superior en los obesos con SAHOS frente a los que no padecían dicha enfermedad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la pérdida de MVI^{2,7} (Tabla 35).

Tabla 35. Análisis por subgrupos. MVI^{2,7}.

HTA	NO	SI
MVI^{2,7} basal	43,56 ± 10,87	46,20 ± 12,71(NS)
MVI^{2,7} año	28,09 ± 9,26	31,97 ± 10,6 (NS)
Pérdida MVI^{2,7}	15,11 ± 8,59	15,38 ± 7,84 (NS)
DM2	NO	SI
MVI^{2,7} basal	44,00 ± 11,37	45,49 ± 11,74 (NS)
MVI^{2,7} año	29,03 ± 9,65	29,60 ± 10,4 (NS)
Pérdida MVI^{2,7}	15,00 ± 8,70	15,89 ± 6,84 (NS)
SAHOS	NO	SI
MVI^{2,7} basal	42,53 ± 11,01	52,41 ± 9,96**
MVI^{2,7} año	27,81 ± 8,84	34,60 ± 11,54*
Pérdida MVI^{2,7}	14,59 ± 7,90	17,87 ± 9,85 (NS)

** Valor de p<0,01; * valor de p<0,05; (NS) No significativo

4.5.2. Análisis por subgrupos: función diastólica (E/A)

La relación E/A fue significativamente menor, tanto basal como al año, en pacientes con HTA (frente a los normotensos) y en pacientes con SAHOS (frente a los que no lo padecían). En el caso de los obesos diabéticos no hubo diferencias al inicio, pero sí se observó un cociente significativamente menor al año de seguimiento en estos frente a los normoglucémicos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejora del cociente E/A entre los diferentes subgrupos (Tabla 36).

Tabla 36. Análisis por subgrupos. Relación E/A.

HTA	NO	SI
E/A basal	1,19 ± 0,33	0,90 ± 0,29**
E/A al año	1,42 ± 0,31	1,02 ± 0,23***
Mejora E/A al año	0,22 ± 0,29	0,12 ± 0,30 (NS)
DM2	NO	SI
E/A basal	1,15 ± 0,34	0,96±0,30 (NS)
E/A al año	1,36 ± 0,34	1,11±0,25*
Mejora E/A al año	0,20 ± 0,29	0,14±0,31 (NS)
SAHOS	NO	SI
E/A basal	1,17 ± 0,32	0,86 ± 0,35**
E/A al año	1,36 ± 0,34	1,12 ± 0,28*
Mejora E/A al año	0,18 ± 0,27	0,25 ± 0,37 (NS)

*** valor de $p < 0,001$; ** valor de $p < 0,01$ * valor de $p < 0,05$; (NS) No significativo

4.5.3. Análisis por subgrupos: función sistólica (FE)

No encontramos diferencias significativas en la FE basal ni al año, ni en la mejora de la misma a lo largo del seguimiento entre los distintos subgrupos de pacientes (Tabla 37).

Tabla 37. Análisis por subgrupos. Función sistólica (FE).

HTA	NO	SI
FE basal	59,56 ± 5,45	60,05 ± 4,33 (NS)
FE al año	61,72 ± 4,99	62,27 ± 3,81 (NS)
Mejora FE al año	1,87 ± 5,37	2,22 ± 6,48 (NS)
DM2	NO	SI
FE basal	59,66 ± 5,15	59,83 ± 5,35 (NS)
FE al año	61,92 ± 4,87	61,58 ± 3,91 (NS)
Mejora FE al año	2,01 ± 5,22	1,75 ± 7,55 (NS)
SAHOS	NO	SI
FE basal	59,68 ± 5,21	59,75 ± 5,04 (NS)
FE al año	61,65 ± 4,91	62,77 ± 3,65 (NS)
Mejora FE al año	1,88 ± 5,57	2,66 ± 6,16 (NS)

(NS) No significativo

4.6. RELACION ENTRE PARAMÉTROS METABÓLICOS, ANTROPOMÉTRICOS, ANALÍTICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS

4.6.1. Relación entre niveles de ácido úrico y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos

Observamos una relación positiva al inicio del estudio entre los niveles de ácido úrico con el IMC y la PAD e inversa con los niveles de HDL. Asimismo hubo

correlación significativa con diferentes parámetros de estructura, pero no de función cardiaca. Al año de la intervención hallamos igualmente relación positiva entre el ácido úrico, el IMC y el perímetro abdominal, así como con parámetros inflamatorios (IL-6 y hPCR). Además, se relacionó con parámetros de morfología y de función diastólica (directa con el TRIV e inversa con la velocidad de la onda de llenado temprano por Doppler tisular).

A continuación, se expresan sólo las correlaciones que fueron estadísticamente significativas, basal y al año respectivamente (Tabla 38).

Tabla 38. Correlación entre ácido úrico, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de seguimiento.

Parámetros basales	Ác. úrico basal	Parámetros al año	Ác úrico al año
Peso	r 0,541**	Peso	r 0,586***
IMC	r 0,376**	IMC	r 0,424***
HDL	r - 0,285*	PC	r 0,435*
PAD	r 0,266*	IL-6	r 0,417**
SIV	r 0,333**	hPCR	r 0,382**
PP	r 0,485***	PP	r 0,485***
VTS	r 0,275*	SIV	r 0,446**
MVI	r 0,297*	MVI	r 0,465***
		MVI ^{2,7}	r 0,311*
		DTD	r 0,322*
		VTD	r 0,352**
		VTS	r 0,359**
		AI	r 0,353**
		Ao	r 0,371**
		TRIV	r 0,465**
		Ve'	r - 0,333*

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01, ***0,001 (bilateral)

4.6.2. Relación entre grado de insulinoresistencia (HOMA-IR) y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos

Existe igualmente una relación entre el grado de IR, características antropométricas, parámetros del metabolismo glucídico y lipídico, y parámetros ecocardiográficos de morfología y función diastólica. De forma basal se relacionó además positivamente con los niveles de MAU y PAI-1 y al año lo hizo con los niveles de IL-6 y el dímero D (Tabla 39).

Tabla 39. Correlación entre HOMA-IR, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de seguimiento.

Parámetros basales	HOMA-IR basal	Parámetros al año	HOMA-IR al año
Peso	r 0,405**	Peso	r 0,434***
PC	r 0,764**	IMC	r 0,553***
Glucemia	r 0,658**	PC	r 0,651***
Insulina	r 0,886**	Insulina	r 0,979**
HbA1c	r 0,605**	HbA1c	r 0,319*
TG	r 0,267*	PAD	r 0,270*
MAU	r 0,397*	IL-6	r 0,405**
PAI-1	r 0,337*	Dímero D	r 0,510***
PP	r 0,286*	MVI	r 0,277*
MVI	r 0,279*	MVI ^{2,7}	r 0,328*
VE	r - 0,338*	TdE	r 0,412***
E/A	r - 0,333*	Ve'	r -0,283*
Ve'	r - 0,327*	E/e'	r 0,521**
e'/a'	r - 0,299*		

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01, ***0,001 (bilateral)

4.6.3. Relación entre niveles de microalbuminuria y parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos

Al inicio del estudio sólo encontramos relación estadísticamente significativa entre MAU e índice HOMA-IR y hPCR. Al año, observamos una relación positiva con el índice de cintura cadera y con los niveles de TG y a nivel ecocardiográfico con la MVI indexada, la raíz de aorta y el tiempo de desaceleración de la onda E del flujo de llenado mitral. No hallamos correlación con parámetros inflamatorios ni protrombóticos (Tabla 40).

Tabla 40. Correlación entre MAU, variables antropométricas, de laboratorio y ecocardiográficas al inicio y al año de la cirugía bariátrica.

Parámetros basales	MAU basal	Parámetros al año	MAU al año
HOMA-IR	r 0,397*	ICC	r 0,503***
hPCR	r 0,359*	TG	r 0,35*
		MVI ^{2,7}	r 0,328*
		Ao	r 0,310*
		TdE	r 0,427**

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01, ***0,001 (bilateral)

4.7. RELACIÓN ENTRE PERFIL INFLAMATORIO, PROTROMBÓTICO Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, DE LABORATORIO Y ECOCARDIOGRÁFICOS

Al inicio del estudio, existía correlación directa entre hPCR con IL6 y sICAM-1 e inversa con adiponectina. IL-6 se relacionó a su vez con el IMC y niveles de HbA1c. La adiponectina lo hizo de forma inversa con el peso, ICC y de forma directa con el HDL. Los niveles de TG se relacionaron de forma directa con los niveles de PAI-1. Observamos también una correlación negativa entre TNF α y la relación E/A y su homóloga en Doppler tisular ('e/a') y positiva entre las sICAM-1 y los volúmenes telediastólico y telesistólico. Asimismo, hallamos una correlación negativa entre PAI-1 y la velocidad de la onda de llenado diastólico precoz del Doppler tisular (Tabla 41).

Al año de la intervención, existía correlación entre diferentes parámetros inflamatorios y protrombóticos entre sí y con diferentes variables antropométricas y de laboratorio. También existía correlación entre variables ecocardiográficas y de laboratorio. Así, la hPCR se correlacionó de forma directa con el grosor del SIV, de la PP y con el TRIV. La adiponectina se correlacionó inversamente con el grosor de la PP, tamaño de la raíz de aorta y de la aurícula izquierda. Las sICAM-1 se correlacionaron de manera inversa con la velocidad de la onda de llenado precoz (Ve') del Doppler tisular y el PAI-1 lo hizo de forma positiva con la de llenado tardío (Va'); no hallamos ninguna correlación significativa entre TNF α y parámetros ecocardiográficos al año de la cirugía (Tabla 42 y 43).

RESULTADOS

Tabla 41. Relación entre perfil inflamatorio y protrombótico con los diferentes parámetros analizados al inicio del estudio (basal).

Parámetros basales	IL-6
IMC	r 0,308*
HbA1c	r 0,292*
hPCR	r 0,413**

Parámetros basales	ADIPONECTINA
Peso	r - 0,278*
ICC	r - 0,289*
HDL	r 0,570**
hPCR	r - 0,244*

Parámetros basales	hPCR
IL-6	r 0,413**
Adiponectina	r - 0,244*
sICAM-1	r 0,462**

Parámetros basales	TNF- α
VE	r - 0,259*
E/A	r - 0,254*
Va'	r 0,356**
e'/a'	r - 0,365**

Parámetros basales	sICAM-1
hPCR	r 0,462**
VTD	r - 0,259*
VTS	r - 0,294*

Parámetros basales	PAI-1
TG	r 0,418**
Ve'	r - 0,266*

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01 (bilateral)

RESULTADOS

Tabla 42. Relación entre perfil inflamatorio y los diferentes parámetros analizados al año de la cirugía bariátrica.

Parámetros al año	ADIPONECTINA
hPCR	r - 0,257*
Fibrinógeno	r - 0,295*
PP	r - 0,309*
AO	r - 0,303*
AI	r - 0,255*

Parámetros al año	hPCR
IMC	r 0,307*
Ac. úrico	r 0,382**
IL-6	r 0,683**
Adiponectina	r - 0,257*
Fibrinógeno	r 0,367**
Dímero D	r 0,591**
SIV	r 0,315**
PP	r 0,301*
TRIV	0,239*

Parámetros al año	IL-6
Peso	r 0,306*
IMC	r 0,449**
PC	r 0,4461*
HOMA-IR	r 0,405**
TG	r 0,262*
Ac. úrico	r 0,417**
hPCR	r 0,683**
Dímero D	r 0,718**
Fibrinógeno	r 0,459**

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01, ***0,001 (bilateral)

RESULTADOS

Tabla 43. Relación entre perfil protrombótico y los diferentes parámetros analizados al año de la cirugía bariátrica.

Parámetros al año	FIBRINÓGENO
PC	r 0,575**
TG	r 0,288*
IL-6	r 0,459**
hPCR	r 0,367**
Adiponectina	r - 0,295*
Dímero D	r 0,301*
SICAM-1	r 0,441**

Parámetros al año	DIMERO D
IMC	r 0,382**
Insulina	r 0,524**
HOMA	r 0,510***
IL-6	r 0,718**
hPCR	r 0,591**
sICAM-1	r 0,305*
Fibrinógeno	r 0,441**

Parámetros al año	sICAM-1
PAS	r 0,267*
PAD	r 0,292*
TG	r 0,272*
Dímero D	r 0,305*
Fibrinógeno	r 0,441**
Ve'	r - 0,240*

Parámetros al año	PAI-1
PC	r 0,429*
TG	r - 0,279*
Va'	r 0,250*

La correlación es significativa al nivel *0,05, ** 0,01, ***0,001 (bilateral)

5



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La afectación cardiaca puede ser más o menos severa en función de algunas características como la edad, el sexo y el peso. La población de nuestro estudio estuvo formada por 75 pacientes obesos (66,6% mujeres), de edad media $39,29 \pm 9,72$ años e IMC promedio de $47,86 \pm 7,06$ Kg/m².

- *Edad:* es conocida la influencia del envejecimiento sobre el miocardio, produciéndose un retardo fisiológico en la relajación miocárdica conforme aumenta la edad^{228, 229}. En nuestra serie, pese a que los pacientes fueron relativamente jóvenes (edad media de $39,29 \pm 9,72$ años), encontramos una afectación subclínica mayor de lo esperado. Probablemente esta afectación habría sido mucho más llamativa si la población de estudio hubiera estado cercana a la 5ª o 6ª década de la vida. Aun así, encontramos tras la pérdida ponderal una mejora significativa en la mayoría de los parámetros analizados.
- *Sexo y peso:* a diferencia de otras series europeas y americanas, nuestra población de estudio presenta un perfil algo diferente. Son pacientes más jóvenes, mayoritariamente mujeres (66%), y con una mayor prevalencia de obesidad grado 3 (56%), frente a otros estudios donde la superobesidad (IMC > 50) es más prevalente^{194, 198, 248}. Es por ello que nuestros resultados difieren en algunos aspectos, asemejándose más desde el punto de vista demográfico y antropométrico a estudios españoles como el de Luaces et al.²⁰⁰, que analiza los cambios en el patrón geométrico del VI tras 1 año de la cirugía bariátrica y cuya población (89% mujeres de edad media $40,2 \pm 9,6$ años e IMC promedio $47,4 \pm 5$ Kg/m²) es similar a la nuestra.

5.2. OBESIDAD Y CORAZÓN

5.2.1. Remodelado cardiaco

5.2.1.1. Remodelado de la aurícula izquierda

La HVI, tanto excéntrica como concéntrica, tiene un efecto deletéreo sobre el llenado ventricular y por tanto facilita el desarrollo de disfunción diastólica, conduciendo en última instancia al aumento del tamaño y de la presión de la aurícula izquierda²⁴⁹. El tamaño de la aurícula izquierda tiene importantes implicaciones clínicas, ya que es un factor determinante para el desarrollo de fibrilación auricular, ictus e insuficiencia cardiaca congestiva.

Estudios preliminares han demostrado que la obesidad induce un aumento del tamaño y del volumen de la aurícula izquierda²⁵⁰⁻²⁵² y que es el factor de riesgo independiente más importante de dilatación atrial, incluso por delante de la HTA^{253, 254}. Sin embargo, la evidencia de que la pérdida de peso ofrezca resultados favorables sobre el remodelado auricular es más controvertida, ya que existen estudios tanto a favor^{199, 252, 255} como en contra de dicha aseveración²⁵⁶⁻²⁵⁸. En nuestra serie observamos una reducción significativa del diámetro auricular tras la pérdida ponderal ($38,84 \pm 3,97$ mm al inicio vs $35,49 \pm 3,87$ mm al año de la cirugía bariátrica; $p < 0,001$).

5.2.1.2. Remodelado ventricular izquierdo

El remodelado cardiaco asociado a hipertrofia miocárdica, fibrosis y disfunción ventricular es un factor pronóstico desfavorable en los pacientes obesos. Trabajos previos han analizado la relación existente entre la MVI, las dimensiones de las cámaras cardiacas y el espesor del miocardio con la duración y severidad de la obesidad^{200, 259, 260}.

❖ Masa ventricular izquierda

En nuestro estudio, además de calcular la MVI en valores absolutos, hemos considerado su expresión ajustada por la talla^{2.7} (g/m^{2.7}) ya que en la literatura se establece como la medida más apropiada en el paciente obeso, siendo más sensible que su expresión en valores absolutos o su normalización por la superficie corporal, logrando identificar mejor la HVI relacionada con la obesidad y obteniendo una asociación más consistente con eventos cardiovasculares y cualquier causa de muerte^{214, 215}.

Nuestros resultados apoyan estudios previos^{198, 261} que demuestran que a mayor grado de obesidad mayor MVI. En nuestra serie, existe una asociación positiva entre la MVI^{2.7} y el IMC tanto al inicio del estudio (r 0,419; p<0,01) como al año de la intervención quirúrgica (r 0,432; p<0,01).

Aunque algunos autores sugieren que la asociación entre obesidad y alteración de la geometría ventricular puede explicarse de forma indirecta por su asociación con otros FRCV, en la actualidad existen evidencias contundentes de que la *obesidad en sí misma*, especialmente el aumento de tejido graso visceral, está directamente relacionada con la presencia de cardiopatía estructural^{152, 188, 189, 191, 194}. Estos cambios estructurales son además potencialmente reversibles si se consigue una pérdida significativa de peso. Así, Garza et al.¹⁹⁸, en una serie de pacientes obesos intervenidos de cirugía bariátrica, describen una mejora significativa a largo plazo en el patrón de geometría ventricular tras la pérdida de peso, independiente de la mejora de otras comorbilidades (HTA, DM2 o SAHOS). Nuestros resultados confirman estos hallazgos; en nuestro estudio, la pérdida de peso produjo por sí misma un descenso en la MVI^{2.7}, sin existir diferencias significativas en la pérdida de MVI^{2.7} conseguida al año de la intervención entre pacientes obesos con o sin comorbilidades asociadas (hipertensos vs normotensos, diabéticos vs normoglucémicos, con SAHOS vs sin SAHOS).

❖ Patrón geométrico del ventrículo izquierdo

Estudios previos demuestran una clara asociación entre obesidad y remodelado ventricular^{207, 262, 263}. El patrón más prevalente de alteración de la geometría ventricular en el paciente obeso es un tema controvertido; si bien, tradicionalmente la HVE era el patrón descrito más frecuentemente en pacientes con obesidad^{187, 189, 195}, durante los últimos años varios estudios han identificado la presencia del RC y la HVC en más de la mitad de los obesos con una geometría anormal, lo que representaría mayor prevalencia que la HVE en esta población^{196, 197, 256, 264}. La aparente controversia entre unos y otros estudios podría deberse a la utilización de distintos criterios para clasificar los patrones geométricos del VI²⁶⁰. Nuestros resultados confirman estos últimos datos. En nuestra serie, existía basalmente un PGVI anormal en el 62,7% de los casos, siendo la alteración más frecuente la del RC (38,7%) seguida del patrón de HVC (16%); solo el 8% presentaron un patrón compatible con HVE.

Diferentes estudios han analizado la relación entre el IMC y el tipo de HVI. Así Rubio et al.²⁰⁷ demuestra en su serie como a medida que el IMC aumenta el patrón más prevalente es el de HVE, mientras que Owan et al.²⁵⁶ describe un mayor predominio de RC e HVC en pacientes con obesidad severa. Nuestros resultados apoyan estos últimos, ya que en nuestra cohorte los pacientes con HVC los que presentaron de forma significativa un mayor IMC.

Además, diversos autores^{198, 200, 256, 258}, han demostrado que estas alteraciones en la geometría ventricular podrían ser reversibles tras una pérdida significativa de peso en un porcentaje elevado de los casos, tal y como demuestran nuestros resultados. La marcada pérdida de peso que se produjo tras la cirugía bariátrica en nuestra población de pacientes obesos, se asoció a un descenso significativo a los 6 y 12 meses en la MVI^{2,7}, el grosor del SIV y el de la PP, así como a una disminución de los volúmenes cardiacos y del DTS. Estos cambios, se tradujeron en una normalización del patrón geométrico del VI en un número significativo de pacientes ($p < 0,001$), presentando al año de la intervención un PGVI normal el 92% de los mismos. El patrón de RC permaneció

únicamente en un 2,6% de los casos y el de HVE en un 5,3%, normalizándose todos los casos de HVC. Datos similares, muestra el trabajo de Ippisch et al.²⁵⁸ que analiza el patrón geométrico del VI en 38 adolescentes obesos sometidos a bypass gástrico, tras un seguimiento medio de 10 ± 3 meses, observando tras la pérdida de peso mejoras significativas en el patrón geométrico, alcanzando la normalidad en el 79% de los casos frente a un 36% inicial y disminuyendo la presencia del patrón de HVC (el más frecuente en esta serie) del 28% en el preoperatorio a solo un 3% al final del estudio. En el estudio de Luaces et al.²⁰⁰ con seguimiento también a 1 año, esta proporción pasó a ser normal en el 58,5% de los casos frente a un 29,3% preoperatorio, el patrón de HVE (el más prevalente de esta serie) mejoró de un 34,1% preoperatorio a un 29,3% en el seguimiento, el de HVC de un 19,5% a un 7,3% y el de RC de un 17,1% al 4,9%.

5.2.2. Función miocárdica

5.2.2.1. *Disfunción sistólica*

Aunque los valores medios de la FE en nuestra población de obesos se mantuvieron dentro del rango de la normalidad ($59,56 \pm 5,11\%$), la mejora discreta pero significativa que pudimos observar en la misma 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica ($62,05 \pm 4,59$; $p < 0,01$) sugiere que los pacientes obesos podrían albergar algún grado de disfunción sistólica subclínica que mejoraría tras la pérdida ponderal.

Varios estudios han evaluado la función sistólica en relación al peso tanto en adultos^{145, 266} como en niños²⁶⁷. Así, por ejemplo, en el estudio de Reis et al.²⁵⁹, se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre el grado de adiposidad total y abdominal y la FE, ajustada por potenciales factores de confusión y factores de riesgo. Alpert et al.²⁵¹ objetivaron en su estudio que la pérdida de peso mejoró la función sistólica del VI en pacientes con y sin insuficiencia cardiaca congestiva. Posteriormente, Karason et al.²⁵² mostró un aumento de la FE tras 1 año de seguimiento en pacientes postcirugía bariátrica,

sugiriendo que la pérdida de peso conlleva efectos beneficiosos sobre la función sistólica.

Sin embargo, existe cierta discrepancia en la literatura a este respecto, ya que algunos autores no han encontrado variaciones significativas de la FE en relación al IMC, tanto en niños, como en adolescentes^{258, 268} y adultos^{198, 261}, en los que, si bien si encontraron diferencias a nivel estructural, no las hallaron a nivel de la función sistólica del miocardio. Así, Turkbey et al.²⁰⁴ en su estudio multiétnico que analizó el tamaño y la función del VI mediante RMN en 5098 participantes, no halló relación significativa entre la FE y el IMC, ni entre la FE y otros parámetros de adiposidad como el porcentaje de masa grasa o el ICC. En el trabajo de Luaces et al.²⁰⁰, los parámetros de función sistólica mantuvieron valores comparables a los medidos antes de la cirugía, tanto en términos de FE como de FA.

5.2.2.2. Disfunción diastólica

La presencia de obesidad se ha asociado con el desarrollo de disfunción diastólica, la cual representa hasta un 50% de los ingresos por insuficiencia cardíaca. Actualmente se sabe que los estudios de imagen con Doppler tisular son más sensibles para la detección de cambios ecocardiográficos subclínicos en pacientes con obesidad^{264, 269}. Su medida se ve menos afectada por la atenuación de la pared costal frente a la ecocardiografía estándar siendo, en el paciente obeso, una técnica más exacta y reproducible para investigar cambios en la función cardíaca resultantes de la pérdida peso. Por ello, en nuestro estudio la función diastólica del VI se analizó tanto con el patrón espectral de llenado mitral como con el que ofrece el Doppler tisular en la porción lateral del anillo mitral.

Nuestros resultados, evidencian una asociación significativa entre el grado de obesidad (IMC) y diferentes parámetros de función diastólica, tanto basalmente, IMC y TdE (r 0,431; $p < 0,01$) e IMC y E/e' (r 0,312; $p < 0,05$), como al

año de la intervención, IMC y TdE ($r\ 0,332$; $p<0,01$), IMC y E/A ($r\ -0,298$; $p<0,05$) e IMC y e'/a' ($r\ -0,405$; $p<0,01$).

En consonancia con estudios previos^{248, 252, 255, 258, 270, 271, 272}, observamos una mejora significativa en los parámetros de función diastólica tras la pérdida de peso. A lo largo del seguimiento, se produjo un aumento significativo de la velocidad de la onda de llenado mitral pasivo (VE) y un descenso de la onda de llenado activo (VA), también observamos un aumento de la V_e' del Doppler tisular y un descenso de la V_a' , con una mejora significativa en ambos cocientes (E/A y e'/a'). Así, de un 49,3% de pacientes que exhibieron basalmente cocientes E/A y e'/a' normales (mayor de 1) se pasó a un 78,4% tras el año de seguimiento. Esto se tradujo en un descenso en la prevalencia del patrón de alteración de la relajación (36% precirugía vs 16% al año de la misma) y del patrón pseudonormal (13,3% vs 4% respectivamente). Además, 9 de los 11 pacientes (81,8%) que mantuvieron el patrón de alteración de la relajación tenían más de 50 años, lo cual solo por su edad podría estar justificado. Cuando se definen los valores normales de las velocidades de las ondas de llenado mitral y los intervalos de tiempo del flujo mitral, la edad del sujeto es un factor importante a considerar; conforme aumenta dicha edad, disminuye la VE y el cociente E/A, mientras que el TdE y la VA se incrementan. Estas modificaciones representan un retraso “fisiológico” en la relajación miocárdica.

Si bien en nuestra serie el valor medio del cociente E/e' se mantuvo dentro de parámetros normales ($E/e' < 8$), a lo largo del seguimiento pudimos observar un descenso significativo en dicho cociente, tal y como describen también otros autores como Willens et al.²⁴⁸ e Ippisch et al.²⁵⁸ que han sugerido la posibilidad de un descenso en la presión de llenado del VI tras la reducción de peso. Solo uno de nuestros pacientes mostró niveles patológicos superior a 15, no persistiendo al año de la intervención.

Por otro lado, no observamos cambios significativos en el TdE ni en el TRIV e incluso detectamos un discreto descenso de la velocidad de propagación de la onda E (V_{pE}). Estos datos nos hacen pensar, como otros estudios apuntan, que en la obesidad puede desarrollarse infiltración grasa del miocardio que

genera daño intrínseco miocitario. La presencia de fibrosis²⁷³ haría irreversible estas alteraciones a pesar de la normalización de otros parámetros estructurales tras la pérdida de peso^{200, 256}.

5.3. ALTERACIONES METABÓLICAS DEL PACIENTE OBESO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

5.3.1. Ácido úrico y riesgo cardiovascular

Avances recientes han asociado el aumento del estrés oxidativo con la disminución directa de la función del miocardio²⁷⁴. El ácido úrico es un marcador indirecto de estrés oxidativo. Los radicales libres y los productos derivados del estrés oxidativo están involucrados en la disfunción endotelial y el remodelado ventricular, siendo claves en la progresión de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico tiene valor predictivo de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca, asociándose con una peor situación hemodinámica^{275, 276}. En este sentido, algunos autores han demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardiaca e hiperuricemia, el tratamiento de ésta produce beneficios clínicos que se correlacionan con el grado de reducción del ácido úrico²⁷⁷. En el estudio de Franco et al.²⁷⁸ se evidencia mayor riesgo de muerte a largo plazo para los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda con hiperuricemia. Sin embargo, actualmente no hay consenso sobre si la hiperuricemia ejerce un papel patogénico miocárdico directo o se comporta como un simple marcador de gravedad subrogado.

Nuestros resultados, podrían apoyar la hipótesis de la hiperuricemia como marcador de riesgo cardiovascular. En nuestra serie, los niveles de ácido úrico mejoraron significativamente tras la pérdida de peso ($6,12 \pm 1,68$ mg/dl vs $4,41 \pm 1,06$; $p < 0,001$) y se correlacionaron positivamente, tanto basal como al año de

la intervención, con el IMC y con la MVI. Además, encontramos asociación directa en la valoración precirugía con otros FRCV como son los niveles de PAD e inversa con los niveles de HDL. Al año de la intervención, observamos correlación positiva entre niveles de ácido úrico y algunos parámetros ecocardiográficos (AI, Ao, TRIV, DTD y volúmenes cardíacos) e inversa con la velocidad de la onda de llenado precoz en el Doppler tisular (V_e'). Asimismo, encontramos asociación positiva entre ácido úrico y parámetros inflamatorios (hPCR e IL-6), resultado acorde con la descripción de la hiperuricemia como marcador indirecto de estrés oxidativo.

5.3.2. Índice HOMA-IR y riesgo cardiovascular

El hiperinsulinismo produce alteraciones hemodinámicas que conllevan un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen sistólico y del gasto cardíaco por activación del tono simpático. También contribuye a la disfunción endotelial con el consiguiente aumento del tono vascular e HTA, un aumento de la interacción entre células endoteliales y leucocitos y un estado protrombótico^{63, 64}. Igualmente, la hiperinsulinemia se relaciona con la hipertrofia miocárdica, probablemente debido al efecto directo de la insulina sobre la elevación de la presión arterial por incremento en la reabsorción de sodio o por hiperactividad simpática⁶⁷.

En nuestra serie, los pacientes presentaron tras la pérdida de peso un descenso de la glucemia y de la insulinemia, que se tradujo en una reducción significativa del índice HOMA-IR, desde un valor inicial de 7,93 hasta 1,35 al año de la cirugía bariátrica ($p < 0,001$). Tal fue la mejora en los parámetros del metabolismo glucídico, que hubo una reducción de la toma fármacos antidiabéticos en todos los casos y se logró la resolución total y cese de tratamiento en el 69,2% de los diabéticos. Los pacientes que más IR presentaron en nuestro estudio fueron, como era de esperar, los de mayor peso y PC, es decir los que más obesidad central tenían. Además, el grado de IR precirugía se relacionó de forma positiva con el nivel de HbA1c, TG y MAU.

En cuanto a su relación con el miocardio, hemos encontrado múltiples correlaciones con significación estadística entre el índice HOMA-IR y los distintos parámetros estructurales y funcionales analizados. Así de forma basal hallamos asociación positiva con la MVI e inversa con el cociente E/A y e'/a'; al año de la cirugía también encontramos asociación positiva con la MVI, con el TdE y con la relación E/e'. Datos similares a los nuestros se presentaron en estudios previos, como el de Dahiya et al.²⁷⁹, donde comparan una población de jóvenes normopeso con jóvenes obesos con IR y obesos sin IR, demostrando que la obesidad conlleva alteraciones estructurales y funcionales, más evidentes en el caso de obesos con IR, que de forma significativa presentan un mayor grosor de la PP y del SIV, así como un incremento de la VA mitral y una relación E/e' significativamente mayor. Al igual que en nuestro caso, no encontraron relación entre la función sistólica (FE) y el grado de IR.

La relación existente entre IR, inflamación y alteración del endotelio vascular^{280, 281}, ha sido también expuesta en nuestra serie, en la que evidenciamos una correlación positiva entre HOMA-IR y niveles de PAI-1, IL-6, y dímero D. Creemos que con un tamaño muestral mayor probablemente habríamos obtenido mayor número de correlaciones como, por ejemplo, la relación directa con el TNF- α e inversa con la adiponectina encontrada en otros estudios^{168, 282-284}.

5.3.3. Microalbuminuria y riesgo cardiovascular

La presencia de MAU representa un daño renal incipiente y conlleva mayor morbimortalidad cardiovascular. Por ello es considerado un FRCV, así como un marcador del riesgo de mortalidad cardiovascular y total^{285, 286}. Esta asociación puede explicarse, al menos parcialmente, por su asociación con otros FRCV bien establecidos, como la DLP, la intolerancia a la glucosa y la obesidad central y por su interrelación con la inflamación y la disfunción endotelial²⁸⁷.

En nuestra población de obesos hubo un descenso significativo en los niveles de MAU a lo largo del seguimiento ($52,07 \pm 66,05$ basal vs $17,95 \pm 27,04$

al año, $p < 0,05$). En nuestro caso, al inicio del estudio solo encontramos relación estadísticamente significativa entre MAU e índice HOMA-IR y hPCR, sin obtener ninguna correlación significativa con parámetros antropométricos ni ecocardiográficos. Al año, sí observamos una relación positiva con el ICC y con los niveles de TG. Asimismo, se obtuvo una relación positiva a nivel ecocardiográfico con la MVI^{2,7}, la Ao y el TdE. Sin embargo, no hallamos correlación con otros parámetros inflamatorios ni protrombóticos, tal vez por el limitado tamaño muestral.

5.4. PERFIL INFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO EN EL PACIENTE OBESO

5.4.1. Parámetros inflamatorios

La obesidad se asocia con un estado de *inflamación crónica de bajo grado* que conlleva un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular^{53, 166, 288}. Hoy se sabe que el tejido adiposo no es simplemente un lugar de almacenamiento pasivo de ácidos grasos, sino que es considerado un auténtico órgano endocrino de gran actividad. Sus productos metabólicos, denominados adipocitocinas, desempeñan un papel importante en la homeostasis de la energía, el metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico, el control de la ingesta, la termogénesis, la viabilidad celular, la reproducción, la inmunidad, la función neuroendocrina y la estructura y función del sistema cardiovascular¹⁷⁴. En el sujeto obeso, se produce una disfunción del tejido adiposo con elevación hPCR e hipersecreción de adipocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) y un descenso en la producción de adiponectina (con acción antiinflamatoria)²⁸⁹.

Nuestra investigación confirma los resultados de otros estudios^{290- 294} y demuestra que la pérdida ponderal que se produce tras la cirugía bariátrica, mejora francamente el perfil inflamatorio. En nuestra serie, las cifras de hPCR e IL-6 disminuyeron significativamente a lo largo del seguimiento y los niveles de adiponectina experimentaron un aumento significativo. Estos cambios se

detectaron de forma precoz a los 6 meses de la intervención, manteniéndose al año de la misma.

Asimismo, observamos una relación directa entre los distintos parámetros inflamatorios con parámetros antropométricos y del metabolismo lipídico y glucídico, es decir, los pacientes más obesos tenían un estado mayor de inflamación y mayor alteración metabólica.

A continuación, describiremos el comportamiento de estas citocinas y los hallazgos encontrados en nuestra serie:

- La IL-6, es una citocina proinflamatoria. Un tercio de ella se produce en el tejido adiposo (principalmente en la grasa visceral), no solo por el adipocito sino también por células inmunes, el estroma vascular, el endotelio y los monocitos¹⁷⁰. Sus niveles guardan una estrecha relación con el IMC.
- La hPCR, es una proteína o reactante de fase aguda secretada por el hígado en respuesta a elevadas concentraciones de IL-6 durante el proceso inflamatorio.

En nuestro estudio, los niveles de IL-6 se correlacionaron de forma directa con el IMC y con los niveles de hPCR tanto al inicio como al final del estudio

- La adiponectina, es una adipocitocina con efecto antiinflamatorio, que se sintetiza principalmente en el tejido adiposo. Regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina²⁹⁵. Diferentes estados de IR, como la obesidad y la DM2, o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se han asociado con hipoadinectinemia. Esta se acompaña de disfunción endotelial, promoviendo una mayor adhesión de los monocitos al endotelio vascular y menor biodisponibilidad de óxido nítrico. La correlación negativa entre la obesidad y los niveles de adiponectina circulantes ha sido

bien establecida en estudios previos, mostrando como sus concentraciones aumentan de forma concomitante con la pérdida de peso^{290, 296}.

En nuestro caso, hubo un descenso significativo en los niveles medios de adiponectina tras la pérdida de peso. Además, encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa con los niveles de HDL e inversa con el grosor de la PP, el tamaño de raíz de aorta y de aurícula izquierda, así como con los niveles de hPCR, si bien no hemos podido hallar dicha relación con el TNF- α ni con el índice HOMA-IR descritos en otros trabajos^{295, 297, 298}

- El TNF- α es una citoquina proinflamatoria secretada en el sistema inmunitario, pero también en el tejido adiposo. Diferentes estudios demuestran como los niveles de TNF- α se encuentran incrementados en el obeso, y especialmente en los estados de IR²⁹⁹.

En nuestra serie no hemos logrado demostrar cambios significativos tras la pérdida de peso e incluso paradójicamente una tendencia no significativa a su aumento, similar a lo ocurrido en otros estudios³⁰⁰. El cambio en los niveles de TNF- α tras la cirugía bariátrica es un tema controvertido en la literatura, con algunos estudios que muestran disminución de esta citoquina³⁰¹⁻³⁰² y otros en los que no hay cambio^{292, 303, 304}. Una explicación a estos resultados podría ser que el TNF- α producido en el tejido adiposo no se libera a la circulación, no contribuyendo significativamente a los niveles circulantes. Sin embargo, el tejido adiposo puede contribuir a la concentración circulante de las formas solubles del receptor de TNF- α (TNFR2)³⁰⁵⁻³⁰⁷. Este se encuentra sobreexpresado en pacientes obesos y sujetos con IR y se correlaciona positivamente con el IMC y con el ICC^{308, 309}, desempeñando un posible papel en la inducción de la IR mediante la modulación de las acciones del TNF- α ³⁰⁸. En nuestro estudio, no pudimos medir los niveles de receptores solubles de TNF- α por lo que no hemos podido aclarar esta posibilidad.

A nivel del miocardio observamos una correlación negativa entre TNF α y función diastólica (relación E/A y e/a'). Sin embargo, no hallamos ninguna correlación significativa al año de la cirugía.

5.4.2. Parámetros protrombóticos

La evaluación de la función endotelial puede ser una herramienta útil en la evaluación del riesgo cardiovascular ya que la disfunción del endotelio vascular se considera el estadio más temprano en el proceso aterosclerótico. En la obesidad se han detectado niveles mayores de sICAM1, PAI-1, dímero D y fibrinógeno, resultados acordes a los obtenidos en nuestra serie^{292, 311, 312}.

- Las moléculas de adhesión intracelular-1 (sICAM-1) son marcadores de disfunción endotelial, su aumento conlleva una mayor adherencia leucocitaria al endotelio, paso fisiopatológicamente decisivo en la aterogénesis, emergiendo como predictores independientes de episodios cardiovasculares^{313, 314}. Su papel es crítico en muchos procesos inflamatorios que se relacionan con la PCR, pudiendo tener un valor predictivo similar a ésta en prevención primaria.

En nuestro estudio la pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica conllevó un descenso significativo en los niveles de sICAM-1 coincidiendo con los hallazgos de otros autores³¹⁵⁻³¹⁷. Además, encontramos una correlación positiva significativa entre las concentraciones de hPCR y de sICAM-1 al inicio (r 0,462; $p < 0,01$) pero no al año de la cirugía, correlación que pensamos que posiblemente existiría si se aumentara el tamaño muestral.

- El fibrinógeno, considerado un reactante de fase aguda, con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular^{318, 319}.
- El dímero D a su vez, es un producto específico de la degradación del coágulo de fibrina siendo un buen marcador predictivo negativo para la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar así como un buen indicador de un estado de hipercoagulabilidad. Diferentes estudios lo posicionan también como marcador de riesgo cardiovascular, demostrando como concentraciones mayores del mismo se asocian con mayor riesgo de placa aterosclerótica inestable y de IAM³²⁰⁻³²³.

Al igual que lo descrito por otros autores^{324, 325}, en nuestra serie pudimos observar como la pérdida de peso lograda a los 6 meses y al año de la intervención produjo un descenso en estos parámetros protrombóticos (aunque no significativo en el caso del dímero D), relacionándose de forma directa con el descenso de citocinas proinflamatorias (IL6 y hPCR) y de las moléculas de adhesión celular (sICAM-1).

- PAI-1: el sistema fibrinolítico endógeno está representado por el equilibrio entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores de dichos activadores. EL PAI-1, es el principal inhibidor de la fibrinólisis por lo que su aumento se traduce en una inhibición excesiva de la fibrinólisis que genera coagulación y trombosis, procesos necesarios para la aparición de un evento cardiovascular³²⁶. Niveles elevados de PAI-1 se relacionan por tanto con incremento del riesgo de enfermedad coronaria, al favorecer la trombosis y la formación de redes de fibrina en las lesiones ateroscleróticas en desarrollo³²⁷. Los niveles plasmáticos de PAI-1 tienen una base de regulación genética pero además, e incluso más importante, es su dependencia a una serie de factores de riesgo ateroscleróticos como hipertrigliceridemia, la DM2 y la IR, pudiendo considerarse su aumento como un componente del síndrome metabólico³²⁸.

En nuestro caso, los niveles de PAI-1 también descendieron significativamente tras la pérdida de peso, tanto a los 6 meses como al año de la intervención, encontrando una correlación directa con los niveles de TG a lo largo del estudio, si bien no la hemos hallado con el HOMA-IR como era esperable.

Estos hallazgos corroboran la existencia de un estado de protrombótico e inflamatorio en el paciente obeso potencialmente reversible tras la pérdida de peso. Consideramos que la medición de marcadores de ambos procesos (inflamatorios y protrombóticos) podría producir información aditiva en cuanto a riesgo cardiovascular se refiere en los pacientes obesos.

5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones a tener en cuenta:

1. Tamaño muestral y tiempo de seguimiento limitados: el tamaño de la muestra del estudio fue relativamente limitado, lo que podría conllevar un bajo poder al concluir los efectos clínicos encontrados. El seguimiento se hizo a 6 y 12 meses, un periodo de seguimiento mayor tal vez podría haber mostrado cambios más relevantes. A pesar de esto, la gran mayoría de las diferencias encontradas fueron con elevada significación estadística.
2. No existencia de grupo control: nuestro estudio ha sido realizado solo con pacientes obesos, sin grupo control de sujetos con normopeso u obesos no intervenidos. En nuestro caso, los pacientes han sido sus propios controles, antes y después de la intervención quirúrgica, es lo que se conoce como ensayo no controlado (estudio antes-después o estudio de intervención). Existen en la literatura otros trabajos con grupo control que han demostrado diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la estructura y función cardiaca. Tal es el caso del estudio de Kasper et al.¹⁸⁶ en 409 pacientes no obesos y 43 con obesidad grave que presentaban insuficiencia cardiaca, observándose una prevalencia de miocardiopatía dilatada en los obesos mayor que en los no obesos. Se identificó una causa específica de insuficiencia cardiaca en el 64% de los pacientes no obesos y sólo en un 23% de los individuos obesos, lo cual respalda la existencia de una miocardiopatía de la obesidad. Además, se halló hipertrofia de los miocitos en el 67% de las biopsias de pacientes obesos. Otro estudio más reciente sobre población española de Gómez et al.³²⁹ encuentra una alteración del patrón geométrico del VI en el 65,3% de los obesos, frente al 28,8% en los normopeso. Asimismo, existen otros estudios que eligen como grupo control a otra población de obesos similar a los que no intervienen, como es el caso del trabajo pde Garza et al.¹⁹⁸, en el que detectan una mejora significativa (ajustada por potenciales

factores de confusión) en las medidas ecocardiográficas analizadas en el grupo de obesos intervenidos de cirugía bariátrica frente a un empeoramiento en el grupo control de obesos no operados, concluyendo que la pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica conlleva cambios estructurales cardiacos independientes de la mejora de otras comorbilidades asociadas a la obesidad. Similar a este es el trabajo de Owan et al.²⁵⁶ con un grupo de obesos severos sometidos a cirugía bariátrica (n=423) frente a un grupo control de obesos no intervenidos (n=733), hallando frente al grupo control reducciones significativas en variables antropométricas, clínicas, analíticas y en la MVI. Dado que ya existía evidencia previa en este aspecto y que la intención fundamental de nuestro trabajo ha sido describir los cambios antropométricos, clínicos y ecocardiográficos que se producen en la misma población tras la pérdida ponderal postcirugía bariátrica, decidimos obviar la opción de un grupo control.

3. No se estudió la variabilidad en las medidas ecocardiográficas: no hizo falta el estudio de la variabilidad interobservador porque todos los pacientes fueron estudiados por el mismo facultativo. Todas las valoraciones ecocardiográficas fueron realizadas por un único ecocardiografista altamente cualificado que desconocía el momento del estudio en el que se encontraba el paciente y el resultado de sus pruebas bioquímicas y ecocardiográficas previas (manteniéndose el cegamiento a este nivel durante la totalidad del estudio). Aunque es cierto que no se estudió la variabilidad intraobservador, hay datos al respecto de nuestro laboratorio de ecocardiografía y del ecocardiografista en cuestión en la literatura³³⁰.
4. Inclusión en el estudio únicamente de pacientes de raza caucásica: la extrapolación de nuestros resultados a otros grupos étnicos deba realizarse con precaución, si bien otros estudios con una población multirracial han obtenido similares resultados^{204, 258}.

5. Tiempo de seguimiento: nuestro estudio incluye un seguimiento a corto y medio plazo (6 meses y 1 año), que suele ser el seguimiento más habitual en la mayoría de los estudios^{200, 248, 258}. Nuestros resultados son similares a otros estudios de mayor duración (a 2-3 años)^{198, 257}. No obstante, creemos que estudios con un seguimiento a más largo plazo (una o dos décadas) podría aportar nuevos datos y esclarecer si el efecto a nivel miocárdico permanece y se traduce en descenso real de mortalidad cardiovascular.

5.6. IMPLICACIONES FUTURAS

Este estudio ratifica en gran medida lo que previamente se ha descrito en la literatura y aporta nuevo y útil conocimiento para la comprensión del efecto que tiene la obesidad sobre la estructura y función cardiaca, como causa independiente de una *verdadera miocardiopatía por obesidad*. Nuestro trabajo confirma la utilidad de ecocardiografía para la detección temprana de las alteraciones en la geometría y función miocárdica del paciente obeso así como su regresión tras la pérdida significativa de peso.

La cirugía bariátrica no sólo consigue una pérdida de peso sustancial y duradera, sino que también produce una mejora en el perfil metabólico y en las alteraciones morfofuncionales a nivel del miocardio; si bien, el daño miocárdico intrínseco que genera la infiltración de grasa a nivel del miocito y la evolución a fibrosis puedan conducir a un daño irreversible en algunos casos.

Los hallazgos de nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia de la pérdida de peso sobre el riesgo cardiovascular global. La existencia de una miocardiopatía silente o subclínica del paciente obeso capaz de ser revertida notablemente tras la pérdida ponderal amplía nuestros conocimientos respecto a las repercusiones positivas a nivel cardiovascular de una sustancial reducción de peso en los pacientes con obesidad grave. La asociación entre obesidad, inflamación y disfunción endotelial es tan evidente, que pérdidas de peso significativas podrían lograr reducir mortalidad por ECV y tromboembólica.

Creemos que son necesarios nuevos estudios con un seguimiento a más largo plazo para determinar si estas mejoras a nivel metabólico y en la geometría y función cardíaca persisten y si estos resultados se traducen realmente en una reducción a largo plazo en la morbilidad cardiovascular.

Finalmente, consideramos imprescindible una mayor concienciación poblacional en este aspecto por parte de las autoridades sanitarias, diseñando políticas de salud y de educación en la población para prevenir y reducir la prevalencia de obesidad.

6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En nuestra población de pacientes con obesidad grave, hemos observado la presencia de remodelado ventricular izquierdo en un elevado porcentaje (62,7%), siendo la alteración más frecuente el RC (38,7%), seguido de la HVC (16%) y la HVE (8%). Aproximadamente la mitad de los casos (50,7%) presentó algún grado de disfunción diastólica, sin evidenciar afectación de la función sistólica.
2. La pérdida de peso significativa conseguida tras cirugía bariátrica se asoció con una mejora del patrón geométrico ventricular izquierdo y de la función miocárdica a corto y medio plazo (6 y 12 meses respectivamente). La mejora en la geometría ventricular se debió fundamentalmente a un descenso significativo de la masa miocárdica, los volúmenes ventriculares y el diámetro telesistólico. Hubo además una mejora evidente de la diástole y una optimización de la sístole. Nuestros resultados apoyan la existencia de una miocardiopatía asociada a la obesidad potencialmente reversible tras la pérdida de peso.
3. Tras la pérdida ponderal hubo asimismo una mejora en el perfil de riesgo cardiovascular, produciéndose cambios significativos en la presión arterial y en el perfil metabólico, mejorando de forma significativa los parámetros del metabolismo lipídico, glucídico, el grado de IR y los niveles de MAU y de ácido úrico. Se redujo de forma significativa la prevalencia de las distintas comorbilidades (DM2, HTA, DLP y SAHOS) consiguiendo la disminución y/o cese de tratamiento en un elevado porcentaje de pacientes.
4. Existe una relación entre grado de IR y presencia de alteraciones miocárdicas. Los pacientes obesos con mayores niveles de HOMA-IR presentaron de forma significativa una mayor MVI y peor función diastólica.

5. Nuestros resultados corroboran la relación existente entre obesidad e inflamación. La pérdida de peso significativa tras la cirugía bariátrica conlleva una mejora del perfil inflamatorio, generando un aumento en los niveles de adiponectina (citocina antiinflamatoria) y un descenso significativo en los marcadores proinflamatorios (hPCR e IL6). Estos datos apoyan la existencia de un proceso inflamatorio de bajo grado ligado a la obesidad susceptible de mejora tras la reducción de peso.

6. De igual forma, nuestros resultados apoyan la relación entre obesidad y marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial. Con la pérdida de peso se produce una mejora significativa del perfil protrombótico, disminuyendo los niveles de fibrinógeno, sICAM-1 y PAI-1. Aunque sin alcanzar la significación estadística, también observamos un descenso en los niveles de dímero D.

7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2003; 15(5):196-233.
2. Estadísticas sanitarias mundiales. Una instantánea de la salud. Disponible en: <http://www.who.int>.
3. OCDE. Obesity and the Economics of Prevention Fit not Fat. OCDE 2010. Disponible en: http://www.oecd.org/document/31/0,3746,en_2649_33929_45999775_1_1_1_1,00.html.
4. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). *Med Clin.* 2007;129(11):405-8.
5. Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes.* 2000;24(12):1677-82.
6. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):424-426.
7. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of

- Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obesity Reviews*. 2012;13(4): 388-392.
8. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, et al. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin*. 2005;125(12):460-6.
 9. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55(1):88-93.
 10. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
 11. Estudio Prospectivo Delphi. Libro Blanco de la Obesidad. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (hipertensión, hiperlipidemias y diabetes). Madrid: Roche; 1999.
 12. Colditz GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55 (Suppl2):503S-507S.
 13. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med*. 1999;159(18):2177-83.
 14. Del Río Barquero LM. Análisis comparativo de los distintos métodos de valoración de distribución de la grasa corporal. *Revista Española de Obesidad*. 2011;9(2):62.

15. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age and sex specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105-14.
16. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev.* 2001;2(3):141-7.
17. Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(12):1164-71.
18. Macdonald FC. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet.* 1986;1(8488):1043.
19. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-8.
20. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850-6.
21. Alberti KG1, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic síndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491):1059-62.

22. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: Prospective analyse of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006;29:404-9.
23. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the Evidence Report. NIH Publication No. 98-4083.
24. PA, Banu A, Azad Khan AK. Waist-to height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2003;29(1):1-10.
25. Iribarren C, Darbinian JA, Lo JC, Fireman BH, Go AS. Value of the sagittal abdominal diameter in coronary heart disease risk assessment: cohort study in a large, multiethnic population. *Am J Epidemiol*. 2006;164(12):1150-9.
26. Riserus U, De Faire L, Berglund ML, Hellénus M. Sagittal abdominal diameter as a screening tool in clinical research: cutoffs for cardiometabolic risk. *Journal of Obesity*. 2010;Article ID 757939.
27. Mukuddem-Petersen J, Snijder MB, Van Dam RM, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD, et al. Sagittal abdominal diameter: no advantage compared with other anthropometric measures as a correlate of components of the metabolic syndrome in elderly from the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(5):995-1002.

28. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, de Cassia R , Franceschini S , Geloneze B. Indicadores Antropométricos de Resistencia a la Insulina. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1):14-23.
29. Marques-Lopes I. Diámetro abdominal sagital: un indicador de grasa visceral que se debe tener en cuenta en la práctica clínica. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2012;16(4):121-2.
30. Marrodan MD, Santos MG, Mesa MS, Cabañas MD, González-Montero M, Pacheco JL. Técnicas analíticas en el estudio de la composición corporal. Antropometría frente a sistemas de bioimpedancia bipolar y tetrapolar. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2007;27(1):11-9.
31. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie YG, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *American Journal Clinical Nutrition*. 2005;81(1):74-8.
32. National Research Council. Committee on Diet and Health. Implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy Press;1989.
33. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr*. 1993;13:337-54.
34. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*. 1990;322(21):1483-7.

35. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314(4):193-8.
36. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: The 1998 Update. *Obes Res.* 1990;7(1):111-29.
37. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause-mortality. A prospective study about healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273(14):1093-8.
38. Earth Trends: Agriculture and Food-Nutrition: Calorie supply per capita. 2009;10-31.
39. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2002;25(1):16-22.
40. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ.* 1999;319:147-50.
41. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet.* 1989; 2(8661):491-3.
42. Garaulet M, Portillo M, Pérez F, Cuadrado C, Leis MR, Moreno MJ. Obesidad y ciclos de vida del adulto. *Revista Española Nutrición Comunitaria.* 2008;14(3):150-5.
43. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. *The*

- CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development In young Adults Study. JAMA 1994; 271(22):1747-51.
44. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. Int J Obes 2000; 24(2):226-31.
45. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. N Engl J Med 1995;333(18):1165-70.
46. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Foz M. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. Med Clin. 1998;111(12):441-5.
47. Wilson PF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867-72.
48. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999;341(15):1097-105.
49. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Newtown, Pa: Handbooks in Health Care Co; 1998. p 68-103.
50. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L ; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med. 2003;138(1):24-32.

51. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187-93.
52. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291(10):1238-45.
53. Arteaga A. El sobrepeso y la obesidad como un problema de Salud. *Rev Med. Clin. Condes*. 2012;23(2):145-153.
54. Berrigton de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan J, Flint A, Hannan L, McInnis R, et al. Body Mass Index and mortality among 1,46 million white adults. *NEJM* 2010;363(23):2211-9.
55. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Armasi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidity relates to obesity and overweight. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
56. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5098-103.
57. Harris MI Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-24.
58. Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):481-6.

59. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-9.
60. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985;34(10):1055-8.
61. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(4):465-71.
62. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
63. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Barnett AH, Kumar S. Resistin central obesity and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002;359 (9300):46-7.
64. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*. 2001;7(8):941-6.
65. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipemia. *Diabetes Metab*. 1998;24(5):409-18.
66. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH. Splanchnic insulin metabolism in obesity: Influence of body fat distribution. *J Clin Invest*. 1986;78(6):1648-57.

67. Millán J, Botet JP, Pintó X. Dislipemia aterogénica: una llamada de atención sobre su papel en el riesgo residual. *Clin Invest Arterioscl.* 2010;22(4):162-6.
68. Foro dislipidemia aterogénica. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(2):83-91.
69. Zammit VA, Waterman IJ, Topping D, McKay G. Insulin stimulating of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr.* 2001;131(8):2074-7.
70. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(5):819-25.
71. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.
72. Vasankari T, Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Kujala U, Oja P, et al. Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(2):205-11.
73. Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13(7):425-30.
74. Modan M, Almog S, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension.* 1991;17(4):565-73.

75. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1967;67(1):48-59.
76. Cabrerizo L, Rubio MA, Ballesteros MD, Moreno Lopera C. Complicaciones asociadas a la obesidad (revisión). *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2008;14(3):156-62.
77. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878-84.
78. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2847-53.
79. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescent. *Hypertension* 1989;14(4):367-74.
80. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and sympathetic nervous system. *Am J Hypertension* 1989;2(3 Pt 2):125S-132S.
81. López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. *Anales Sis San Navarra.* 2004;27(2): 211-9.
82. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of acid uric in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(3):288-94.

83. Minguela JI, Hernando A, Gallardo I, Martínez I, García P, Muñoz RI, et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal (Revisión). *Dial Traspl.* 2011;32(2):57-61.
84. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation.* 2005;111(11):1448-54.
85. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998;47(10):1643-9.
86. Obesidad. Un enfoque multidisciplinario. Ed. José Antonio Morales González, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Editorial 2010. ISBN 978-607-482-117-8.
87. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997;277(19): 1539-45.
88. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(3):652-8.
89. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 1):S104-12.
90. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med.* 1979;67(5):811-6.
91. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver

- injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-40.
92. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):970-4.
93. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen N, Vaughan TL. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007; 133(2):403-11.
94. Navarro Go, Ardiles L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. *Rev. méd. Chile*. 2015;143(1):77-84.
95. Lerman LO, Lerman A. El síndrome metabólico y la enfermedad renal temprana: ¿un eslabón más de la cadena?. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):358-60.
96. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1863-70.
97. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
98. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992;116(7):535-9.

-
99. Changulani M, Kalairajah Y, Peel T, Field RE. The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(3):360-3.
 100. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-7.
 101. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbook of Cancer Prevention. Vol. 6. (WHO Press,2002).
 102. Luo J, Horn K, Ockene JK, Simon MS, Stefanick ML, Tong E, et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):919-28.
 103. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP Jr, Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:178-84.
 104. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013; 62(6):933-47.
 105. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134.
 106. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol.* 2007;52(2):331-43.

107. Strom SS, Kamat AM, Gruschkus SK, Gu Y, Wen S, Cheung MR, et al. Influence of obesity on biochemical and clinical failure after external-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2006;107(3):631-9.
108. Souza DL, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas Urol Esp*. 2012;36(9):521-526.
109. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007;96(6):1457-61.
110. Sánchez C, Ibáñez C, Klaasen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Rev Méd Chile*. 2014; 142(2):211-21.
111. Wardle J, Williamson S, Johnson F, Edwards C. Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms. *Int J Obes*. 2006;30(4):634-43.
112. Monereo S, Pavón I, Molina B, Vega B, Alameda C, López de la Torre M. Calidad de vida relacionada con la salud y obesidad. *Endocrinol Nutr*. 2000;47(3):81-8.
113. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1993;39(1):1-16.
114. Calañas-Continente AJ. Alimentación saludable basada en la evidencia. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52:8-24.
115. Consenso FESNAD-SEEDO. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Rev Esp Obes*. 2011;10(Supl 1):1-78.

116. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1218-29.
117. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland, UK; 2010.
118. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):684-9.
119. Castañeda-González L, Camberos-Solís R, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Long-term randomized clinical trials of pharmacological treatment of obesity: systematic review. *Colomb Med*. 2010;41(1):17-25.
120. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. New drug targets for the treatment of obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(1):40-51.
121. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of Primary Care–Relevant Treatments for Obesity in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011; 155(7):434-47.
122. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
123. Amy M, Heck J, Yanovski A, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*. 2000;20(3):270-79.

124. Saxenda, Liraglutida. [Internet]. European Medicines Agency, 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180857.pdf.
125. Mysimba, INN-naltrexone/bupropion. [Internet]. European Medicines Agency, 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003687/WC500185583.pdf.
126. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011; 12(5):e338-47.
127. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009; 32(9):1743-5.
128. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.
129. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):1020-31.
130. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity.* 2011;20(2):330-42.

131. Sugerman HJ, Kellum JM, Ingle KM, Wolfe L, Starkey JV, Birkenhauer R, et al. Gastric bypass for treatment severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(Suppl 2):560S-6S.
132. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traversa E, Marinari GM et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery.* 1996;119(3):261-8.
133. Clegg A, Colquitt J, Sidhu M, Royle P, Walter A. Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(10):1167-77.
134. Karlsson J, Sjostrom L, Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS)-an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRLQ) and eating behaviour after gastric surgery for severe obesity. *Int J Obes* 1998;22(2):113-26.
135. Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN. Área IV: Nutrición. Cap.110-112. (Versión online: [http://manual.seen.es/section?id= 55115068-a178-42ce-a488-4b97ac18103c](http://manual.seen.es/section?id=55115068-a178-42ce-a488-4b97ac18103c)).
136. Noel PH, Puga JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002;325(7367):757-61.
137. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288(22):2793-6.
138. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes.* 2004;4:223-49.

139. Fobi MAL. The Fobi pouch operation for obesity. Booklet. Quebec. 13th Annual Meeting ASBS. 1996.
140. Baltasar A, Bou R, Del Río J, Bengochea M, Escrivá C, Miró J, et al. Cirugía Bariátrica; resultados a largo plazo de la gastroplastia vertical anillada. ¿Una esperanza frustrada? Cir Esp. 1997;62:175-9.
141. Moreno B, Zugasti A. Cirugía bariátrica: situación actual. Rev Med Univ Navarra. 2004;48(2):66-71.
142. Sugerman HJ, Kellum JM, Engle KM, Wolfe L, Starkey JV, Birkenhauer R, et al. Gastric bypass for treating severe obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55S:560-66.
143. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Revista Española de Cardiología 2008;61(3):299-310.
144. López-Jiménez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. Chest. 2004;125(4):1205-12.
145. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:305-13.
146. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of the participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-77.

147. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
148. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
149. Murphy N, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20 year follow-up of more than 15,000 middle-aged men and women (The Renfrew-Paisley Study). *Eur Heart J*. 2006; 27(1): 96-106.
150. Sarna L, Bialous ST, Jun HJ, Wewers ME, Cooley ME, Feskanich D. Smoking Trends in the Nurses' Health Study. *Nurs Res*. 2008;57(6):374-82.
151. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110(18):2952-67.
152. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-9.

153. Alagona P Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care*. 2009;15(Suppl 3):S65-73.
154. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
155. Arocha Rodulfo JI, Ponte Negretti CI, Ablan Candia F. Triglicéridos en ayunas y posprandiales, y su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2009;21(6):290-7.
156. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(11):2265-72.
157. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, et al. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2008;27(1):30-40.
158. Watanabe T, Ashikaga T, Nishizaki M, Yamawake N, Arita M. Association of insulin with QTc dispersion. *Lancet*. 1997;350(9094):1821-2.
159. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51(10):3020-4.

160. Karason K, Sjostrom L, Wallentin I, Peltonen M. Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure. *Eur Heart J*. 2003;24(16):1500-5.
161. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3252-7.
162. Yanes MA, Yanes M, Calderin R, Cruz J. Síndrome de insulinoresistencia, una amenaza para la salud. *Rev Cubana Endocrinol*. 2008;19(3):1-5.
163. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(15):1705-11.
164. Sundell J, Laine H, Luotolahti M, Kalliokoski K, Raitakari O, Nuutila P, et al. Obesity affects myocardial vasoreactivity and coronary flow response to insulin. *Obes Res*. 2002;10(7):617-24.
165. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 Pt 1):302-9.
166. Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006;113(10):1141-7.
167. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FG, Burrell MA. The adipocyte: a model of endocrine and metabolic signaling in energy metabolic regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(6):E827-47.

168. Ramírez MM y Sánchez C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *NutrHosp.* 2012;27(6):1751-57.
169. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?. *Circulation.* 1999;100(1):96-102.
170. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 2001;15(1):43-58.
171. Acosta García E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta bioquím. clín. latinoam.* 2012;46(2):183-94.
172. Bulló M, García-Lorda P, Peinado-Onsurbe J, Hernández M, Del Castillo D, Argilés JM, et al. TNF alpha expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(5):652-8.
173. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000;20:105-27.
174. González-Juanatey JR, Lago F, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(Supl 2):9-16.
175. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury

- through AMPK-and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005;11(10):1096-103.
176. Licata G, Scaglione R, Avellone G, Ganguzza A, Corrao S, Arnone S, et al. Hemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function. *Metabolism.* 1995; 44(11):1417-21.
177. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):562-8.
178. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, López-Jiménez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006;186(2):354-9.
179. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006; 368(9536):666-78.
180. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol.* 2000;10(7):424-31.
181. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(7):752-64.

182. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310-5.
183. Messerli FH, Núñez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death.Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med*. 1987;147(10):1725-8.
184. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):956-9.
185. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet*. 2009;373(9667):941-55.
186. Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinical pathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(9):921-4.
187. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27(5):325-34.
188. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart*. 2003;89(10):1127-9.
189. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: Pathogenesis and pathophysiology. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:436-7.
190. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999;106(6):605-12.

191. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161(7): 996-1002.
192. Chambers J. Left ventricular hypertrophy: an underappreciated coronary risk factor. *BMJ.* 1995;311:273-4.
193. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1970;72:813-22.
194. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy. Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321(4):225-36.
195. Alexander JK, Alpert MA. Hemodynamic alterations with obesity. En: Alpert MA, Alexander JK, editors. *The heart and lung in obesity.* Armonk: Futura;1998.45-56.
196. Woodwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric remodelling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertension.* 2008;21(10):1144-51.
197. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia and body mass. *Hypertension.* 2007;49(1):34-9.
198. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Korenfeld Y, et al. Structural and functional changes in left and right

- ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):550-6.
199. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Seward JB, Collazo-Clavell ML, et al. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(5):587-93.
200. Luaces M, Cachafeiro V, García-Muñoz-Najar A, Medina E, González N, Cancer E, et al. Modificaciones anatomofuncionales del corazón en la obesidad mórbida. Cambios tras la cirugía bariátrica. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(1):14-21.
201. Alexander JK, Alpert MA. Hemodynamic alterations with obesity. En: Alpert MA, Alexander JK, editors. *The heart and lung in obesity.* Armonk: Futura;1998. 1-10.
202. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(17):1733-40.
203. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level-risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(12):673-85.
204. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):266-74.

205. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266(2):231-6.
206. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(6):570-8.
207. Rubio LC, Molina G, Blanquicett ML, Díaz-Martínez LF, López JL, Estupinán K, et al. Relación del Índice de Masa Corporal con los Cambios en la Geometría Y Función Cardíaca en 5.898 Pacientes Evaluados por Ecocardiografía Transtorácica. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2015; 28(1):3-16.
208. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(5):712-8.
209. Casale PN, Devereux RB, Milner M Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Inter Med*. 1986;105(2):173-8.
210. Cooper RS, Simmons BE, Castaver A, Santhanam V, Ghali J, Mar M. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol*. 1990;65(7):441-5
211. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55(4):613-8.

212. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
213. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 1989;5(5):303-511.
214. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1251-60.
215. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography.* 2006;7:79-108.
216. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8.
217. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995. 15;25(4):879-84.
218. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1329.e1-1329.e70.
219. Celentano A, Palmieri V, Arezzi E, Mureddu GF, Sabatella M, Di Minno G, et al. Gender differences in left ventricular chamber and midwall systolic

- function in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens.* 2003;21(7):1415-23.
220. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.
221. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(4):396-406.
222. Gaasch WH, LeWinter MM. Left ventricular diastolic dysfunction heart failure. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; p. 3-140.
223. Poveda J, Soriano T, García MJ, Rodríguez L. Determinación no invasiva de la función diastólica ventricular mediante ecocardiografía Doppler de dos dimensiones (Parte II). *Rev. costarric. cardiol* 2003;5(2):18-25.
224. Courtois M, Ludbrook PA. Intraventricular pressure transients during relaxation and filling. In: Gaasch WH, LeWinter MM, editors. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:150-66.
225. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J of Echocardio.* 2009;10(2):165-93.
226. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: A technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(3):271-91.

227. Mereles D. (2016). Ecocardiografía 5 minutos antes de empezar [Figura]. Recuperado de <http://www.echobasics.de>.
228. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):865-75.
229. Rosa EC, Moysés VA, Rivera I, da Cintra Sesso R, Kohlmann N, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann O Jr. Left ventricular diastolic function in essential hypertensive patients: influence of age and left ventricular geometry. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(5):466-77.
230. Brig. RJ, Pearson AC, Williams GA, Labovitz AJ. Left ventricular systolic and diastolic flow abnormalities determined by Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J. Cardiol.* 1987;59(9):925-31.
231. Hoit BD, Walsh RA. Diastolic function in hypertensive heart disease. In: Gaasch WH, LeWinter M, editors. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure.* Philadelphia: Lea and Febiger, 1994:354-72.
232. Carrillo Esper R, Sánchez García R. Ecocardiografía para el intensivista. Disfunción diastólica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;23(4):249-53.
233. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):420-32.
234. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function:

- spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):365-71.
235. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, Di Segni E, Guetta V, Rath S. Association of left ventricular filling parameters assessed by pulsed wave Doppler and color M-Mode Doppler echocardiography with left ventricular pathology, pulmonary congestion, and left ventricular end diastolic pressure. *Am J Cardiology*. 2004;94(4):488-91.
236. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordan LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18:651-4.
237. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79(7):921-8.
238. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-1533.
239. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.
240. Nagueh SF, Zoghbi WA. Clinical Assessment of LV Diastolic Filling by Doppler Echocardiography. *ACC Current Journal Review*. 2001;10:45-9

241. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005;95(8):1020-3.
242. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.
243. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):290-7.
244. Rodríguez Padial L. Cavidades izquierdas. En: *Ecocardiografía Clínica*. España: Edicomplet SL; 2006. p.121-144.
245. San Román JA, Candell-Rierab J, Arnold R, Sánchez PL, Aguadé-Bruix S, Bermejo J, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología. Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):535-51.
246. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1086-119.

247. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
248. Willens HJ, Chakko SC, Byers P, et al. Effects of Weight Loss After Gastric Bypass on Right and Left Ventricular Function Assessed by Tissue Doppler Imaging. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1521-4.
249. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, and Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1972-82.
250. Ayer JG, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008; 17(1):19-24.
251. Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol*. 1985;55(6):783-6.
252. Karason K, Wallentin I, Larsson B, Sjostrom L. Effects of obesity and weight loss on cardiac function and valvular performance. *Obes Res* 1998;6(6):422-9.
253. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A, et al; MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in

- cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;17;54(21):1982-98.
254. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):651-8.
255. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Talini E, Palagi C, et al. Effects of bariatric surgery on early myocardial alterations in adult severely obese subjects. *Cardiology.* 2008;109(4):241-8.
256. Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J, et al. Favorable Changes in Cardiac Geometry and Function Following Gastric Bypass Surgery: 2-Year Follow-up in the Utah Obesity Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6): 732-9.
257. Hernández V. Impacto de la cirugía bariátrica a medio plazo en la estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(8):719-30.
258. Ippisch H, Inge T, Daniels S, Wang B, Khoury P, Witt S, et al. Reversibility of Cardiac Abnormalities in Morbidly Obese Adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1342-8.
259. Reis J, Allen N, Gibbs B, Gidding S, Lee J, Lewis C, et al. Association of the Degree of Adiposity and Duration of Obesity with Measures of Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(11): 2434-40.

260. Alpert MA, Chan EJ. Morfología ventricular izquierda y función diastólica en la obesidad grave: perspectivas actuales. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):1-3.
261. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1): 116-20.
262. Martínez CA, Ibáñez JO, Kriskovich Jure JO, López Campanher AG, De Bonis GR, Caronia MV, et al. Evaluación de la masa ventricular izquierda por ecocardiografía en jóvenes hipertensos y/u obesos. *Rev Argent Cardiol.* 2001;69:616-22.
263. Pascual M, Tébar FJ, Hernández AM, Pomares F, Vicente T, Soria F, et al. Influencia de la obesidad sobre la morfología del ventrículo izquierdo. *Med Clin.* 1999; 113(19): 721-25.
264. Peterson CR, Waggoner AD, Schectman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1399-404.
265. Iacobellis G, Ribaud MC, Zuppaterreno A, Iannucci CV, Dimario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obesity Res.* 2004;12(10):11616-21.
266. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004;110(19):3081-7.

-
267. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2267-73.
268. Mehta SK, Holliday C, Hayduk L, Wiersma L, Richards N, Younoszai A. Comparison of myocardial function in children with body mass indexes ≥ 25 versus those < 25 kg/m². *Am J of Cardiol*. 2004;93(12):1567-9.
269. Willens HJ, Chakko SC, Lowery MH, Byers P, Labrador E, Gallagher A, et al. Tissue Doppler imaging of the right and left ventricle in severe obesity (body mass index > 35 kg/m²). *Am J Cardiol* 2004;94(8):1087-90.
270. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mulekar M, Panayiotou H, et al. Effect of weight loss on left ventricular diastolic filling in morbid obesity. *Am J Cardiol*. 1995;76(16):1198-201.
271. Kanoupakis E, Michaloudis D, Fraidakis O, Parthenakis F, Vardas P, Melissas J. Left ventricular function and cardiopulmonary performance following surgical treatment of morbid obesity. *Obes Surg* 2001;11(5):552-8.
272. Cunha Lde C, Da Cunha CL, De Souza AM, Chiminacio Neto N, Pereira RS, Suplicy HL. Evolutive echocardiographic study of the structural and functional heart alterations in obese individuals after bariatric surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):615-22.
273. Shah RV, Abbasi SA, Neilan TG, Hulten E, Coelho-Filho O, Hoppin A, et al. Myocardial Tissue Remodeling in Adolescent Obesity. *J Am Heart Assoc*. 2013; 20:2(4): e000279.

274. Ponikowski P, Jankowska EA. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(4):331-7.
275. Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol.* 2013;36(2):110-6.
276. Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pekmezovic T, Markovic O, Memon L, Jelic S, et al. El ácido úrico y la actividad de gammaglutamil transferasa se asocian a los índices de remodelado ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(8):632-42.
277. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Freudenberger R, Colucci WS, et al, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(24):2301-9.
278. Franco J, Formiga F, Chivite D, Cerda P, Corbella X. Papel pronóstico de la hiperuricemia en insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(7):699-700.
279. Dahiya R, Schultz SP, Dahiya A, Fu J, Flatley C, Duncan D, et al. Relation of reduced preclinical left ventricular diastolic function and cardiac remodeling in overweight youth to insulin resistance and inflammation. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1222-8.
280. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24(3):278-301.
281. Andreozzi F, Laratta E, Cardellini M, Marini MA, Lauro R, Hribal ML, et al. Plasma interleukin-6 levels are independently associated with insulin

- secretion in a cohort of Italian-caucasian non diabetic subjects. *Diabetes* 2006; 55(7):2021-4.
282. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino L, De Fronzo R. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(1):88-94.
283. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(6): 561-6.
284. Viso M, Porrello B, Rauseo D, Reverón D, Rivas B, Galdona E, et al. Adiponectina y su relación con obesidad, insulinoresistencia y síndrome metabólico en adultos de la cohorte CDC de Canarias en Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2013;11(2):76-86.
285. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens*. 2004;6 11(Suppl 3):13-7.
286. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G. Urinary albumin excretion as predictor of risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 1996; 9(8): 770-8.
287. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(4):593-8.

288. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1867-72.
289. Hager GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-71.
290. Manco M, Fernández-Real JM, Equitani F, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):483-90.
291. Nicoletti G, Giugliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Giugliano D, et al. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial function in obese women. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(3):RC5-8.
292. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):316-22.
293. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008;21(12):117-33.
294. Garcia de la Torre N, Rubio MA, Bordiú E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernández C, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4276-81.

295. Palomer X, Pérez A, Blanco-vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin*. 2005;124(10):388-95.
296. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S143-51.
297. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
298. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361(9362):1060.
299. Acosta García E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2012;46(2):183-94.
300. Appachi S, Kelly KR, Schauer PR, Kirwan JP, Hazen S, Gupta M, et al. Reduced cardiovascular risk following bariatric surgeries is related to a partial recovery from “adiposopathy”. *Obes Surg*. 2011;21(12):1928-36
301. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2907-10
302. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: Implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004;14(5):589-600.

303. Kopp H, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(6):1042-7.
304. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, Rivero J, Lecube A, Fort JM, et al. Only C-reactive protein, but not TNF- or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(1): 131-9.
305. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4196-200.
306. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol.* 1999; 277(6 Pt 1):E971-5.
307. Hauner H, Bender M, Haastert B, Hube F. Plasma concentrations of soluble TNF- α receptors in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(12):1239-43.
308. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, et al. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor-2 and insulin resistance. *Diabetes.* 1998;47(11):1757-62.
309. Straczkowski M, Kowalska I, Stepień A, Dzienis-Straczkowska S, Szelachowska M, Kinalska I. Increased plasma soluble tumor necrosis factor-2 receptor level in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1824-8

310. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-12.
311. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(11):1357-64.
312. Sossa Melo CL. Estado protrombótico y síndrome metabólico. *Acta Med Colomb*. 2005;30(3):140-3.
313. Mulvihill N, Foley B, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002;23(20):1569-74.
314. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351(9096):88-92.
315. Ito H, Oshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasagu K, Kaji Y, et al. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(5-6):399-404.
316. Nijhuis J, Van Dielen FM, Fouraschen SM, Van der Broek MA, Rensen SS, Buurman WA, et al. Endothelial activation markers and their key regulators after restrictive bariatric surgery. *Obesity*. 2007;15(6):1395-9.
317. Hanusch-Enserer U, Zorn G, Wojta J, Prager R, Koenig W, Schillinger M, et al. Non-conventional markers of atherosclerosis before and after gastric banding surgery. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1516-24.

318. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost.* 2003;89(4):601-9.
319. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM.* 2003; 96(10): 711-29.
320. Gómez Gerique JA. Inflamación, hemostasia y enfermedad coronaria. La proteína C reactiva y el dímero D como marcadores del proceso de la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* 2002;14(5):242-57.
321. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty RM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):493-8.
322. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation.* 1999;99:2517-22.
323. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and metaanalysis. *Circulation.* 2001;103(19):2323-7.
324. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G: Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res.* 1995; 3(1):43-8.
325. Primrose JN, Davies JA, Prentice CR, Hughes R, Johnston D: Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost.* 1992;68(4):396-9.
326. Ciszek A, Bermúdez V, Leal E, Bermúdez F, Cano R, Finnol F, et al. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con

- la aterosclerosis coronaria. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2007;2(5):151-6.
327. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1879-83.
328. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome *Int J Obes*. 2006;30:1308-14.
329. Gómez S, Luaces M, Cachofeiro V, García Muñoz A, Antequera A, Villar R, et al. Patrón geométrico del ventrículo izquierdo en la obesidad mórbida. Comparación con individuos normopeso. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(Supl 1):594.
330. Pérez-Paredes M, González M, Ruiz Ros JA, Giménez DM, Carnero A, Carrillo A, et al. Evaluación de las velocidades de pared de la aurícula izquierda mediante Doppler pulsado tisular. Una nueva aproximación al estudio de la función auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(11):1059-65.